Voedingssupplementen en depressie: een overzicht van de literatuur

Dr. Cortens Wouter, UGent

Promotor: Prof. Dr. Pype Peter, Ugent

Co-promotoren: Dr. Poelman Tom, Ugent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2019 – 2020

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave 3

Abstract 4

Inleiding 5

Methodiek 7

Zoekstrategie 7

Inclusie en exclusiecriteria 8

Resultaten 9

Omega 3 10

Deel 1 10

Deel 2 15

Probiotica 17

Zink 19

Magnesium 20

Vitamine D 21

Vit C 23

'One Carbon Cycle' nutriënten 23

SAMe 23

Foliumzuur 26

Vitamine B 27

NAC 28

Acetyl l-carnitine 30

Creatine 31

CoQ10 32

Cafeïne 33

Tryptofaan 33

Combinatie 33

Discussie 34

Conclusie 41

Referentielijst 42

Abstract

Depressie en stemmingsstoornissen zijn een vaak voorkomende ziekte terwijl de huidige behandelmethoden niet altijd de verwachte resultaten opleveren. Er is meer en meer interesse en onderzoek in de rol van voeding bij mentale gezondheid. Voedingssupplementen worden beschouwd als natuurlijk en veilig en kunnen een toegevoegde waarde geven aan de behandeling van depressie en stemmingsstoornissen. Dit onderzoek werpt een blik op de huidige kennis en wetenschap omtrent voedingssupplementen en hun betrokkenheid bij de pathofysiologie en behandeling van stemmingsstoornissen.

Een systematische literatuuronderzoek van PubMed, Central en Embase werd uitgevoerd om de meest recente, relevante randomized controlled trials (RCT) te identificeren.

Negenenzestig studies werden geïncludeerd en geanalyseerd. De meeste evidentie van effect werd gevonden voor omega 3 vetzuren met verder potentieel positieve effecten voor probiotica, zink, N-acetylcysteïne (NAC) en s-adenosylmethione (SAMe). Alle supplementen werd relatief goed verdragen met het uitblijven van ernstige bijwerkingen.

Inleiding

Het belang van een dieet in het behouden van een goede fysieke gezondheid is algemeen bekend door onder meer de impact van eetgewoonten op cardiovasculaire aandoeningen, metabole ziektes en kanker. Parallel hiermee is er meer aandacht voor de potentiële impact van voeding op mentale gezondheid. Onderzoek wijst op de relatie tussen een verandering in de voedingspatronen en de incidentie aan psychische aandoeningen. Verminderde inname van voedingsstoffen kan een gevolg zijn van psychisch leiden of psychotrope medicatie, maar onderzoek toont aan dat onaangepaste voeding kan aanwezig zijn vóór het stellen van de diagnose. Deficiëntie aan bepaalde voedingsstoffen zijn risicofactoren voor het ontstaan van psychische aandoeningen. (1)

Depressie is een van de voornaamste mentale ziektes die voorkomt in de eerstelijnszorg. De prevalentie in de algemene bevolking bedraagt 3 tot 10 %, meer dan 250 miljoen mensen lijden aan de ziekte in de wereld. Het is een aandoening die meer vrouwen treft dan mannen. (2,3)

Het incidentiecijfer gemeten in de huisartsenpraktijk bedroeg in Vlaanderen voor de periode van 2008 tot 2010 per 1000 patiëntenjaren en naargelang het geslacht, voor mannen respectievelijk 6,84% gemeten in de jaarlijkse patiëntengroep en 4,84% gemeten op niveau van de praktijkpopulatie; voor vrouwen was dit respectievelijk 12,54% en 9,93%.(4)

De impact van dit gezondheidsprobleem op kwaliteit van leven, op socio-economisch vlak, op productiviteit leidt in belangrijke mate tot een verlies van gezonde jaren.(2,5)
In België is depressie de belangrijkste oorzaak van langdurige arbeidsongeschiktheid.(6)

Depressie kan worden beschouwd als een tijdelijk probleem. Volledig herstel treedt gemiddeld op na 4 à 6 maanden, maar vaak duurt de herstelperiode langer of hervalt de patiënt. Volgens de cijfers van NICE voldoet ongeveer 50% van de patiënten na 1 jaar nog steeds aan de diagnosecriteria voor depressie, en kampt 10% met een chronische depressie.(6,7) De huidige behandelingen, psychotherapie en psychofarmaca, zijn weinig succesvol. Bovendien gaan antidepressiva gepaard met heel wat bijwerkingen. De compliance wordt niet hoger geschat dan 50% op een periode van 6 maanden.(5)

Desondanks bleek uit een rapport van de Hoge Gezondheidsraad dat er in België, in 2008, 250 miljoen doses antidepressiva werden voorgeschreven. Meer dan een verdubbeling op 10 jaar.(6) Nieuwe behandelopties zijn dus nodig om de ziekte te voorkomen en te behandelen.

Voedingssupplementen worden reeds voorgeschreven bij significante tekorten (bv Vit D tekort) of preventief (bv foliumzuur bij zwangere vrouwen) maar er zijn ook aanwijzingen om ze te gebruiken

bij de behandeling van stemmingsstoornissen. Supplementen kunnen gesynthetiseerd worden of komen rechtstreeks uit de voeding en omvat vitaminen, mineralen, probiotica, poly-onverzadigde vetzuren en aminozuren.(1)

Vele mentale aandoeningen worden geassocieerd met een verhoogde graad van inflammatie, met verlaagde concentraties in het serum van essentiële voedingsstoffen, met een onevenwicht of dysbiose van de darmbacteriën. Naast de theoretische achtergrond is er reeds bewijs van de werkzaamheid al blijven er nog vraagtekens over de effectiviteit en veiligheid die een implementatie zou toelaten in de dagelijkse praktijk.

In het verleden zijn reeds heel wat studies en (meta) analyses gemaakt rond de rol van voedingssupplementen binnen depressie. De bedoeling van deze studie is te kijken wat onderzoek van de laatste 10 jaar ons brengt aan nieuwe inzichten. Een uitgebreide literatuurstudie wil de effectiviteit en veiligheid nagaan van het toedienen van voedingssupplementen in de behandeling ven een depressie of depressieve episode binnen een bipolaire stoornis.

Methodiek

Zoekstrategie

De zoekstrategie werd bepaald en opgesteld op basis van het PICO-model en uitgewerkt voor Medline (Pubmed), voor de databanken Embase en Central (Cochrane) wordt verwezen naar de bijlagen. Trefwoorden voor de systematische zoekopdracht waren gebaseerd op een recente review uit 2019 (1), verder aangevuld met trefwoorden uit de literatuur en 'vertaald' naar MesH (Medline en Central) en Emtree (Embase) terminologie.

Populatie

Mood Disorders [MESH] OR bipolar disorder [MESH] OR depression [MESH] OR depressive disorder [MESH] OR mood disorder [TIAB] OR bipolar disorder [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive illness [TIAB] OR dysthymic disorder [TIAB] OR depressive disorder [TIAB] OR depressive syndrome [TIAB] OR affective disorder [TIAB]

Interventie

nutrients [MESH] OR micronutrients [MESH] OR minerals [MESH] OR dietary supplements [MESH] OR vitamin* [TIAB] OR nutrient* [TIAB] OR micronutrient* [TIAB] OR mineral* [TIAB] OR food supplement [TIAB] OR meal replacement* [TIAB] OR nutritional supplement* [TIAB] OR health supplement* [TIAB] OR multivitamin* [TIAB] OR omega 3 [TIAB] OR fish oil [TIAB] OR thioctic acid [tiab] OR alpha lipoic acid [TIAB] OR alpha linolenic acid [TIAB] OR alpha linoleic acid [TIAB] OR eicosapentaenoic [TIAB] OR docosahexaenoic [TIAB] OR fatty acid* [TIAB] OR amino acid*[TIAB] OR taurine [TIAB] OR S-adenosyl methionine [TIAB] OR creatine [TIAB] OR acetylcysteine [TIAB] OR cysteine [TIAB] OR probiotic* [TIAB] OR tryptophan [TIAB] OR vitamin E [TIAB] OR tocopherol [TIAB] OR alphatocopherol [TIAB] OR carotenoid* [TIAB] OR carotene [TIAB] OR vitamin A [TIAB] OR retinol [TIAB] OR thiamine [TIAB] OR riboflavin [TIAB] OR niacin [TIAB] OR niacinamide [TIAB] OR nicotinic acid [TIAB] OR pantothenic [TIAB] OR pyridox* [TIAB] OR biotin [TIAB] OR methylfolate [TIAB] OR 5-MTH* [TIAB] OR levomefolic acid [TIAB] OR folate [TIAB] OR folinic acid [TIAB] OR folic acid [TIAB] OR inositol [TIAB] OR vitamin B 12 [TIAB] OR cyanocobalamin [TIAB] OR methylcobalamin [TIAB] OR cobalamin [TIAB] OR ascorbic acid [TIAB] OR cholecalciferol [TIAB] OR iron [TIAB] OR magnesium [TIAB] OR potassium [TIAB] OR manganese [TIAB] OR zinc [TIAB] OR selenium [TIAB] OR chromium [TIAB] OR isoflav* [TIAB] OR flavonoid* [TIAB] OR bioflavonoid* [TIAB] OR carnitine [TIAB] OR cytidine [TIAB] OR choline [TIAB] OR citicoline[TIAB] OR calcium [TIAB] OR phosphorus [TIAB] OR boron [TIAB] OR lycopene [TIAB]

Comparison

((random*[TIAB] AND (controlled[TIAB] OR control[TIAB] OR placebo[TIAB] OR versus[TIAB] OR vs[TIAB] OR group[TIAB] OR groups[TIAB] OR comparison[TIAB] OR compared[TIAB] OR arm[TIAB] OR arms[TIAB] OR crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB]) AND (trial[TIAB] OR study[TIAB])) OR ((single[TIAB] OR double[TIAB] OR triple[TIAB]) AND (masked[TIAB] OR blind*[TIAB])))

Inclusie en exclusiecriteria

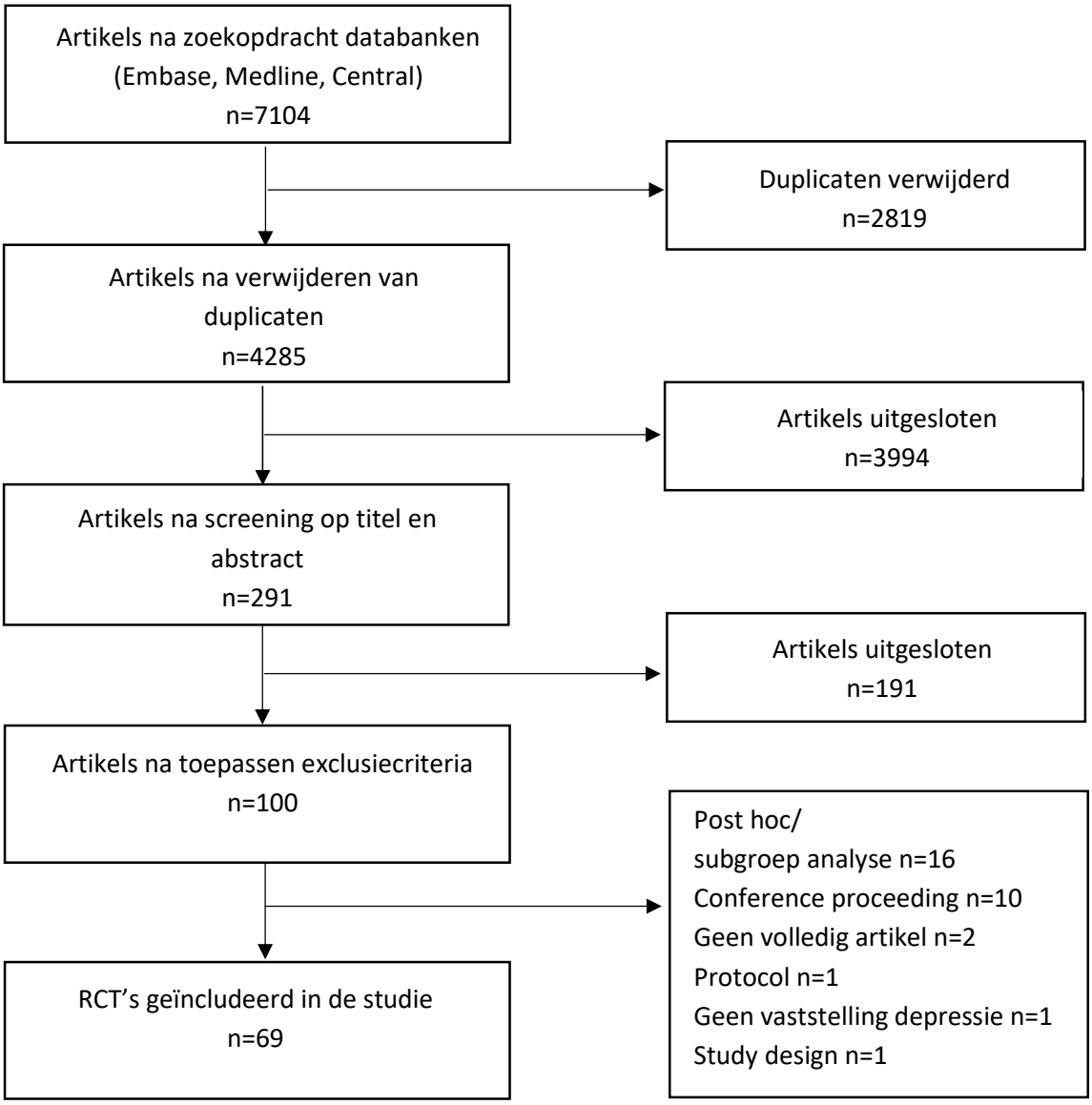
Inclusiecriteria:

- klinisch vastgestelde depressie of een depressieve episode bij personen gekend met een bipolaire stoornis.
- persisterende depressieve stoornis omschreven als een dysthyme stoornis
- winterdepressie, in de literatuur omschreven als een seizoensgebonden depressie
- voedingssupplementen, als monotherapie of toegevoegd aan een andere therapie (medicamenteus of psychologisch), gedefinieerd als vitaminen, mineralen, vetzuren, aminozuren, macro – en micronutriënten
- alle leeftijdscategorieën
- Engelstalige studies
- Volledige tekst beschikbaar
- Randomized controlled trials (RCT)
- Publicatie tussen 2010 en juni 2020

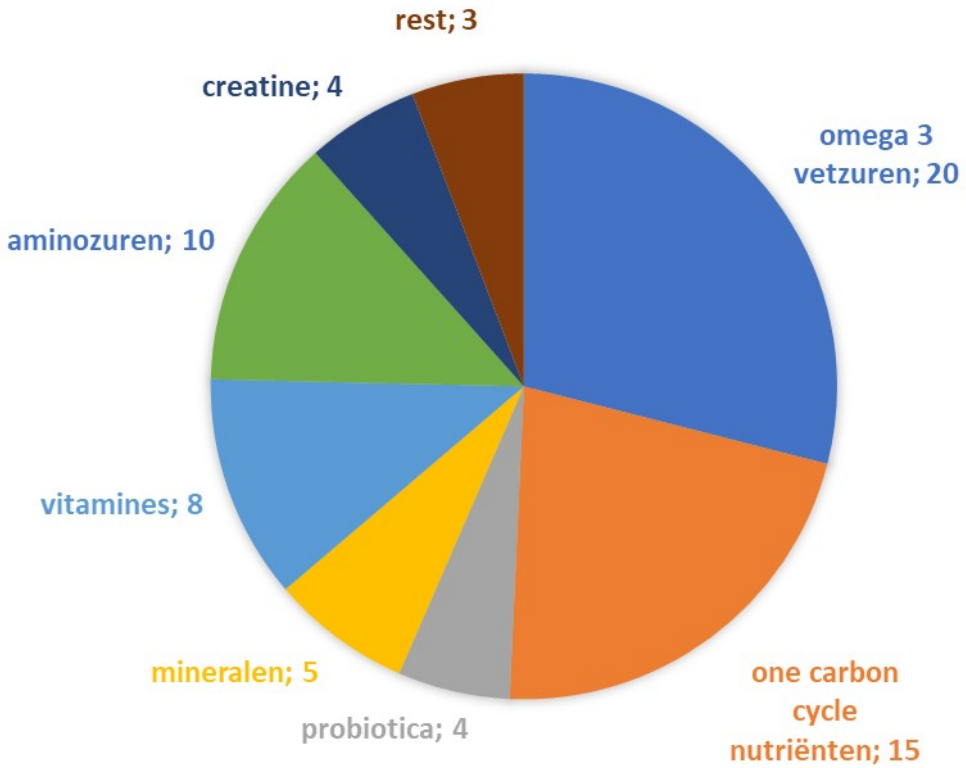
Exclusiecriteria:

- Depressie ten gevolge van een andere aandoening (diabetes, cardiovasculair event, middelenmisbruik, dementie, eetstoornis, …)
- Depressie bij zwangeren (peri- of postnataal)
- Depressieve klachten (zonder klinische diagnose)
- Plantaardige producten (Sint-janskruid, saffraan, ashwagandha, …)
- Parenterale toediening van supplementen
- Studies rond diëten
- Studies met dieren
- Open label trials

Resultaten



Figuur 1: stroomdiagram selectie relevante literatuur



Figuur 2 onderverdeling van de geselecteerde studies per type supplement
'One carbon cycle' nutriënten zijn foliumzuur, SAMe, Vit B6 en B12
Mineralen zijn zink en magnesium
Vitamines zijn Vit C en Vit D
Aminozuren zijn NAC, ALC en tryptofaan
Rest zijn cafeïne, coQ10, combinatie

Omega 3

Deel 1

Poly-onverzadigde vetzuren (PUFA) worden onderverdeel in 2 groepen: omega 3 en omega 6. De meest aanwezige omega 6 poly-onverzadigde vetzuren in het menselijk dieet zijn arachidonzuur (AA), aanwezig in dierlijke producten (melk, ei, vlees) en linolzuur (LA), aanwezig in plantaardige olie (zonnebloem, mais) en veelal verwerkt in de huidige voeding. LA, in het menselijk lichaam omgezet tot AA, is de meest voorkomende (85%) PUFA in een Westers dieet.(8,9)
De verhouding omega 3/omega 6 is sterk gedaald in het dagelijkse dieet van de Westerse bevolking. Onderzoekers zien dan ook een link tussen die veranderde verhouding en het opkomen van meer en meer depressies.

Omega 3 PUFA zijn afgeleid van alfalinoleenzuur (ALA) wat teruggevonden wordt in walnoten, lijnzaad en koolzaad onder andere. ALA wordt in vivo omgezet naar eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA) maar dat gebeurt niet efficiënt (< 1% omzetting van ALA naar EPA/DHA). Vis en vooral vette, olierijke vis (zalm, tonijn, makreel en sardines) zijn rijk aan EPA en DHA.(8,9)

Populaties met een dieet rijk aan omega 3 vetzuren zouden een lagere incidentie kennen aan depressies. Lagere plasma concentraties aan omega 3 vetzuren wordt eveneens gelinkt aan depressie volgens een meta analyse uit 2010 (10) waarbij zowel eicosapentaeenzuur (EPA) als docosahexaeenzuur (DHA) verlaagd zijn.(11) Ook een lage verhouding omega 3/omega 6 in het serum bij een depressieve populatie werd vastgesteld in verschillende studies. (12) Daarentegen zijn er eveneens studies die geen link konden aantonen tussen inname van omega 3 vetzuren en stemmingsstoornissen.(9)

Poly-onverzadigde vetzuren hebben enkele belangrijke functies in het menselijk lichaam. Zowel omega 3 als omega 6 PUFA doen eicosanoïden ontstaan, waaronder prostaglandines, tromboxanen en leukotrieën. AA is de voorloper van voornamelijk pro-inflammatoire eicosanoïden, terwijl EPA leidt tot voornamelijk anti-inflammatoire eicosanoïden. EPA en DHA concurreren met AA voor een plaats in de fosfolipidenlaag van het celmembraan en verhinderen de vrijlating van pro-inflammatoire cytokines (IL-6, interferongamma, TNFalfa, …).(9) Meer en meer studies rapporteren de link tussen depressie en de productie van pro-inflammatoire cytokines. Die leiden op hun beurt tot verminderde beschikbaarheid van neurotransmitters en activatie van de hypothalamus-epifyse-bijnieras (HPA-as). Een tekort aan omega 3 wordt geassocieerd met een hyperactiviteit van de HPA-as wat onder andere kan leiden tot atrofie prefrontaal (aangetoond in dierenstudies).(9,13)

Omega 3 vetzuren zijn van vitaal belang voor het behoud, integriteit en viscositeit van het celmembraan. Een betere werking van het celmembraan (inclusief ionkanalen, receptoren, …) leidt tot een betere celwerking.(9,14)
Daarnaast is er een positief effect op brain derived neurotrophic factor (BDNF) wat op zijn beurt leidt tot neuroplasticiteit, neuroprotectie en betere neurotransmissie.(11)

Vele studies ondersteunen de effectiviteit van EPA en DHA in de behandeling van depressie, al blijven er wel nog wat zaken onduidelijk. Zo wordt de effectiviteit van DHA nog in vraag gesteld, daarnaast kan EPA/DHA gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met een andere therapie, psychologisch of medicamenteus (antidepressiva). (11)

In dit overzicht worden 13 studies naast elkaar gelegd waarin telkens volwassen depressieve patiënten worden onderzocht. 12 studies gaan over majeure depressie en 1 over depressie binnen een bipolaire stoornis. 1 studie werd uitgevoerd bij een oudere populatie (65 jaar en ouder).

Gertsik et al.(11) onderzochten 42 volwassen (gemiddelde leeftijd 40 jaar) depressieve patiënten (DSM en > 17 Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) gedurende 9 weken. Ze vergeleken het effect van omega 3 vetzuren (2 gram dagelijks waarvan 0.9 gr EPA en 0.2 gr DHA) bovenop citalopram (20

tot 40 mg/ dag, SSRI) versus citalopram alleen. Een analyse van het dieet werd opgemaakt bij aanvang. Exclusiecriteria waren onder meer: middelenmisbruik, ernstig depressieve, psychotische en bipolaire patiënten. Na afloop zag men een significant grotere daling van de gemiddelde waarden (HDRS) bij de omega 3 groep dan bij SSRI alleen. Ook het aantal remissies (< 7 op de HDRS) was significant hoger bij de studiegroep. De voornaamste bijwerkingen waren gastro-intestinaal.

In een korte studie van 3 weken onderzochten Ginty et al.(13) het effect van omega 3 (1gr EPA en 0.4 gr DHA) bij 23 jongvolwassenen (gemiddelde leeftijd 20 jaar) met een milde depressie (> 10 Beck Depression Rating Scale, BDI) die verder geen antidepressiva namen. Dieet en eetgewoonten werden bijgehouden. Er was een significante daling van de depressieve symptomen (BDI) in de studiegroep en niet in de placebogroep. Jahangard et al.(14) onderzochten 50 depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 42 jaar) gedurende 12 weken. Zowel zelf verklaarde (Beck depression Inventory, BDI) als expert afhankelijke scores (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS) daalden significant in zowel de omega 3 groep (1 gr omega 3/dag) als de placebogroep. Er was eveneens een significant verschil tussen studiegroep en placebo. De patiënten namen antidepressiva (sertraline 50-200 mg/dag) en dit reeds minstens 8 weken voor het begin van de studie.

Een grote multicenter studie (12) in Canada onderzocht het effect van omega 3 vetzuren (1050 mg EPA + 150 DHA; 7:1 ratio) bij 432 volwassen (gemiddelde leeftijd 46 jaar) gedurende 8 weken. Diagnose van depressie gebeurde op basis van de Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) en score > 27 op de Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-SR). Patiënten stonden onder stabiele (gedurende 4 weken) dosis antidepressiva of geen (ondanks medisch advies). Patiënten met langdurige depressie of comorbide angststoornissen werden niet uitgesloten, bipolaire stoornissen wel. Bij de start van de studie werd eveneens de score bepaald op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Dieet en eetgewoonten werd geregistreerd.

Patiënten in beide groepen toonden verbetering maar is was slechts een (niet significante) trend naar een beter resultaat (op de IDS-SR en MADRS) in de omega 3 groep. De interactie van comorbide angststoornis en studiegroep bleek significant en men zag een significant effect (effect grootte 0.27) van omega 3 vetzuren bij patiënten zonder comorbide angststoornis. Verder leek omega 3 toediening als monotherapie succesvoller dan als toegevoegde therapie. De voornaamste bijwerking was de slechte nasmaak (vissmaak).

Meyer et al.(15) onderzochten 83 patiënten met een majeure depressie (> 16 score op de Hamilton Depression Rating Sale, HDRS). Zij kregen dagelijks 2 gram DHA en 0.6 gr EPA bovenop medicatie (antidepressiva) en wekelijkse psychotherapie gedurende 16 weken. Er werd geen verschil gevonden

tussen de omega 3 groep en placebo maar men zag een significante negatieve correlatie tussen verandering in de BDI score en de verandering in DHA + EPA concentratie in de erythrocyten (r=-0.54; p=0.01). Bij aanvang zag men een normale hoeveelheid EPA + DHA (5%, ten opzichte van de totale hoeveelheid vetzuren) in de studiepopulatie.

Een meta-analyse (10) suggereert een betere werking bij preparaten met een hogere fractie aan EPA ten opzichte van DHA (minstens 60% EPA) in de behandeling van depressie.

Mischoulon et al. (16) (2015) vergeleken de werking van EPA (1gr/dag) versus DHA (1gr/dag) versus placebo als monotherapie voor de behandeling van majeure depressie (DSM, > 14 score op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Deelnemers met een hoge (>3gr/dag) inname aan omega 3 vetzuren, onder psychotherapie of onder antidepressiva werden uitgesloten. 196 deelnemers (gemiddelde leeftijd 44 jaar) werden gerandomiseerd over 3 groepen en 2 wekelijks opgevolgd gedurende 8 weken. Een kwart van de studiepopulatie had een comorbide angststoornis. De 3 groepen verbeterden significant over tijd maar er werden geen significante verschillen gevonden. De studie kende een sterk placebo-effect (47 % had een verbetering van > 50% op de HDRS).

In een vergelijkbare studieopzet onderzochten Mozaffari et al.(17) de werking van EPA (1gr/dag) versus DHA(1gram/dag) bovenop antidepressiva gedurende 12 weken in een populatie (n=81, gemiddelde leeftijd 35 jaar) met milde tot matige depressie (DSM, < 18 Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Deelnemers die meer dan 3 vismaaltijden per week consumeerden werden uitgesloten. Patiënten in de EPA-groep hadden na afloop een significante lagere score dan de DHA-groep ($p<0.001$) en placebogroep ($P=0.002$). Er was geen verschil qua effect tussen DHA en placebo.

Tamaya et al.(18) onderzochten eveneens een populatie (gemiddelde leeftijd 40 jaar) met milde tot matige depressie (<13 op de Kessler Psychologcal Distress Scale, K6 en score tussen 10 en 15 op de Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D). 90 patiënten werden geïncludeerd en kregen EPA (1gram) en DHA (0.6 gram) bovenop psychotherapie gedurende 12 weken. De primaire uitkomst was een verandering op de Beck Depression Inventory. Beide groepen verbeterden significant maar er was geen onderling verschil. Dieet en eetgewoonten werden niet geregistreerd.

Een Koreaanse studie (19) met 35 depressieve, volwassen (gemiddelde leeftijd 41 jaar) patiënten onderzocht het effect van EPA (1140g) en DHA (600mg) dagelijkse inname (toegevoegd aan de bestaande antidepressieve medicatie) gedurende 12 weken. Deelnemers werden gediagnosticeerd met een majeure depressie (DSM en > 25 score op de Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D) en gerandomiseerd over 2 groepen. Beide groepen verbeterden significant na 12 weken. Er was geen verschil tussen de groepen op de primaire uitkomst (CES-D, HDRS) maar de

onderzoekers zagen een significant verschil (p=0.041) tussen studiegroep en placebo op de Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) ten voordele van PUFA. Dieet en eetgewoonten werden bijgehouden en men stelde een hogere inname van visproducten vast in de placebogroep.

Yang et al. (20) onderzochten 88 depressieve patiënten (DSM en > 17 op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) gedurende 12 weken. Suppletie van EPA (3 g/dag) werd vergeleken met DHA (1.5g/dag) en met DHA+ EPA (0.7g + 1.5g/dag), er was geen placebo groep. Deelnemers namen geen antidepressiva (gedurende minstens 2 weken voorafgaand aan de studie) en evenmin psychotherapie. De 3 groepen verbeterden significant, op de HDRS als primaire uitkomst, over tijd zonder onderlinge verschillen. Remissiecijfers (< 8 op de HDRS) waren significant hoger in de EPA (52%) en EPA+ DHA (54%) groepen ten opzichte van DHA (34%).

Rondanelli et al.(21) onderzochten 46 depressieve, vrouwelijke bewoonsters van een oudereninstelling in Italië. Gedurende 8 weken kregen ze dagelijks 2.5 gram PUFA (1.7g EPA + 0.8 DHA) of placebo. De diagnose van depressie of dysthyme stoornis werd gesteld op basis van de DSM en de Geriatric Depression Scale (GDS) werd afgenomen bij aanvang en na 8 weken als primaire uitkomstparameter. Een Mini Mental State werd eveneens afgenomen om dementie uit te sluiten. Er werd geen andere behandeling ingesteld. De GDS score daalde significant ($p<0.05$) enkel in de studiegroep.

Tajalizadekhoob et al.(22) demonstreerden eveneens een effect van omega 3 vetzuren in oudere (gemiddelde leeftijd 79 jaar) populatie. 66 bewoners van een instelling voor ouderen werden gediagnosticeerd met milde tot matige depressie (score tussen 5 en 12 op de Geriatric Depression Scale, GDS) en kregen lage dosis EPA (180 mg) en DHA (120 mg) of placebo gedurende 6 maanden. 17 % van de deelnemers nam antidepressieve medicatie en die werd ongewijzigd doorgenomen. Deelnemers werden niet gerandomiseerd verdeeld in omega 3 en placebo maar geplaatst volgens geslacht, rookgedrag, medicatie en comorbiditeiten (diabetes, cardiovasculair). Er werden geen ernstige bijwerkingen vastgesteld. Het effect (op de GDS) van omega 3 vetzuren was het grootst in de subgroep die geen medicatie nam.

Safa et al.(23) onderzochten het effect van omega 3 vetzuren in combinatie met fluvoxamine (SSRI) bij 80 depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 37 jaar) gekend met een bipolaire stoornis. De Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)werd gebruikt als primaire uitkomstparameter. Na 12 weken zag met een significante verbetering in beide groepen met eveneens een significant verschil tussen studiegroep en placebo. Dosissen werden niet meegedeeld. Basiswaarden op de HDRS evenmin.

Murphy et al.(24) onderzochten het effect van omega 3 vetzuren met cytidine in een populatie gekend met een bipolaire stoornis. Cytidine, een component van RNA, wordt in het lichaam omgezet tot uridine en heeft een potentieel glutamerge antidepressieve werking, aldus aangetoond in studies met dieren en mensen. Gedurende 16 weken werden 45 patiënten met bipolair stoornis (type I) opgevolgd. Slechts 40 % bleek een MADRS score te hebben van meer dan 10 (licht depressief).

Deel 2

Antidepressiva zijn de eerste keuze preparaten voor de behandeling van depressie bij jongeren en adolescenten. Maar deze groep van psychofarmaca zijn eveneens geassocieerd met ernstige psychische bijwerkingen in deze leeftijdscategorie, waaronder suïcidale gedachten en (hypo)manische episodes. Jongeren met een familiaal belastende achtergrond voor bipolaire stoornissen zijn dus kwetsbaar en voorzichtigheid is geboden bij deze personen.(25)
Ook bij jongeren toont internationaal onderzoek aan dat een lage inname van vis en schelpdieren, die rijk zijn aan n-3 poly-onverzadigde vetzuren (PUFA) en meer bepaald eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA), geassocieerd wordt met een hogere incidentie aan depressies. Zowel bij majeure depressie en bipolaire stoornis ziet men een lagere concentratie aan EPA en DHA in het bloed, aldus onderzoek.(25)

In de laatste 10 jaar zijn er opnieuw heel wat studies gepubliceerd rond omega 3 vetzuren en de behandeling van depressie, al dan niet in het kader van een bipolaire stoornis, bij jongeren en adolescenten. Vier studies zijn er verschenen over depressie en 3 over bipolaire stoornis.

McNamara et al.(25) includeerden 56 jongeren tussen 9 en 21 jaar (gemiddelde leeftijd 14 jaar) met een depressieve stoornis en minstens 1 ouder gekend met bipolaire stoornis. Diagnose werd gesteld op basis van DSM en score > 39 op de Children Depression Rating Scale -Revised (CDRS-R). De deelnemers namen dagelijks 2 gram PUFA (EPA:DHA, 7:1) of placebo (olijfolie). Er was geen andere therapie voorzien en de deelnemers waren minstens 2 maanden vrij van psychotherapie voorafgaand de studie. Dieet en eetgewoonten werden geregistreerd tijdens het onderzoek. Beide groepen verbeterden significant op de CDRS-R na 12 weken zonder onderlinge verschillen. Er waren significante verschillen op secundaire uitkomsten (Clinical Global Impression Severity and Improvement, CGI-S en CGI-I) ten voordele van de studiegroep. Er werden geen ernstige bijwerkingen vastgesteld (meest voorkomend spierkrampen in de studiegroep).

Trebaticka et al.(26) onderzochten adolescenten (gemiddelde leeftijd 16 jaar) met een depressie (n=31) en adolescenten met een gemengde angst-depressieve stoornis (N=29) in een vergelijkende studie (omega 3 vs. omega 6) gedurende 12 weken. Nadien volgde nog een 4 weken durende ‘wash-

out'. De deelnemers continueerden hun antidepressieve medicatie gedurende de ganse studieduur en kregen daarenboven dagelijks omega 3 (1g EPA + 750 mg DHA) of omega 6 (2.5g). De Children's Depression Inventory (CDI) werd afgenomen in begin en op het einde van de studie. Men zag een significante daling (CDI, p=0.029) in de omega 3 groep en niet in de omega 6 groep na 10 weken. Reeds na 2 weken was er een effect te zien in de omega 3 groep. In de subgroep 'depressie' zag men een sterkere daling (CDI) in vergelijking met de subgroep 'gemengde angst-depressieve stoornis'.

Gabbay et al.(27) onderzochten 51 adolescenten (gemiddelde leeftijd 16 jaar) met majeure depressie (minstens 6 weken aanwezig) gedurende 10 weken. Diagnose werd gesteld door middel van DSM en een score > 39 op de Children Depression Rating Scale -Revised (CDRS-R), de deelnemers namen geen antidepressiva gedurende minstens 2 maanden voorafgaand de trial. Psychotherapie was geen exclusiecriterium. De initiële dosis van 1.2g PUFA (EPA/DHA 2/1) werd verhoogd om de 2 weken naar 3.6g per dag (op basis van de Clinical Global Impression Improvement, CGI-I). Na afloop zag men een significante verbetering (CDRS-R, CGI) voor beide groepen. Er was echter geen verschil tussen studiegroep en placebo.

Fristad et al.(28) onderzochten de combinatie van omega 3 vetzuren en psychotherapie in een jonge depressieve populatie gedurende 12 weken. Op hetzelfde moment liep een parallelle studie met kinderen met een bipolaire stoornis (zie verder). Diagnose van depressie werd gesteld op basis van DSM en een score van > 39 op de Children Depression Rating Scale -Revised (CDRS-R). 72 kinderen (tussen 7 en 14 jaar) werden gerandomiseerd over 4 groepen: combinatie van psychotherapie (wekelijkse cognitieve gedragstherapie) en PUFA (1.9g EPA/DHA;7/1), PUFA alleen, psychotherapie alleen en placebo.

De score op de CDRS-R daalde significant in alle groepen zonder significante onderlinge verschillen. Familiale stressfactoren en maternale depressie hadden als moderatoren een significant effect op de score (CDRS-R). Bij afwezigheid van familiale stressfactoren of een aanwezige maternale depressie (kenmerkend voor een endogene depressie) zag men geen effect van placebo in tegenstelling tot de actieve behandelgroepen. 76% van de kinderen in de combinatie groep verkregen remissie (<28 op de CDRS-R) in vergelijking met 56% in de placebogroep.

Dezelfde onderzoekers (29) includeerden in een parallelle studie 23 kinderen (gemiddelde leeftijd 10 jaar) met een bipolaire stoornis of cyclothyme stoornis (DSM, Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, K-SADS) die geen actieve behandeling (psychotherapie of medicatie) kregen. Na 12 weken zag men een significante verbetering (Kiddie Depression Rating Scale, KDRS) in de

combinatiegroep ten opzichte van monotherapie en placebo. Effecten op de CDRS-R waren niet significant. De voornaamste bijwerking van omega 3 was nausea.

Wozniak et al. (30) onderzochten het effect van omega 3 vetzuren alleen of in combinatie met inositol bij kinderen met een bipolaire stoornis (DSM, Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, K-SADS).
Inositol, gesynthetiseerd vanuit suiker, medieert signaal transductie (in respons op hormonen, neurotransmitters) in de hersenen. Onderzoek stelde een lage concentratie aan inositol in het cerebrospinale vocht vast bij personen met een depressie. Zijn werking vertoont complementariteit met omega 3 vetzuren (viscositeit van het membraan en signaaltransductie), bovendien wordt inositol veilig en goed verdragen. Inositol kan dus potentieel een rol spelen in de behandeling van depressie of bipolaire stoornis.
De onderzoekers demonstreerden een groter effect van PUFA (1g EPA + 700 mg DHA) in combinatie met inositol (2g) op zowel manische als depressieve symptomen (CDRS-R) in vergelijking met monotherapie (inositol of PUFA) in een kleine populatie (n=24) met een hoge drop-out (50%). Er werden geen ernstige bijwerkingen vastgesteld.

Gracious et al.(31) onderzochten het effect van lijnzaadolie bij jongeren met een bipolaire stoornis. Lijnzaadolie is van nature uit rijk aan omega 3 vetzuren en meer bepaald alfalinoleenzuur. Alfalinoleenzuur (ALA) wordt in beperkte mate omgezet naar EPA en DHA in het lichaam. Gedurende 16 weken kregen 51 jongeren (gemiddelde leeftijd 13 jaar) een hoge dosis ALA (550 mg x 12 per dag) bovenop de huidige medicatie (lithium, antipsychotica). Diagnose van bipolaire stoornis werd gesteld op basis van DSM, Clinical Global Impression – Bipolar version (CGI-BD), Young Mania Rating Scale (YMRS) of Children Depression Rating Scale -Revised (CDRS-R).
ALA bleek geen effect te hebben op de verschillende primaire uitkomstparameters (CGI, CDRS-R,YMRS). De studie kende een hoge drop out en lage compliance.

Probiotica

Het microbioom, de darm en de hersenen zijn verbonden in de hersen-darm-as (gut-brain axis) via neurologische, endocriene en immunologische mediatoren en reactiepaden. Het microbioom is een dynamisch gegeven, onder invloed van diverse factoren zoals genetica, dieet, metabolisme, leeftijd, geografie, antibiotica en stress. Dysbiose van het darmmicrobioom is beschreven bij depressieve proefpersonen, al is het nog niet meteen duidelijk of de dysbiose een oorzaak dan wel een gevolg is van de depressie.(5,32)

Secretie van cortisol via de hypothalame-epifysaire bijnieras (HPA-as), zorgt voor verhoogde permeabiliteit voor gram negatieve bacteriën. Die activeren op hun beurt het immuunsysteem. Dit fenomeen, gekend als 'leaky gut', is vastgesteld in verschillende trials waarbij men een hogere concentratie aan gram negatieve bacteriestammen aantrof bij depressieve patiënten.(5)

Uitgebreid onderzoek (33) suggereert dat de activatie van een inflammatoir antwoord met cytokines, hypercortisolemie, kynurenine katabolisme en oxidatieve stress een essentiële rol spelen in de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen zoals depressie. Bijgevolg speelt het darm geassocieerd lymfoïde weefsel (GALT), als het grootste immuun orgaan, een mogelijk belangrijke rol. Multipel factoren beïnvloeden de permeabiliteit en de immuniteit van deze barrière. Cytokines, nuclear factor kappa B, stress, dysbiose kunnen leiden tot verhoogde permeabiliteit en bijgevolg de activatie van een inflammatoir antwoord met zijn mogelijk gevolgen op het CZS. Het microbioom is een natuurlijk beschermer van de darmbarrière en een ontregeling van het systeem lijkt dan ook betrokken bij allerlei psychiatrische aandoeningen waaronder depressie.(33)

Inflammatoire cytokines (IL-1, IL-6, TNF-a), oxidatieve stress, bacteriële liposacchariden kunnen enzymen activeren binnen het kynurenine systeem met een verhoogde afbraak van tryptofaan als gevolg. Tryptofaan is de voorloper van serotonine en melatonine. (33) Goeie bacteriën verminderen indirect de enzymatische afbraak van tryptofaan enerzijds en hebben een directe impact op de synthese van tryptofaan.(34)

Lactobacillus plantarium komt voor in de menselijke darm en heeft aangetoond de permeabiliteit van de darmwand te verminderen. Daarnaast heeft een positief effect op prikkelbare darm (IBS). Dit probioticum werd toegevoegd aan een SSRI gedurende 8 weken in een RCT (33) met 79 volwassen personen, allen gediagnosticeerd met een majeure depressie (DSM). Er waren geen significante verschillen tussen probiotica en placebo groepen op de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), noch verbetering voor beide groepen na 8 weken.

Kazemi et al. (34) onderzochten 110 volwassenen (gemiddelde leeftijd 36 jaar) met milde tot matige depressie (DSM) en minstens 3 maanden behandeld met antidepressiva voorafgaand de studie. Combinatie van Lactobacillus helveticus en bifidobacterium longum (10 biljoen eenheden per 5 gram), galactooligosaccharide (5 gram, prebiotica) of placebo werden ingenomen eenmaal per dag gedurende 2 maanden. De Beck Depression Inventory (BDI) werd gebruikt als primaire uitkomst. De probioticagroep had een significant daling van de gemiddelde BDI score (-9.25; p=0.008) na 8 weken in vergelijking met placebo.

40 depressieve patiënten (DSM en score van > 15 Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) kregen probiotica capsules met daarin Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus Casei en bifidobacterium bifidum gedurende 8 weken bovenop bestaande medicamenteuze therapie. De Beck Depression Inventory (BDI) werd gebruikt als primaire uitkomst en een significante daling van de gemiddelde waarde (-5.7; p=0.001) werd vastgesteld in de probioticagroep ten opzichte van placebo. Daarnaast zag men eveneens een daling in plasma CRP waarde en een stijging van het plasma glutathion in de probioticagroep.(35)

38 volwassen individuen, gediagnosticeerd met bipolaire stoornis en ernstig depressief (> 23 op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) werden gerandomiseerd in 2 groepen en gevolgd gedurende 8 weken. Patiënten waren toegelaten medicatie te nemen (lithium, oa.) naast hun probiotica dan wel placebo capsule. De probiotica capsules bevatte Lactobacillus casei, lactobacillus acidophillus, lactobacillus rhamnosus, lactobacillus bulgarigus, bifidobacterium breve, longum en streptococcus thermophiles. Beide groepen verbeterden maar er werd geen significant verschil op de gemiddelde HDRS-waarden waargenomen tussen beide groepen na 8 weken behandeling.(36)

Zink

Zink is als mineraal sterk aanwezig in het menselijk lichaam (na ijzer het meest voorkomende mineraal) en voornamelijk opgeslagen in bot- en spierweefsel (2 à 3 gram). Slechts 0,1% van de totale voorraad is aanwezig in het bloed.(37) Zink is noodzakelijk voor de productie van verschillende enzymen en aminozuren. In de hersenen (amygdala en hippocampus) is zink actief als modulator van de glutamerge neurotransmissie (inhibitie van de NMDA receptor) en op die manier betrokken bij depressie en andere gemoedsafwijkingen. In het verleden heeft men aangetoond dat zink de werking van antidepressiva kan verbeteren en dat een tekort kan leiden tot depressieve symptomen.(38) Omgekeerd hebben dierenmodellen aangetoond dat de zink concentratie stijgt in de hippocampus na toedienen van antidepressiva of Electro Convulsie Therapie (ECT).(38) Andere studies vonden dat zink leidt tot een stijging van BDNF (brain-derived neutrophoric factor) expressie in de hippocampus of cortex. Dierenstudies toonden het verband aan tussen een tekort aan zink en verminderde neurogenese in de hippocampus. (39)

Ranjbar et al.(37) onderzochten 44 volwassen (gemiddelde leeftijd 37 jaar), depressieve (DSM) individuen in een dubbel blinde studie. Eén groep kreeg 25 mg zink, de andere groep kreeg placebo bovenop een SSRI (citalopram of fluoxetine) en dit gedurende 12 weken. De inname van voedingsstoffen werd bijgehouden om eventuele confounders te detecteren. Er werd een daling van de Beck Depression Inventory (BDI) vastgesteld met een significant verschil tussen zink en

placebogroep. De serum zinkwaarde steeg niet significant in de zinkgroep ten opzichte van de placebo groep.

Siwek et al.(38) zagen daarentegen een stijging van de serumzinkwaarde na toedienen van 25 mg zink (bovenop 100-200 mg imipramine, TCA) bij 60 depressieve (DSM) volwassenen (gemiddelde leeftijd 46 jaar) na 12 weken. De stijging was groter in de zinkgroep dan in de placebogroep. Supplementatie van zink reduceerde significant de gemiddelde depressiescores op de Beck Depression Inventory (BDI) in de therapie resistente groep (Thase and Rush treatment resistant criteria, gebaseerd op eerdere behandelingen).

Nazarinasab et al.(40) konden geen significant verschil aantonen tussen een toegevoegde (SSRI) behandeling met zink (25 mg) en placebo bij 58 depressieve (DSM en >13 op de Beck Depression Inventory) proefpersonen (gemiddelde leeftijd 38 jaar) op de gemiddelde BDI scores na 8 weken behandelen.

Magnesium

Magnesium is een essentieel mineraal en aanwezig in granen, noten en (groene) groenten. Als cofactor is magnesium betrokken bij verschillende enzymatische reacties in diverse organen. Ter hoogte van de hersenen is magnesium belangrijk voor een goed functioneren (biochemisch en op niveau van het membraan) en verschillende symptomen (ataxie, tremor, spierzwakte, nervositeit, vermoeidheid, …) worden gezien bij een tekort.(41)

Meer en meer studies onderzoeken de rol van NMDA (N-Methyl-D-Aspartaat) receptoren en neurotransmissie binnen de pathofysiologie en behandeling van depressie. Experimentele studies met NMDA receptor antagonisten zoals ketamine, memantine of dextrometorphan zijn veel belovend en zagen een anti depressief effect via modificatie van de glutamerge neurotransmissie. Magnesiumionen worden beschouwd als een natuurlijke modulator van het NMDA receptor complex. Ze inhiberen potentiaal geactiveerde kanalen en verminderen zo de calcium flow. Lage concentraties aan magnesium in het CZS in combinatie met hoge concentraties aan calcium en glutamaat zouden een rol spelen in het ontstaan van depressie. Naast hun werking op de NMDA receptoren hebben magnesiumionen een invloed op de werking van de hippocampus, spelen ze een rol in de serotonerge, adrenerge en dopaminerge neurotransmissie en hebben ze een anti-inflammatoir effect.(41,42)

Ryszewska et al.(42) includeerden 37 volwassen (gemiddelde leeftijd 49 jaar) depressieve (> 19 score op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) patiënten in hun studie. Gedurende 8 weken kregen de helft 3 keer per dag 40 mg magnesium (equivalent van 3,30 mEq magnesium aspartaat) naast de

bestaande therapie (fluoxetine, SSRI), de andere helft kreeg placebo. Na 8 weken was er respons (>50% verbetering op de HDRS) in beide groepen zonder onderlinge verschillen. Daarnaast zag men evenmin een verandering in serum magnesium in beide groepen.

Tarleton et al.(43) demonstreerden een verbetering van depressieve symptomen na 2 weken behandeling met 248 mg magnesium (MgCL2) per dag. Zij gebruikten de Patiënt Health Questionnaire (PHQ-9) voor de diagnose van depressie en includeerden 126 deelnemers (gemiddelde leeftijd 51 jaar) met milde tot matige depressie in een cross-over studie (niet blind, geen placebo groep). Als bijwerking werd diarree gerapporteerd. Magnesiumaspartaat wordt beter opgenomen dan magnesiumsulfaat maar heeft mogelijke neurotoxische effecten en dus minder aangewezen bij depressie.(41)

Vitamine D

Vitamine D wordt geproduceerd in het lichaamshuid bij blootstelling aan de zon en kan in minimale hoeveelheid via de voeding worden opgenomen. Vitamine D speelt een belangrijke rol in de calciumhomeostase en de gezondheid van het botweefsel. Hypovitaminose D komt heel vaak voor in de Westerse wereld.(44)

Vitamine D is vaak het onderwerp geweest van onderzoek bij depressie. Recente reviews en meta analyses konden echter geen duidelijk effect aantonen van vitamine D suppletie. Ook de relatie tussen hypovitaminose D en depressieve symptomen is niet eenduidig.(45) Sommige studies linken hypovitaminose D met depressie terwijl andere geen verband kunnen aantonen. Vitamine D receptoren zijn aanwezig in de prefrontale cortex en het limbisch systeem, beide gebieden in de hersenen die nauw betrokken zijn bij de pathofysiologie van depressie. Verder zou vitamine D betrokken zijn in de synthese van monoaminen.(46)
In totaal werden er 6 studies weerhouden met studiepopulaties variërend van 40 tot 78 volwassenen, dosis toegediende vit D variërend van 1500 IE per dag tot 50000 IE /week (> 7000 IE/dag) en studieduur 8 à 12 weken.
Afwijkende gemoedstoestanden zijn soms seizoensgebonden en vandaar ook de interesse naar de mogelijke relatie met vitamine D.(47,48) Ultraviolet B (UVB) stralen op de huid zorgen voor de synthese van vitamine D, die vervolgens wordt omgezet tot de actieve vorm (25-hydroxyvitamine D of 1,25(OH) vitamine D). UV stralen zijn minder sterk in de winter en in het noordelijk halfrond. Lichttherapie is één van de efficiëntste behandelingen van seizoensgebonden depressie maar vaak omslachtig en tijdrovend. Het toedienen van een dosis vitamine D in een tablet is een stuk eenvoudiger. Nielsen et al.(48) onderzochten 43 volwassen met seizoensgebonden depressie

gedurende 12 weken. Primaire uitkomst was de Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders (SIGH-SAD). Het dagelijks toedienen van 70 µg (2800 IE) vitamine D in de winterperiode bleek geen invloed te hebben op de depressieve symptomen (SIGH-SAD).

Alavi et al.(45) onderzochten het effect van vitamine D ten opzichte van placebo bij een oudere (gemiddelde leeftijd 67 jaar) populatie. Gedurende 8 weken kregen 78 deelnemers met een matige depressie (tussen 5 en 10 op de Geriatric Depression Scale, GDS) vit D3 (50000 eenheden per week) of placebo bovenop de bestaande medicamenteuze therapie. Scores op de GDS daalden significant in de studiegroep maar niet in de placebogroep. Er zijn geen gegevens over medicatiegebruik, gebruik van andere supplementen en blootstelling aan zon tijdens de studie. Sepehrmanesh et al.(49) zagen eveneens een grotere, significante daling op de Beck Depression Inventory na 8 weken toedienen van (wekelijkse dosis van) 50000 IU vitamine D in vergelijking met placebo. Verder geen informatie rond al dan niet bijkomende medicatie bij deze studiepopulatie (n=40).

Kaviani et al.(47) demonstreerden eveneens een effect (daling van de score op de Beck Depression Inventory, BDI) van vitamine D (50000 IU/ 2 weken) ten opzichte van placebo in een depressieve (score tussen 13 en 29 op de BDI) populatie (n=56) na 8 weken behandelen. Ernstige depressieve patiënten werden uitgesloten. De studiepopulatie stond onder medicamenteuze behandeling en hadden normale vitamine D waarden bij aanvang.

Hanssen et al.(50) konden geen effect aantonen bij 62 volwassen depressieve (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) patiënten na 12 weken behandelen (in de winter) met vitamine D (2800 IU/dag) ten opzichte van placebo. Ook in een subgroep met lagere vitamine D concentratie (< 50 nmol/L) bij de start van de studie zag men geen effect van vitamine D supplementen ten opzichte van placebo. Beide groepen zagen een significante verbetering optreden na 12 weken behandelen. Deelnemers stonden onder behandeling van SSRI of SNRI.

Khoraminya et al.(51) vergeleken fluoxetine (20 mg/dag) met fluoxetine + vitamine D (1500 IU/dag) gedurende 8 weken in een volwassen (gemiddelde leeftijd 39 jaar) populatie (n=42). Primaire uitkomst was de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Deelnemers hadden 2 maanden voorafgaand aan de studie geen medicatie of voedingssupplementen genomen en 95% had een hypovitaminose D (< 30 ng/ml) bij aanvang. Vanaf de 4^{e} week was er significant beter resultaat bij de fluoxetine + vitamine D groep tot einde van de studie.

Vit C

Ascorbinezuur, of vitamine C, is betrokken bij de werking van diverse enzymen, de synthese van dopamine en stikstofmonoxide. Daarnaast is vitamine C is een antioxidant en heeft het anti-inflammatoire eigenschappen.(52,53) Vitamine C wordt beschouwd als een mogelijke toegevoegde therapie aan medicatie bij depressie omdat een tekort aan vitamine C kan gepaard gaan met psychologische afwijkingen. Er is enig bewijs dat het toevoegen van vitamine C de ernst van depressie kan verminderen zowel bij kinderen als volwassenen. Bij een populatie jongeren met depressie, waar de therapeutische mogelijkheden beperkt zijn, bestaat er groot risico op middelenmisbruik, automutilatie en problemen op latere leeftijd.(52)

Een studie (52) waarin 27 jonge patiënten (gemiddeld 10 jaar oud) werden behandeld met een combinatie van fluoxetine en vitamine C (1000 mg per dag) of placebo kon een significante verbetering aantonen op de Children's Depression Rating Scale (CDRS, afgeleid van Hamilton Rating Scale for Depression) na 6 maanden behandeling ten opzichte van placebo. Deze resultaten van deze schaal was gebaseerd op interviews met de ouders. De Clinical Global Impressions Scale (CGI) bestudeert de ernst van de ziekte, is gebaseerd op de interpretatie van clinici, verbeterde eveneens na 6 maanden maar er was geen verschil tussen de vitamine C groep en de placebo groep.

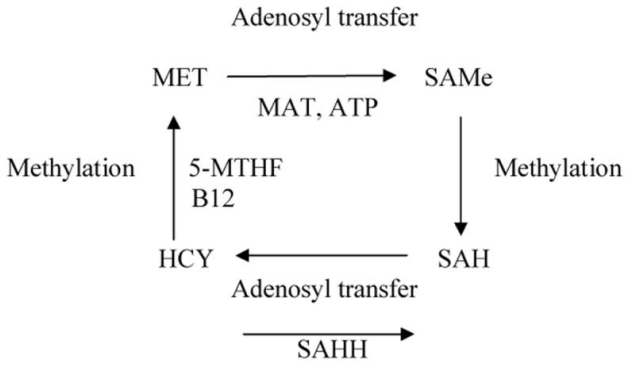
Sahraian et al.(53) zagen geen effect van vitamine C (1g) in combinatie met citalopram (SSRI) na 8 weken behandeling bij 43 volwassen (gemiddelde leeftijd 32 jaar). De depressie werd gediagnosticeerd aan de hand van DSM en de Hamilton Depression Rating Scale (> 15 score op de HDRS). Er werden geen bijwerkingen vastgesteld.

'One Carbon Cycle' nutriënten

SAMe

S-adenosyl methionine (SAMe) gevormd vanuit methionine en ATP in de 'one carbon cycle' (zie figuur 3), heeft als methyldonor verschillende functies in het menselijk lichaam. SAMe komt in hoge concentraties voor in de lever, bijnieren en epifyse. In de hersenen is SAMe noodzakelijk voor de synthese van membranen en neurotransmitters. De potentiële antidepressieve werking van SAMe wordt toegeschreven aan een verhoogde monoaminesynthese (methylering van catecholamines). SAMe zou eveneens een rol spelen in de energetische processen in de hersenen.(54)

SAMe wordt gesynthetiseerd vanuit methionine in een metabool reactiepad (zie figuur 3), waarvan de optimale werking afhangt van folaat en vitamine B12. Die laatste zijn op hun beurt eveneens actief als co-enzymen voor de homocysteïne cyclus waarbij ze samenwerken met vitamine B6 en betaïne (trimethylglycine) om de hoeveelheid homocysteïne laag te houden. Stijging van de concentratie homocysteïne wordt gelinkt aan depressie.(55)



ATP = Adenosine triphosphate

B12 = Vitamine B12

HCY = Homocysteine

MET = Methionine

MAT = Methionine adenosine transferase

5-MTHF = 5-Methyltetrahydrofolate

SAH = S-adenosylhomocysteine

SAMe = S-adenosylmethionine

SAHH = S-adenosylhomocysteine hydrolase

Figuur 3 'one carbon cycle', overgenomen en aangepast uit Mischoulon et al. (56)

Papakostas et al.(54) demonstreerden een significant hogere respons en remissieaantal bij de SAMe-groep (1600 mg per dag) ten opzichte van placebo na 6 weken behandelen (bovenop een SSRI). In een gerandomiseerde, dubbel blinde studie bij 73 volwassenen met depressie (> 16 op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) zagen ze eveneens een daling op de HDRS bij de SAMe-groep maar die was niet significant verschillend van de placebogroep.
In een vergelijkbare studieopzet konden Sarris et al.(57) geen effect (op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) aantonen van een dagelijkse dosis SAMe (800mg) ten opzichte van placebo toegevoegd aan bestaande antidepressiva. Deze studie (n=107) kende weliswaar een sterke placeborespons (50% remissie na 8 weken).

Mischoulon et al.(55) konden geen superieur effect (op de Hamilton Depression Rating Scale) aantonen van SAMe (1600 mg per dag) ten opzichte van escitalopram (SSRI) of placebo bij 189 depressieve volwassen (gemiddelde leeftijd 45) deelnemers na 12 weken. Een snelle verbetering, na 2, 4 en 6 weken, was significant (ten opzicht van escitalopram en placebo) maar het effect bleef dus niet duren tot einde studie. Men zag evenmin een effect van verdubbeling van dagdosissen (3200 mg SAMe, 20 mg SSRI) bij niet-responders, wat wel leidde tot een stijging van de voornaamste gerapporteerde bijwerking, namelijk abdominale last in de SAMe-groep. (58)

Sarris et al.(59) onderzochten 49 volwassenen (gemiddelde leeftijd 43 jaar) met milde tot matige depressie (tussen 14 en 25 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) gedurende 8 weken. Dagelijks kregen ze 800 mg SAMe of placebo, zonder andere medicamenteuze interventie. Alhoewel er geen significant effect van SAMe kon worden aangetoond ten opzichte van placebo zag

men in een subgroep met milde symptomen (lagere MADRS scores) een marginaal significant therapeutisch effect.

Djokic et al.(60) vermoedden een mogelijk versterkend effect van SAMe, door middel van vitamine B 6 en B 12, op depressieve symptomen. 60 mild tot matig depressieve (<23 score op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) patiënten (gemiddelde leeftijd 50 jaar) die weigerden antidepressiva te nemen werden gevolgd gedurende 3 maanden in een gerandomiseerde, dubbel blinde studie. De helft nam SAMe (200 mg) plus vitamine B complex (3 mg vitamine B1+ 3.4 mg vitamine B2 + 25 mg vitamine B3 + 2 mg vitamine B6 + 1 µg vitamine B12), de andere helft placebo. Na 90 dagen zag men een significante verbetering (op de HDRS) in de studiegroep ten opzichte van placebo, waarbij de placebogroep geen verbetering noteerde.

Di Pierro et al.(61) onderzochten de mogelijke rol van betaïne in combinatie met SAMe bij 46 patiënten met milde tot matige depressie (score tussen 14 en 28 op de Beck Depression Inventory, BDI), minstens 6 maanden in behandeling. Gedurende 3 maanden werden zij gevolgd waarbij SAMe (800 mg) werd vergeleken met SAMe (750 mg + 375 mg) plus betaïne (bovenop de huidige antidepressiva) in een gerandomiseerde (niet blinde) studie. Beide behandelingen hadden een verbetering op subjectieve symptomen (op de Huskisson schaal) met een significant beter resultaat voor de SAMe met betaïne na 90 dagen.

Kalman et al.(62) vergeleek de werking van SAMe (400 mg) met SAMe plus UP165, een onderdeel van mais (zea mays), zonder andere medicamenteuze interventie gedurende 8 weken bij mild tot matig depressieve (<19 op de Beck Depression Inventory, BDI) volwassenen. UP165 bevat 6-methoxybenzoxazolinone (6-MBOA) wat structureel overeenkomt met melatonine en gekend is voor verschillende biologische functies. Zo verhoogt het de synthese van melatonine en heeft het een affiniteit voor melatonine receptoren. Beide interventies hadden een significant effect op de BDI na 8 weken. Er was geen controle groep.

Saccarello et al.(63) combineerde SAMe en het probioticum Lactobacillus plantarum in een gerandomiseerde dubbel blinde studie. 90 volwassenen met milde tot matige depressie (scores tussen 41 en 55 op de Zung Self Rating Depression Scale, Z-SDS) kregen gedurende 6 weken een pil met combinatie van 200mg SAMe en L. plantarum (1 miljard E) of placebo. De studiegroep kende een significant (p= 0.0165) grotere daling op de Z-SDS, zonder professionele psychiatrische evaluatie, na 6 weken behandelen.

Foliumzuur

Folaat is het natuurlijk voorkomend B9 vitamine, aanwezig in groene bladgroente, fruit, erwten en bonen. Foliumzuur is de synthetische vorm die men terugvindt in supplementen en verrijkt voedsel. Foliumzuur wordt in het lichaam omgezet naar folaat. Veelal worden deze beide termen door elkaar gebruikt. Eens opgenomen wordt folaat omgezet tot 5-methyltetrahydrofolate of methylfolaat en gemeten in het bloed als serum foliumzuur of rode bloedcel foliumzuur. Homocysteïne is eveneens een marker voor foliumzuur: een laag serum foliumzuur gehalte uit zich in een verhoogde concentratie aan homocysteïne. Studies uit het verleden konden reeds een verband aantonen tussen verhoogde homocysteïne concentraties en depressie. Foliumzuur is een cofactor voor de synthese van zowel serotonine als noradrenaline.(3) Dit verband vormt het theoretisch model wat stelt dat foliumzuur een rol kan spelen in de preventie en behandeling van depressie. Foliumzuur tekort wordt geassocieerd met depressie, maar ondanks de mogelijke link is er tot op heden weinig bewijs dat het toevoegen van foliumzuur de antidepressieve behandeling verbetert.

Een grote studie(3) in Wales onderzocht het verband tussen foliumzuur en depressieve symptomen bij 475 personen. Gedurende 12 weken kregen ze dagelijks 5 mg foliumzuur of placebo toegevoegd aan bestaande therapie (SSRI of TCA). Verandering op de Beck Depression Inventory (BDI) was de primaire uitkomst. Daarnaast werd eveneens de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Clinical Global Impression (CGI) gebruikt. Levenskwaliteit (Quality of life) werd nagegaan in de Short Form Health Survey (SF-12). Na 25 weken had bijna 40% een succesvolle behandeling (daling van 50% op de BDI) en 27% was genezen (BDI score van <12). Er werd echter geen bewijs van effectiviteit gevonden voor het gebruik van foliumzuur als toegevoegde therapie.

Farnia et al.(64) konden evenmin een significant verschil aantonen tussen foliumzuur en placebo toegevoegd aan SSRI. Dagelijkse inname van 5 mg foliumzuur gaf geen duidelijk effect op de BDI scores na 3 maanden behandeling.

Sepehrmanesh et al.(65) volgden in hun studie 90 depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 36 jaar) gedurende 8 weken, waarin de deelnemers hun dagelijkse dosis van escitalopram (SSRI, 20 mg) aangevuld kregen met 2,5 mg foliumzuur. Ook hier werd de BDI scores gebruikt als primaire uitkomst. Een significant verschil werd gezien tussen de foliumzuur groep en de placebo groep in het voordeel van foliumzuur.

Zoals eerder beschreven is methylfolaat de actieve vorm van folaat of foliumzuur en in deze vorm kan het doorheen de bloedhersenbarrière. Papakostas et al.(66) onderzochten het effect van methylfolaat (L-methylfolate) toegevoegd aan een SSRI gedurende 60 dagen in 2 studies. In de eerste

studie werden 3 groepen gemaakt waarbij de ene groep methylfolaat (eerste maand 7,5mg, tweede maand 15 mg) kreeg toegediend, een tweede groep placebo en een derde groep eerst placebo en vervolgens 30 dagen methylfolaat (7,5 mg). De 2e studie, die gestart werd nadat de resultaten van de eerste gekend waren, had dezelfde opzet maar de dosis methylfolaat werd meteen verhoogd naar 15mg. De onderzoekers hadden immers gezien dat bij een hogere dosis betere resultaten kwamen (zonder statistische significantie). In de 2e studie zag men een duidelijke respons (>50% daling op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) op 15 mg methylfolaat ten opzichte van placebo (32% vs. 15%, p=0,04)

The B-Vitage studie (67) onderzocht de hypothese dat binnen een populatie aan depressieve vijftig plussers de remissiegraad hoger ligt na toedienen van B vitaminen ten opzichte van placebo na 12 weken tot 1 jaar. Vitaminen B6 , B9 (foliumzuur) en B12 werden toegevoegd aan citalopram (SSRI) volgens een randomized controlled trial design. Diagnose gebeurde volgens de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS, score >20). 153 deelnemers (gemiddelde leeftijd 62) ondergingen randomisatie, geen enkele van de deelnemers had op voorhand een tekort aan foliumzuur of vit B12. Na 12 weken was 80 % van de deelnemers in remissie en geen verschillen tussen de groepen kon worden aangetoond. De groep die vitamine B werd toegediend kende minder herval na 26 weken en 1 jaar dan de placebo groep. Er werd tenslotte een significante daling vastgesteld van de homocysteïne concentratie in de vitamine groep. Bovendien zag men in een post hoc analyse dat deelnemers met een hogere concentratie aan homocysteïne bij het begin van de studie een hogere kans (OR=3,47) hadden op remissie na 1 jaar na toedienen van vitamine B ten opzichte van de placebo groep.

Vitamine B

Vitamine B is een verzamelnaam voor 8 vitamines en zijn terug te vinden in verschillende voedingsbronnen (vlees, koolhydraten, groenten) en vaak in verrijkt, verwerkt voedsel. Thiamine (Vit B1) is belangrijk voor het goed functioneren van neuronale cellen, als basis voor verschillende co-enzymen. Een tekort aan thiamine leidt bijgevolg tot neuropathische aandoeningen. Enkele studies konden een tekort aan thiamine linken aan symptomen van depressie. Thiamine difosfaat (TDP), de bioactieve vorm van thiamine, is een co-enzym in het glucosemetabolisme, heeft een cruciale rol in de secretie van serotonine en zenuwgeleiding. Bovendien is thiamine als co-enzym van essentieel belang voor de productie van diverse neurotransmitters.(68)

52 volwassen deelnemers werden gerandomiseerd en kregen of thiamine (300 mg per dag) of placebo bovenop een SSRI (fluoxetine, 20 mg per dag) gedurende 12 weken in een dubbel blind studie (68). Diagnose gebeurde aan de hand van de Hamilton Depression Rating Scale (score van 25

of meer). Alle deelnemers verbleven in en ziekenhuis/instelling en namen deel aan verschillende vormen van therapie gedurende de ganse periode. De depressie scores (HDRS) daalden in beide groepen en er was een significant verschil tussen de thiamine en de placebogroep na 6 weken. Na 12 weken was dit verschil niet meer significant.

60 volwassen (gemiddelde leeftijd 51) depressieve (DSM) deelnemers werden gerandomiseerd in een dubbel blind studie (69) waarin de helft Max Stress B kreeg en de andere helft placebo. Bijkomend inclusiecriterium was een homocysteïne serumlevel > 10 µmol/l. De Beck Depression Inventory (BDI) werd afgenomen op 3 tijdstippen (0, 30 en 60 dagen). Max Stress B bevat vitaminen B1, B2, B3, B4, B5, B6 en B12 naast foliumzuur, inositol, PABA en biotine. BDI scores daalden voor beide groepen, zonder significante, onderlinge verschillen.

NAC

N-acetylcysteïne (NAC) is gekend als antioxidant voor de aanmaak van (endogeen) glutathion. Glutathion wordt al jaren gebruikt als behandeling bij een overdosis van paracetamol. Daarnaast is NAC gekend als mucolyticum, in de behandeling van HIV en in de behandeling van contrast geïnduceerde nefropathie. Meer specifiek naar het centraal zenuwstelsel en de hersenen is er enig effect in de behandeling van Alzheimer.(70)

De pathofysiologie van een bipolaire depressie is voor een groot deel onbekend terrein maar er is evidentie voor neurologische inflammatoire processen. Cytokines zijn verhoogd bij een majeure depressie, meer bepaald interleukine 6 (IL-6), een signaalmolecule die betrokken is bij zowel perifere als centrale inflammatoire processen. Ook C-Reactief Proteïne (CRP), een vaak gebruikte maatstaf voor systemische inflammatie, is verhoogd bij gemoedsstoornissen. (71)

N-acetylcysteïne is een antioxidant en inhibeert de productie en vrijstelling van cytokines waaronder IL-6. Daarnaast kan het worden omgezet naar cysteïne, een substraat van de cysteïne-glutamaat antiporter. Deze antiporter promoot de opname van cysteïne en verhindert het transport van glutamaat naar de extracellulaire ruimte en de synaptische vrijgave van glutamaat. Daarnaast kan glutathion, een endogeen antioxidant worden gevormd vanuit cysteïne (samen met glutamaat en glycine). Afwijkingen binnen het glutamerge transmissie zijn geassocieerd met verhoogde impulsiviteit, een hoofdkenmerk van bipolaire stoornissen, gokstoornissen en middelenmisbruik.(71)

Glutathion wordt beschouwd als een krachtig endogeen antioxidant, door neutralisatie van reactief zuurstof en stikstof. Orale inname van glutathion leidt niet tot een toename van glutathion wegens snelle afbraak in lever en bovendien is er minimale penetratie doorheen de hersenbloedbarrière. Orale inname van NAC leidt wel tot een toename van serum cysteïne en uiteindelijk van glutathion in

het plasma. Daarenboven slaagt NAC er wel in om de hersenbloedbarrière succesvol te penetreren, aldus aangetoond in dierenmodellen.(70) Dus reductie van inflammatoire cytokines door NAC kan een potentieel mechanisme zijn om de symptomen bij depressie te moduleren, direct of indirect via oxidatieve processen.

In dit overzicht werden 7 studies weerhouden volgens de inclusie en exclusiecriteria. Alle studies werden gepubliceerd tussen 2011 en 2019. Het aantal proefpersonen varieerde sterk (17 tot 252). De studieduur varieerde van 12 tot 24 weken en de inname van N-acetylcysteïne varieerde van 1 tot 3 gram. In alle studies ging het om een toegevoegde therapie naast de bestaande behandeling. In vijf studies betrof het een populatie met een depressieve episode binnen een gekende bipolaire stoornis, in 2 studies was het een majeure depressie. Alle studies onderzochten volwassenen (gemiddelde leeftijd variërend van 40 tot 50 jaar).

Een Australische, gerandomiseerde dubbel blind studie (72) vergeleek het effect van NAC ten opzichte van placebo gedurende 12 weken. De studie vond plaats op 4 verschillende locaties. 252 Proefpersonen waren gediagnosticeerd met een milde tot ernstige depressie (>18 op de Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS) en kregen dagelijks 2000 mg N-acetylcysteïne of placebo, als aanvulling bij een bestaande, medicamenteuze therapie. Depressieve symptomen werden opgevolgd tot 4 weken na de studie (16 weken). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen na 12 weken op de MADRS schaal. Op week 16 zag men wel een significant sterkere daling bij de NAC groep. Verder zag men een indicatie voor een groter effect bij een meer ernstige depressie (MADRS > 25). Op secundaire eindpunten, zoals het dagelijks functioneren zag men een significant verschil na 16 weken behandeling met NAC. Er werden meer gastro-intestinale bijwerkingen vastgesteld in de NAC groep.

In een kortere studie (73) van 12 weken werd de inname van 1,8 gr NAC (bovenop de bestaande therapie) vergeleken met placebo in groepen met een verschillend plasma C-reactief proteine (CRP) waarde. Op die manier werden 2 x 2 groepen verkregen, CRP >3 mg/l, CRP<3 mg/l in combinatie met NAC of placebo. De diagnose gebeurde op basis van de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). 67 proefpersonen werden gerandomiseerd tussen NAC en placebo. Individuen met een CRP > 3 mg/l die NAC kregen kenden een significante daling van de depressieve symptomen (HDRS-17) en secundaire eindpunten.

Onderzoek (71) van een kleine (n=24) populatie met depressieve episode binnen een bipolaire stoornis kon aantonen dat een co-administratie van aspirine (1000mg) en NAC (1000 mg) een hogere kans (Bayesiaanse analyse, waarbij een posterior kans > 0,6 beschouwd werd als bewijs voor een

effect) had op respons (meer dan 50% daling in MADRS scores) dan NAC alleen of placebo na een periode van 16 weken. Verschillen in resultaten tussen individuen met een hoge (>5 mg/l) of lage CRP waarde konden alhier niet worden aangetoond.

Magalhaes et al.(74) vond bij 8 van de 10 individuen in de NAC groep (2 gr per dag) een significante respons (> 50% daling in de MADRS scores) op behandeling na 24 weken. Nadeel van deze studie is het kleine aantal proefpersonen. Een grotere studie (75) met 181 proefpersonen kon geen verschillen aantonen tussen NAC (2 gr per dag) en placebo na een periode van 16 weken. nadeel van deze studie zijn het grote aantal comorbiditeiten.

Na een periode van 8 weken open label trial werden 149 individuen gerandomiseerd in een NAC (2 gram per dag) groep of placebo. In deze studie (76) konden de onderzoekers evenmin verschillen aantonen tussen beide groepen na 24 weken. In deze studie was de inclusiecriteria een MADRS score > dan 12 (lichte depressie) waarbij de meeste studies een minimum van 18 of 20 hanteren.

Een RCT van 2018 (77) waarbij 80 individuen werden gevolgd over een periode van 24 weken (20 weken behandeling van 3 gram NAC of placebo) kon geen significante verschillen aantonen. In deze studie werd een groot placebo effect genoteerd (meer dan 50% remissie na 20 weken).

Qua bijwerkingen ten gevolge van NAC inname werden in de verschillende studies de volgende meest voorkomende genoteerd: hoofdpijn, diarree, nausea, reflux en duizeligheid.

Acetyl l-carnitine

Carnitine is een ammoniumzout dat wordt gesynthetiseerd vanuit lysine en methionine in lever en nieren. Carnitine wordt eveneens opgenomen uit de voeding en zorgt voor het transport van vetzuren naar de mitochondriën. Acetyl l-carnitine faciliteert o.a. de opname van acetyl coA in de mitochondriën.(78) Acetyl l-carnitine (ALC) is werkzaam in de hersenen en betrokken in de energievoorziening, metabolisme van de fosfolipiden, morfologie van synapsen en verschillende neurotransmitters. Verder speelt het een rol in modulatie van genexpressie. Het toedienen van ALC is werkzaam gebleken in verschillende dierenmodellen die depressie symptomen nabootsten. Zo heeft men kunnen aantonen dat ALC stress geïnduceerde neurale afbraak kan voorkomen.(79)

Dysregulatie van neurotrofe factoren hebben een negatieve invloed op neuroplasticiteit, wat kan leiden tot depressie. Vooral ter hoogte van de hippocampus en prefrontale gebieden kan ALC beschermend gaan werken. Verschillende studies uit het verleden onderzochten de rol van ALC in het behandelen van depressie en vonden superieure resultaten van ALC ten opzichte van placebo.(78)

Mitochondriale dysfunctie wordt vaak aangehaald als mogelijk betrokken bij bipolaire stoornissen.

Behandelingen die gericht zijn op het verbeteren van die dysfunctie kunnen dus potentieel bijdragen aan de therapie van deze aandoening. Brennan et al. (80) onderzochten het effect van ALC plus alpha-lipoic acid (ALA) of alpha liponzuur (mitochondriaal co-enzym) in vergelijking met placebo bij 40 depressieve patiënten gekend met bipolaire stoornis. Gedurende 12 weken kregen ze ALC (1-3 gram/ dag) plus ALA (0.6 – 1.8 g/dag) of placebo. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen op de scores op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) na afloop. De vermelde bijwerkingen zijn diarree, slecht ruikende urine, huiduitslag, constipatie en dyspepsie.

Bersani et al. (79) onderzochten een ouderen populatie (> 65 jaar) met een dysthyme stoornis (volgens DSM én > 18 op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Dementerende patiënten werden uitgesloten. In deze dubbel blinde, gerandomiseerde studie bij 80 patiënten zag men een vergelijkbaar effect van ALC (3 gram/dag) en fluoxetine (20 mg/dag) na 6 weken. Beide groepen verbeterden significant op de Beck Depression Inventory (BDI) en HDRS. Er werden geen bijwerkingen geregistreerd ten gevolge van ALC.

Creatine

Creatine monohydraat, kortweg creatine, is gekend als veilig voedingssupplement. Orale toediening van creatine leidt tot een hogere voorraad aan creatinefosfaat in de hersenen die kan worden gebruikt ter vorming van ATP als energiebron. Onderzoek (Fosfor- MRI- spectroscopiestudies) heeft aangetoond dat het energiesysteem (creatine/creatinefosfaat verhouding) in de hersenen bij depressieven verstoord is en dat na een behandeling deze ook terug normaliseert. Onderzoek suggereert dat creatine de mogelijkheid heeft om de werking van antidepressiva te versterken en te versnellen.(81) Ook bij bipolaire stoornis is er bewijs dat er ter hoogte van de hersenen significant lagere concentraties aan creatinefosfaat (PCr) aanwezig zijn. Bovendien zijn lagere concentraties PCr negatief gecorreleerd met de ernst van depressieve symptomen. (82)

Uit een dierenmodel bleek een antidepressieve werking van creatine bij vrouwelijke knaagdieren. Lyoo et al. (81) onderzochten 52 vrouwelijke volwassen (gemiddelde leeftijd 46 jaar) depressieve (> 16 score op de Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) in een gerandomiseerde dubbel blinde studie. De deelnemers namen geen medicatie op voorhand. Gedurende 8 weken kregen de deelnemers creatine (3 gram/dag de eerste week, 5 gram/dag de 7 volgende weken) of placebo bovenop escitalopram (de eerste week 10mg/dag, 20 mg/dag de volgende 7 weken, SSRI). Na 2 weken was er een significant verschil in de daling van de HDRS scores in de creatine groep ten opzichte van placebo (odds ratio= 11.68, p=0.03), dit verschil bleef gedurende de ganse studietijd. Ook het aantal remissies verschilde significant tussen beide groepen (odds ratio=6.92, p=0.008) ten

voordele van creatine suppletie. Bijwerkingen (hoofdpijn, nausea, verstoorde slaap) waren vergelijkbaar in beide groepen en verminderden in de loop van de studie.

In een vergelijkbare studieopzet konden Nemets et al. (83) geen effect (HDRS-scores) aantonen van creatinesupplement (5 à 10 gram dagelijks bovenop SSRI) bij (voornamelijk) vrouwelijke depressieve volwassenen. Deze studiepopulatie (n=18) nam reeds 3 weken voordien een SSRI.

Kondo et al. (84) onderzochten 34 vrouwelijke depressieve (>40 op de Children's Depression Rating Scale -Revised, CDRS-R of > 25 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) adolescenten (gemiddeld 17 jaar), die reeds in behandeling waren (SSRI). De primaire uitkomst was een verandering in creatinefosfaat (PCr) concentratie in de frontale lob (gemeten met P31-MR-Spectroscopie) evenredig aan de orale dosis toegediende creatine. Men vond een negatieve correlatie tussen de PCr concentratie en lagere scores op de depressieschaal (p=0.03). Finaal vond men geen significant verschil (op de CDRS-R) tussen creatine en placebo na 8 weken behandelen.

Toniolo et al.(82) onderzochten 35 patiënten, gediagnosticeerd met bipolaire stoornis én op het moment in een depressieve episode (> 20 op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), gedurende 6 weken. Deelnemers kregen dagelijks 6 gram creatine of placebo bovenop de huidige medicatie (antipsychotica, gemoedsstabilisatoren of antidepressiva). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen op de MADRS scores. De studie kende een grote uitval van deelnemers.

CoQ10

Co-enzym Q10 wordt beschouwd als een mogelijke behandeling van bipolaire depressie wegens zijn werking op de mitochondriën: als cruciaal onderdeel van elektronen transferketen in de vorming van ATP. CoQ10 is een endogeen vetoplosbare antioxidant dat beschermt tegen cellulaire schade door oxidatieve stressoren en inflammatie. Lager serumconcentratie aan CoQ10 werd vastgesteld bij patiënten met depressie. CoQ10 wordt omwille van zijn neuroprotectieve kenmerken gebruikt als therapie bij neurodegeneratieve ziektes zoals Parkinson, multiple sclerose, Alzheimer en preventief bij migraine. (85,86)

Mehrpooya et al. (2018) onderzochten het effect van CoQ10 (200 mg/dag) vs. placebo gedurende 8 weken bij volwassen (gemiddelde leeftijd 38 jaar) depressieve, bipolaire patiënten in een gerandomiseerde, dubbel blinde studie. De 89 patiënten namen hun normale medicatie verder. De score op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) was de primaire uitkomst en daalde significant in beide groepen, met een sterkere daling van de gemiddelde waarde in de studiegroep (p<0.001).

Cafeïne

Recente dierenstudies demonstreerden dat cafeïne de eigenschap heeft om antidepressiva te versterken in hun werking. Liu et al. (87) demonstreerden dat cafeïne in lage dosis (60mg) depressieve symptomen snel kan verlichten (daling op de HDRS en MADRS) zonder de normale slaappatronen te verstoren. 108 volwassen (gemiddelde leeftijd 40 jaar) depressieve mannen werden geïncludeerd in de studie van 4 weken waarbij 3 groepen werden gevormd. De ene groep kreeg lage dosis cafeïne (60mg), de andere hoge dosis cafeïne (120 mg), de laatste groep placebo, allen bovenop een SSRI (escitalopram, 20 mg), die werd gestart 2 weken voor de start van de studie. Hevige koffiedrinkers (> 3 tassen per dag) werden uitgesloten. Na 2 weken kende de lage dosis cafeïne groep reeds een significante daling van de depressieve scores (HDRS en MADRS). Na 3 weken zagen alle groepen een verbetering maar er was geen verschil tussen placebo en hoge dosis cafeïne. Hoge dosis cafeïne wordt geassocieerd met spanning, angst en zenuwachtigheid.

Tryptofaan

Tryptofaan, een essentieel aminozuur, is gekend als voorloper van serotonine en melatonine. Studies uit het verleden hebben meermaals het verband aangetoond tussen een tekort aan tryptofaan en negatieve gemoedstoestanden. Omgekeerd is er minder evidentie voor het toedienen van tryptofaan bij depressie. Bovendien worden hoge dosissen geassocieerd met een stijgend aantal negatieve bijwerkingen (nausea, hoofdpijn, duizeligheid) vermoedelijk door activatie van het parasympatisch zenuwstelsel. (88)

Tsujita et al. (88) onderzochten 30 depressieve (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D) jongvolwassenen (tussen 18 en 22 jaar) gedurende 7 dagen. Naast 200 mg tryptofaan werd nog vitamine B6 (8 mg) en nicotinamide (8 mg) toegevoegd (als booster voor tryptofaanwerking) en vergeleken met placebo. Zowel tryptofaan als placebo had een significant effect op de gemiddelde CES-D waarde in de ernstige (>25 CES-D) depressie subgroep.

Combinatie

Sarris et al. (89) combineerden SAMe (800mg/dag), foliumzuur (0.5mg/dag), vit B12 (0.2mg/dag), EPA (1g/dag), DHA (650mg/dag), 5HTP (200mg/dag), zink (30mg/dag), vit B6 (100 mg/dag), vit C (60 mg/dag), magnesium (40 mg/dag) en vit E (40IE/dag) en vergeleken deze met placebo bij 158 depressieve proefpersonen onder stabiele medicamenteuze behandeling. Diagnose gebeurde op basis van DSM en de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (score > 17). Er werd geen effect vastgesteld na 8 weken behandelen. Er werden geen ernstige bijwerkingen vastgesteld (meest uitgesproken bijwerking was nausea).

Discussie

In dit overzicht wordt een samenvatting gegeven van 68 recente studies rond de effectiviteit van voedingssupplementen in de behandeling van depressie. De grootste meerderheid, 55 betreft studies rond depressie, 13 studies gaan over de behandeling van een depressieve episode binnen een bipolaire stoornis. Deze studies van de laatste 10 jaar , waarin deelnemers gerandomiseerd werden in een groep met voedingssupplementen of placebo, geven een divers aanbod weer aan potentieel nieuwe behandelingen. Daar waar de meerderheid geen significante verbetering kon aantonen zijn er sommige supplementen die een toegevoegde waarde bieden aan bestaande therapie onder bepaalde omstandigheden.

De interventie met de meeste evidentie is ongetwijfeld omega 3 vetzuren en voornamelijk EPA. Verschillende meta-analyses hebben een effect gedemonstreerd bij personen met een depressie.(1,90,91)

Wat opvalt in deze studie is een positief effect van EPA toediening ten opzichte van placebo en DHA, weliswaar als toegevoegde therapie (SSRI) maar niet als monotherapie. 3 studies (11,14,17) met studiepopulaties variërend van 42 tot 81 personen, toonden een significant effect met een dagdosis van 1g EPA (DHA in kleinere dosis of als comparator) na studieduur van gemiddeld 10 weken. De grootste studie (met 432 deelnemers,(12)) konden echter geen significant effect aantonen met deze dosis. Er was enkel een trend naar een groter effect bij de omega 3 groep. Een kanttekening die hier wordt gemaakt is het grote aantal psychiatrische comorbiditeiten (vooral angststoornis) in deze studie. Een significant effect werd vastgesteld bij de subgroep depressie zonder angststoornis. Een grotere dosis EPA (3g) bleek geen groter effect te hebben dan DHA of DHA + EPA.(20). Een lagere dosis EPA (180 mg) bleek onvoldoende voor een effect bij een oudere, geïnstitutionaliseerde populatie.(22)

Als monotherapie was EPA minder eenduidig effectief: 2 studies(13,21) gaven een positief effect aan in kleine populaties (n=23 en n=46). De kleinste studie was tevens van heel korte duur (4 weken). Een grotere studie (16) met meer power (196 deelnemers) kon echter geen significant effect aantonen van EPA als monotherapie voor de behandeling van depressie. Post hoc zag men een effect van EPA in de subgroep met een hogere CRP waarde (92). Een studie (15) met DHA (2g en lage dosis EPA) kon geen effect aantonen bovenop psychotherapie. Zelfde trend werd vastgesteld in een Japanse studie (18) met een hogere dosis EPA ten opzichte van DHA bovenop psychotherapie. De bedenking hier is dat er geen registratie was van dieet en eetgewoonten, wat van essentieel belang lijkt bij een studiepopulatie met een hoge visconsumptie. Een Koreaanse studie (19) had dit wel gedaan en men

zag een hogere inname aan visproducten in de placebogroep met mogelijks een invloed op het eindresultaat als gevolg.

Er werd slechts 1 studie (23) geïncludeerd rond omega 3 vetzuren en depressie binnen een bipolaire stoornis en die bleek van lage kwaliteit (ontbrekende data, geen basale depressiescores, geen dosisweergave). Op die manier is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van omega 3 vetzuren op de behandeling van een bipolaire stoornis.

Over het algemeen worden omega 3 vetzuren goed verdragen bij volwassen, de voornaamste bijwerkingen zijn oprispingen met vissmaak, nausea en gastro-intestinale bijwerkingen. (11,12) Ernstige bijwerkingen werden niet vastgesteld. Gekende potentiële bijwerkingen van omega 3 vetzuren van de huid (eczema, jeuk), stijging van LDL cholesterol, daling hematocriet, of vertraagde stolling werden in deze studies niet gerapporteerd. (93)

Voor de volwassengroep kan er geconcludeerd worden dat een dagelijkse inname van 1g EPA (in een 2/1 verhouding met DHA) bovenop de antidepressieve medicatie een potentieel versterkend effect heeft. Omega 3 vetzuren hebben een plaats in de verschillende behandelmogelijkheden (psychotherapie, beweging, mindfullness), afhankelijk van de patiënt en zijn keuzes (shared decision making). Verdere analyse van de literatuur is nodig om een verband aan te tonen tussen omega 3 vetzuren en een depressieve populatie met verhoogde inflammatoire parameters (CRP, IL-1, IL-6).

Net als bij de volwassen, blijkt monotherapie met EPA en DHA (2:1 verhouding) geen significant effect te hebben bij depressieve jongeren (tussen 7 en 18 jaar) ongeacht de dosis. (25,27) Al zag men wel een significant effect op secundaire parameters tijdens 1 studie.(25)
Toegevoegd aan bestaande therapie (medicatie of psychotherapie) bleken omega 3 vetzuren wel effectiever dan placebo (28) of omega 6 vetzuren(26). In de vergelijkende studie tussen omega 3 en omega 6 (waar geen effecten worden aan toegeschreven) zag men reeds een significant verschil na 2 weken toediening van 1 gram EPA en 750 mg DHA bovenop de medicatie ‘as usual’.

Parallelle studies rond depressie en bipolaire stoornis waarbij omega 3 in combinatie met psychotherapie werd vergeleken met monotherapie (psychotherapie of omega 3) of placebo zag men verbetering in een subgroep van depressie (zonder familiale stressfactoren met aanwezigheid maternale depressie) ten opzichte van placebo (29). Een significante verbetering van de depressieve symptomen werd vastgesteld in de combinatiegroep van de bipolaire studie (29). De studiegroep was klein (n=23) maar kende relatief weinig uitvallers, wellicht mede omdat de supplementen goed werden verdragen en effectief waren. Andere studies (30,31) met bipolaire, jonge patiënten kenden wel een grote drop-out (tot 50%) en lage compliance van de therapie. Alfalinoleenzuur (ALA),

afkomstig van (onder meer) lijnzaadolie en mogelijk alternatieve bron aan omega 3 vetzuren (geen kwalijke vissmaak of bij vegetariërs) bleek geen effect te hebben op depressieve symptomen. Deze resultaten lagen in de lijn van de verwachting aangezien omzetting van ALA naar EPA en DHA beperkt is.(31)

Bij kinderen en jongeren is de eindconclusie over het gebruik van omega 3 bij depressie genuanceerder dan bij volwassenen. Eerst en vooral is het niet evident om kinderen van 8 jaar te vergelijken met een 16 jarige adolescent. Bovendien ziet men vaak comorbiede psychiatrische pathologie (ADHD, angststoornissen) en slikken kinderen niet makkelijk grote capsules. Net als bij de volwassen ziet men eerder een effect bij omega 3 (1g EPA) als toegevoegde therapie dan als monotherapie. Bij voorkeur toegevoegd aan psychotherapie wegens de bijwerkingen van medicatie. Bijwerkingen van omega 3 vetzuren die werden beschreven zijn nausea en oprispingen.

De hersen-darm-as (gut brain axis) beschrijft een bidirectionele communicatie tussen beide gebieden met betrokkenheid van zenuw-, immuun- en neuroendocrienstelsel. Probiotica kunnen een onevenwicht of dysbiose in de darmen beïnvloeden en zijn een hot item in psychiatrisch onderzoek. Deze studie weerhield 4 RCT's rond probiotica als toegevoegde therapie bij depressie en bipolaire stoornissen. Twee studies uit Iran (34,35) toonden verbetering op de Beck Depression Inventory (BDI) na 8 weken behandelen met verschillende stammen van probiotica. Er werden geen basiswaarden van de ernst van depressie weergegeven in 1 studie (35). Een derde Iraanse studie (36) kon geen effect aantonen bij een depressieve populatie gekend met bipolaire stoornis. Lactobacilli en bifidobacteria hebben hun effect bewezen in deze studie en in het verleden, toch vond Rudzki et al. (33) geen verschil tussen toevoeging van lactobacillen (plantarium) en placebo. Er werden geen ernstige bijwerkingen weerhouden.
Als conclusie kunnen we stellen dat probiotica potentieel een verbetering kunnen bewerkstellingen van depressieve symptomen als toegevoegde therapie. Meer onderzoek en kennis is er nodig over verschillende bacteriestammen en hun werking. Studies met probiotica als monotherapeutische behandeling kunnen een bijkomend inzicht geven.

Een ander veel bestudeerd onderwerp binnen het onderzoeksdomein van stemmingstoornissen is de rol van NMDA (N-Methyl-D-Aspartaat) receptoren en de glutamerge neurotransmissie. De hoofdmoot van de research gaat over ketamine, memantine en andere NMDA receptor antagonisten. Magnesium en zink worden eveneens beschouwd als natuurlijke modulatoren van deze receptor en studies (39,41) hebben enig bewijs van effect op depressieve symptomen aangetoond.
De ene studie (met placebo, dubbelblind) kon geen effect demonsteren van magnesium ten opzichte

van placebo (42). Een andere studie (43), zonder placebo, zonder blinding, zag wel een verbetering na 2 weken. Voornaamste bijwerking die werd beschreven is diarree. De RCT's die in deze studie werden geïncludeerd gebruikten magnesium per os, veelal wordt magnesium IV toegediend maar die studies zijn hier uitgesloten. Bijgevolg is het moeilijk conclusies te trekken voor het effect van magnesiumionen op depressieve symptomen.
Naast zijn werking op de NMDA receptor heeft onderzoek aangetoond dat een tekort aan zink kan leiden tot depressie.(39) In deze review werden 3 studies geïncludeerd met verschillende uitkomsten. Alle studies gebruikten 25 mg zink (hydro-aspartaat) toegevoegd aan medicamenteuze therapie gedurende 8 weken. Terwijl Nazarinasab et al.(40) geen effect konden aantonen, zagen Ranjbar et al. (37) wel een significant effect optreden. Een laatste studie (38) zag enkel een effect in de therapie resistente subgroep. Een stijging van zinkwaarde het serum kon evenmin eenduidig worden gedemonstreerd.

Finaal kan worden gesteld dat gezien de grote interesse voor de rol van NMDA receptoren binnen het onderzoeksdomein van de stemmingsstoornissen er een plaats is voor magnesium en zink als natuurlijke modulatoren. Hun effect op depressieve symptomen kon alhier niet eenduidig worden aangetoond al zijn de resultaten voor zink veelbelovend.

Vitamine D is vaak het onderwerp van onderzoek rond stemmingsstoornissen. In een oudere populatie wordt een tekort aan vitamine D geassocieerd met broosheid of 'frailty' en met mortaliteit. Een cohorte van 367 depressieve oudere personen (gemiddelde leeftijd 70 jaar) werd gedurende 2 jaar gevolgd en de onderzoekers zagen geen effect van vitamine D concentratie in het serum op het verloop van de depressie. Er was een trend in de subgroep met een vitamine D tekort (25-(OH) vitamine D < 25nmol/l) en lagere remissiecijfers.(46)
Hypovitaminose D komt vaak voor en wordt geassocieerd met (seizoensgebonden) depressie. Enkele studies (48,50) vonden plaats in de winter maar zagen geen effect van 2800 IE/dag vitamine D (monotherapie of toegevoegd aan een SSRI) ten opzichte van placebo. Eerdere studies in het noordelijk halfrond zagen wel een effect en suggereren een toediening van vitamine D bij een tekort.(48)
Andere studies (45,47,49,51) zagen wel een effect met lagere dagelijkse dosis (1500 IE per dag) en hogere dosissen (50000 IE/week of per 2 weken) in combinatie met een SSRI. Enkele kanttekeningen moeten worden gemaakt bij deze positieve resultaten. Twee studies(45,49) waren kwalitatief minder sterk wegens het ontbreken van data/informatie (toegediende medicatie, inname andere supplementen, tijdstip van studie en bloottelling aan de zon). De twee andere studies (47,51) vonden een effect bij depressieve volwassen zonder en met hypovitaminose D. Net als bij andere reviews

(44,94) is de link tussen hypovitaminose D en depressie niet meteen te bewijzen en is er tot op heden onvoldoende bewijs om de effectiviteit van vitamine D suppletie bij depressie te ondersteunen.

Vitamine C is minder vaak het onderwerp van onderzoek bij stemmingsstoornissen. Twee studies (52,53) werden weerhouden in deze review waarvan één (52) een effect kon aantonen van 1 gram vitamine C in combinatie met fluoxetine ten opzichte van fluoxetine alleen bij 10 jarige kinderen. De anders studie (53) zag geen effect van 1 gram vitamin C in combinatie met citalopram bij een volwassen studiepopulatie. Ondanks dat er maar 1 studie is, met een kleine studiepopulatie (n=27), die een effect kon aantonen bij depressieve kinderen is dit een veelbelovend resultaat gezien het gebruiksgemak en uitblijven van bijwerkingen. Uiteraard moet dit worden bevestigd in grote studies.

Verschillende nutriënten zijn betrokken in de 'one carbon cycle': S-Adenosyl-Methionine (SAMe), foliumzuur en derivaten, Vit B6 en B12. Daar waar een andere review (90) positieve resultaten beschreef (met inclusie van open label trials) lijkt de trend hier minder duidelijk positief wat betreft de effectiviteit als supplement bij de behandeling van stemmingsstoornissen. Er zijn binnen deze groep wel onderlinge verschillen en eveneens werden significante effecten beschreven op secundaire uitkomsten.
Wat betreft SAMe waren de helft, 4 studies(54,55,57,59) negatief op primaire uitkomsten. De dosis varieerde van 400 mg tot 3200 mg, de studieduur van 6 tot 12 weken. Sarris en collega's (57,59) onderzochten in 2 afzonderlijke studies het effect van 800 mg SAMe als monotherapie en toegevoegd aan een SSRI zonder effect te demonsteren. Een sterk placebo-effect werd vastgesteld. Een hogere dosis, 1600 mg, bleek effectief te zijn in 1 studie (55) na enkele weken maar het effect bleef niet duren tot einde studie. Na verhoging van de dosis naar 3200 mg zag men een toename van abdominale last bij de deelnemers. Dezelfde dosis, 1600 mg, bleek een effect te hebben op remissie en responscijfers bij de studie van Papakostas et al. (54) maar niet op de primaire uitkomstparameters. Andere onderzoekers combineerden SAMe met andere supplementen zoals vit B complex (60), betaïne (61), UP165 (62) en probiotica (63). Zij beschreven positieve effecten op depressieve symptomen. SAMe met Vit B complex bleek superieur ten opzichte van placebo in een groep die weigerde antidepressiva te nemen.(60) Een zekere mate van bias is hier niet uit te sluiten. Ook SAMe + betaïne (nog een '1-carbon cycle' substraat) bleek effectief ten opzichte van SAMe op een subjectieve schaal.(61) Dezelfde trend werd gezien bij toevoeging van SAMe met probiotica (lactobacillus plantarum) waar de combinatie effectiever dan placebo bleek op een subjectieve schaal, dus zonder objectieve (professionele) evaluatie.(63) De combinatie SAMe met UP165 (onderdeel van mais met affiniteit voor melatoninereceptoren) bleek effectief te zijn na 8 weken

behandelen, er was echter geen placebogroep in deze studie. (62)
Zes studies rond foliumzuur werden geïncludeerd waarvan de grootste studie (3) met 475 deelnemers geen effect kon aantonen van toediening van 5 mg foliumzuur bovenop de antidepressiva. Zelfde dosis en resultaat bij Farnia en collega's (64). In een lagere dosis (2,5 mg) zagen onderzoekers (65) wel een effect in het voordeel van foliumzuur. Een laatste studie (66) vond een significant effect van 15 mg methylfolaat, de actieve vorm van foliumzuur, toegevoegd aan een SSRI. Een ander grote studie (67) waarin foliumzuur (5mg) werd gecombineerd met vit B6 en B12 bovenop een SSRI zag een effect op secundaire uitkomstparameters (remissie en responscijfers) na 12 weken en minder herval na 1 jaar. Geen effect van vit B complex met foliumzuur ten opzichte van placebo in een subgroep met verhoogd homocysteïne serumwaarden (69).

Concluderen voor deze groep aan voedingssupplementen kunnen we stellen dat er weinig evidentie van effect is voor foliumzuur (met of zonder vit B6 en B12) met uitzondering van methylfolaat. Meer studies hieromtrent zijn nodig om te bevestigen. Een potentieel positieve trend (remissie en responscijfers, snelle werking) werd gezien bij een dosis van 1600 mg SAMe en eveneens bij SAMe in combinatie met andere modulatoren (vit B complex, UP165, betaïne, probiotica).
Behalve toenemende gastro-intestinale bijwerkingen bij een hogere dosis werden geen ernstige bijwerkingen beschreven in deze groep (1 carbon cycle). SAMe wordt geassocieerd met een toenemend risico op (hypo)manie, al is dit ernstig negatief effect beschreven bij IV of IM toediening bij bipolaire patiënten. (90)

N-acetylcysteine (NAC) is, als onder meer voorloper van de sterke endogene antioxidant glutathion, een interessante, potentiële, anti-inflammatoir supplement in de behandeling van stemmingsstoornissen. Zowel bij bipolaire stoornis als bij depressie zijn er aanwijzingen van een verhoogde inflammatoire respons. (70)

Het toedienen van 2 gram NAC (bovenop SSRI) bleek een positief effect te hebben op depressieve symptomen in 2 studies (72,73), waarbij één studie een effect zag bij een subgroep met verhoogd basaal CRP (73). Gasto-intestinale bijwerkingen ten gevolge van NAC werden geregistreerd.
Een effect van NAC op depressieve symptomen bij bipolaire patiënten kon niet worden gedemonstreerd in alle behalve kleine 2 studies. Eén studie (71) zag een hogere kans op respons bij co-administratie van aspirine (1g) en NAC (1g) in een studiepopulatie van 24 personen. De andere studie (74) (20 deelnemers) zag een effect van NAC (2g) op de responscijfers na 24 weken behandelen. Daartegenover staat dat onderzoek (75) bij 181 volwassenen geen effect kon demonstreren van NAC (2g) na 16 weken behandelen. Er waren heel wat comorbiditeiten in deze studiegroep wat het resultaat kon beïnvloeden. Er waren significant meer gastro-intestinale

bijwerkingen in de NAC groep.
Tenslotte konden 2 andere studies (76,77) evenmin een effect aantonen van 2 of 3 gram NAC als toegevoegde therapie bij bipolaire stoornissen. Een sterk placebo-effect werd vastgesteld, zonder uitgesproken bijwerkingen.

Concluderend voor NAC kunnen we stellen dat er positieve effecten te verwachten zijn bij toediening bij depressie maar niet bij bipolaire stoornissen. Kleine studies zagen weliswaar een effect maar dat kon niet worden bevestigd in grote studies. Er werden meer uitgesproken gastro-intestinale bijwerkingen vastgesteld.
Acetyl-l Carnitine (ALC), betrokken in de energievoorziening in de hersenen, bleek even effectief als fluoxetine bij ouderen met een dysthyme stoornis na 6 weken behandelen (3 gram ALC) zonder vergelijkende placebogroep (79). In combinatie met alfaliponzuur, mitochondriaal co-enzym, bleek ALC (1-3 gram) geen effect te kunnen aantonen ten opzichte van placebo bij patiënten met een bipolaire stoornis (80). Daarentegen noteerde men meer gastro-intestinale bijwerkingen ten gevolge van ALC in de laatste studie. Twee studies met heterogene populaties en pathologie zorgen ervoor dat conclusies omtrent de effectiviteit van ALC moeilijk zijn. Meer studies zijn nodig om veiligheid en effectiviteit aan te tonen.

Creatine is eveneens sterk betrokken in de energielevering ter hoogte van de hersenen. Via beeldvorming hebben onderzoekers een verband gelegd tussen verlaagde concentraties aan creatinefosfaat en depressieve symptomen. (81,82) De vraag of het toedienen van creatine de werking van antidepressiva kan versterken valt uit deze studie niet te concluderen. Het toedienen van 5 gram creatine bleek effectief in één studie (81) maar niet in 3 andere (82–84). Men zag wel een stijging in de concentratie van creatinefosfaat (ter hoogte van de hersenen) maar dat reflecteerde niet in klinische resultaten. (82)
Onderzoekers (86) zagen een significant effect van CoQ10, nog een essentiële mitochondriale co-factor, op depressieve symptomen bij bipolaire patiënten.
Ondanks de wetenschap dat mitochondriale dysfunctie een rol speelt bij depressieve stoornissen is er voorlopig geen eenduidig bewijs dat het toedienen van orale creatine een effect heeft op de symptomen. Meer studies met CoQ10 moeten de alhier gevonden positieve resultaten nog bevestigen.
Tenslotte bleek de ‘shot-gun’ methode niet effectief als behandeling bovenop antidepressieve medicatie. Een cocktail van verschillende supplementen is geen garantie op een positief resultaat. (89)

Deze review bevat heel wat tekortkomingen. Ten eerste is er geen kwaliteitscontrole van de verschillende datasets gebeurd. Dit zorgt voor een minder objectieve analyse van de studies en maakt het combineren en vergelijken van de resultaten een stuk moeilijker. Ten tweede is er geen vergelijking gebeurd van de verschillende internationale depressieschalen (MADRS, HDRS, BDI, CGI, …). Ook dat maakt het onderling vergelijken van resultaten en gemiddelde waarden minder evident en minder objectief. Ten derde is er onvoldoende analyse gemaakt van mogelijke bias in de verschillende studies. Ten vierde zijn de resultaten beperkt tot de laatste 10 jaar. Dat heeft ervoor gezorgd dat er een zeer recent overzicht kon worden gegeven van de laatste inzichten en resultaten maar heeft eveneens als gevolg dat bepaalde relevante studies uit het verleden niet werden beschouwd. De resultaten en bespreking moeten dan ook in dat licht worden gezien.

Conclusie

Voedingssupplementen worden binnen de psychiatrie meer en meer beschouwd als toegevoegde waarde bij de behandeling van stemmingsstoornissen. Aangezien veel depressieve episodes gediagnosticeerd én behandeld worden in de eerste lijn is het belangrijk voor huisartsen om ook hier van op de hoogte te zijn en dit studieveld mee op te volgen. Deze review kon aantonen dat het toevoegen van omega 3 vetzuren (1g EPA in hogere dosis dan DHA) een plaats hebben binnen het ruimere aanbod aan behandelmogelijkheden afhankelijk van patiënt tot patiënt en in samenspraak met de arts. Subgroepen met verhoogde inflammatoire parameters zijn mogelijk een interessante doelgroep maar meer onderzoek is nodig om dit te bevestigen. Ook bij kinderen en adolescenten zijn de resultaten van omega 3 vetzuren positief indien gecombineerd met een andere therapie.
Voor zink en probiotica zijn er veel belovende resultaten. Vooral de laatste groep zal wellicht nog uitgebreid worden onderzocht gezien de rol binnen de hersen-darm-as. Ook voor N-acetyl cysteïne is er bewijs van effectiviteit bij het behandelen van een depressie. Bij bipolaire stoornissen is er minder evidentie voor NAC, bij deze patiënten werd enkel effectiviteit aangetoond van omega 3 vetzuren en CoQ10. Vitamine D en foliumzuur zijn vaak onderwerp van onderzoek maar kunnen onvoldoende bewijs van effect leveren, met uitzondering van methylfolaat (actieve vorm van foliumzuur). Verder evenmin veel bewijs van effect voor creatine. Wat betreft SAMe zijn er positieve trends maar op dit moment onvoldoende voor gebruik als behandeling. Bovendien moet men geducht zijn voor bijwerkingen (uitlokken van manie). Alle supplementen werden vrij goed verdragen zonder ernstige bijwerkingen. Indien er voldoende financiering is, kan toekomstig onderzoek over voedings-supplementen meer inzicht verschaffen over hun rol bij stemmingsstoornissen specifiek en mentale gezondheid in het algemeen.

Referentielijst

1. Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J, e.a. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry. 2019;18(3):308–24.

2. WHO. Depression [Internet]. [geciteerd 12 augustus 2020]. Beschikbaar op: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

3. Bedson E, Bell D, Carr D, Carter B, Dyfrig H, Jorgensen A, e.a. Folate augmentation of treatment - Evaluation for depression (folated): Randomised trial and economic evaluation. Health Technol Assess. 2014;18(48):1–159.

4. Declercq T, Habraken H, Callens J, Lepeleire JD, Cloetens H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen. Antwerpen: Domus Medica vzw;2017.

5. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo W-S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. J Affect Disord. 1 maart 2018;228:13–9.

6. Karyotaki E, Smit Y, Cuijpers P, Debauche M, De Keyser T, Habraken H, e.a. Majeure Depressie (bij volwassenen): doeltreffendheid op de lange termijn van psychotherapie, op zichzelf of in combinatie met antidepressiva. Brussel:Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

7. NICE | Depression in adults: recognition and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [geciteerd 13 augustus 2020]. Beschikbaar op: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90

8. Sontrop J, Campbell MK. ω-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. Prev Med. 1 januari 2006;42(1):4–13.

9. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. Crit Rev Food Sci Nutr. 2 januari 2017;57(1):212–23.

10. Lin P-Y, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker R, e.a. Are omega-3 fatty acids anti-depressants or just mood-improving agents? Mol Psychiatry. december 2012;17(12):1161–3.

11. Gertsik L, Poland R, Bresee C, Rapaport M. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(1):61–4.

12. Lespérance F, Frasure-Smith N, St-André E, Turecki G, Lespérance P, Wisniewski S. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: A randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2011;72(8):1054–62.

13. Ginty A, Conklin S. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. J Psychiatr Res.2015; 229:485-489

14. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Bahmani D, Haghighi M, e.a. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. J Psychiatr Res. 2018;107:48–56.

15. Meyer B, Grenyer B, Crowe T, Owen A, Grigonis-Deane E, Howe P. Improvement of Major Depression is Associated with Increased Erythrocyte DHA. Lipids. 2013;48(9):863–8.

16. Mischoulon D, Nierenberg A, Schettler P, Kinkead B, Fehling K, Martinson M, e.a. A double-blind, randomized controlled clinical trial comparing eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid. J Clin Psychiatry. 2015;76(1):54–61.

17. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi S-E. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(7):636–44.

18. Tayama J, Ogawa S, Nakaya N, Sone T, Hamaguchi T, Takeoka A, e.a. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. J Affect Disord. 2019;245:364–70.

19. Park Y, Park Y-S, Kim S, Oh D, Park Y-C. Supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder: A randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial in Korea. Ann Nutr Metab. 2015;66(2):141–8.

20. Yang B, Lin L, Bazinet R, Chien Y-C, Chang J, Satyanarayanan S, Su H, e.a. Clinical Efficacy and Biological Regulations of ω-3 PUFA-Derived Endocannabinoids in Major Depressive Disorder. Psychother Psychosom. 2019;88(4):215–24.

21. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G, e.a. Long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of elderly depression: Effects on depressive symptoms, on phospholipids fatty acids profile and on health-related quality of life. J Nutr Health Aging. 2011;15(1):37–44.

22. Tajalizadekhoob Y, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z, e.a. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1 december 2011;261(8):539–49.

23. Safa M TF Fallah Tafti S, Ghassem Boroujerdi F. Clinical trial in the treatment of 80 Iranian patients with major depression disorder by the combination of omega 3 fatty acid and a selective serotonin reuptake inhibitor. 1;

24. Murphy B, Stoll A, Harris P, Ravichandran C, Babb S, Carlezon W, e.a. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: A double-blind, randomized add-on clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(5):699–703.

25. McNamara R, Strawn J, Tallman M, Welge J, Patino L, Blom T, e.a. Effects of Fish Oil Monotherapy on Depression and Prefrontal Neurochemistry in Adolescents at High Risk for Bipolar I Disorder: A 12-Week Placebo-Controlled Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Trial. J Child Adolesc Psychopharmacol.2020; 30(5):293-305

26. Trebaticka J, Hradecna Z, Surovcova A, Katrencikova B, Gushina I, Waczulikova I, e.a. Omega-3 fatty-acids modulate symptoms of depressive disorder, serum levels of omega-3 fatty acids and omega-6/omega-3 ratio in children. A randomized, double-blind and controlled trial. Psychiatry Res. 2020;287

27. Gabbay V, Freed R, Alonso C, Senger S, Stadterman J, Davison B, e.a. A double-blind placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids as a monotherapy for adolescent depression. J Clin Psychiatry. 2018;79(4):17m11596

28. Fristad M, Vesco A, Young A, Healy K, Nader E, Gardner W, e.a. Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 and Individual-Family Psychoeducational Psychotherapy for Children and Adolescents With Depression. J Clin Child Adolesc Psychol. 2019;48:S105–18.

29. Fristad M, Young A, Vesco A, Nader E, Healy K, Gardner W, e.a. A Randomized Controlled Trial of Individual Family Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Fatty Acids in Youth with Subsyndromal Bipolar Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;25(10):764–74.

30. Wozniak J, Faraone S, Chan J, Tarko L, Hernandez M, Davis J, e.a. A randomized clinical trial of high eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acids and inositol as monotherapy and in combination in the treatment of pediatric bipolar spectrum disorders: A pilot study. J Clin Psychiatry. 2015;76(11):1548–55.

31. Gracious B, Chirieac M, Costescu S, Finucane T, Youngstrom E, Hibbeln J. Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disord. 2010;12(2):142–54.

32. Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. Clin Nutr. 1 mei 2020;39(5):1395–410.

33. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Malus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, e.a. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019;100:213–22.

34. Kazemi A, Noorbala A, Azam K, Eskandari M, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. Clin Nutr Edinb Scotl. 2019;38(2):522-528.

35. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, e.a. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. 2016;32(3):315–20.

36. Eslami Shahrbabaki M, Sabouri S, Sabahi A, Barfeh D, Divsalar P, Esmailzadeh M. The Efficacy of Probiotics for Treatment of Bipolar Disorder-Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. Iran J Psychiatry. 2020; 15(1): 10-16.

37. Ranjbar E, Kasaei M, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, e.a. Effects of Zinc supplementation in patients with major depression: A randomized clinical trial. Iran J Psychiatry. 2013;8(2):73–9.

38. Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Morawska A, Piekoszewski W, Opoka W, e.a. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. J Affect Disord. 2010;126(3):447–52.

39. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. J Affect Disord. 1 januari 2012;136(1):e31–9.

40. Nazarinasab M, Behrouzian F, Salmanpour R. Evaluating the effectiveness of zinc sulfate in improving depression symptoms in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors in Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. Minerva Psichiatr. 2017;58(3):156–61.

41. Serefko A, Szopa A, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, e.a. Magnesium in depression. Pharmacol Rep PR. 2013;65(3):547–54.

42. Ryszewska-Pokrasniewicz B, Mach A, Skalski M, Januszko P, Wawrzyniak Z, Poleszak E, e.a. Effects of magnesium supplementation on unipolar depression: A placebo-controlled study and review of the importance of dosing and magnesium status in the therapeutic response. Nutrients. 2018;10(8).

43. Tarleton E,Littenberg B, MacLean C, Kennedy A, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial.PloS One.2017;12(6)

44. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, e.a. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Depression in Adults: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. maart 2014;99(3):757–67.

45. Alavi N, Khademalhoseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. Clin Nutr. 2019;38(5):2065–70.

46. van den Berg K, Marijnissen RM, van den Brink RH, Naarding P, Comijs HC. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). J Psychosomatic Res. 2016;83:50-56

47. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani T. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. J Affect Disord. 2020;269:28–35.

48. Nielsen C, Frandsen T, Pareek M, Hansen J. Vitamin D treatment of seasonal affective disorder in healthcare professionals: A double-blind randomised placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:S410–1.

49. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, e.a. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: a Randomized, Controlled Clinical Trial. J Nutr. 2016;146(2):243-248.

50. Hansen J, Pareek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, e.a. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). BMC Res Notes. 2019;12(1):203.

51. Khoraminya N, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayery A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(3):271–5.

52. Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan S. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2013;12(1):31

53. Sahraian A, Ghanizadeh A, Kazemeini F. Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. Trials. 2015;16:94

54. Papakostas G, Mischoulon D, Shyu I, Alpert J, Fava M. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. Am J Psychiatry. 2010;167(8):942-948.

55. Mischoulon D, Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR, Papakostas GI, Baer L, e.a. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) Vs. Escitalopram in Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. april 2014;75(4):370–6.

56. Mischoulon D, Alpert JE, Arning E, Bottiglieri T, Fava M, Papakostas GI. Bioavailability of S-Adenosyl Methionine and Impact on Response in a Randomized Controlled Trial in Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. 2012;73(6):843–8.

57. Sarris J, Byrne G, Bousman C, Stough C, Murphy J, MacDonald P, e.a. Adjunctive S-adenosylmethionine (SAMe) in treating non-remittent major depressive disorder: An 8-week double-blind, randomized, controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;28(10):1126–36.

58. Sakurai H MD L Carpenter L, R Tyrka A, Price LH, I Papakostas G, Dording CM, Yeung AS, Cusin C, Ludington E, Bernard-Negron R, Fava M. Dose increase of S-Adenosyl-Methionine and escitalopram in a randomized clinical trial for major depressive disorder.J Aff Disorders.2020;262:118-125

59. Sarris J, Murphy J, Stough C, Mischoulon D, Bousman C, MacDonald P, e.a. S-Adenosylmethionine (SAMe) monotherapy for depression: an 8-week double-blind, randomised, controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2020;237(1):209–18.

60. Djokic G, Korcok D, Djordjevic V, Agic A, Rankovic A, Dejanovic D. The effects of s-adenosyl-L-methionine-vitamin b complex on mild and moderate depressive symptoms. Hippokratia. 2017;21(3):140–3.

61. Di Pierro F, Orsi R, Settembre R. Role of betaine in improving the antidepressant effect of S-adenosyl-methionine in patients with mild-to-moderate depression. J Multidisciplinary Healthcare.2015;8:39-45

62. Kalman D, Feldman S, Vazquez R, Krieger D. A Prospective Randomized Double-Blind Study Evaluating UP165 and S-Adenosyl-l-Methionine on Depression, Anxiety and Psychological Well-Being. Foods.2015;4:130-139

63. Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, e.a. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAMe) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Prim Care Companion CNS Disord. 2020;22(4):19m02578

64. Farnia V, Tatari F, Pashaabadi M, Merhrannia A, Alikhani M. The effect of adding folic acid to drug regimen (citalopram) in response to treatment of depressed patients. Pharm Lett. 2015;7(10):76–9.

65. Sepehrmanesh Z, Omidi A, Gholampoor N. Acid folic supplementation in major depressive disorder treatment: A double-blind randomized clinical trial. Iran Red Crescent Med J. 2017;19(2):e33243

66. Papakostas G, Shelton R, Zajecka J, Etemad B, Rickels K, Clain A. L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. Am J Psychiatry. 2012;169:1267-1274.

67. Almeida O, Ford A, Hirani V, Singh V, van Bockxmeer F, McCaul K, Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: Results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2014;205(6):450–7.

68. Ghaleiha A, Davari H, Jahangard L, Haghighi M, Ahmadpanah M, Seifrabie M, e.a. Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2016;266(8):695–702.

69. Lewis J, Tiozzo E, Melillo A, Leonard S, Chen L, Mendez A, e.a. The effect of methylated vitamin B complex on depressive and anxiety symptoms and quality of life in adults with depression. ISRN Psychiatry. 2013:621453

70. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. J Psychiatry Neurosci JPN. maart 2011;36(2):78–86.

71. Bauer I, Green C, Colpo G, Teixeira A, Selvaraj S, Durkin K, e.a. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of aspirin and N-acetylcysteine as adjunctive treatments for bipolar depression. J Clin Psychiatry. 2019;80(1).

72. Berk M, Dean O, Cotton S, Jeavons S, Tanious M, Kohlmann K, e.a. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2014;75(6):628–36.

73. Porcu M, Urbano M, Verri W, Barbosa D, Baracat M, Vargas H, e.a. Effects of adjunctive N-acetylcysteine on depressive symptoms: Modulation by baseline high-sensitivity C-reactive protein. Psychiatry Res. 2018;263:268–74.

74. Magalhaes P, Dean O, Bush A, Copolov D, Malhi G, Kohlmann K, e.a. N-acetylcysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. N-Acetilcisteína Para O Trat Episódios Depress Maior No Transtorno Bipolar. 2011;33(4):374–8.

75. Berk M, Turner A, Malhi G, Ng C, Cotton S, Dodd S, e.a. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: Mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. BMC Med. 2019;17(1).

76. Berk M, Dean O, Cotton S, Gama C, Kapczinski F, Fernandes B, e.a. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: A double-blind randomized placebo controlled trial. BMC Med. 2012;10:91

77. Ellegaard P, Licht R, Nielsen R, Dean O, Berk M, Poulsen H, e.a. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in acute bipolar depression: A randomized placebo-controlled study. J Affect Disord. 2019;245:1043–51.

78. Wang S-M, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. A review of current evidence for acetyl-l-carnitine in the treatment of depression. J Psychiatr Res. 1 juni 2014;53:30–7.

79. Bersani G, Meco G, Denaro A, Liberati D, Coletti C, Nicolai R, e.a. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: A double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(10):1219–25.

80. Brennan B, Jensen J, Hudson J, Coit C, Beaulieu A, Pope H, e.a. A placebo-controlled trial of acetyl-l-carnitine and α-lipoic acid in the treatment of bipolar depression. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(5):627–35.

81. Lyoo I, Yoon S, Kim T-S, Hwang J, Kim J, Won W, e.a. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2012;169(9):937–45.

82. Toniolo R, Silva M, Fernandes F, de Mello J, Amaral S, Da Silva Dias R, Lafer B. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. Bipolar Disord. 2017;19:152–3.

83. Nemets B, Levine J. A pilot dose-finding clinical trial of creatine monohydrate augmentation to SSRIs/SNRIs/NASA antidepressant treatment in major depression. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(3):127–33.

84. Kondo D, Forrest L, Shi X, Sung Y, Hellem T, Huber R, e.a. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. Amino Acids. 2016;48(8):1941–54.

85. Forester BP RPF Zuo CS, Ravichandran C, Harper DG, Du F, Kim S, Cohen BM. Coenzyme Q10 effects on creatine kinase activity and mood in geriatric bipolar depression. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012;25(1):43–50

86. Mehrpooya M JL Yasrebifar F, Haghighi M, Mohammadi Y. Evaluating the Effect of Coenzyme Q10 Augmentation on Treatment of Bipolar Depression: A Double-Blind Controlled Clinical Trial. J Clin Psychopharmacology.2018;38(5):460-466

87. Liu Q-S, Deng R, Fan Y, Li K, Meng F, Li X, e.a. Low dose of caffeine enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder and the underlying neural substrates. Mol Nutr Food Res. 2017;61(8).

88. Tsujita N, Akamatsu Y, Nishida M, Hayashi T, Moritani T. Effect of tryptophan, vitamin b6, and nicotinamide-containing supplement loading between meals on mood and autonomic nervous system activity in young adults with subclinical depression: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. J Nutr Sci Vitaminol. 2019;65(6):507–14.

89. Sarris J, Byrne G, Stough C, Bousman C, Mischoulon D, Murphy J, e.a. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. J Affect Disord. 2019;245:1007–15.

90. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, e.a. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. Am J Psychiatry. 26 april 2016;173(6):575–87.

91. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(11).

92. Rapaport M, Nierenberg A, Schlettler P, Kinkead B, Cardoos A, Walker R, e.a. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof of concept study.Mol Psychiatry. 2016;21:71-79.

93. Guu T-W, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, e.a. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. Psychother Psychosom. 2019;88(5):263–73.

94. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, e.a. Vitamin D Supplementation for Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Psychosom Med. april 2014;76(3):190–6.

Bijlage

Zoekstrategie embase

1. 'Mood Disorder'/exp OR 'mood disorder':ti,ab,kw OR 'bipolar disorder':ti,ab,kw OR 'depression':ti,ab,kw OR 'depressive illness':ti,ab,kw OR 'dysthymic disorder':ti,ab,kw OR 'depressive disorder':ti,ab,kw OR 'depressive syndrome':ti,ab,kw OR 'affective disorder':ti,ab,kw
2. 'nutrient'/exp OR 'nutrient*':ti,ab,kw OR 'trace element'/exp OR 'trace element*':ti,ab,kw OR 'micronutrient*':ti,ab,kw OR 'mineral'/exp OR 'mineral*':ti,ab,kw OR 'dietary supplement'/exp OR 'dietary supplement*':ti,ab,kw OR 'food supplement*':ti,ab,kw OR 'meal replacement':ti,ab,kw OR 'health supplement':ti,ab,kw OR 'vitamin'/exp OR 'vitamin*':ti,ab,kw OR 'multivitamin*':ti,ab,kw OR 'amino acid*':ti,ab,kw OR 'taurine':ti,ab,kw OR 'S-Adenylmethionine':ti,ab,kw OR 'creatine':ti,ab,kw OR 'acetylcysteine':ti,ab,kw OR 'cysteine':ti,ab,kw OR 'nutrition supplement'/exp OR 'nutrition supplement*':ti,ab,kw OR 'fatty acid*':ti,ab,kw OR 'omega 3':ti,ab,kw OR 'alpha lipoic acid':ti,ab,kw OR 'fish oil':ti,ab,kw OR 'alpha linolenic acid':ti,ab,kw OR 'eicosapentaenoic':ti,ab,kw OR 'docosahexaenoic':ti,ab,kw OR 'ademetionine':ti,ab,kw OR 'probiotic agent*':ti,ab,kw OR 'probiotic*':ti,ab,kw OR 'tryptophan':ti,ab,kw OR 'nicotinic acid*':ti,ab,kw OR 'inositol':ti,ab,kw OR 'iron':ti,ab,kw OR 'calcium':ti,ab,kw OR 'phosphorus':ti,ab,kw OR 'magnesium':ti,ab,kw OR 'potassium':ti,ab,kw OR 'manganese':ti,ab,kw OR 'zinc':ti,ab,kw OR 'selenium':ti,ab,kw OR 'boron':ti,ab,kw OR 'chromium':ti,ab,kw OR 'flavonoid*':ti,ab,kw OR 'tocopherol*':ti,ab,kw OR 'alphatocopherol*':ti,ab,kw OR 'carotene':ti,ab,kw OR 'retinol':ti,ab,kw OR 'thiamine':ti,ab,kw OR 'riboflavin':ti,ab,kw OR 'niacin':ti,ab,kw OR 'niacinamide':ti,ab,kw OR 'pantothenic':ti,ab,kw OR 'pyridox*':ti,ab,kw OR 'biotin':ti,ab,kw OR 'methylfolate':ti,ab,kw OR '5-MTH':ti,ab,kw OR 'levomefolic acid':ti,ab,kw OR 'folate':ti,ab,kw OR 'folinic acid':ti,ab,kw OR 'folic acid':ti,ab,kw OR 'cyanocobalamin':ti,ab,kw OR 'methylcobalamin':ti,ab,kw OR 'cobalamin':ti,ab,kw OR 'ascorbic acid':ti,ab,kw OR 'cholecalciferol':ti,ab,kw OR 'lycopene':ti,ab,kw OR 'isoflav*':ti,ab,kw OR 'carnitine':ti,ab,kw
3. (double NEXT/1 blind*):de,ab,ti OR placebo*:ab,ti OR blind*:ab,ti
4. 1# AND 2# AND 3#
5. ([animals]/lim NOT [humans]/lim)
6. 4# NOT #5

Zoekstrategie Central

1. [mh “mood disorders”] OR [mh “bipolar disorder”] OR [mh “depression”] OR [mh “depressive disorder] OR “mood disorder”:ti,ab,kw OR “bipolar disorder”:ti,ab,kw OR depression:ti,ab,kw OR “depressive illness”:ti,ab,kw OR “dysthymic disorder”:ti,ab,kw OR “depressive disorder”:ti,ab,kw OR “depressive syndrome”:ti,ab,kw OR “affective disorder”:ti,ab,kw
2. [mh “nutrients”] OR [mh “micronutrients”] OR [mh “minerals”] OR [mh “dietary supplements”] OR vitamin*:ti,ab,kw OR nutrient*:ti,ab,kw OR micronutrient*:ti,ab,kw OR mineral*:ti,ab,kw OR “food supplement”:ti,ab,kw OR “meal replacement”:ti,ab,kw OR (nutritional supplement*):ti,ab,kw OR (health supplement*):ti,ab,kw OR multivitamin*:ti,ab,kw OR “omega 3”:ti,ab,kw OR “fish oil”:ti,ab,kw OR “thioctic acid”:ti,ab,kw OR “alpha lipoic acid”:ti,ab,kw OR “alpha linolenic acid”:ti,ab,kw OR “alpha linoleic acid”:ti,ab,kw OR “eicosapentaenoic”:ti,ab,kw OR “docosahexaenoic”:ti,ab,kw OR (fatty acid*):ti,ab,kw OR (amino acid*):ti,ab,kw OR “taurine”:ti,ab,kw OR “S adenosyl methionine”:ti,ab,kw OR “creatine”:ti,ab,kw OR “acetylcysteine”:ti,ab,kw OR “cysteine”:ti,ab,kw OR probiotic*:ti,ab,kw OR “tryptophan”:ti,ab,kw OR “vitamin E”:ti,ab,kw OR “tocopherol”:ti,ab,kw OR “alphatocopherol”:ti,ab,kw OR carotenoid*:ti,ab,kw OR “carotene”:ti,ab,kw OR “vitamin A”:ti,ab,kw OR “retinol”:ti,ab,kw OR “thiamine”:ti,ab,kw OR “riboflavin”:ti,ab,kw OR “niacin”:ti,ab,kw OR “niacinamide”:ti,ab,kw OR “nicotinic acid”:ti,ab,kw OR “pantothenic”:ti,ab,kw OR pyridox*:ti,ab,kw OR “biotin”:ti,ab,kw OR “methylfolate”:ti,ab,kw OR “5 MTH”:ti,ab,kw OR “levomefolic acid”:ti,ab,kw OR “folate”:ti,ab,kw OR “folinic acid”:ti,ab,kw OR “folic acid”:ti,ab,kw OR “inositol”:ti,ab,kw OR “vitamin B 12”:ti,ab,kw OR “cyanocobalamin”:ti,ab,kw OR “methylcobalamin”:ti,ab,kw OR “cobalamin”:ti,ab,kw OR “ascorbic acid”:ti,ab,kw OR “cholecalciferol”:ti,ab,kw OR “iron”:ti,ab,kw OR “magnesium”:ti,ab,kw OR “potassium”:ti,ab,kw OR “manganese”:ti,ab,kw OR “zinc”:ti,ab,kw OR “selenium”:ti,ab,kw OR” chromium”:ti,ab,kw OR isoflav*:ti,ab,kw OR flavonoid*:ti,ab,kw OR bioflavonoid*:ti,ab,kw OR “carnitine”:ti,ab,kw OR “cytidine”:ti,ab,kw OR “choline”:ti,ab,kw OR “citicoline”:ti,ab,kw OR “calcium”:ti,ab,kw OR “phosphorus”:ti,ab,kw OR “boron”:ti,ab,kw OR “lycopene”:ti,ab,kw
3. ((“random*”:ti,ab,kw AND (“controlled”:ti,ab,kw OR “control”:ti,ab,kw OR “placebo”:ti,ab,kw OR “versus”:ti,ab,kw OR “vs”:ti,ab,kw OR “group”:ti,ab,kw OR “groups”:ti,ab,kw OR “comparison”:ti,ab,kw OR “compared”:ti,ab,kw OR “arm”:ti,ab,kw OR “arms”:ti,ab,kw OR “crossover”:ti,ab,kw OR “cross-over”:ti,ab,kw) AND (“trial”:ti,ab,kw OR “study”:ti,ab,kw)) OR ((“single”:ti,ab,kw OR “double”:ti,ab,kw OR “triple”:ti,ab,kw) AND (“masked”:ti,ab,kw OR “blind*”:ti,ab,kw)))
4. #1 AND #2 AND #3
5. ([mh “animals”] NOT [mh “humans”])
6. #4 NOT #5