

Ravinto ja mielialahäiriöt

Masennuksen taustalla on ajateltu olevan perinnöllinen alttius ja psykologisesti kuormittavia ympäristötekijöitä. Viime aikoina on julkaistu havaintoja myös erilaisten elämäntapatekijöiden kuten liikunnan ja ravitsemuksen yhteydestä masennukseen. Ravitsemuksen osalta eniten tutkimuksia on kertynyt B-vitamiinien – erityisesti folaatin ja B₁₂-vitamiinin – sekä kalaöljyjen ja kalansyönnin yhteyksistä masennukseen. Vaikka yhteydet näyttävät epidemiologisesti varsin selkeiltä, niiden käytännön merkitys on vielä epäselvä ja kliinisiä hoitokokeita on julkaistu melko vähän. Terveellisestä ruokavaliosta ja mahdollisesti myös lisäravinteista saattaa olla hyötyä masennuksen hoidossa ja ehkäisyssä. Asian selvittämiseksi tarvitaan kuitenkin lisää seurantatutkimuksia ja kliinisiä kokeita.

Monissa kansansairauksissa elämäntavat ja ravitsemus ovat merkittävä osa ehkäisyä ja hoitoa. Masennuksen hoitaminen ja ehkäisy elämäntapoihin vaikuttamalla voisi olla merkittävä edistysaskel. Toisaalta ravitsemuksen ja masennuksen yhteyksien selvittäminen saattaa tuoda lisää tietoa myös masennuksen etiologiasta ja patogeneesistä.

Tässä katsauksessa keskitymme erityisesti B-vitamiinien ja omega-3-sarjan rasvahappojen ja masennuksen yhteyksiin. Kuvaamme myös tryptofaanin yhteyttä masennukseen. Yrttilääkkeitä ja rohdoksia ei käsitellä lukuun ottamatta Suomen rohdosluetteloon vuonna 2004 lisättyä S-adenosyylimetioniinia (SAM), joka on tärkeä keskushermoston metylaatio syklin välituote.

B-vitamiinit

Havaintoja masennuksen ja B-ryhmän vitamiinien – erityisesti folaatin – yhteyksistä on julkaistu 1960-luvulta lähtien. Masennuspotilailla on todettu pienempiä veren folaattipitoisuuksia kuin terveillä verrokeilla (Bottiglieri ym. 2005). Eräissä tutkimuksissa pienet folaattipitoisuudet ovat myös ennustaneet huonoa hoitovastetta ja masennuksen syvyyttä (Wesson ym. 1994). Nämä

yhteydet tulevat selvemmin esille iäkkäämmillä ihmisillä (Bell ym. 1992). Hintikka ym. (2003) havaitsivat, että ne masennuspotilaat, joilla veren kobalamiini- eli B₁₂-vitamiinipitoisuus on suuri, toipuvat masennuksesta paremmin. Folaatin osalta vastaavaa yhteyttä ei todettu.

B-vitamiineja tarvitaan serotoniinin ja muiden hermovälittäjäaineiden synteesissä. Vitamiinien puute saattaa myös suurentaa veren homokysteiniinipitoisuutta (Parnetti ym. 1997). Homokysteiniinillä voi olla haitallisia vaikutuksia eräisiin keskushermoston reseptoreihin (kuva). On myös epäilty, että olisi olemassa erityinen masennuksen alatyyppejä, johon liittyy folaatin puutteen aikaansaama metylaation vähäisyys keskushermostossa ja suurentuneet homokysteiniinipitoisuudet (Bottiglieri ym. 2000). Sekoittavana tekijänä tämäntyyppisissä tutkimuksissa on se, että veren homokysteiniinipitoisuuksia suurentavat myös korkea ikä, tupakointi, alkoholi ja kahvi, joilla voi olla myös muunlaisia yhteyksiä masennukseen (Parnetti ym. 1997).

Yleisesti tiedetään, että veren pienet folaattija B₁₂-vitamiinipitoisuudet voivat johtaa makrosyyttianemiaan ja monenlaisiin neurologisiin ja psykiatrisiin oireisiin. Tällöin kyseessä on yleensä selkeä vitamiinien puutos. Kuitenkin on ha-

vaittu, että veren pienen vitamiinipitoisuuksien yhteys masennukseen tulee esiin jo vitamiinipitoisuuksien ollessa vielä viitealueella (Coppen ja Bailey 2000, Hintikka ym. 2003).

B-vitamiinien ja homokysteiinien yhteyttä masennukseen on selvitetty 11 väestötutkimuksessa (taulukko 1). Niissä on tullut esiin veren pienen folaattipitoisuuden (Morris ym. 2003), suuren homokysteiinipitoisuuden (Tolmunen ym. 2004b) ja pienen B₁₂-vitamiinipitoisuuden (Tiemeier ym. 2002) sekä ravinnon vähäisen folaattimäärän (Tolmunen ym. 2004a) yhteys lisääntyneeseen masennuksen riskiin. Hieman ristiriitaiset tulokset saattavat liittyä eri maiden toisistaan poikkeaviin ruokakulttuureihin, jotka johtavat vitamiinien erilaiseen saantiin. Esimerkiksi Itä-Suomessa vain neljännes keski-ikäisistä miehistä saa Tolmusem ym. (2003) tutkimuksen mukaan suositellun päivittäisen folaattimäärän. On siis loogista, että folaatin puute voi olla myötävaikuttavana tekijänä myös masennuksen syntyyn. Sen sijaan lihasta, kalasta, maidosta ja kananmunista saatavan B₁₂-vitamiinin puute on

suomalaisessa väestössä vanhuksia lukuun ottamatta varsin harvinaista ja liittyy usein imeyty-mishäiriöihin.

Bjelland ym. (2003) havaitsivat, että folaattiaineenvaihdunnassa vaikuttavan metyyli-tetrahydrofolaattireduktaasigeenin (MTHFR) polymorfismi on myös yhteydessä suurentuneeseen masennuksen riskiin. Kyseinen geenivariaatio voi johtaa keskushermoston metylaattiosyklin heikentyneeseen toimintaan (kuva).

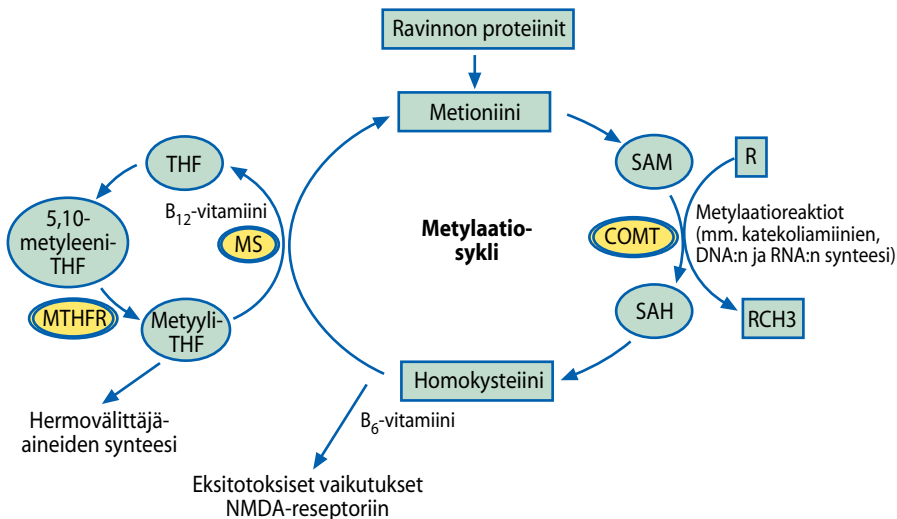
Laadukkaita lumekontrolloituja kaksoissokkokeita folaatin käytöstä masennuksen hoidossa on julkaistu vasta muutamia (taulukko 2). Cochrane-katsauksessaan Taylor ym. (2003) totesivat, että folaatista voi olla hyötyä masennuslääkityksen tehon lisääjänä mutta yksinään se ei riitä masennuksen hoidoksi. Myös B₁-vitamiinin eli tiamiinin vaikutuksesta mielialaan ja psyykkisiin toimintoihin on julkaistu neljä lumekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, joissa kolmessa tiamiini yksin ja yhdistettynä muihin vitamiineihin paransi mielialaa (Benton ja Donohoe 1999).

TAULUKKO 1. Väestötutkimukset keskushermoston metylaattiosyklin (kuva) vaikuttavien ravintotekijöiden yhteydestä masennukseen.

Tutkimus	Aineisto	Tulokset
Ebly ym. 1998	1 771 yli 65-vuotiasta kanadalaisista	Seerumin pieni folaattipitoisuus yhteydessä masennukseen ja dementiaan
Lindeman ym. 2000	1 130 yli 65-vuotiasta yhdysvaltalaisista	Seerumin pieni folaattipitoisuus yhteydessä huonoon kognitiiviseen suorituskyykyyn
Penninx ym. 2000	700 yli 65-vuotiasta yhdysvaltalaisista dementoitumattomista naisista	Seerumin metyyli-malonihappopitoisuudet (B ₁₂ -vitamiinin aineenvaihduntatuote) masentuneilla suuremmat
Tiemeier ym. 2002	3 884 yli 55-vuotiasta hollantilaista, joista valittu 278 masentunutta ja 416 verrokkaa	Vakiointien jälkeen seerumin pienet B ₁₂ -vitamiinin pitoisuudet yhteydessä masennukseen
Bjelland ym. 2003	5 948 46–49- tai 70–74-vuotiasta norjalaisista	Suuret homokysteiinipitoisuudet ja MTHFR 677C→T-polymorfismi yhteydessä masennukseen
Morris ym. 2003	2 948 15–39-vuotiasta yhdysvaltalaisista	Punasolujen pieni folaattipitoisuus yhteydessä masennusdiagnooseihin
Tolmunen ym. 2003	2 443 42–60-vuotiasta itäsuomalaisista miehistä	Ravinnon vähäinen folaattimäärä yhteydessä ajankohtaiseen masennukseen
Hakkarainen ym. 2004	27 000 50–69-vuotiasta tupakoivaa suomalaista miehistä	Ravinnon folaattimäärä ei yhteydessä masennukseen, ahdistukseen tai unettomuuteen
Ramos ym. 2004	1 510 yli 60-vuotiasta yhdysvaltalaisista	Plasman pieni folaattipitoisuus yhteydessä masennukseen naisilla mutta ei miehillä
Tolmunen ym. 2004a	2 307 42–70-vuotiasta itäsuomalaisista miehistä	Ravinnon vähäinen folaattimäärä yhteydessä sairaalojen poistorekisterin masennusdiagnooseihin seuranta-aikana (11–16 v)
Tolmunen ym. 2004b	871 46–64-vuotiasta itäsuomalaisista miehistä	Seerumin suuri homokysteiinipitoisuus yhteydessä ajankohtaiseen masennukseen

Keskushermoston metylaatio sykliin (kuva) liittyvää S-adenosyylimetioniinia (SAM) on ilmeisesti saatavilla Suomessa ainoastaan Internet-kauppojen välityksellä. SAM:n vaikutuksia

masennuksen hoidossa on selvitetty noin 50 kliinisessä kokeessa, joista 11 on ollut kaksoissokkotutkimuksia. Kuudessa niistä SAM:ää verrattiin lumelääkkeeseen, ja neljässä se osoittautui



KUVA. Keskushermostossa tapahtuvat kemialliset reaktiot, joihin B-vitamiinit liittyvät.

Entsyymit: COMT = katekoli-O-metyylitransferaasi, MS = metioniinisyntaasi, MTHFR = metyyli-tetrahydrofolaattireduktaasi. Yhdisteet: Metyyli-THF = metyyli-tetrahydrofolaatti, 5,10-metyyleeni-THF = 5,10-metyleenitetrahydrofolaatti, NMDA = N-metyyli-D-aspartaattiglutamaatti, THF = tetrahydrofolaatti, R = lähdeaine, RCH3 = metyloitunut yhdiste, SAH = S-adenosyylhomokysteini, SAM = S-adenosyylimetioniini

TAULUKKO 2. Tutkimukset foolihappojohdosten lisäämisestä masennuslääkitykseen.

Tutkimus	Aineisto ja tutkimusasetelma	Ravintolisä	Tulokset
Coppen ym. 1986	75 mielialapotilasta, joilla litiumhoito; kaksoissokkotutkimus	Foolihappo 200 µg/vrk	Potilaat, joilla plasman folaattipitoisuudet olivat suurimmat, oireilivat vähiten vuoden aikana. Masennuspotilaat hyötyivät foolihaposta enemmän kuin lumelääkkeestä, mutta maniapotilailla eroa ei ollut.
Godfrey ym. 1990	24 vakavasti masentunutta ja 17 skitsofreniapotilasta, joilla punasolujen folaattipitoisuus pieni; ikä 20–70 v; kaksoissokkotutkimus	Metyylifolaatti 15 mg/vrk	Ravintolisä paransi hoitotulosta tavanomaiseen hoitoon verrattuna.
Guaraldi ym. 1993	20 masentunutta vanhusta; avoin tutkimus	Metyylifolaatti 50 mg/vrk	81 %:lla yli 50 %:n pienempi Hamilton-asteikolla.
Passeri ym. 1993	96 yli 65-vuotiasta vakavasti masentunutta ja dementoitunutta; kaksoissokkotutkimus	Metyylifolaatti 50 mg/vrk	Metyylifolaatti oli yhtä tehokas kuin 100 mg tratsodonia päivässä.
Coppen ja Bailey 2000	127 yli 18-vuotiasta vakavasti masentunutta; kaksoissokkotutkimus	Foolihappo 500 µg/vrk	Ravintolisä paransi hoitotulosta pelkkään fluoksetiiniin verrattuna.
Alpert ym. 2002	22 henkilöä, joilla lääkeresistentti masennus; ikä 26–68 v; avoin tutkimus	Foliinihappo 15–30 mg/vrk	Ravintolisä paransi hoitotulosta pelkkään fluoksetiiniin verrattuna, mutta tutkimuksessa ei ollut lumeryhmää.

tehokkaammaksi. SAM:ää on verrattu trisykliin masennuslääkkeisiin seitsemässä tutkimuksessa. Niistä kuudessa sen havaittiin olevan teholtaan yhtä hyvä kuin trisykliset masennuslääkkeet ja yhdessä tehokkaampi kuin imipramiini. Potilasmäärät näissä tutkimuksissa vaihtelivat välillä 40–100. Annokset ovat vaihdelleet välillä 400–1 600 mg/vrk, eikä annos-vastesuhteita juuri tunneta. Myös SAM:n vaikutusmekanismi masennuksen hoidossa on epäselvä (Williams ym. 2005b).

Folaatin liian vähäinen saanti ravinnosta on yleistä, ja kasviksien määrän lisääminen ruokavalioon lienee yleisesti terveellistä, mahdollisesti myös mielialan kannalta. Kliinisten tutkimusten vähäisen määrän takia virallisia suosituksia B-vitamiinien käytöstä masennuksen tukihoitona ei ole voitu vielä antaa. Kuitenkin foolihappolisä mainitaan jo useissa lähteissä yhtenä vaihtoehtona masennuslääkityksen tehostamisessa. Tuoreessa katsauksessa sille mainitaan Duodecimin Käypä hoito -suositusten mukainen näytönaste C (Isometsä ja Syvälahti 2004). Tulee myös muistaa, että ainakin B₆-vitamiini voi suurina annoksina aiheuttaa perifeeristä polyneuropatiaa. On myös viitteitä siitä, että sen mahdollinen hyöty rajoittuisi premenopausaalisten naisten masennuksen hoitoon (Williams ym. 2005a). Myös SAM:llä saattaa olla tulevaisuudessa merkitystä masennuksen hoidossa.

Kalaöljyt

Kalat, erityisesti rasvaiset merikalat, sisältävät elimistölle välttämättömiä omega-3-sarjan rasvahappoja, eikosapentaeenihappoa (EPA) ja dokosaheksaeenihappoa (DHA). Ne ovat välttämättömiä mm. keskushermoston hermosolujen solukalvojen toiminnalle. Vielä ei tiedetä tarkasti, millä mekanismilla ne vaikuttavat mielialaan. Ilmeisesti niillä on merkitystä erityisesti mielialan säätelyssä. Niinpä niistä on eräiden tutkimusten mukaan näytännä olevan hyötyä myös kaksisuuntaista mielialahäiriöstä (Stoll ym. 1999) ja epävakaa persoonallisuudesta kärsiville (Zanarini ja Frankenbur 2003). Gesch ym. (2002) totesivat, että omega-3- ja omega-6-rasvahappoja, vitamiineja ja mineraaleja sisältävä

ravintolisä vähensi nuorten vankien antisosiaalista ja väkivaltaista käytöstä. EPA:n lisäksi tutkimuksissa on käytetty myös puhdasta EPA:n etyyliesteriä eli farmakologista EPA:ta (E-EPA). Aiheesta on julkaistu hiljattain pääkirjoitus tässä lehdessä (Tanskanen ja Tiihonen 2004).

Useissa eri maissa tehdyissä väestötutkimuksissa runsas kalansyönti on yhdistetty vähäisempään masennukseen. Hibbeln (1998) totesi kalansyönnin taajuuden ja masennuksen elinikäisen esiintyvyyden välillä erittäin vahvan käänteisen korrelaation maiden välisessä vertailussa. Vastaavanlainen yhteys on todettu myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja kalansyönnin välillä (Noaghiul ja Hibbeln 2003). Suomalaisissa väestötutkimuksissa tämä yhteys on tullut esiin vain naisilla. Tanskanen ym. (2001) ja Timonen ym. (2004) totesivat, että harvoin kalaa syöville naisilla masennus oli selkeästi yleisempää kuin kalaa säännöllisesti syöville. Kalansyöntiä käsittelevät väestötutkimukset ovat olleet lähinnä poikkileikkaustutkimuksia, joista ei voida luotettavasti päätellä, onko vähäinen kalansyönti syynä masennukseen vai päinvastoin. Hakkarainen ym. (2004) eivät löytäneet seurantatutkimuksessaan 30 000 miehen SETTI-aineistosta kalansyönnin ja omega-3-rasvahappojen saannin yhteyttä sen paremmin koettuihin masennusoireisiin kuin sairaaloiden poistoilmoitusrekisterin masennusdiagnooseihinkaan.

Kliinisiä tutkimuksia masennuksen hoidosta tai masennuslääkityksen täydentämisestä kalaöljyllä on julkaistu vasta muutamia (taulukko 3). Niissä on ollut mukana yhteensä noin 230 henkilöä, joista puolet on saanut lumelääkettä. Tulokset ovat olleet positiivisia kahta tutkimusta lukuun ottamatta (Marangell ym. 2003, Silvers ym. 2005b). Negatiivisen tuloksen raportoinut Marangelin työryhmä käytti hoidossaan DHA:ta, eikä potilailla ollut muuta masennuslääkitystä. Mahdollisesti E-EPA:ta voitaisiinkin käyttää masennuslääkityksen lisänä. On alustavaa näyttöä myös siitä, että vaikutus olisi samansuuntainen myös bipolaarimasennuksessa (Osher ym. 2005). Kuten myös B-vitamiinien yhteydessä todettiin, pelkät kalaöljyt tuskin riittävät yksinään vakavan masennuksen hoidoksi. Suurin osa kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista

TAULUKKO 3. Kliiniset tutkimukset masennuksen hoidosta kalaöljyllä.

Tutkimus	Aineisto	Ravintolisä	Tulokset
Nemets ym. 2002	20 vaikeasti masentunutta	E-EPA 2 g/vrk	Ravintolisä paransi masennuslääkityksen tehoa enemmän kuin lumevalmiste; teho parani loppua kohti; seuranta-aika neljä viikkoa
Peet ja Horrobin 2002	70 lääkehoidosta huolimatta oirehtivaa masennuspotilasta	E-EPA 1, 2 tai 4 g/vrk	1 g E-EPA:ta päivässä masennuslääkkeeseen liitettynä lievitti masennusta tehokkaammin kuin lume-lääke; 2 ja 4 g/vrk saaneilla tulos ei eronnut lumevalmisteen tehosta
Su ym. 2003	22 masentunutta avohoito-potilasta	EPA 4,4 g/vrk, DHA 2,2 g/vrk	Masennuslääkitykseen yhdistetyllä ravintolisällä parempi teho kuin lumeella
Marangel ym. 2003	35 masennuspotilasta	DHA 2 g/vrk	DHA:lla hieman parempi vaste kuin lumevalmis-teella, mutta ero ei ollut merkitsevää; ei muuta lääkitystä
Silvers ym. 2005	77 masennuspotilasta	kalaöljy 8 g/vrk	Ei eroa lumeryhmään verrattuna

DHA = dokosaheksaeenihappo, EPA = eikosapentaeenihappo

tutkittavista on ollut naisia. Näistä tutkimuksista ei siten saada lisävalaistusta siihen, vaikuttavatko kalaöljyt eri tavalla miesten ja naisten masennukseen.

Säännöllinen kalansyönti lienee joka tapauksessa terveellistä, mahdollisesti myös mielialan kannalta. Kalaöljyjen käyttö lisäravinteina saattaa olla hyödyllistä mielialahäiriöistä kärsiville, mutta tutkimusnäyttö asiasta on vielä niukkaa. Kalaöljyjen käytöstä masennuksen (Silvers ym. 2005a) ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön (Montgomery ym. 2005) hoidossa julkaistaan lähiaikoina Cochrane-katsaukset.

Tryptofaani

Keskushermoston välittäjäaine serotoniini säätelee ihmisellä muun muassa mielialaa, unta, syömistä ja ruoan valintaa. Serotoniini syntetisoiuu tryptofaanista, joka on ihmiselle välttämätön aminohappo. Ruokavaliossa tärkeimpiä tryptofaanin lähteitä ovat juusto, kala, liha ja kananmunat (Sainio ym. 1993). Elimistössä tryptofaani muuttuu 5-hydroksitryptofaaniksi (5-HTP), josta edelleen muodostuu serotoniinia. Keskushermoston pienen serotoniinipitoisuuden on todettu olevan yhteydessä masennukseen.

Väkivaltaisuuteen taipuvaisilla

henkilöillä on todettu pieniä serotoniinipitoisuuksia veressä, vaikka toisaalta veren vapaan tryptofaanin pitoisuudet saattavat olla heillä suuret. Väkivaltaisuuteen voi liittyä sellaisia häiriöitä tryptofaanin aineenvaihdunnassa, että vapaasta tryptofaanista ei muodostukaan tarvittavaa serotoniinia, mikä saattaa altistaa väkivaltaisuudelle (Tiihonen ym. 2001). Tryptofaanin aineenvaihdunta on ainakin neurobiologisesti hyvin kiinnostava, mutta sen merkitys ja vaikutus mielenterveyteen on yhä tuntematon.

Länsimaissa ihmiset saavat tryptofaania ravinnosta keskimäärin 0,5 g/vrk. Siitä vain 2–3 % kuluu serotoniinin muodostamiseen (Beckmann ja Kaspers 1983). Keskushermoston veri-aivoesteeseen läpi menevän tryptofaanin määrä riippuu paitsi sen absoluuttisesta määrästä, niin myös siitä, kuinka paljon sitä saadaan suhteessa mui-

YDINASIAT

- **Veren pieni folaatti- ja B₁₂-vitamiinipitoisuus näyttävät liittyvän suurentuneeseen masennuksen riskiin.**
- **Kalaöljyillä on arveltu olevan vaikutusta mielialan säätelyyn.**
- **Terveellisenä pidetty ravinto näyttää olevan terveellistä myös mielenterveyden kannalta.**

hin aminohappoihin ja kuinka paljon ravinnossa on hiilihydraatteja. Käytännössä kuitenkin lienee melko hankalaa noudattaa pitkiä aikoja sellaista ruokavaliota, josta saataisiin keskushermostoon erityisen paljon tryptofaania. Jo se, että ravinnon kokonaisenergiasta 2–4 % tulee proteiineista, ehkäisee hiilihydraattien runsaan saannin aiheuttaman tryptofaanin lisääntyneen kuljetuksen aivoihin (Benton ja Donohoe 1999).

Hakkarainen ym. (2003) eivät löytäneet yhteyttä ravinnon sisältämän tryptofaanin määrän ja masennuksen tai itsemurhien välillä.

Tryptofaania ja 5-HTP:tä on käytetty masennuksen ja dystymian hoidossa sekä yksinään että masennuslääkkeiden ja litiumin lisänä. Tuoreessa Cochrane-katsauksessa käytiin läpi 108 tutkimusta, joissa oli selvitetty tryptofaanin ja 5-HTP:n tehoa masennuksen hoidossa yksinään (Shaw ym. 2005). Näistä tutkimuksista vain kahden todettiin täyttävän metodeiltaan tieteellisen tutkimuksen kriteerit. Potilaita näissä tutkimuksissa oli yhteensä vain 64. Tryptofaanin todettiin lievittävän masennusta enemmän kuin lumelääkkeen, mutta pienen potilasmäärän takia näyttöä pidettiin riittämättömänä.

Tryptofaani ja 5-HTP voivat molemmat aiheuttaa pahoinvointia ja vatsaoireita. Vuonna 1989 lukuisia L-tryptofaanin käyttäjiä sairastui eosinofiiliseen myalgiaan. Syyksi todettiin epäpuhtaudet valmistus-erässä. Tästä syystä tryptofaani vedettiin pois Yhdysvaltojen markkinoilta. 5-HTP:llä ei laajasta käytöstä huolimatta ole osoitettu olleen vastaavanlaisia haittoja (Das ym. 2004).

Tryptofaani saattaa olla vaikuttava lääke masennukseen yksinään tai masennuslääkkeiden rinnalla käytettynä, mutta laadukas tutkimusnäyttö asiasta on varsin niukka.

Lopuksi

Useimmat mielenterveyden ja ruokavalion välistä yhteyksistä tehdyt tutkimukset ovat olleet poikkileikkaustutkimuksia. Tällaisten perusteella ei voida tehdä suoria päätelmiä siitä, lievittävätkö tai ehkäisevätkö tietyt ravintoaineet mielenterveysongelmia. Kyse voi olla myös siitä, että mielenterveysongelma sinänsä vaikuttaa

syömistottumuksiin ja ravintoaineiden saantiin. Tarvitaankin lisää laajoja väestötason seuranta-tutkimuksia ja kliinisiä kokeita, jotta voidaan saada tarkempaa tietoa ravinnon vaikutuksista mielenterveyteen.

Tähänastisen tiedon valossa näyttää siltä, että yleisesti terveellisenä pidetty ravitsemussuositusten mukainen kasvi- ja kalapainotteinen ruokavalio olisi terveellistä myös mielenterveyden kannalta. Kliinisiä tutkimuksia lisäravinteiden käytöstä on tehty vasta niin vähän, että asiasta on vaikea antaa virallisia suosituksia. American Psychiatric Associationin (2002) suosituksissa on ehdotettu kalaöljyjen käyttöä kaksisuuntaisen mielialahäiriön tukihoitona. Yksittäiset tutkijat ja tutkijaryhmät ovat myös esittäneet erilaisia linjauksia B-vitamiinien käytöstä masennuksen tukihoitona (taulukko 4). Ravinnon merkitystä

TAULUKKO 4. Ehdotuksia masennuslääkityksen tehostamisesta B-vitamiinivalmisteella.

Hoitoresistenteiltä masennuspotilailta tulisi mitata punasolujen folaattipitoisuus ja seerumin B₁₂-vitamiinipitoisuus ja mahdollisesti myös veren homokysteiinipitoisuus. B-vitamiinilisää annetaan potilaille, joilla veren vitamiinipitoisuudet ovat viitealueen alapuolella tai alarajan tuntumassa¹ tai joilla seerumin homokysteiinipitoisuus on suurentunut. Vanhuspotilailta, raskaana olevilta, alkoholisteilta ja imeytymishäiriöistä kärsiviltä vitamiinipitoisuudet tulisi määrittää rutiinimaisesti (Mischoulon ym. 2000).

Kaikilta masennuspotilailta tulisi mitata punasolujen folaatin ja seerumin B₁₂-vitamiinin ja mahdollisesti myös veren homokysteiinipitoisuudet. B-vitamiinilisää annetaan potilaille, joilla veren vitamiinipitoisuudet ovat viitealueen alapuolella tai alarajan tuntumassa¹ tai joilla seerumin homokysteiinipitoisuus on suurentunut (Refsum ym. 2004).

Kaikille masennuspotilaille tulisi antaa B-vitamiinivalmistetta muun hoidon ohella². Näin voitaisiin säästää laboratoriokustannuksia. Haittavaikutusten riski olisi joka tapauksessa hyvin pieni (Coppen ja Bolander-Gouaille 2005). Osassa B-vitamiinilisää koskeneista tutkimuksista hoitoteho on lisääntynyt riippumatta siitä, miten suuria vitamiinipitoisuudet alun perin ovat olleet.

¹B₁₂-vitamiinin osalta on viitteitä siitä, että jo viitealueella (140–540 pmol/l) olevilla pitoisuuksilla alle 250 pmol/l masennuksen riski on lisääntynyt. Folaatin osalta vastaavanlaista raja-arvoa ei tunneta.

²Foolihapon annos tulisi olla yli 400 µg/vrk. Lisäksi valmiste voisi sisältää ainakin B₁₂- ja B₆-vitamiinia ja mahdollisesti myös B₂-vitamiinia (riboflaviinia). Myös hyvin suuria annoksia on suositeltu (foolihappoa 800 µg/vrk ja kobalamiinia 1 mg/vrk). B₆-vitamiinin annos ei saa olla suurempi kuin 50 mg/vrk.

selvittävien kliinisten tutkimusten ja tutkittavien henkilöiden määrä niissä on ollut hyvin pieni varsinaisilla masennuslääkkeillä tehtyihin tutkimuksiin verrattuna. Toisaalta melko pienilläkin aineistoilla saadut positiiviset tulokset viittaavat siihen, että löydökset saattavat olla todellisia. Myös melko runsas joukko tapaus-verrokki- ja väestötutkimuksia viittaa samaan suuntaan.

Kliinisten tutkimusten ohella toinen merkittävä tulevaisuuden tutkimusalue on ravintogenomiikka. Näissä tutkimuksissa selvitetään sitä, voivatko tiettyjen geenien polymorfoiden kantajat olla alttiimpia oireilemaan esimerkiksi masennuksella, jos heidän ravitsemuksensa on puutteellista. Esimerkiksi folaattiaineenvaihdunnassa vaikuttavan MTHFR-geenin polymorfiat näyttävät lisäävän masennuksen riskiä (Bjelland ym. 2003). Ainakin teoriassa tätä lisääntynyttä riskiä voitaisiin vähentää folaattilisällä. Kliinisiä tutkimuksia asiasta ei kuitenkaan vielä ole julkaistu.

On mielenkiintoista, että kalaöljyillä ja folaatilla on todettu olevan yhteyttä myös demen-tiaan ja sydän- ja verisuonitauteihin (Severus

ym. 2001, Refsum ym. 2004). Myös liikunnan on osoitettu olevan yhteydessä näihin kaikkiin. Masennus puolestaan on riskitekijä sekä demen-tialle että sydän- ja verisuonitaudeille ja edelleen sydän- ja verisuonitaudit demen-tialle. Ihmisen hyvinvoinnin eri alueet näyttävätkin olevan kiinteästi yhteydessä toisiinsa.

Lisäravinteiden käytön merkitystä mieliala-häiriöissä ei siis voida vielä kovin luotettavasti arvioida. Vääjäämätön tosiasia kuitenkin on, että ihmiset käyttävät melkoisia määriä erilaisia lisäravinteita. Kansanterveyden kannalta voisi olla edullista, jos käyttö kohdistuisi erityisesti niihin lisäravinteisiin, joista todennäköisimmin on todellista hyötyä, ja niitä käyttäisivät ne henkilöt, joilla on näiden ravintoaineiden lisääntynyt tarve tai puutteellinen perusruokavalio. Useimmiten lisäravinteilla ei ole haittavaikutuksia, mutta mahdollisten haittojen tiedostaminen ja niistä tiedottaminen on tärkeää.

* * *

Tommi Tolmunen kiittää Jalmari ja Rauha Ahokkaan säätiötä tuesta.

Kirjallisuutta

- Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GEF, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:33-8.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
- Beckmann H, Kaspers S. Serotonin precursors as an antidepressant: an overview [Serotonin-Vorstufen als Antidepressiva: eine Übersicht]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1983;51:176-82.
- Bell IR, Edman JS, Selhub J, ym. Plasma total homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:386-90.
- Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutr* 1999;2:403-9.
- Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B₁₂, homocysteine and the MTHFR 677C T polymorphism in anxiety and depression: The Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:618-26.
- Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1103-12.
- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:228-32.
- Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986;10:9-13.
- Guaraldi GP, Fava M, Mazzi F, la Greca P. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 1993;2:101-5.
- Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121-30.
- Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005;19:59-65.
- Das YT, Bagchi M, Bagchi D, Preuss HG. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicol Lett* 2004;150:111-22.
- Ebly EM, Schaefer JP, Campbell NR, Hogan DB. Folate status, vascular disease and cognition in elderly Canadians. *Age Ageing* 1998; 27:485-91.
- Gesch CB, Hammond SM, Hampson SE, Eves A, Crowder MJ. Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. *Br J Psychiatry* 2002;181:22-8.
- Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, ym. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336:392-5.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Demetrius A, Lönnqvist J. Association of dietary amino acids with low mood. *Depress Anxiety* 2003;18:89-94.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lönnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry* 2004;161:567-9.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351:1213.
- Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. High vitamin B₁₂ level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003;3:17.
- Isometsä E, Syvälahti E. Lääkeresistentin depression lääkehoidon suunta- viivoja. *Duodecim* 2004;120:821-30.
- Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, ym. Serum vitamin B₁₂, C and folate concentrations in the New Mexico Elder Health Survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr* 2000;19:68-76.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HFS, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:996-8.
- Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res* 2000;49:183-7.
- Montgomery P, Richardson AJ, Ross MA. Omega-3 fatty acids for bipolar

- disorder (Protocol). The Cochrane Library 2005, Issue 2.
- Morris SM, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IW. Depression and folate status in the US population. *Psychoter Psychosom* 2003; 72:80–7.
- Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477–9.
- Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:2222–7.
- Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:726–9.
- Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Ageing (Milano)* 1997; 9:241–57.
- Passeri M, Cucinotta D, Abate G, ym. Oral 5'-methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study. *Ageing (Milano)* 1993;5:63–71.
- Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:913–9.
- Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B₁₂ deficiency and depression in physically disabled older woman: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000;157:715–21.
- Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1024–8.
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, ym. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3–32.
- Sainio EL, Pelkonen O, Penttilä PL, Närvänen S. Tryptofaani ravinnossa ja lääkkeenä. *Suom Lääkäril* 1993;48:1322–7.
- Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:280–93.
- Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. The Cochrane library 2005; Issue 2.
- Silvers KM, Hackett ML, Scott KM. Omega 3 fatty acids for depression (Protocol). The Cochrane Library 2005(a); Issue 2.
- Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005(b);72:211–8.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, ym. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407–12.
- Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:267–71.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, ym. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* 2001;52:529–31.
- Tanskanen A, Tiihonen J. Omega-3-rasvahapot – uusi lisähoito masennukseen? *Duodecim* 2004;120:2033–5.
- Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders (Cochrane Review). Teoksessa: *Cochrane library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2003.
- Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B₁₂, folate and homocysteine in depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099–3101.
- Tiihonen J, Virkkunen M, Räsänen P, ym. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacol* 2001;157:395–400.
- Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Räsänen P. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord* 2004;82:447–52.
- Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, ym. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychoter Psychosom* 2004(a);6:334–9.
- Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S, ym. Association between depressive symptoms and serum homocysteine concentrations in men: a population study. *Am J Clin Nutr* 2004(b);80:1574–8.
- Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, ym. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr* 2003;133:3233–6.
- Wesson VA, Levitt AJ, Joffe RT. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1994;53:313–22.
- Williams A-L, Cotter A, Sabina A, Cirard C, Goodman J, Katz DL. The role for vitamin B-6 as treatment for depression: a systematic review. *Fam Pract* 2005(a);22:532–7.
- Williams AL, Girard C, Jui D, Sabina A, Katz DL. S-adenosylmethionine (SAME) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med* 2005(b);28:132–9.
- Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167–9.

TOMMI TOLMUNEN, LT, erikoislääkäri
 tommi.tolmunen@kuh.fi
 Kuopion yliopiston ja KYS:n psykiatrian klinikka
 PL 1777, 70211 Kuopio

ANU RUUSUNEN, TtM
SARI VOUTILAINEN, FT, dosentti
 Kuopion yliopisto, kansanterveyden tutkimuslaitos
 PL 1627, 70211 Kuopio

JUKKA HINTIKKA, ma. professori, va. ylilääkäri
 Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos
 33014 Tampereen yliopisto
 ja Päijät-Hämeen keskussairaala, psykiatrian hallinto
 15850 Lahti

Mitä opin -kysymykset

- B-vitamiinien oletetaan liittyvän masennukseen sillä tavoin, että ne**
 - pienentävät elimistön homokysteiniipitoisuuksia
 - osallistuvat hermovälittäjäaineiden synteesiin
 - vaikuttavat molemmilla edellä mainituilla tavoilla
- Mikä B-vitamiini voi suurina annoksina (yli 50 mg/vrk) aiheuttaa perifeeristä polyneuropatiaa?**
 - B₆-vitamiini eli pyridoksiini
 - B₉-vitamiini eli foolihappo
 - B₁₂-vitamiini eli kobalamiini

- Kalaöljyistä saattaa olla hyötyä**
 - masentuneille
 - kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville
 - uunettomuudesta kärsiville

Vastaukset sivulla 846