Ruokavalio- ja ravintolisäinterventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Viivi Kinnunen
Ravitsemustiede
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
28.3.2024

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Ravitsemustieteen koulutusohjelma
Kinnunen, Viivi: Ruokavalio- ja ravintolisäinterventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä
Kandidaatintutkielma, 36 sivua
Tutkielman ohjaaja: FT, dosentti Anu Ruusunen
Maaliskuu 2024

Asiasanat: kaksisuuntainen mielialahäiriö, ruokavalio, ravintolisä

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on useimmiten krooninen mielenterveyden häiriö, jota esiintyy vajaalla prosentilla suomalaisista. Siihen kuuluvat vaihtelevat sairausjaksot, jotka voivat olla maniajaksoja, depressiojaksoja tai sekamuotoisia jaksoja. Sairausjaksojen välissä voi olla oireeton tai lähes oireeton remissiovaihe, tai jaksot voivat vaihtua ilman välivaihetta, jolloin puhutaan polyfaasisista sairausjaksoista. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidetaan sekä lääkkeellisillä että lääkkeettömillä keinoilla. Hoito on tärkeää suunnitella jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Tavoitteena hoidossa on uusien sairausjaksojen ilmenemisen ehkäisy.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia ruokavalio- ja ravintolisäinterventioiden vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin, ja tutkimustulosten valossa pohtia, voisiko ruokavalioita tai ravintolisiä käyttää osana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa. Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui 11 satunnaistettua, kontrolloitua interventiotutkimusta, joissa oli tutkittu ruokavalion tai ravintolisän vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon.

Tutkimukset käsittelivät omega-3-rasvahappoja, probiootteja, N-asetyylikysteiiniä, kreatiinia ja D-vitamiinia. Viitteitä joidenkin ruokavalioiden ja ravintolisien positiivisista vaikutuksista kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä havaittiin, mutta toistaiseksi tutkimuksia yksittäisistä

ravintolisistä on hyvin rajallisesti ja etenkin ruokavaliointerventioita tarvitaan lisää ennen kuin johtopäätöksiä voidaan tehdä.

Lyhenteet

AA	Arakidonihappo
ALA	Alfalinoleenihappo
ALC	Asetyyli-L-karnitiini
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
BAC-A	Brief Assessment of Cognition in Affective Disorder
BDRS	Bipolar Depression Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I(-BP)	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-S(-BP)	Clinical Global Impression – Severity
Co Q10	Ubikinoni
CT	Combination nutraceutical therapy
DHA	Dokosaheksaeenihappo
EMA	Ecological momentary analysis
EPA	Eikosapentaeenihappo
FAST	Functioning Assessment Short Test
GAF	Global Assessment of Functioning
GDNF	Glial derived neurotrophic factor
HARS, HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
IL-6	Interleukiini-6
IL-10	Interleukiini-10
LA	Linoleenihappo
LIFE-RIFT	Longitudinal Interval Follow-up Evaluation – Range of Impairment Functioning Tool
LPC	Lysofosfatidyylikoliini
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDA	Malondialdehydi
MDQ	Mood disorder questionnaire

NAC	N-asetyylikysteiini
NGF	Nerve growth factor
PGI	Patient Global Impression
PUFA	Polyunsaturated fatty acid, monityydyttymätön rasvahappo
Q-LES-Q(-SF)	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Short Form)
RCT	Randomized controlled trial, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
SOFAS	Social and Occupational Functionin Assessment Scale
TAC	Total antioxidant capacity
TNF-α	Tuumorinekroosifaktori-α
YMRS	Young Mania Rating Scale

Sisällys

1 Johdanto 7
2 Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset 8
3 Ruokavalio- ja ravintolisäinterventioiden merkitys mielenterveyden häiriöissä 9
4 Kaksisuuntainen mielialahäiriö 10

4.1 Oireet 10
4.2 Diagnosointi 11
4.3 Hoito 12

5 Kirjallisuuskatsauksen toteutus 14

5.1 Tiedonhaun kuvaus 14
5.2 Artikkelien valinta ja poissulkukriteerit 14

6 Ruokavalio- ja ravintolisäinterventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä 15

6.1 Omega-3-rasvahapot ja kaksisuuntainen mielialahäiriö 15
6.2 Probiootit ja kaksisuuntainen mielialahäiriö 19
6.3 N-asetyylikysteiini ja kaksisuuntainen mielialahäiriö 23
6.4 Kreatiini, D-vitamiini ja kaksisuuntainen mielialahäiriö 27

6.4.1 Kreatiini 27
6.4.2 D-vitamiini 28

6.5 Yhteenveto tuloksista 31

7 Pohdinta 32

7.1 Tulosten tarkastelu ja luotettavuus 32
7.2 Johtopäätökset 34

1 Johdanto

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on mielenterveyden häiriö, joka alkaa yleensä nuoruusiässä tai nuorena aikuisena (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Se on krooninen ja uusiutuva sairaus, jota esiintyy arviolta vajaalla prosentilla suomalaisista (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Esiintyvyydessä ei ole merkittäviä eroja sukupuolten välillä (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Sairaus on vahvasti perinnöllinen; tutkimuksien mukaan geeniperimän vaikutus kaksisuuntaisen mielialahäiriön puhkeamiseen on 70–90 % (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Sairauteen liittyy myös suuri riski itsetuhoiselle käytökselle, jota esiintyy erityisesti depressiivisten ja sekamuotoisten vaiheiden yhteydessä (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy usein oheissairastavuutta (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista 45 prosentilla on jokin ahdistuneisuushäiriö ja 41 prosentilla jokin persoonallisuushäiriö. Myös päihderiippuvuutta esiintyy etenkin maniajaksoihin liittyen. Päihdeongelmat ovat yleisempiä miehillä kuin naisilla, ja ne huonontavat kaksisuuntaisen mielialahäiriön ennustetta sekä lisäävät itsetuhoisuuden riskiä. Lisäksi noin 10–20 prosentilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista aikuisista on ennen diagnoosia ollut ADHD, joka ennustaa varhaisempaa kaksisuuntaisen mielialahäiriön alkamisikää sekä suurempaa riskiä päihdeongelmille ja ahdistuneisuushäiriöille. Myös riski ylipainolle ja somaattisille sairauksille, kuten tyypin 2 diabetekselle sekä hengitys- ja verenkiertoelimistön sairauksille, on suurempi (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla voi ilmetä ongelmia muistissa, toiminnanohjauksessa, tarkkaavuudessa ja prosessointinopeudessa (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Nämä ongelmat heikentävät usein työ- ja toimintakykyä, jota voidaan pyrkiä parantamaan kuntoutuksen avulla (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Kuntoutuksen lisäksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidetaan lääkkeillä ja psykoterapialla. Toimivan hoidon löytäminen on tärkeää, jotta voidaan ehkäistä sairausjaksojen uusiutumista, ylläpitää toimintakykyä, parantaa elämänlaatua ja ehkäistä oheissairauksia.

2 Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus, tavoite ja tutkimuskysymykset

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia ruokavalio- ja ravintolisäinterventioiden vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin ja kognitioon satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Lisäksi tavoitteena oli pohtia viimeaikaisten tutkimuksien valossa, voisiko ruokavalioita tai ravintolisiä käyttää osana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa. Kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin vastaamaan seuraaviin kysymyksiin:

1. Miten ruokavalio ja ravintolisät vaikuttavat kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin?
2. Miten ruokavalio ja ravintolisät vaikuttavat kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon?
3. Voisiko ruokavaliota tai ravintolisiä hyödyntää osana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa?

3 Ruokavalio- ja ravintolisäinterventioiden merkitys mielenterveyden häiriöissä

Ruokavalion merkitys mielenterveyden häiriöissä on kiinnostava aihe, jota on tutkittu etenkin masennuksen osalta. Lisää tutkimusta kuitenkin kaivataan sekä masennuksen että muiden mielenterveyden häiriöiden ja ruokavalion yhteydestä. Mielenterveyden häiriöiden taustalla voi olla useita eri mekanismeja, minkä vuoksi on haastavaa selvittää, millainen ruokavalio sopii kenellekin ja missä olosuhteissa (Bizzozero-Peroni ym. 2024, Marx ym. 2020).

Välimeren ruokavaliolla on havaittu olevan positiivisia vaikutuksia masennuksen oireiden hoidossa (Bizzozero-Peroni ym. 2024). Bizzozero-Peroni ym. (2024) meta-analyysissä oli mukana viisi satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta, joissa tutkittiin Välimeren ruokavalion vaikutuksia masennuksen oireisiin. Välimeren ruokavalion positiiviset vaikutukset on liitetty runsaaseen kalan, hedelmien, pähkinöiden, siemenien, palkokasvien ja vihannesten saantiin, jolloin ruokavalio sisältää muun muassa paljon kuitua, omega-3-rasvahappoja, vitamiineja, hivenaineita ja polyfenoleja (Bizzozero-Peroni ym. 2024). Nämä ruokavalion komponentit vaikuttavat suotuisasti masennukseen yhdistettyihin biologisiin mekanismeihin, kuten suolistomikrobiston koostumukseen, mitokondrioiden toimintaan, neurogeneesiin, epigeneettiseen säätelyyn, HPA-akselin toimintaan, sekä inflammaation ja oksidatiivisen stressin vähenemiseen (Marx ym. 2020).

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy samoja biologisia mekanismeja, joita on myös masennuksen taustalla (Marx ym. 2020). Ruokavalion merkitystä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on kuitenkin tutkittu vähemmän, mikä takia tämä kirjallisuuskatsaus keskittyy siihen. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkkeellinen hoito voi olla haastavaa; sopivan lääkityksen löytyminen saattaa viedä aikaa, lääkkeillä on usein haittavaikutuksia ja hoitoon sitoutuminen voi olla huonoa (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Myös tästä syystä ruokavalion ja ravintolisien mahdollista hyötyä hoidon osana kannattaa tutkia.

4 Kaksisuuntainen mielialahäiriö

4.1 Oireet

Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä esiintyy maanisia, depressiivisiä ja sekamuotoisia jaksoja (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Vaiheet voivat ilmetä yksittäisinä jaksoina, jolloin puhutaan monofaasisista sairausjaksoista, tai ne voivat vaihdella nopeasti ilman välivaihetta, jolloin puhutaan bi- tai polyfaasisista sairausjaksoista. Välivaihe eli remissiovaihe voi olla joko täysin oireeton tai siihen voi liittyä esi- tai jälkioireita, jotka ovat samankaltaisia kuin sairausjaksojen oireet, mutta lievempiä (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Kaksisuuntainen mielialahäiriö voi olla tyyppiä 1 tai tyyppiä 2 (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Tyypin 1 sairaudessa esiintyy kaikenlaisia sairausjaksoja, eli esimerkiksi maniaa, hypomaniaa, depressiojaksoja ja sekamuotoisia vaiheita. Tyypissä 2 sairaudenkuvaan kuuluvat vain depressiiviset ja hypomaaniset jaksot (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Maniajaksoon liittyy voimakas mielialan nousu (euforia) ja toimeliaisuuden lisääntyminen (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Lisäksi maniaan voi liittyä fyysistä rauhattomuutta, lisääntynyttä puheliaisuutta, sosiaalista estottomuutta, kiihtynyttä ajatuksenjuoksua, vähentynyttä unentarvetta, häiriöherkkyyttä, uhkarohkeaa tai vastuutonta käyttäytymistä, kohonnutta itsetuntoa, ja lisääntynyttä sukupuolista halukkuutta tai holtittomuutta. Joskus maniaan saattaa liittyä myös ärtyneisyyttä. Manian oireet ovat niin vakavia, että niistä aiheutuu huomattavaa sosiaalista haittaa ja toimintakyvyn heikkenemistä. Usein mania voi johtaa sairaalahoidon tarpeeseen (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Hypomaniassa oireet ovat samankaltaisia kuin maniassa, mutta hypomaniaan ei liity toimintakyvyn heikkenemistä (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Hypomaanisen mielentilan tunnistamisessa on tärkeää, että poissuljetaan esimerkiksi päihteiden tai epätavallisten tilanteiden vaikutus mielentilan muutokseen. Hypomaanisen mielentilan tulee myös erota selvästi henkilön normaalista mielentilasta (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiojaksoon liittyy hyvin samankaltaisia oireita kuin tavalliseen depressioon (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Oireisiin kuuluvat muun muassa masentunut mieliala, lisääntynyt väsymys, mielihyvän ja kiinnostuksen menettäminen, omanarvontunnon heikkeneminen, ruokahalun muutokset ja itsetuhoiset ajatukset (Kaksisuuntainen mielialahäiriö: Käypä hoito -suositus 2021). Vaikka kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä depressiivisen vaiheen oireet ovat hyvin samanlaisia kuin masennuksessa, sen hoito eroaa masennuksen hoidosta merkittävästi (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Sekamuotoisessa jaksossa masennusoireet ja hypomaaniset tai maaniset oireet vuorottelevat (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Oireet saattavat esiintyä myös samanaikaisesti. Jotta voidaan puhua sekamuotoisesta jaksosta, oireiden tulee esiintyä vähintään kahden viikon ajan. Sekamuotoisessa jaksossa henkilön vointi usein vaihtelee voimakkaasti. Oireisiin liittyy usein myös ahdistuneisuutta (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Psykoottinen mania on maniavaihe, johon liittyy lisäksi psykoottisia oireita (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Oireet voivat olla harhaluuloja eli deluusioita tai aistiharhoja eli hallusinaatioita. Psykoottiset oireet jaetaan lisäksi mielialanmukaisiin ja mielialanvastaisiin oireisiin. Mielialanmukaiset oireet voivat olla esimerkiksi suuruusharhaluuloja, kuten uskomus siitä, että on poliittisesti merkittävä henkilö tai kykenee yliluonnollisiin tekoihin. Mielialanvastaisia oireita ovat esimerkiksi vainoharhaiset eli paranoidiset harhaluulot (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

4.2 Diagnosointi

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnosoinnissa on tärkeää erottaa se muista sairauksista (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Keskeistä on kartoittaa, onko potilaalla esiintynyt mania-, hypomania- ja depressiojaksoja. Lisäksi tärkeää on erotella, onko kyseessä ollut maniasta johtuva mielialan kohoaminen vai onko taustalla ollut jokin muu syy. Esimerkiksi päihteet, epävakaa persoonallisuushäiriö tai ADHD voivat aiheuttaa maniaan tai hypomaniaan liittyviä

oireita. Mahdollisen somaattisen sairauden merkitys kohonneeseen mielialaan on tärkeää selvittää, varsinkin jos kyseessä on yli 50-vuotias henkilö. Manian tai hypomanian voi myös laukaista depression biologinen hoito sellaisillakin depressiopotilailla, joilla ei ole aiemmin ollut manian oireita (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä seulotaan Mielialahäiriökyselyn (Mood disorder questionnaire, MDQ) avulla (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Seulontaa kohdistetaan erityisesti masennuksesta kärsiviin potilaisiin. MDQ:lla kartoitetaan esimerkiksi hypomanian ja manian oireiden esiintyvyyttä. MDQ:sta saatu positiivinen tulos ei kuitenkaan välttämättä tarkoita diagnoosia kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, mutta sen perusteella potilas voidaan ohjata jatkotutkimuksiin (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

4.3 Hoito

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidetaan sekä lääkkeellisillä että lääkkeettömillä keinoilla (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023). Hoito on tärkeää suunnitella jokaisen potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Hoidon alussa on tärkeää määrittää, mikä sairauden jakso on meneillään, sillä sairausjakson perusteella määritellään oikeanlainen akuutti hoito. Ylläpitohoito suunnitellaan sen mukaan, millaiset sairausjaksot ovat aikaisemmin olleet hallitsevia. Ylläpitohoidon tavoitteena on sairausjaksojen toistumisen ehkäisy, jolloin potilaan elämänlaatu myös paranee huomattavasti. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön ylläpitohoidon kesto on useista vuosista koko loppuelämän kestävään hoitoon. Lääkehoitona käytetään pääasiallisesti mielialaa tasaavia lääkkeitä, jotka toimivat depression ja manian hoidossa, sekä ylläpitohoitona, kun yritetään ehkäistä uusia sairausjaksoja. Tasaaviin lääkkeisiin luetaan litium ja jotkin epilepsialääkkeet. Myös toisen polven psykoosilääkkeitä voidaan käyttää kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (Psykiatria - Duodecim Oppiportti).

Mania hoidetaan tavallisesti psykiatrisessa sairaalahoidossa (Psykiatria - Duodecim Oppiportti). Maniapotilas voi usein olla yhteistyökyvytön ja sairaudentunnoton ja mania onkin riittävä peruste toimittaa potilas tahdosta riippumattomaan hoitoon. Sairaalahoito on mahdollista

välttää, jos potilaan alkava mania tunnistetaan jo ensimmäisistä oireista ja lääkehoito päästään aloittamaan ennen maanista vaihetta, tai jos lääkehoito on jo käytössä estohoitona. Manian lääkehoidossa joudutaan usein yhdistelemään eri lääkkeitä ja mahdollisesti myös vaihtamaan lääkkeitä, jos tarpeeksi hyvää vastetta ei saada 1–3 viikossa. Jos maniatila on hyvin vaikea, eli siihen liittyy esimerkiksi maaninen delirium, katatoniset oireet, tai mania on muuten vastaamaton lääkehoidolle, voidaan hoitona käyttää aivojen sähköhoitoa (Psykiatria - Duodecim Oppiportti).

Hypomania on usein lievempi ja lyhytkestoisempi kuin mania (Psykiatria - Duodecim Oppiportti). Hoidoksi usein riittää mielialaa tasaavien lääkkeiden annostuksen nostaminen tai lyhytaikainen hoito toisen polven psykoosilääkkeillä. Jos potilaalla on käytössä lääke depressioon, sen käyttö tulee lopettaa. Sekamuotoisten jaksojen lääkehoito on usein samankaltainen kuin maniajaksojen lääkehoito, mutta vaste lääkkeille saattaa kuitenkin olla heikompi. Aivojen sähköhoitoa voidaan käyttää vaikeissa sekamuotoisissa jaksoissa (Psykiatria - Duodecim Oppiportti).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaiheen hoito eroaa tavanomaisen masennuksen hoidosta (Psykiatria - Duodecim Oppiportti). Kaikki potilaat eivät hyödy masennuslääkkeistä ja lisäksi ne voivat laukaista manian tai hypomanian, jos samanaikaisesti ei ole käytössä mielialaa tasaavaa tai psykoosilääkettä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaihetta hoidetaan siis usein monen lääkkeen yhdistelmällä. Jos osana lääkehoitoa on masennuslääke, sen käyttö lopetetaan yleensä asteittain akuutin vaiheen jälkeen. Aivojen sähköhoitoa voidaan käyttää myös depressiovaiheessa (Psykiatria - Duodecim Oppiportti).

Psykososiaalinen hoito, kuten psykoterapia, on lääkehoidon ohella tärkeä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitomuoto (Psykiatria - Duodecim Oppiportti). Psykososiaalisen hoidon avulla pyritään siihen, että potilas ymmärtää ja hyväksyy sairautensa ja ottaa myös itse vastuuta sen hoidosta. Psykoterapiassa potilas pääsee myös käsittelemään sairauden tuomia seurauksia esimerkiksi ihmissuhteisiin tai muihin elämän osa-alueisiin (Psykiatria - Duodecim Oppiportti 2023).

5 Kirjallisuuskatsauksen toteutus

5.1 Tiedonhaun kuvaus

Kirjallisuuskatsauksen artikkelien haussa käytettiin PubMed-tietokantaa. Lisäksi tiedonhaussa olivat mukana Itä-Suomen yliopiston kirjaston sivut, Oppiportti ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön Käypä hoito -suositus. Hakusanoina PubMedissa olivat diet*, supplement*, nutraceutical* ja probiotic*, sekä mania, ”bipolar disorder” ja “bipolar illness”.

5.2 Artikkelien valinta ja poissulkukriteerit

Artikkelit rajattiin satunnaistettuihin ja kontrolloituihin tutkimuksiin (RCT), joissa tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö. Tutkimukset, joissa tutkittavat olivat lapsia, rajattiin pois. Artikkelit käsittelivät ruokavalion tai ravintolisän vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin ja jokainen tutkimus oli interventiotutkimus. Artikkelien sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Artikkelien sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
• RCT-tutkimus • Tutkittu ruokavalion tai ravintolisän vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin • Englanninkielinen • Koko teksti saatavilla Itä-Suomen yliopiston käyttöoikeuksilla • Tutkittavilla diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö	• Asetelma jokin muu kuin RCT • Ei interventiota • Tutkittavat lapsia • Tutkittu ruokavalion tai ravintolisän vaikutuksia painonhallintaan tai metaboliaan

6 Ruokavalio- ja ravintolisäinterventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

6.1 Omega-3-rasvahapot ja kaksisuuntainen mielialahäiriö

Monityydyttymättömillä rasvahapoilla (polyunsaturated fatty acids, PUFA) on useita tärkeitä tehtäviä. Ne osallistuvat muun muassa neurotransmission, oksidatiivisen stressin, inflammaation ja kipua välittävien tekijöiden, kuten prostagalandiini E2:n, säätelyyn (Saunders ym. 2022). Väestötutkimuksissa on havaittu yhteys runsaasti merenelävi sisältävän ruokavalion ja keskimääräistä alhaisemman kaksisuuntaisen mielialahäiriön esiintymisen välillä. Merenelävissä on paljon monityydyttymättömiä omega-3-rasvahappoja EPA:ta (eikosapentaeenihappo) ja DHA:ta (dokosaheksaeenihappo). Tutkimuksissa ei kuitenkaan olla havaittu yhteyttä omega-3-ravintolisän ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden välillä. Kliinisissä tutkimuksissa on lisäksi havaittu, että usein kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy monityydyttymättömien rasvahappojen muuttunut aineenvaihdunta. Jyrsijämalleissa on havaittu, että useat tehokkaat kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkitykset vähentävät omega-6-rasvahappo AA:n (arakidonihappo) metabolointia (Saunders ym. 2022).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on mukana kolme tutkimusta, joissa on tutkittu omega-3-rasvahappojen vaikutusta joko kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon. Tutkimusartikkelit on esitelty taulukossa 2. Saunders ym. (2022) tutkivat runsaasti omega-3-rasvahappoja ja niukemmin omega-6-rasvahappoja sisältävää ruokavaliota (H3-L6) ja vertasivat sitä USA:n ravitsemussuositusten mukaiseen PUFA-saantiin. Koehenkilöt sairastivat tyypin 1 tai 2 kaksisuuntaista mielialahäiriötä, ja heillä oli hypomaanisia tai depressiivisiä oireita. H3-L6-ruokavalio sisälsi 1500 mg EPA:ta ja DHA:ta päivässä ja 2 % päivittäisestä energiansaannista linoleenihappoa (LA). US:n ravitsemussuosituksissa EPA:n ja DHA:n saanti on 150 mg päivässä ja LA:n saanti on 7 E% (Saunders ym. 2022). McPhilemy ym. (2021) käyttivät tutkimuksessaan omega-3-ravintolisää, joka sisälsi 1000 mg EPA:ta ja 1000 mg DHA:ta, ja vertasivat sen vaikutuksia lumevalmisteeseen. Tutkimuksen osallistujilla tyypin 1 tai 2 kaksisuuntainen mielialahäiriö ja vähintään kolme

sairausjaksoa viimeisen viiden vuoden aikana tai kaksi sairausjaksoa viimeisen kolmen vuoden aikana (McPhilemy ym. 2021). Ciappolino ym. (2020) käyttivät tutkimuksessaan DHA-lisää, jota koehenkilöt saivat 1250 mg vuorokaudessa. Verrokkiryhmä sai lumevalmistetta (Ciappolino ym. 2020).

Sekä Saundersin ym. (2022), että McPhilemyn ym. (2021) tutkimuksissa mitattiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita. Saunders ym. (2022) käyttivät oireiden mittaamiseen Mood and Stress -kyselyä, jonka koehenkilöt täyttivät puhelimilla kaksi kertaa päivässä 14 viikon ajan EMA-mallin (ecological momentary analysis) mukaisesti. Kyselyllä mitataan mielialaa, energisyyttä, ajattelun nopeutta, impulsiivisia ajatuksia ja tekoja, ahdistusta, ärsyyntyvyyttä ja kipua (Saunders ym. 2022). McPhilemy ym. (2021) seurasivat tutkimuksessaan osallistujien sairausjaksojen yleisyyttä, sairaalahoidon tarpeen yleisyyttä ja lääkehoidon muutoksia kolmen kuukauden välein. Lisäksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita seurattiin depression oireita mittaavalla Hamilton Depression Rating Scalella (HDRS), manian oireita mittaavalla Young Mania Rating Scalella (YMRS), sekä sairauden vakavuutta mittaavalla Clinical Global Impressionilla (CGI). Mittaukset tehtiin myös kolmen kuukauden välein. Tutkimuksen alussa, intervention lopussa ja kolmen kuukauden seurantajakson jälkeen koehenkilöiden toimintakykyä mitattiin Global Assessment of Functioning -mittarilla (GAF) (McPhilemy ym. 2021).

Ciappolinon ym. (2020) tutkimuksessa puolestaan tutkittiin DHA-ravintolisän vaikutusta kognitioon kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä, joiden sairaus oli remissiovaiheessa. Tutkimuksen osallistujista 31 sairasti kaksisuuntaista mielialahäiriötä ja 15 oli terveitä verrokkihenkilöitä. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat koehenkilöt sekä terveet verrokkihenkilöt jaettiin DHA-lisää saavaan ryhmään ja lumevalmistetta saavaan ryhmään. Tutkimuksessa mitattiin kognitiota käyttämällä Brief Assessment of Cognition in Affective Disorder -kyselyä (BAC-A), joka mittaa kahdeksaa eri kognition osa-aluetta: verbaalista muistia, visuomotorisia taitoja, tunteiden vaikutusta tiedon prosessointiin (affective interference), työmuistia, tarkkaavaisuutta, ongelmanratkaisutaitoa, verbaalisia taitoja ja tunteiden inhibitiota (affective inhibition) (Ciappolino ym. 2020).

Saundersin ym. (2022) tutkimuksessa interventiolla onnistuttiin laskemaan LA:n pitoisuuksia ja nostamaan EPA:n ja DHA:n pitoisuuksia koehenkilöillä, jotka söivät H3-L6-ruokavalion mukaisesti. Verrattuna lumevalmistetta saavaan ryhmään, H3-L6-ryhmässä vaihtelu mielialassa, energisyydessä, ärsyyntyvyydessä ja kivussa vähenivät EMA-analyysin mukaan. Muissa oireissa, joita mitattiin, ei havaittu eroja H3-L6-ryhmän ja verrokkiryhmän välillä (Saunders ym. 2022).

McPhilemyn ym. (2021) tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja sairausjaksojen yleisyydessä, sairaalahoidon tarpeissa tai lääkehoidon muutosten tarpeissa omega-3-ryhmän ja verrokkiryhmän välillä. Omega-3-ryhmässä 23 henkilöllä (57,5 %) ja verrokkiryhmässä 25 henkilöllä (62,5 %) ilmeni vähintään yksi sairausjakso intervention aikana. Sairaalahoitoa intervention aikana tarvitsi omega-3-ryhmästä 2 henkilöä (5 %) ja verrokkiryhmästä 4 henkilöä (10 %). Manian oireita mittaavan YMRS:n pisteissä havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja omega-3-ryhmän ja verrokkiryhmän välillä. Omega-3-ryhmässä intervention 9. ja 12. kuukauden kohdalla tehdyissä kyselyissä pisteet olivat merkittävästi matalammat kuin 3. kuukauden kohdalla tehdyssä kyselyssä. Verrokkiryhmässä ei havaittu muutoksia YMRS:n pisteissä. Depression oireita mittaavan HDRS:n, sairauden vakavuutta mittaavan CGI:n ja toimintakykyä mittaavan GAF:n pisteissä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja interventioryhmien välillä (McPhilemy ym. 2021).

Ciappolinon ym. (2020) tutkimuksessa koehenkilöt oli jaettu neljään ryhmään: kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat henkilöt, jotka saivat DHA-lisää (n = 13) tai lumevalmistetta (n = 18), ja terveet henkilöt, jotka saivat DHA-lisää (n = 7) tai lumevalmistetta (n = 8). DHA-lisällä ei havaittu olevan vaikutusta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien henkilöiden kognitioon. Ainoastaan terveillä koehenkilöillä, jotka saivat DHA-lisää, havaittiin parannusta tunteiden inhibitiota mittaavassa testissä (Ciappolino ym. 2020).

Taulukko 2. Satunnaistetut, kontrolloidut omega-3-rasvahappointerventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Viite	Tutkimuksen tarkoitus	Otos (n) ja kesto	Mittarit	Keskeisimmät tulokset
Saunders ym. 2022	Verrata ruokavaliota, jossa korkea n-3-rasvahappojen ja matala n-6-rasvahappojen saanti (H3-L6), tavanomaiseen US:n ravitsemussuositusten mukaiseen PUFA saantiin.	n = 82 12 viikkoa	EMA, Mood and Stress -kysely, verikokeet rasvahappojen pitoisuuksien selvittämiseksi	H3-L6-ryhmässä interventioruokavaliolla onnistuttiin nostamaan plasman EPA- ja DHA-pitoisuuksia ja laskemaan LA-pitoisuuksia. H3-L6-ruokavalio vähensi vaihtelua mielialassa, energiatasoissa, ärsyyntyvyydessä ja kivussa.
McPhilemy ym. 2021	Tutkia omega-3-rasvahappolisän (EPA ja DHA) vaikutusta sairausjaksojen esiintyvyyteen, sairaalahoidon tarpeeseen ja lääkehoidon muuttamisen tarpeeseen lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 80 52 viikkoa	HDRS, YMRS, CGI, GAF	Sairausjaksojen ehkäisyssä rasvahappolisästä ei havaittu hyötyjä. Sairausjaksojen esiintymisessä, sairaalahoidon tarpeessa tai lääkehoidon muutoksissa ei havaittu eroja rasvahappo- ja verrokkiryhmien välillä. YMRS:n pisteissä havaittiin laskua omega-3-ryhmässä 9 kk:n ja 12 kk:n kohdalla verrattuna 3 kk:n kohdalla saatuihin tuloksiin.
Ciappolino ym. 2020	Tutkia DHA-ravintolisän vaikutusta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon lumeryhmään ja terveisiin verrokkihenkilöihin verrattuna.	n = 31 koehenkilöä, joilla BD, 15 tervettä verrokkiryhmässä 12 viikkoa	BAC-A, plasman DHA-taso	DHA-lisällä ei huomattu olevan vaikutuksia kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon. Havaittiin kognition paranemista terveillä verrokkihenkilöillä.

Lyhenteet: PUFA=polyunsaturated fatty acids, EPA=eicosapentaenoic acid, DHA=docosahexaenoic acid, BD=bipolar disorder, EMA=ecological momentary analysis, HDRS=Hamilton Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, CGI=Clinical Global Impression, GAF=Global Assessment of Functioning, BAC-A=Brief Assessment of Cognition in Affective Disorder

6.2 Probiootit ja kaksisuuntainen mielialahäiriö

Suoli-aivoakseliksi kutsutaan suoliston ja aivojen yhteyttä, jossa aivot ja suoliston mikrobisto kommunikoivat keskenään (Sabouri ym. 2022). Suoli-aivoakselin toiminta vaikuttaa esimerkiksi keskushermoston ja immuunipuolustuksen toimintaan. Suoliston mikrobistolla on havaittu olevan yhteys esimerkiksi ylipainoon, diabetekseen, autismin kirjon häiriöihin, ärtyneen suolen oireyhtymään, krooniseen kipuun ja psykiatrisiin sairauksiin. Psykiatrisia häiriöitä sairastavien suolistomikrobiston koostumuksessa on havaittu eroja terveisiin henkilöihin verrattuna. Lisäksi erilaiset vatsavaivat ja suolistosairaudet vaikuttavat olevan yleisempiä henkilöillä, joilla on psykiatrisia sairauksia, verrattuna terveisiin henkilöihin (Sabouri ym. 2022).

Probiooteilla voidaan edistää terveyttä. Probioottien on todettu vähentävän depressiivisiä oireita, inflammaatiota ja oksidatiivista stressiä suoli-aivoakselin välityksellä (Zeng ym. 2022). Eläinkokeista on myös saatu näyttöä siitä, että probiooteilla on vaikutusta depression oireisiin neurotransmitterien säätelyn ja inflammaation vähenemisen kautta (Zeng ym. 2022). Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä sytokiinien pitoisuus on kohonnut (Sabouri ym. 2022). Sytokiinit ovat inflammaation biomarkkereita ja niiden kohonnut pitoisuus liittyy lisääntyneeseen inflammaatioon. Koska probiooteilla on inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia ja niillä on huomattu olevan suotuisia vaikutuksia joidenkin psykiatristen sairauksien oireisiin, on mahdollista, että probiootit voisivat olla avuksi myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (Sabouri ym. 2022).

Tähän kirjallisuuskatsaukseen valikoitui kolme tutkimusta, joissa tutkittiin probioottien vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin (Taulukko 3.). Kaikissa tutkimuksissa verrattiin probiootteja lumevalmisteeseen. Zeng ym. (2022) käyttivät probioottina Lactobacillus-, Bifido- ja Enterococcus-bakteerien yhdistelmää. Tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö, mutta he eivät käyttäneet mitään mielialaan vaikuttavaa lääkitystä. Tutkimuksessa mitattiin plasman oksidatiivisen stressin biomarkkereita ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita HDRS-, HARS- (Hamilton Anxiety Rating Scale) ja YMRS-kyselyillä (Zeng ym. 2022). Sabouri ym. (2022) käyttivät probioottia, joka sisälsi *Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis,*

Bifidobacterium langum ja *Lactobacillus acidophilus* bakteerikannat. Tutkittavilla oli diagnosoitu tyypin 1 kaksisuuntainen mielialahäiriö ja heidän lääkitykseensä ei ollut tehty muutoksia kahteen viikkoon ennen intervention alkua. Verikokeiden avulla mitattiin oksidatiivisen stressin ja inflammaation markkereita ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita mitattiin YMRS:n, HDRS:n, CGI-I-BP:n (Clinical Global Impression – Improvement) ja CGI-S-PB:n (Clinical Global Impression – Severity) avulla (Sabouri ym. 2022). Shahrbabakin ym. (2020) tutkimuksessa käytettiin probioottivalmistetta, joka sisälsi *Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgarigus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum* ja *Streptococcus thermophiles* bakteerikannat. Tutkittavilla oli diagnosoitu tyypin 1 kaksisuuntainen mielialahäiriö. Heillä ei ollut lääkitystä käytössä, tai sen käyttö oli lopetettu vähintään kaksi viikkoa ennen interventiota. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita mitattiin YMRS:n ja HDRS:n avulla (Shahrbabaki ym. 2020).

Zeng ym. (2022) havaitsivat intervention jälkeen muutoksia oksidatiivisen stressin markkereissa. Plasman LPC-tasot (lysofosfatidyylikoliini) laskivat, kun taas kreatiini-, inosiini-, hypoksantiini-, koliini-, virtsahappo- ja allantoiinihappotasot nousivat. Muutokset kuitenkin havaittiin sekä probiootti- että lumeryhmässä. Molemmissa ryhmissä havaittiin myös laskua HDRS- ja HARS-kyselyiden pisteissä. Probioottiryhmän ja lumeryhmän välillä huomattiin kuitenkin eroa maniaa mittaavan YMRS-kyselyn pisteissä. Probioottiryhmässä havaittiin korrelaatio matalamman LPC-tason ja matalampien YMRS-kyselyn pisteiden välillä, kun taas lumeryhmässä ei. Tulos viittaa siihen, että probiootit toimisivat suojaavana tekijänä manian oireille (Zeng ym. 2022).

Sabouri ym. (2022) eivät havainneet tutkimuksessaan tilastollisesti merkitseviä eroja interleukiini-6:n (IL-6), interleukiini-10:n (IL-10), tuumorinekroosifaktori-α:n (TNF-α) ja malondialdehydin (MDA) pitoisuuksissa probiootti- ja lumeryhmien välillä. IL-6 ja TNF-α ovat proinflammatorisia sytokiineja, IL-10 on anti-inflammatorinen sytokiini ja MDA on oksidatiivisen stressin biomarkkeri. Probiootti- ja lumeryhmien välillä ei myöskään havaittu tilastollisesti merkitseviä tai kliinisesti merkittäviä eroja CGI-I-BP:ssä, YMRS:ssä tai HDRS:ssä (Sabouri ym. 2022).

Shahrbabakin ym. (2020) tutkimuksessa probioottiryhmän YMRS:n ja HDRS:n pisteet laskivat intervention aikana, mutta niin kävi myös lumeryhmässä. Probioottiryhmässä pisteet laskivat enemmän kuin lumeryhmässä, mutta ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Shahrbabaki ym. 2020).

Taulukko 3. Satunnaistetut, kontrolloidut probiootti-interventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Viite	Tutkimuksen tarkoitus	Otos (n) ja kesto	Mittarit	Keskeisimmät tulokset
Zeng ym. 2022	Selvittää probioottilisän vaikutusta plasman oksidatiivisen stressin biomarkkereihin ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 80 12 viikkoa	HDRS, HARS, YMRS	Oksidatiivisen stressin markkereissa huomattiin muutos, mutta probiootti- ja lumeryhmien välillä ei ollut eroa. Probioottiryhmässä havaittiin manian oireiden vähenemistä.
Sabouri ym. 2022	Selvittää probioottilisän vaikutusta oksidatiivisen stressin ja inflammaation markkereihin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla lumevalmisteeseen verrattuna. Myös sairauden oireiden vakavuutta seurattiin.	n = 50 8 viikkoa	verikokeet, CGI-S-BP, CGI-I-BP, YMRS, HDRS	IL-6-, IL-10-, TNF-α- ja MDA-pitoisuuksien muutoksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja probiootti- ja lumeryhmien välillä. YMRS-, HDRS- ja CGI-I-BP-kyselyiden pisteissä ei havaittu eroja ryhmien välillä.
Shahrbabaki ym. 2020	Selvittää probioottien käytön vaikutuksia tyypin 1 kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 38 8 viikkoa	YMRS, HDRS	YMRS:n ja HDRS:n pisteet laskivat molemmissa ryhmissä. Lasku oli probioottiryhmässä suurempaa kuin lumeryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Lyhenteet: HDRS=Hamilton Depression Rating Scale, HARS=Hamilton Anxiety Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, CGI-S-BP=Clinical Global Impression - Severity, CGI-I-BP= Clinical Global Impression - Improvement, IL=interleukiini, TNF-α=tuumorinekroosifaktori-α, MDA=malondialdehydi

6.3 N-asetyylikysteiini ja kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy krooninen inflammaatio, jota voidaan mitata kohonneiden proinflammatoristen sytokiinien, kuten IL-6:n ja TNF-α:n, pitoisuuksien avulla (Bortolasci ym. 2020). Inflammaation lisäksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä on havaittu häiriöitä mitokondrioiden toiminnassa, joka vaikuttaa aivojen energia-aineenvaihduntaan. Sairauden maniavaiheessa aivojen energia-aineenvaihdunta kiihtyy ja depressiovaiheessa vähentyy. Sekä inflammaatio, että mitokondrioiden toimintahäiriöt voivat lisätä oksidatiivista stressiä (Bortolasci ym. 2020). Useisiin psykiatrisiin sairauksiin on yhdistetty lisääntynyt oksidatiivinen stressi, johon liittyy häiriintynyt glutationin aineenvaihdunta (Berk ym. 2008).

Glutationi toimii kehossa antioksidanttina (Berk ym. 2008). Se koostuu kolmesta aminohaposta, joista yksi on kysteiini. Kysteiini toimii rajoittavana tekijänä glutationin valmistuksessa. Kysteiinin asetyloitu muoto, N-asetyylikysteiini (NAC), kuitenkin imeytyy ruoansulatuskanavasta kysteiiniä paremmin, minkä vuoksi sitä käytetään ravintolisänä kysteiinin sijaan (Berk ym. 2008). NAC siis lisää kysteiinin pitoisuutta ja sillä on havaittu olevan hyödyllisiä vaikutuksia esimerkiksi depressiivisiin oireisiin (Bortolasci ym. 2020). NAC:llä on positiivisia vaikutuksia myös inflammaatioon ja mitokondrioiden toimintaan (Bortolasci ym. 2020).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsittelen kolmea tutkimusta, joissa tutkittiin NAC:n vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin. Tutkimukset on esitelty taulukossa 4. Berk ym. (2008) käyttivät tutkimuksessaan NAC-ravintolisää (2000 mg päivässä), jonka vaikutuksia he vertasivat lumevalmisteeseen. Tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö ja he olivat remissiovaiheessa. Pääasiallisina mittareina kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden arvioinnissa käytettiin Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale:a (MADRS) ja aikaa seuraavan sairausjakson alkuun. Tutkittavien oireita seurattiin tutkimuksessa käytettyjen toimintakykyä tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireita mittaavien kyselyiden avulla kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden ajan, ja sen jälkeen aina neljän viikon välein (Berk ym. 2008).

Berkin ym. vuonna 2019 julkaistussa tutkimuksessa tutkittiin NAC-lisää sekä mitokondrioiden toimintaa lisääviä ravintoaineita yhdistettynä NAC-lisään, ja verrattiin niiden vaikutuksia lumevalmisteeseen. Vaikutuksia tutkittiin kaksisuuntaisen mielialahäiriön depression osalta ja pääasiallisena mittarina käytettiin MADRS-kyselyä. Kaikilla tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö ja heillä oli depressiivisiä oireita. NAC-ryhmä sai 2000 mg NAC:ä päivässä ja yhdistelmähoitoryhmä (CT-ryhmä) sai 2000 mg NAC:ä, johon yhdistettiin asetyyli-L-karnitiinia (ALC), ubikinonia (Co Q10), magnesiumia, kalsiumaskorbaatti dehydraattia, kolekalsiferolia, α-tokoferolia, alfalinoleenihappoa (ALA), A-vitamiinia, sekä B1-, B2-, B3-, B5-, B6-, B7-, B9- ja B12-vitamiineja. Oireita mitattiin neljän viikon välein käyttämällä MADRS-kyselyn lisäksi YMRS-, BDRS- (Bipolar Depression Rating Scale), CGI-I-, CGI-S-, PGI- (Patient Global Impression), SOFAS- (Social and Occupational Functionin Assessment Scale), LIFE-RIFT- (Longitudinal Interval Follow-up Evaluation – Range of Impairment Functioning Tool) ja Q-LES-Q-SF (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form) -kyselyitä (Berk ym. 2019).

Bortolasci ym. (2020) mittasivat tutkimuksessaan kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden lisäksi inflammaatiota ja oksidatiivista stressiä. Tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö ja he olivat intervention alkaessa sairauden depressiovaiheessa. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään: NAC-ryhmä sai intervention ajan NAC-ravintolisää 2000 mg päivässä, CT (combination nutraceutical therapy) -ryhmä sai 2000 mg NAC-lisää yhdistettynä mitokondrioiden toimintaa lisääviin ravintoaineisiin, joista tärkeimpiä olivat asetyyli-L-karnitiini, ubikinoni ja alfalipoiinihappo, ja lumeryhmä sai lumevalmistetta. Intervention alussa ja lopussa tutkittavilta mitattiin verikokeiden avulla inflammaation ja oksidatiivisen stressin markkerien pitoisuuksia. Mitattavia biomarkkereita olivat IL-6 ja TAC (total antioxidant capacity). Pääasiallisena mittarina kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden mittauksessa käytettiin MADRS:a. Muita mittareita, joita käytettiin, olivat HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale), BDRS, YMRS, CGI-I, CGI-S, PGI, SOFAS, LIFE-RIFT ja Q-LES-Q-SF. Oireita mitattiin neljän viikon välein (Bortolasci ym. 2020).

Jokaisessa tutkimuksessa tulokset ovat samansuuntaisia. Bortolasci ym. (2020) eivät havainneet merkittäviä muutoksia inflammaation tai oksidatiivisen stressin markkereissa intervention aikana NAC- ja CT-ryhmissä verrattuna lumeryhmään. MADRS-kyselyssä kuitenkin huomattiin parannusta CT-ryhmässä niillä henkilöillä, joilla oli matala seerumin IL-6-pitoisuus intervention alussa. Samoin sekä NAC- että CT-ryhmissä havaittiin parannusta CGI-I-kyselyssä, jos seerumin IL-6-pitoisuus oli intervention alussa alhainen. Lisäksi alhainen IL-6-pitoisuus ennusti SOFAS-kyselyn parempia tuloksia jokaisessa ryhmässä. Yhteenvetona tutkimuksen tuloksista voidaan sanoa, että NAC yhdistettynä mitokondrioiden toimintaa mahdollisesti lisääviin ravintoaineisiin vähensi depressiivisiä oireita (Bortolasci ym. 2020).

Sekä Berk ym. 2008, että Berk ym. 2019 tutkimuksissa havaittiin depression oireiden vähenemistä. Vuoden 2008 tutkimuksessa NAC-ryhmän pisteet MADRS-kyselyssä havaittiin lumeryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevää vähenemistä intervention viikosta 20 eteenpäin intervention loppuun viikolle 24 asti. Myös BDRS- ja CGI-S-BP-kyselyiden tulokset paranivat merkittävästi NAC-ryhmässä lumeryhmään verrattuna. Manian oireissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää paranemista intervention aikana YMRS:n pisteiden perusteella (Berk ym. 2008). Vuoden 2019 tutkimuksessa 16 viikon intervention aikana ei havaittu eroja oireissa ryhmien välillä. Kuitenkin CT-ryhmässä pisteet MADRS-kyselyssä vähenivät lumeryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevästi viikolla 20, eli neljä viikkoa intervention loppumisen jälkeen. CT-ryhmässä havaittiin merkittävää parannusta myös BDRS-, SOFAS- ja LIFE-RIFT-kyselyiden pisteissä intervention alusta viikolle 20, kun verrattiin lumeryhmän pisteiden muutoksiin. Lisäksi CGI-I-kyselyn pisteet olivat viikolla 20 merkittävästi matalammat CT-ryhmässä lumeryhmään verrattuna (Berk ym. 2019).

Taulukko 4. Satunnaistetut, kontrolloidut N-asetyylikysteiini-interventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Viite	Tutkimuksen tarkoitus	Otos (n) ja kesto	Mittarit	Keskeisimmät tulokset
Bortolasci ym. 2020	Seurata NAC:n ja/tai mitokondrioiden toimintaa tehostavien ravintoaineiden vaikutuksia tulehdukseen tai oksidatiiviseen stressiin ja edelleen kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 163 16 viikkoa	verikokeet, MADRS, CGI-I, SOFAS, HAM-A, BDRS, YMRS, CGI-S, PGI, LIFE-RIFT, Q-LES-Q-SF	Havaittiin, että intervention alussa mitatut IL-6-tasot ennustivat vastetta hoitoon. Alhainen IL-6-taso ennusti parannusta MADRS- ja CGI-I-pisteissä CT-ryhmässä (NAC yhdistettynä mitokondrioiden toimintaa tehostaviin ravintolisiin).
Berk ym. 2019	Tutkia pelkän NAC-hoidon sekä yhdistelmähoidon (Combined Therapy/CT: NAC-lisä yhdistettynä mahdollisesti mitokondriaalista biogeneesiä lisääviin ravintoaineisiin) vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressioon lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 181 16 viikkoa	MADRS, HAM-A, BDRS, YMRS, CGI-I, CGI-S, SOFAS, LIFE-RIFT, Q-LES-Q-SF, PGI	Kaikilla ryhmillä (NAC, CT, lume) havaittiin tutkimuksen aikana parannusta depression oireissa MADRS:n mukaan. CT-ryhmän parannus oli merkitsevästi suurempaa kuin lumeryhmän. Tutkimuksen aikainen muutos BDRS-, SOFAS- ja LIFE-RIFT-pisteissä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi CT-ryhmässä verrattuna lumeryhmään. Parannukset näkyivät vasta intervention loppumisen jälkeen viikolla 20.
Berk ym. 2008	Tutkia, voisiko NAC-lisällä hoitaa tai ehkäistä kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaiheen oireita.	n = 75 24 viikkoa	MADRS, BDRS, YMRS, CGI-I-BP, CGI-I-M, CGI-I-D, CGI-S-BP, CGI-S-M, CGI-S-D, GAF, SOFAS, SLICE/LIFE, LIFE-RIFT, Q-LES-Q	MADRS-pisteiden mukaan NAC-ryhmässä havaittiin tilastollisesti merkitsevää depressiivisten oireiden vähenemistä lumeryhmään verrattuna. Pisteiden väheneminen ilmeni intervention viikosta 20 eteenpäin. Myös muiden mittareiden perusteella NAC vähensi depression oireita.

Lyhenteet: NAC=N-asetyylikysteiini, CT=Combined Therapy, MADRS=Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, CGI-I-M/D=Clinical Global Impression – Improvement – Mania/Depression, SOFAS=Social and Occupational Functioning Assessment Scale, HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale, BDRS=Bipolar Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, CGI-S-M/D=Clinical Global Impression – Severity – Mania/Depression, PGI=Patient Global Impression, LIFE-RIFT=Longitudinal Interval Follow-up Evaluation – Range of Impairment Functioning Tool, Q-LES-Q(-SF)=Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Short Form), GAF=Global Assessment of Functioning, SLICE/LIFE=Streamlined Longitudinal Interview Clinical Evaluation from the Longitudinal Interval Follow-up Evaluation

6.4 Kreatiini, D-vitamiini ja kaksisuuntainen mielialahäiriö

6.4.1 Kreatiini

Kuten jo edellisissä osioissa todettiin, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy lisääntynyt oksidatiivinen stressi. Antioksidantit vähentävät oksidatiivista stressiä esimerkiksi reagoimalla vapaiden happiradikaalien kanssa ja estämällä siten haitallista hapettumisreaktiota. Kreatiini toimii ihmiskehossa antioksidanttina (Toniolo ym. 2018). Lisääntyneen oksidatiivisen stressin lisäksi kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla on havaittu etenkin sairauden depressiovaiheeseen liittyvä liian vähäinen fosfokreatiinin pitoisuus aivoissa. Fosfokreatiini liittyy aivojen energiantuotantoon. Vähäinen fosfokreatiinin saatavuus aivoissa estää ATP:n (adenosiinitrifosfaatti) riittävää tuotantoa kreatiinikinaasireaktion kautta. Suun kautta otettavan kreatiinimonohydraatin on havaittu lisäävän aivojen kreatiini- ja fosfokreatiinipitoisuuksia, joten kreatiinilisällä voisi mahdollisesti olla riittävää energiantuotantoa edistäviä vaikutuksia. Fosfokreatiinin pitoisuus aivoissa on yhdistetty myös depressiivisten oireiden vakavuuteen: mitä vähemmän fosfokreatiinia, sitä vakavampia oireet ovat ja mitä enemmän fosfokreatiinia, sitä lievempiä oireet ovat. Kreatiinin antioksidanttiset ominaisuudet, sen osallisuus aivojen energiantuotantoon ja yhteys depressiivisten oireiden vakavuuteen viittaavat siihen, että kreatiini voisi mahdollisesti olla hyödyksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaiheen hoidossa (Toniolo ym. 2018).

Toniolo ym. (2018) tutkivat kreatiinin vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaiheen oireisiin ja vertasivat niitä lumevalmisteeseen (Taulukko 5.). Tutkittavilla oli diagnosoitu kaksisuuntainen mielialahäiriö ja he olivat sairauden depressiovaiheessa. Interventiossa heidät jaettiin kreatiiniryhmään ja lumeryhmään. Kreatiiniryhmässä tutkittavat saivat 6 g kreatiinia päivittäin ja lumeryhmäläiset saivat lumevalmistetta. Oireita arvioitiin kahden viikon välein käyttämällä MADRS-, HDRS-, YMRS- ja CGI-mittareita. Lisäksi intervention lopussa tutkittavien toimintakykyä arvioitiin FAST (Functioning Assessment Short Test) -kyselyn avulla (Toniolo ym. 2018).

Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja MADRS:n tai muidenkaan mittareiden pisteiden muutoksissa intervention aikana kreatiini- ja lumeryhmien välillä (Toniolo ym. 2018). Kuitenkin MADRS:n pisteiden mukaan kreatiiniryhmästä huomattavasti suurempi osa oli intervention loputtua remissiovaiheessa kuin lumeryhmästä. Kreatiiniryhmässä remissiovaiheessa olevien tutkittavien osuus oli 52,9 % ja lumeryhmässä 11,1 % (Toniolo ym. 2018).

6.4.2 D-vitamiini

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön on yhdistetty alhaiset seerumin D-vitamiinitasot (Marsh ym. 2017). D-vitamiinilla onkin kehossa useita reittejä, joiden kautta se voi vaikuttaa mielialaan. D_3-vitamiini pystyy läpäisemään veriaivoesteen ja sitoutumaan D-vitamiinireseptoreihin aivojen alueilla, jotka liittyvät depression oireisiin. D-vitamiini osallistuu hermoston välittäjäaineiden valmistukseen ja se saattaa GABAergisen järjestelmän kautta vaikuttaa mielialan säätelyyn. Lisäksi D_3-vitamiini tehostaa hermokasvutekijöitä NGF (nerve growth factor) ja GDNF (glial derived neurotrophic factor), jotka saattavat olla vaikuttamassa depression taustalla. D_3-vitamiinilla on myös hermosoluja suojaava vaikutus sekä antioksidanttisia ominaisuuksia (Marsh ym. 2017).

Marsh ym. (2017) tutkivat D-vitamiinilisän vaikutusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiovaiheen oireisiin ja vertasivat sitä lumevalmisteeseen (Taulukko 5.). Tutkittavat sairastivat kaksisuuntaista mielialahäiriötä, he olivat depressiovaiheessa ja heillä oli D-vitamiinin puutos (seerumin D-vitamiinipitoisuus alle 30 ng/ml). Tutkittavat jaettiin D-vitamiiniryhmään ja lumeryhmään. D-vitamiiniryhmässä tutkittavat saivat 125 µg D_3-vitamiinia päivittäin 12 viikon ajan, ja lumeryhmässä tutkittavat saivat lumevalmistetta. Oireiden mittaamisessa käytettiin MADRS-, YMRS- ja HAM-A-mittareita, jotka täytettiin kahden viikon välein. Lisäksi osallistujilta mitattiin seerumin D-vitamiinitasot intervention alussa ja intervention loputtua (Marsh ym. 2017).

MADRS:n tulokset laskivat intervention aikana merkittävästi, eli depression oireet vähenivät (Marsh ym. 2017). Tulokset kuitenkin laskivat sekä D-vitamiiniryhmässä, että lumeryhmässä, ja

ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Samoin YMRS- ja HAM-A-mittareiden tuloksissa ei havaittu eroja ryhmien välillä. D-vitamiiniryhmässä tutkittavien seerumin D-vitamiinitasot nousivat, mutta silti vain viiden tutkittavan D-vitamiinitasot olivat intervention jälkeen riittävällä tasolla, ja muilla oli edelleen D-vitamiinipuutos, eli seerumin D-vitamiinipitoisuus oli alle 30 ng/ml. Myös lumeryhmässä tutkittavien D-vitamiinitasot nousivat hieman, ja yhden tutkittavan seerumin D-vitamiinipitoisuus ylitti 30 ng/ml arvon (Marsh ym. 2017).

Taulukko 5. Satunnaistetut, kontrolloidut kreatiini- ja D-vitamiini-interventiot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Viite	Tutkimuksen tarkoitus	Otos (n) ja kesto	Mittarit	Keskeisimmät tulokset
Toniolo ym. 2018	Tutkia kreatiinilisän vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiojaksojen oireisiin verrattuna lumevalmisteeseen.	n = 35 6 viikkoa	MADRS, HDRS, YMRS, CGI-S, FAST	MADRS-pisteissä havaittiin suurempaa laskua kreatiiniryhmässä verrattuna lumeryhmään, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Intervention loppuun suorittaneista kreatiiniryhmästä 67 % ja lumeryhmästä 18 % oli kuuden viikon jälkeen remissiossa (MADRS:n mukaan).
Marsh ym. 2017	Selvittää, onko D-vitamiinilisästä hyötyä kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressiojaksojen hoidossa lumevalmisteeseen verrattuna.	n = 33 12 viikkoa	MADRS, YMRS, HAM-A	D-vitamiinilla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitseviä vaikutuksia depression oireisiin lumevalmisteeseen verrattuna.

Lyhenteet: MADRS=Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, HDRS=Hamilton Depression Rating Scale, YMRS=Young Mania Rating Scale, CGI-S=Clinical Global Impression - Severity, FAST=Functioning Assessment Short Test, HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale

6.5 Yhteenveto tuloksista

Omega-3-rasvahappotutkimukset antoivat viitteitä siitä, että omega-3-rasvahapoilla voisi olla positiivisia vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin. Saunders ym. (2022) havaitsivat, että ruokavalio, joka sisälsi paljon omega-3-rasvahappoja ja niukasti omega-6-rasvahappoja, vähensi vaihtelua mielialassa, energisyydessä, ärsyyntyvyydessä ja kivussa. McPhilemy ym. (2021) puolestaan havaitsivat manian oireiden vähenemistä intervention aikana omega-3-rasvahappolisää saavilla tutkittavilla, kun verrattiin lumevalmisteeseen. Ciappolino ym. (2020) eivät kuitenkaan havainneet omega-3-rasvahapoista olevan hyötyä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien kognitioon.

Probioottitutkimuksissa huomattiin joitain positiivisia vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin. Zeng ym. (2022) havaitsivat probioottilisän vähentävän manian oireita. Sabouri ym. (2022) puolestaan eivät havainneet tutkimuksessaan probiooteilla olevan vaikutusta kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä. Shahrbabaki ym. (2020) havaitsivat manian ja depression oireiden väheneminen, mutta vaikka väheneminen oli suurempaa probioottiryhmässä lumeryhmään verrattuna, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

NAC-tutkimuksissa depression oireissa havaittiin vähenemistä. Berk ym. (2008) tutkimuksessa NAC-ryhmässä depression oireet vähenivät lumevalmisteeseen verrattuna. Berk ym. (2019) ja Bortolasci ym. (2020) tutkimuksissa NAC yhdistettynä mitokondrioiden toimintaa tehostaviin ravintoaineisiin vähensi depression oireita. Bortolasci ym. (2020) tutkimuksessa positiiviset muutokset yhdistyivät alhaiseen seerumin IL-6-pitoisuuteen.

Toniolo ym. (2017) eivät havainneet kreatiinilla olevan vaikutusta depressiivisten oireiden vähenemiseen lumevalmisteeseen verrattuna, mutta intervention jälkeen kreatiiniryhmästä oli merkittävästi suurempi osa remissiovaiheessa kuin lumeryhmästä. Myöskään D-vitamiini ei eronnut lumevalmisteesta Marsh ym. (2017) interventiossa, jossa tutkittiin D-vitamiinin vaikutuksia depressiivisiin oireisiin.

7 Pohdinta

7.1 Tulosten tarkastelu ja luotettavuus

Kirjallisuuskatsaukseen valikoituneissa omega-3-rasvahappotutkimuksissa saatiin joitain viitteitä omega-3-rasvahappojen hyödyistä kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (Saunders ym. 2022, McPhilemy ym. 2021, Ciappolino ym. 2020). Jokaisessa tutkimuksessa kuitenkin käytettiin eri mittareita oireiden tai kognition mittaamiseen, joten tutkimusten tulosten vertailu on haastavaa. Vain yhdessä tutkimuksessa käytettiin runsaasti omega-3-rasvahappoja sisältävää ruokavaliota (Saunders ym. 2022), kun kahdessa muussa tutkimuksessa käytettiin ravintolisää. Lisäksi jokaisessa tutkimuksessa osallistujat saivat myös lääkehoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, joka voi mahdollisesti sekoittaa omega-3-rasvahappojen vaikutuksia. Myös tutkittavien kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaihe erosi tutkimusten välillä. Ciappolinon ym. (2020) mukaan mahdollisia syitä, miksi omega-3-ravintolisällä ei ollut vaikutusta tutkittavien kognitioon, voivat olla epäterveelliset elintavat, jotka vaikuttavat omega-3-rasvahappojen toimintaan, pitkään jatkunut kaksisuuntainen mielialahäiriö, jota ei olla hoidettu, liian lyhyt interventio, liian pieni otoskoko, sekä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien tutkittavien korkeampi ikä lumeryhmän tutkittaviin verrattuna.

Omega-3-rasvahappotutkimuksien tavoin ei probioottitutkimuksissakaan ilmennyt kuin hieman viitteitä positiivisista vaikutuksista kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön (Zeng ym. 2022, Sabouri ym. 2022, Shahrbabaki ym. 2020). Ainoa tutkimus, jossa havaittiin tilastollisesti merkitsevää maniaoireiden vähenemistä, oli Zeng ym. (2022) tutkimus. Jokaisessa tutkimuksessa käytettiin YMRS- ja HDRS-mittareita kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireiden selvittämisessä, joten niiden osalta tuloksia voidaan vertailla. Zeng ym. (2022) tutkimuksessa intervention kesto oli 12 viikkoa, kun taas Sabouri ym. (2022) ja Shahrbabaki ym. (2020) tutkimuksissa interventio kesti 8 viikkoa. Pidempi intervention kesto saattaa selittää sen, miksi Zeng ym. (2022) oli ainoa tutkimus, jossa saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Tutkimuksien probioottilisät myös erosivat toisistaan, koska niissä oli käytetty erilaisia yhdistelmiä eri bakteerikannoista. Probioottilisien erot voivat vaikuttaa tuloksiin. Zeng ym. (2022) ja Shahrbabaki ym. (2020) tutkimuksissa tutkittavat eivät

käyttäneet lääkitystä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, ja Sabouri ym. (2022) tutkimuksessa tutkittavat käyttivät lääkitystä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, mutta lääkitystä ei ollut muutettu vähintään kahteen viikkoon ennen intervention alkua. Siksi tutkimuksissa havaitut tulokset eivät johdu tutkittavien lääkityksestä tai siinä tehdyistä muutoksista.

Interventioissa, joissa tutkittiin N-asetyylikysteiinin vaikutuksia, havaittiin depression oireiden vähenemistä (Berk ym. 2008, Berk ym. 2019, Bortolasci ym. 2020). Jokaisessa tutkimuksessa pääasiallisena mittarina oireiden seuraamisessa käytettiin MADRS-kyselyä, joten tulokset ovat hyvin vertailtavissa keskenään. Tutkittavilla sai jokaisessa interventiossa olla käytössä lääkitys kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, joka saattaa vaikuttaa tutkimusten tuloksiin. Liian lyhyt intervention kesto myös mahdollisesti vaikutti siihen, että selkeitä tuloksia ei vielä 16 viikkoa kestäneen intervention aikana näkynyt (Berk ym. 2019). Sekä Berk ym. 2008, että Berk ym. 2019 tutkimuksissa depression oireiden väheneminen ilmeni vasta 20 viikkoa interventioiden alun jälkeen. Voi siis olla, että NAC:n vaikutukset näkyvät vasta pidemmällä aikavälillä. Myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania- ja depressiojaksojen luontainen vaihtelu mahdollisesti vaikuttaa tutkimusten tuloksiin (Bortolasci ym. 2020).

Kreatiinilla ei havaittu olevan vaikutuksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön depressioon (Toniolo ym. 2018). Tutkimuksessa oli kuitenkin muutamia rajoitteita, jotka mahdollisesti vaikuttivat tuloksiin. Tutkittavilla oli käytössä lääkitys, joka saattaa sekoittaa tuloksia. Lisäksi otoskoko oli melko pieni (n = 35) ja interventio oli kestoltaan lyhyt (6 viikkoa). Tutkimuksessa käytettiin myös vain yhtä annostusta kreatiinia (6 g päivässä) eikä tutkittavien ruokailutottumuksia seurattu (Toniolo ym. 2018).

D-vitamiini-interventiossa ei havaittu parannusta depression oireissa (Marsh ym. 2017). Tuloksiin mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä tässä tutkimuksessa olivat muun muassa pieni otoskoko (n = 33) ja intervention kesto (12 viikkoa). Tutkittaville annettiin D-vitamiinia vain yhtä annostusta, eli erilainen annoskoko saattaisi myös vaikuttaa tuloksiin. Tutkittavilla oli käytössä lääkitys, mutta sen tuli olla pysynyt samana kaksi viikkoa ennen interventiota ja koko intervention ajan. Lisäksi

tutkittavien D-vitamiinitasot eivät nousseet riittävälle tasolle, mikä voi vaikuttaa siihen, että D-vitamiinilla ei havaittu olevan vaikutuksia depression oireisiin.

Useassa tutkimuksessa tutkittavat käyttivät lääkitystä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon. Vaikka lääkitys saattaa sekoittaa interventiossa käytetyn ruokavalion tai ravintolisän vaikutuksia, on myös tärkeää tutkia ruokavalion tai ravintolisän vaikutuksia lääkitysten lisänä. Silloin tutkimustuloksia voi paremmin soveltaa käytäntöön, sillä lääkitykset ovat olennainen osa kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa.

7.2 Johtopäätökset

Tässä kirjallisuuskatsauksessa pyrittiin vastaamaan kysymyksiin, miten ruokavalio ja ravintolisät vaikuttavat kaksisuuntaisen mielialahäiriön oireisiin ja kognitioon, ja voiko ruokavaliota tai ravintolisiä hyödyntää osana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa. Tutkimusnäytön perusteella on vielä vaikeaa tehdä johtopäätöksiä jonkin ruokavalion tai ravintolisän toimivuudesta kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, mutta viitteitä positiivisista vaikutuksista on saatu. Aihe on myös melko uusi, joten lisää tutkimusta tarvitaan, jotta saadaan vahvistettua tähän mennessä tutkimuksista saatuja tuloksia. Ruokavalioita ja ravintolisiä kannattaa tutkia, sillä toisin kuin mielialaan vaikuttavilla lääkkeillä, haittavaikutuksia niillä ei juurikaan ole tai ne ovat vähäisiä, joten niiden käyttö osana kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoa olisi hyvin turvallista ja lisäisi vaihtoehtoja helpottamaan jokaiselle potilaalle yksilöllisesti toimivan hoidon suunnittelua.

Lähteet

Berk M, Copolov DL, Dean O, ym. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. Biol Psychiatry 2008;64:468–475. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022

Berk M, Turner A, Malhi GS, ym. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. BMC Med 2019;17:18. doi:10.1186/s12916-019-1257-1

Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, ym. The impact of the Mediterranean diet on alleviating depressive symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Reviews 2024;nuad176. doi:10.1093/nutrit/nuad176

Bortolasci CC, Voigt C, Turner A, ym. Interleukin-6 and total antioxidant capacity levels following N-acetylcysteine and a combination nutraceutical intervention in a randomised controlled trial for bipolar disorder. Acta Neuropsychiatr 2020;32:313–320. doi:10.1017/neu.2020.25

Ciappolino V, DelVecchio G, Prunas C, ym. The Effect of DHA Supplementation on Cognition in Patients with Bipolar Disorder: An Exploratory Randomized Control Trial. Nutrients 2020;12:708. doi:10.3390/nu12030708

Kaksisuuntainen mielialahäiriö https://www.kaypahoito.fi/hoi50076 (Luettu 19.1.2024).

Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. J Psychiatr Res 2017;95:48–53. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.021

Marx W, Lane M, Hockey M, ym. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. Mol Psychiatry 2020;26:134-150. doi:10.1038/s41380-020-00925-x

McPhilemy G, Byrne F, Waldron M, ym. A 52-week prophylactic randomised control trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids in bipolar disorder. Bipolar Disord 2021;23:697–706. doi:10.1111/bdi.13037

Psykiatria - Duodecim Oppiportti https://www.oppiportti.fi/op/opk04497 (Luettu 12.1.2024).

Sabouri S, Esmailzadeh M, Sadeghinejad A, Eslami Shahrbabaki M, Asadikaram G, Nikvarz N. The Effect of Adjunctive Probiotics on Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Bipolar Disorder: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. J Psychiatr Pract 2022;28:373–382. doi:10.1097/PRA.0000000000000660

Saunders EFH, Mukherjee D, Myers T, ym. Adjunctive dietary intervention for bipolar disorder: a randomized, controlled, parallel-group, modified double-blinded trial of a high n-3 plus low n-6 diet. Bipolar Disord 2022;24:171–184. doi:10.1111/bdi.13112

Shahrbabaki ME, Sabouri S, Sabahi A, ym. The Efficacy of Probiotics for Treatment of Bipolar Disorder- Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial. Iran J Psychiatry 2020;15:10–16.

Toniolo RA, Silva M, Fernandes FDBF, Amaral JADMS, Dias RDS, Lafer B. A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. J Neural Transm 2018;125:247–257. doi:10.1007/s00702-017-1817-5

Zeng C, Qiu Y, Li S, ym. Effect of Probiotic Supplements on Oxidative Stress Biomarkers in First-Episode Bipolar Disorder Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Front Pharmacol 2022;13:829815. doi:10.3389/fphar.2022.829815