

Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 03-2011

Systematisk kunnskapsoversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Mentale lidelser er svært utbredt og har store konsekvenser for de som rammes, både pga plagsomme symptomer og ofte pga nedsatt sosial og yrkesmessig fungering. De vanligste behandlingsmetodene er ulike former for medikamenter (psykofarmaka) og samtaleterapi. Kosttilskudd, som flerumettede fettsyrer og vitaminer, er noen ganger benyttet, men effekten av slik behandling er omdiskutert. **Problemstilling:** I den foreliggende oversikten har vi forsøkt å besvare: Hva er effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon? **Fremgangsmåte:** Vi utarbeidet en kunnskapsoversikt over nyere systematiske oversikter (oversikt over systematiske oversikter). Vi inkluderte 11 oversikter, tre av høy metodisk kvalitet og åtte av moderat metodisk kvalitet. Intervensjonene i de inkluderte oversiktene var flerumettede fettsyrer, inositol, folat og vitamin B-6. **Hovedfunn:** • Vi fant ingen oversikter som omhandlet personer med angstlidelser. • Det er usikkert om kosttilskudd i form av flerumettede fettsyrer er effektive *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-394-4 ISSN 1890-1298

nr 03-2011

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) i behandling av mentale lidelser. • De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om inositol, folat og vitamin B-6 er effektive i behandling av mentale lidelser. • De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om kosttilskudd gir flere bivirkninger enn psykofarmaka. • Flere av de systematiske oversiktene var opptil seks år gamle.

Tittel	Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon
English title	Effect of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health symptoms for people with ADHD, anxiety disorders, bipolar disorder, or depression
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Rigmor C Berg, <i>forsker</i> Geir Smedslund, (<i>prosjektleder</i>)
ISBN	978-82-8121-394-4
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 03–2011
Prosjektnr	541
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoversikt
Antall sider	45 (62 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord	Mental helse, vitaminer, mineraler, kosttilskudd
Sitering	Berg RC, Smedslund G. Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 03-2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Espen Movik, Eva Denison, Astrid Brate Birkenæs og Håvard Bentsen for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, februar 2011

Hovedfunn

Mentale lidelser er svært utbredt og har store konsekvenser for de som rammes, både pga plagsomme symptomer og ofte pga nedsatt sosial og yrkesmessig fungering. De vanligste behandlingsmetodene er ulike former for medikamenter (psykofarmaka) og samtaleterapi. Kosttilskudd, som flerumettede fettsyrer og vitaminer, benyttes noen ganger, men effekten av slik behandling er omdiskutert.

I den foreliggende oversikten har vi forsøkt å besvare: Hva er effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon?

Vi utarbeidet en kunnskapsoversikt over nyere systematiske oversikter. Vi inkluderte 11 oversikter, tre av høy metodisk kvalitet og åtte av moderat metodisk kvalitet. Intervensjonene i de inkluderte oversiktene var flerumettede fettsyrer, inositol, folat og vitamin B-6.

Resultatene viser:

- Vi fant ingen oversikter som omhandlet personer med angstlidelser.
- Det er usikkert om kosttilskudd i form av flerumettede fettsyrer er effektivt i behandling av mentale lidelser.
- De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om inositol, folat og vitamin B-6 er effektive i behandling av mentale lidelser.
- De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om kosttilskudd gir flere bivirkninger enn psykofarmaka.
- Flere av de systematiske oversiktene var opptil seks år gamle.

Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon

Hva slags rapport er dette?

Systematisk kunnskaps-oversikt

En systematisk kunnskapsoversikt er resultatet av å innhente, kritisk vurdere og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder

Hva er inkludert?

11 systematiske oversikter, tre av høy metodisk kvalitet og åtte av moderat metodisk kvalitet.

Hva er ikke inkludert?

Ikke-systematiske oversikter, systematiske oversikter av lav kvalitet og primærstudier av alle typer design. Studier som undersøkte effekt hos personer med schizofreni. Studier som undersøkte effekt av tiltakene ayurveda og kinesisk eller arabisk urtemedisin.

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet juli 2010.

Sammendrag

Bakgrunn

Mentale lidelser som depresjon og angst er svært utbredt. Mentale lidelser har store konsekvenser for de som rammes, både pga plagsomme psykiske symptomer og ofte pga nedsatt sosial og yrkesmessig fungering. Mentale lidelser behandles først og fremst med ulike former for medikamenter (psykofarmaka) og samtaleterapi. Det er også økt oppmerksomhet om bruk av kosttilskudd for å behandle mentale lidelser, men effekten av slik behandling er omdiskutert.

I den foreliggende oversikten har vi forsøkt å besvare: Hva er effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon?

Metode

Vi søkte etter systematiske oversikter i CDSR, DARE, HTA, Embase og Medline i juli 2010. Søkestrategien var formet rundt populasjonen og type intervensjon vi ønsket å undersøke. Inklusjonskriteriene var:

- Studiedesign: Systematiske oversikter av høy eller moderat metodisk kvalitet, publisert i 2004 eller senere.
- Populasjon: Personer med en eller flere av følgende mentale lidelser: ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelse, bipolar lidelse eller depresjon.
- Tiltak: Ulike typer kosttilskudd (gitt alene eller i kombinasjon med standard behandling for mentale lidelser) slik som vitaminer, mineraler, fettsyrer, aminosyrer, enzymer eller andre næringskonsentrater og kosttilskudd.
- Sammenligning: Ingen tiltak, placebo eller standard medikamentell behandling eller annen aktiv behandling for mentale lidelser.
- Utfall: Psykiske symptomer (symptombelastning) målt med Hamilton Depression Rating Scale eller lignende validerte symptomskalaer.
- Språk: Alle språk.

Vi ekskluderte ikke-systematiske oversikter, systematiske oversikter av lav kvalitet og primærstudier av alle typer design. Vi ekskluderte også studier som undersøkte effekt hos personer med schizofreni samt studier som undersøkte effekt av tiltakene ayurveda og kinesisk eller arabisk urtemedisin.

To prosjektmedarbeidere gjorde uavhengige vurderinger av oversikter for inklusjon og av de inkluderte oversiktens metodiske kvalitet. Til dette brukte vi inklusjons-skjema og sjekklister. Der hvor systematiske oversikter overlappet hverandre (samme spørsmål, samme inkluderte enkeltstudier), valgte vi å benytte den mest oppdaterte oversikten av høyest metodisk kvalitet. Vi oppsummerte resultatene i tekst og tabeller og brukte GRADE for å gradere kvaliteten på dokumentasjonen.

Resultat

Elleve oversikter tilfredsstilte inklusjonskriteriene. Av disse hadde tre høy metodisk kvalitet og åtte hadde moderat metodisk kvalitet. Oversiktene var publisert mellom 2004 og 2010 og inkluderte personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), bipolar lidelse og depresjon. Vi fant ingen oversikter om effekten av kosttilskudd hos personer med angstlidelser. Intervensjonene i de inkluderte oversiktene var behandling med flerumettede fettsyrer, inositol, folat og vitamin B-6.

Flerumettede fettsyrer

To systematiske oversikter undersøkte effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos barn med ADHD, og vi benyttet den mest oppdaterte oversikten av høyest metodisk kvalitet. Dette var en Health Technology Assessment rapport fra 2005 av høy metodisk kvalitet. Den inneholdt tre randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Resultatene var ikke sammenfattet i meta-analyser og resultatene fra enkeltstudiene viste få signifikante forskjeller mellom gruppene.

Syv systematiske oversikter omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med bipolar lidelse. Vi benyttet den mest oppdaterte oversikten, fra 2009, som var av moderat metodisk kvalitet. Resultat fra meta-analysen viste at det ikke var statistisk forskjell mellom gruppene på maniske symptomer (SMD=0,22, 95 %CI=-0,21 til 0,65).

Seks systematiske oversikter omhandlet effekten av omega-3 fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med depresjon. Vi benyttet den mest oppdaterte oversikten, fra 2009, som var av moderat metodisk kvalitet. Resultat fra meta-analysen viste signifikant færre depresjonssymptomer ved kombinasjonsbehandling med antidepressiva pluss omega-3 (SMD=-0,47, 95 %CI=-0,92 til -0,02). Men meta-analysen viste alvorlig heterogenitet ($I^2=82,7\%$).

Inositol

Vi fant én systematisk oversikt som omhandlet effekten av inositol på depressive symptomer hos personer med depresjon. Oversikten var publisert i Cochrane Library i 2009 og var av høy metodisk kvalitet. Den inkluderte fire RCTer der inositol ble

gitt som alenebehandling i én studie og som kombinasjonsbehandling i tillegg til antidepressiva i de tre andre studiene. Studien som undersøkte effekten av alenebehandling med inositol sammenlignet med placebo, fant ikke statistisk forskjell mellom gruppene for depressive symptomer (SMD=-0,71, 95 % CI=-1,48 til 0,06). Resultat fra meta-analysen av de tre RCTene som undersøkte effekten av inositol i kombinasjon med antidepressiva sammenlignet med antidepressiva pluss placebo viste heller ikke statistisk forskjell mellom gruppene (SMD=0,12, 95 % CI=-0,31 til 0,55). Resultat fra meta-analysen viste at det var ingen statistisk forskjell mellom gruppene i forhold til opplevde bivirkninger (RR=0,89, 95 % CI=0,48 til 1,64).

Folat

Vi fant én systematisk oversikt, publisert i 2004, som sammenfattet effekten av vitaminet folat på depressive symptomer hos personer med depresjon. Oversikten var av moderat metodisk kvalitet og inneholdt tre RCTer. Én av studiene vurderte effekten av alenebehandling med folat versus antidepressiva hos eldre personer med depresjon og demens. Ved endt behandling var det ingen statistiske forskjeller mellom gruppene i forhold til depresjon og bivirkninger. To av RCTene undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling med folat og antidepressiva sammenlignet med antidepressiva alene hos personer med alvorlig depresjon. Ved endt behandling viste resultat fra meta-analysen at det var statistisk forskjell mellom gruppene med hensyn til depressive symptomer i favør av kombinasjonsbehandling med folat og antidepressiva (WMD=-2,65, 95 % CI=-4,93 til -0,38).

Vitamin B-6

Vi fant én oversikt over effekten av vitamin B-6 hos mennesker med depresjon. Den var publisert i 2005 og var av moderat metodisk kvalitet. Den inkluderte fem RCTer hvor vitamin B-6 ble gitt i kombinasjon med antidepressiva. Resultatene var ikke sammenfattet i meta-analyser og resultatene fra enkeltstudiene viste få statistiske forskjeller mellom gruppene.

Diskusjon

Det ser ut til at det fins mer forskning om effekten av flerumettede fettsyrer, særlig omega-3, ved behandling av mentale lidelser enn om effekten av andre kosttilskudd. Noen av de inkluderte systematiske oversiktene var seks år gamle og det er mulig at det fins nyere enkeltstudier som kan endre våre konklusjoner.

Konklusjon

Det er usikkert om kosttilskudd i form av flerumettede fettsyrer er effektive i behandling av mentale lidelser. Oversiktsstudiene som fins om inositol, folat og vitamin B-6 i behandling av mentale lidelser er generelt ikke mange og omfattende nok til at det kan trekkes sikre konklusjoner om en eventuell effekt på psykiske symptomer. De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om kosttilskudd gir flere bivirkninger enn psykofarmaka.

Key Messages (in English)

Mental disorders are prevalent and they have major consequences for those affected, including reduction in patients' social functioning and workplace productivity. The mainstays of treatment are various types of psychotropic drugs and conversational therapies. Dietary supplements, such as polyunsaturated fatty acids and vitamins, are sometimes used in the treatment of mental disorders, but their effect is debated.

The present review aimed to answer: What is the effect of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health symptoms for people with ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), anxiety disorders, bipolar disorder or depression?

We completed an overview of recent systematic reviews (overview of reviews). Eleven systematic reviews were included, three of high methodological quality and eight of moderate methodological quality. The interventions included in the systematic reviews were polyunsaturated fatty acids, inositol, folate, and vitamin B-6.

The findings were:

- We did not find any systematic reviews that included patients with anxiety disorders.
- It is unclear whether dietary supplements in the form of polyunsaturated fatty acids are effective in the treatment of mental disorders.
- The documentation was too limited to draw any conclusions about the effect of inositol, folate, and vitamin B-6.
- The documentation was too limited to draw any conclusions about adverse events from dietary supplements.
- Several of the systematic reviews were published more than six years ago.

Effect of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health symptoms for people with ADHD, anxiety disorders, bipolar disorder or depression

What kind of report is this?

Systematic review

A systematic review is the result of gathering, critically evaluate and summarize relevant research findings by using pre-defined and explicit methods

This report includes:

Eleven systematic reviews. Three of high methodological quality and eight of moderate methodological quality.

Not included:

Non-systematic reviews, systematic reviews of low quality, and primary studies of all types of design. Studies that examined the effect of supplements in people with schizophrenia and studies that examined the effect of ayurveda or Arabic and Chinese herbal medicines.

Who produced it?

The Norwegian Knowledge Centre on behalf of the Norwegian Directorate of Health

When was the literature search done?

Latest search for studies: July 2010.

Executive summary (in English)

Effect of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health symptoms for people with ADHD, anxiety disorders, bipolar disorder or depression

Background

Mental disorders such as depression and anxiety are prevalent. Mental disorders have major consequences for those affected, including reduction in patients' social functioning and workplace productivity. While the treatments of mental disorders vary, the mainstays of treatment are various types of psychotropic drugs and conversational therapies. There is also increased awareness regarding the use of dietary supplements in the treatment of mental disorders, but the effect of such treatment is subject to discussion. In the present review, we aimed to answer: What is the effect of vitamins, minerals and other dietary supplements on mental health symptoms for people with ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), anxiety disorders, bipolar disorder or depression?

Methods

We searched for systematic reviews in CDSR, DARE, HTA, Embase, and Medline up to July 2010. The search strategy was formed around the population of interest and the type of intervention that we wanted to examine. The inclusion criteria were:

- Study design: Systematic reviews of high or moderate methodological quality, published since 2004.
- Population: People with one or more of the following mental disorders: ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), anxiety disorders, bipolar disorder or depression.
- Intervention: Various types of dietary supplements (alone or in combination with standard treatments for mental disorders) such as vitamins, minerals, fatty acids, amino acids, enzymes, and other dietary supplements.
- Comparison: No treatment, placebo or another active treatment for mental disorders.
- Outcomes: Mental health symptoms measured by the Hamilton Depression Rating Scale, or similar validated indicator instruments.
- Language: All languages.

We excluded non-systematic reviews, systematic reviews of low quality, and primary studies of all types of design. We also excluded studies that examined the effect of supplements in people with schizophrenia and studies that examined the effect of ayurveda or Arabic and Chinese herbal medicines.

Two reviewers independently assessed systematic reviews for inclusion according to the pre-specified inclusion criteria and considered the methodological quality of the systematic reviews using a checklist. In cases where included systematic reviews overlapped (same question, same included studies), we selected the most updated systematic review of highest methodological quality. We summarized the results in text and tables. We applied the instrument GRADE to assess the extent to which we could have confidence in the effect estimates.

Results

Eleven systematic reviews met our inclusion criteria. Of these, three had high methodological quality and eight had moderate methodological quality. The systematic reviews were published between 2004 and 2010 and included people with ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), bipolar disorder, and depression. We did not find any systematic reviews that assessed the effect of dietary supplements in people with anxiety disorders. The interventions included in the systematic review were polyunsaturated fatty acids, inositol, folate, and vitamin B-6.

Polyunsaturated fatty acids

Two systematic reviews examined the effect of polyunsaturated fatty acids on mental health in people with ADHD, and we used the most updated systematic review of highest methodological quality. This was a Health Technology Assessment report from 2005 of high methodological quality. It included three randomized controlled trials (RCTs) that assessed the effect of polyunsaturated fatty acids alone and three RCTs that assessed the effect of polyunsaturated fatty acids plus psychotropic drugs as combination therapy. The report did not present meta-analyses. The results of the primary studies showed few significant differences between the groups.

There were seven systematic reviews about the effect of polyunsaturated fatty acids on mental health symptoms in people with bipolar disorder and we used the most updated systematic review, from 2009, which was of moderate methodological quality. Results from the meta-analysis showed that there was no statistical difference between the groups on manic symptoms (SMD=0.22, 95%CI=-0.21 to 0.65).

There were six systematic reviews on the effect of omega-3 fatty acids on depression in people with depression. We used the most updated systematic review, from 2009, which was of moderate methodological quality. Meta-analysis results showed that there was a statistical difference between the groups with respect to depression score, favouring combination treatment with psychotropic drugs plus omega-3 fatty acids (SMD=-0.47, 95%CI=-0.92 to -0.02). However, the meta-analysis showed serious heterogeneity ($I^2=82.7\%$).

Inositol

We identified one systematic review that examined the effect of inositol on mental health symptoms in people with depression. It was published in the Cochrane library in 2009 and was judged to be of high methodological quality. It included four RCTs. Inositol was administered as single treatment in one study and as combination therapy in addition to psychotropic drugs in the other three studies. The study that examined the effect of inositol as single treatment compared with placebo found no statistical difference between the groups (SMD=-0.71, 95%CI=-1.48 to 0.06). The meta-analysis result of the three RCTs that examined the effect of inositol in combination with psychotropic drugs compared with psychotropic drugs plus placebo showed no statistical difference between the groups (SMD=0.12, 95%CI=-0.31 to 0.55). The meta-analysis showed that there was no statistical difference between the groups with respect to experiencing side effects (RR=0.89, 95%CI=0.48 to 1.64).

Folate

One systematic review summarized the effect of the vitamin folate on mental health symptoms in people with depression. The systematic review was published in 2004 and was of moderate methodological quality. It included three RCTs. One of the RCTs assessed the effect of treatment with folate alone versus psychotropic drugs in elderly people with depression. At the end of treatment, there were no statistical differences between the groups with respect to depression and side effects. Two of the RCTs examined the effect of combination therapy with folate and psychotropic drugs compared with only psychotropic drugs in people with severe depression. At the end of treatment, the meta-analysis results showed that there was a statistical difference between the groups in depression, favouring combination therapy with folate and psychotropic drugs (WMD=-2.65, 95%CI=-4.93 to -0.38).

Vitamin B-6

We identified one systematic review, from 2005, that summarized the effect of vitamin B-6 in people with depression. The systematic review was of moderate methodological quality and included five RCTs where vitamin B-6 was given in combination with antidepressants. It did not include meta-analyses and study-level results showed few statistical differences between the groups.

Discussion

It seems there is more research on the effects of polyunsaturated fatty acids, especially omega-3 fatty acids, compared to other dietary supplement therapies for the treatment of mental disorders. Some of the included systematic reviews were completed six years ago and newer primary studies may exist that could change our conclusions.

Conclusions

It is unclear whether polyunsaturated fatty acids are effective in the treatment of mental disorders. The few systematic reviews on the effects of inositol, folate, and

vitamin B-6 that exist are generally not large enough to draw any conclusions about the effects on mental health symptoms. Similarly, the documentation was too limited to draw any conclusions regarding adverse events following treatment with dietary supplements.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

HOVEDFUNN 2

SAMMENDRAG 3

Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	5
Konklusjon	5

KEY MESSAGES (IN ENGLISH) 6

EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH) 7

Background	7
Methods	7
Results	8
Discussion	9
Conclusions	9

INNHold 11

FORORD 13

PROBLEMSTILLING 14

INNLEDNING 15

METODE 18

Litteratursøk	18
Inklusjonskriterier	18
Eksklusjonskriterier	19
Utvelgelse av artikler	19
Dataanalyse	20
Organisering av dokumentet	20

RESULTAT 21

Beskrivelse av inkluderte oversikter	21
Flerumettede fettsyrer	22
Inositol	29
Folat	30

Vitamin B-6	32
DISKUSJON 34	
KONKLUSJON 38	
Behov for videre forskning	38
REFERANSER 40	
VEDLEGG 46	
1 Begrepsforklaringer	46
2 Litteratursøk	47
3 Ekskluderte oversikter	53
4 Vurdering av metodisk kvalitet	54
5 Beskrivelse av inkluderte oversikter	56
6 GRADE	58

Forord

Denne oversikten ble bestilt av Helsedirektoratet i 2009 og er utført høsten 2010. Kunnskapssenteret ble bedt om å framskaffe et kunnskapsgrunnlag som kunne hjelpe til å belyse effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ulike mentale lidelser, slik som angstlidelser og depresjon.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Forsker, Rigmor C Berg, Kunnskapssenteret
- Prosjektleder, Geir Smedslund, Kunnskapssenteret

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Geir Smedslund
Prosjektleder

Rigmor C Berg
Forsker

Problemstilling

I den foreliggende oversikten forsøkte vi å besvare: Hva er effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon?

Innledning

Mentale lidelser er svært utbredt. Internasjonale undersøkelser viser at 20-30 prosent av befolkningen har tilfredsstilt kriteriene til en psykiatrisk diagnose det siste året (1). Depresjon er den mest vanlige mentale lidelsen: ca. ti prosent av befolkningen lider av depresjon til enhver tid (2). Depressive symptomer kan variere i alvorlighetsgrad, fra normale variasjoner i stemningsleie til alvorlig sykdom. For å få diagnosen depresjon må en person, daglig, i minst to uker, enten ha følt seg nedstemt og trist, eller opplevd mangel på glede og interesse for ting som vanligvis opptar en. I tillegg skal det ha vært problemer med søvn, matlyst, energiløshet, psykomotorisk retardasjon eller agitasjon, lavt selvbilde, kognitiv svikt og dødstanker i en slik grad at pasienten har problemer med å fungere i dagliglivet (3).

Personer med bipolar lidelse veksler mellom faser av depresjon og mani og perioder med mer normal fungering. Det fins ulike grader av mani, men fellessymptomer er irritasjon og/eller oppstemthet, økt energi, redusert søvnbehov, og impulsiv og ukritisk atferd. Noen kan også ha psykotiske symptomer. Færre rammes av bipolar lidelse enn av depresjon, ca. 1-2 prosent av befolkningen får en bipolar diagnose, men det er en livslang lidelse med høy selvmordsdødelighet på 10-15 prosent (2).

Også andre mentale lidelser er utbredt. Nesten 20 prosent av alle personer vil på et eller annet tidspunkt i livet rammes av en angstlidelse, som panikkangst, sosial angst, tvangslidelser og fobier (1;4). Såkalte enkle fobier, for eksempel en uforklarlig og voldsom redsel for katter, er ofte noe en person lever med uten at det oppfattes som et stort helseproblem (2).

I Norge regner Helsedirektoratet med at 3-5 prosent av barn og unge under 18 år lider av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). ADHD er en nevropsykiatrisk utviklingsforstyrrelse som innebærer økt uro og vansker med oppmerksomhet. Kjernesymptomene er konsentrasjonsproblemer og problemer med vedvarende oppmerksomhet, hyperaktivitet og impulsivitet (2). Det er få som rammes av psykoser som barn – det anslås at kun 0,01-0,02 prosent får slike vansker før puberteten – men forekomsten øker med alderen. Psykosesymptomer kjennetegnes av forstyrret virkelighetsoppfatning, hallusinasjoner eller vrangforestillinger (2). Psykosesymptomer kan forekomme ved flere ulike lidelser, men de viktigste og mest alvorlige sykdommene hvor psykose er et sentralt symptom er schizofreni og bipolar type I lidelse (manisk-depressiv lidelse) med psykose. Effekten av kosttilskudd hos personer med schizofreni

ble vurdert i en tidligere rapport fra Kunnskapssenteret (5) og vil bli nærmere utredet i en rapport som er under utarbeiding.

Samlet viser flere internasjonale og nasjonale undersøkelser at ca. 50 prosent av befolkningen får en mental lidelse i løpet av livet, og at 20-30 prosent har hatt en slik lidelse i løpet av det siste året (1;2;4). Mentale lidelser har store konsekvenser for de som rammes, både pga plagsomme symptomer og redusert sosial og yrkesmessig funksjonsevne (6). I Norge har offentlige myndigheter trappet opp innsatsen for å forebygge og behandle mentale lidelser, gjennom blant annet opptrappingsplanen for psykisk helse fra 1999-2006.

Mens behandlingen av mentale lidelser varierer er det først og fremst ulike former for medikamenter (psykofarmaka) og samtalerapier som benyttes. For eksempel, i 2005 fikk omtrent 11 000 barn og unge med ADHD behandling i form av sentralstimulerende legemidler. For personer med bipolar lidelse kan en stor del av de som rammes stabiliseres med medisiner (2). Imidlertid kan enkelte typer av psykofarmaka, på samme måte som legemidler for somatiske sykdommer, ha plagsomme bivirkninger (7), og en del pasienter er skeptiske til bruk av medisiner. Overskrifter som "Et kosttilskudd gjorde sønnen vår frisk" — et utsagn tillagt NRK-kjendisen Gunvor Hals (8) — har bidratt til økt oppmerksomhet rundt bruk av også kosttilskudd for å behandle mentale lidelser. I følge Mattilsynets forskrift om kosttilskudd (9) er kosttilskudd næringsmidler som

- er beregnet til å supplere kosten, og
- er konsentrerte kilder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt, alene eller i kombinasjon, og
- omsettes i ferdigpakket og dosert form beregnet til å inntas i små oppmålte mengder; som for eksempel kapsler, pastiller, tabletter, piller, pulverposer, ampuller, dråpeflasker og lignende former for væsker og pulver (9).

Kosttilskudd som behandling for mentale lidelser ble introdusert i 1968 av Linus Pauling, som argumenterte for at mental sykdom kan skyldes ubalanse mellom stoffer som normalt forekommer i kroppen og at disse ubalansene kan korrigeres med naturlige stoffer som vitaminer, mineraler og andre næringskonsentrater (10). Denne tankegangen videreføres i dag av blant andre forskeren William Walsh som mener at mange mentale lidelser er et resultat av biokjemisk ubalanse i kroppen. Ved Pfeiffer Treatment Center i Chicago, som Walsh var med og grunnla, behandles rundt 3500 pasienter i året med ernæringsterapi bestående av aminosyrer, vitaminer og mineraler. Ifølge Walsh kan 85 prosent av norske pasienter med depresjon bli bedre ved bruk av slik kosttilskuddsbehandling (11). Noen av de mest hyppig brukte kosttilskuddene er blant annet fettsyrer, folat, inositol og vitamin B-6.

Flerumettede fettsyrer, særlig de langkjedede omega-3 flerumettede fettsyrene, synes å ha positive effekter på helsen, blant annet ved at høyt inntak av omega-3 fettsyrer

kan redusere blodtrykket og gi lavere fettverdier i blodet (12;13). Forskning viser også at fettsyrer, folat og inositol spiller en viktig rolle for hjernestruktur- og funksjon (14-16). Både folat og inositol er forbundet med serotonin, som er viktig for blant annet regulering av humøret. Det er funn som tyder på at personer med mentale lidelser ofte mangler tilstrekkelige mengder folat og inositol (15;16). En nylig britisk undersøkelse konkluderte med at angst kan henge sammen med mangel på folsyre, og at depresjon kan henge sammen med mangel på vitamin B-6, folat og omega-3 fettsyrer (17). Men litteratur om temaet kosttilskudd gir et blandet bilde. Noen studier finner ingen sammenheng mellom omega-3 og depressive symptomer (18), mens andre finner at flerumettede fettsyrer kan være effektive som supplement til annen behandling, særlig for personer med lavt fettsyrenivå (19). Epidemiologiske studier fra Nederland har funnet en svak sammenheng mellom depresjon og folat, som er et vannløslig B-vitamin (20). Det fins også studier som viser lovende effekt av inositol og vitaminer som kosttilskudd. I en randomisert kontrollert studie om panikktilfeller førte inositol til færre panikkanfall og mindre bivirkninger enn det antidepressive legemidlet fluvoxamin (21). En oversikt som inkluderte fem studier om effekten av vitamin B-6 ved premenstruelt syndrom fant at kosttilskuddet var effektivt for å redusere depressive symptomer (22). Et tidligere notat fra Kunnskapssenteret konkluderte med at det fins for få studier til å kunne si om folat og inositol er effektive ved behandling av depresjon (23).

Resultater fra en nasjonal undersøkelse i USA viser at over 20 prosent av personer med mental lidelse bruker alternative eller komplementære behandlinger, slik som kosttilskudd (24). Ifølge Nasjonalt informasjonssenter for alternativ behandling i Norge er bruk av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd også her til lands hyppig brukt som tillegg til standard behandling av mentale lidelser (25). Det er uvisst hvor mange personer med mentale lidelser i Norge som benytter kosttilskudd, men i følge omsetningstall er bruk av kosttilskudd økende. I 2006 utgjorde omega-3 og tran 22 prosent av det totale kosttilskuddmarkedet i Norge (13). Studier viser at mange pasienter med mentale lidelser ønsker å benytte kosttilskudd på grunn av motvilje mot og misnøye med psykofarmaka, samt tro på at kosttilskudd er tryggere og mer naturlig enn psykofarmaka (26).

I denne kunnskapsoversikten oppsummerte vi nyere systematiske oversikter for å belyse hvorvidt og i hvilken grad kosttilskudd i form av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd fører til bedring i psykiske symptomer hos personer med ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon.

Metode

Vi utarbeidet en kunnskapsoversikt over nyere systematiske oversikter (oversikt over systematiske oversikter) i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok (27).

Litteratursøk

Søkestrategien er gjengitt i vedlegg 2. Vi søkte etter systematiske oversikter i følgende fem databaser 2. juli 2010:

- CDSR
- DARE
- HTA
- Embase
- Medline

Det systematiske søket omfattet termer for mentale lidelser, kombinert med termer for ulike kosttilskuddsbehandlinger slik som vitaminer, mineraler, fiskeolje, tilskudd, ortomolekylær, osv. Søket ble avgrenset til oversikter publisert fra og med 2004 til søkedato. I Medline og Embase ble søket avgrenset med søkefilter for systematiske oversikter. Vi gjennomgikk også referanselistene i oversiktene for å identifisere andre relevante systematiske oversikter. Vi mottok i tillegg forslag til mulig relevante oversikter fra eksperter på temaet.

Inklusjonskriterier

Vi inkluderte kun systematiske oversikter av moderat eller høy kvalitet, som inkluderte randomiserte kontrollerte studier eller annen type kontrollert studie (vurdert ut ifra Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter, tilgjengelig på <http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>). For at foreliggende systematiske kunnskapsoversikt skulle være mest mulig oppdatert inkluderte vi bare oversikter som var publisert fra og med 2004 til søkedato.

For å kunne inkluderes i rapporten måtte oversiktene omhandle effekten av vitaminer, mineraler eller andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med en eller flere av følgende mentale lidelser: ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon.

Intervensjonen av interesse var ulike typer kosttilskudd, enten gitt alene eller i kombinasjon med standard behandling for mentale lidelser. Med kosttilskudd mener vi vitaminer, mineraler, fettsyrer, aminosyrer, enzymer og andre næringskonsentrater og tilskudd. Sammenligningen kunne være ingen behandling, placebo, eller standard eller annen aktiv behandling for mentale lidelser.

Vi ønsket å undersøke effekten av kosttilskudd på mental helse og inkluderte derfor psykiske symptomer (symptombelastning) som utfallsmål. Dette kunne være målt med Clinical Global Impression scale, Brief Psychiatric Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale, eller lignende validerte symptomskalaer.

Vi kunne inkludere systematiske oversikter på alle språk.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte oversikter av lav kvalitet, primærstudier og andre typer publikasjoner som ikke oppsummerte effekten av vitaminer, mineraler eller andre kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon. Oversikter om effekten av kosttilskudd hos personer med schizofreni ble ekskludert på grunn av at en oversikt over oversikter om dette temaet nylig ble ferdigstilt (5) og en systematisk oversikt om effekten av kosttilskudd på psykiske symptomer hos mennesker med schizofreni er under utarbeidelse. Etter ønske fra bestiller ble oversikter som omhandlet effekten av ayurveda og kinesisk eller arabisk urtemedisin ekskludert. Også oversikter som ikke bedømte psykiske symptomer som utfallsmål, men i stedet utfallsmål som for eksempel bortfall fra studien, ble ekskludert pga at bestillingen gikk ut på å undersøke effekten på psykiske symptomer.

Utvelgelse av artikler

To personer (Berg og Smedslund) vurderte uavhengig av hverandre titler og sammen- drag i referanselisten fra litteratursøket i samsvar med inklusjonskriteriene. Alle publikasjoner som ble vurdert som mulig relevante etter samlet vurdering av de to medarbeiderne ble bestilt i fulltekst for nærmere vurdering. De samme medarbeiderne vurderte uavhengig av hverandre hvorvidt fulltekstpublikasjonene møtte inklusjonskriteriene før vurderingen ble sammenholdt. Alle oversikter som medarbeiderne var enige om møtte inklusjonskriteriene ble valgt ut. Uenigheter i vurderingene ble løst ved diskusjon og ny inspeksjon av publikasjonene.

Der hvor systematiske oversikter overlappet hverandre (samme spørsmål, samme inkluderte enkeltstudier), valgte vi å benytte den mest oppdaterte oversikten av høyest metodisk kvalitet. Det betyr at vi trakk ut data fra den nyeste oversikten med flest studier og med høyest metodisk kvalitet (antall studier var førende kriterium).

Dataanalyse

Vi trakk ut data i forhold til oversiktens publikasjonsår og fokus, antall og type relevante studier som var inkludert, deltakere i de inkluderte studiene, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall samt resultater. Førsteforfatter (Berg) og medforfatter (Smedslund) samlet inn og kvalitetssikret datainnsamlingen, uttrekking og sammenstilling av data. Fra de inkluderte oversiktene samlet vi alle resultater som var relevante for vår problemstilling. Vi sammenstilte data i tekst og lagde tabeller der det var relevant. Resultatene ble oppsummert i henhold til kriteriene i Kunnskapscenterets metodehåndbok (27).

Vi brukte Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), GRADE-profiler versjon 3.2.2, for å gradere kvaliteten på dokumentasjonen (28). Denne metoden går ut på å vurdere hvilken grad av tillit vi har til resultatene. Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så ifølge kriteriene metodisk studiekvalitet, grad av konsistens/overensstemmelse, direktehet, formidlingsskjevhet og sparsomme data/presisjon av data. Oppgradering var mulig hvis det var et stort effektestimert, en dose-respons gradient, eller alle plausible forvekslingsfaktorer, hvis de var tilstede, ville redusere effekten. For flere detaljer om GRADE systemet henviser vi til publikasjoner av GRADE Working Group (29). Vi benytter standarddefinisjonene for å vurdere grad at tillit til resultatene: Høy= Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Moderat= Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimert. Videre forskning kan også endre estimert. Lav= Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimert. Svært lav= Effektestimert er svært usikkert.

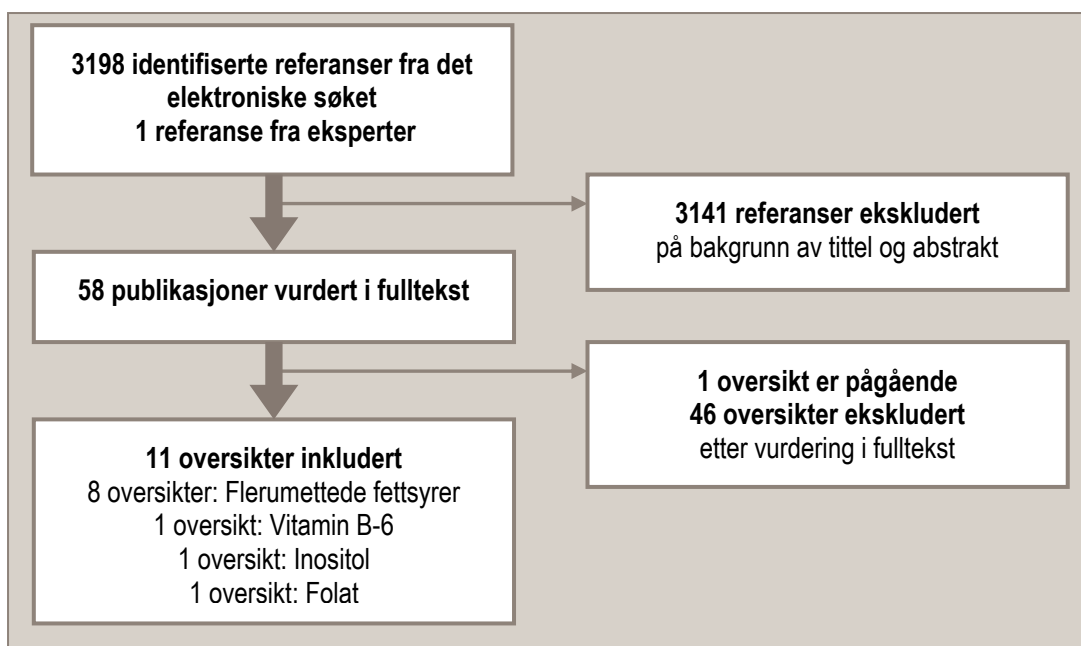
Organisering av dokumentet

Resultatkapitlet er inndelt etter type tiltak. Ulike mentale lidelser er vurdert separat for hvert tiltak. Alle inkluderte oversikter er presentert alfabetisk etter forfatter i tabell 1. Fulle bibliografiske opplysninger for de inkluderte oversiktene fins i referanselisten. Begrepsforklaringer fins i vedlegg 1.

Resultat

Vi identifiserte og vurderte 3199 referanser ut i fra tittel og sammendrag med hensyn til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Av de 58 oversiktene som vi innhentet i fulltekst og vurderte for inklusjon, tilfredsstilte 11 oversikter inklusjonskriteriene (Figur 1). Én oversikt er fortsatt under utarbeidelse med protokoll registrert i Cochrane library (30). 46 oversikter som ikke møtte inklusjonskriteriene er listet i tabellen 'Ekskluderte oversikter' i vedlegg 3 som også angir grunnene for eksklusjon.

Figur 1: Flytdiagram for utvelgelse av litteratur



Beskrivelse av inkluderte oversikter

Elleve oversikter møtte inklusjonskriteriene. Oversiktene var publisert mellom 2004 og 2010 (Tabell 1). Blant de 11 inkluderte oversiktene var det to Cochrane oversikter (16;31), én Health Technology Assessment (HTA) rapport (32) og åtte systematiske oversikter var publisert i relevante tidsskrift.

Tabell 1: Beskrivelse av inkluderte oversikter (N=11)*

Oversikt	Metodisk kvalitet	Dato for søket	Antall studier	Populasjon / Mental lidelse	Intervensjon
Appleton 2010 (33)	Moderat	Apr 2009	n=18	Bipolar, depresjon	Flerumettede fettsyrer
Kraguljac 2009 (34)	Moderat	Jun 2008	n=21	Bipolar, depresjon	Flerumettede fettsyrer
Martins 2009 (35)	Moderat	Mai 2009	n=20	Bipolar, depresjon	Flerumettede fettsyrer
Montgomery 2008 (31)	Høy	Feb 2008	n=5	Bipolar	Flerumettede fettsyrer
Ross 2007 (36)	Moderat	Apr 2007	n=15	ADHD, bipolar, depresjon	Flerumettede fettsyrer
Schachter 2005 (32)	Høy	Apr 2004	n=10	ADHD, bipolar, depresjon	Flerumettede fettsyrer
Taylor 2009 (16)	Høy	Jan 2004	n=4	Depresjon	Inositol
Taylor 2004 (15)	Moderat	Mangler	n=3	Depresjon	Folat
Thachil 2007 (37)	Moderat	Jun 2005	n=2	Depresjon	Flerumettede fettsyrer
Turnbull 2008 (38)	Moderat	Okt 2006	n=5	Bipolar lidelse	Flerumettede fettsyrer
Williams 2005 (39)	Moderat	Sep 2001	n=5	Depresjon	Vitamin B-6

* Fra de inkluderte oversiktene benyttet vi kun studier med populasjoner og intervensjoner som var relevante for vår problemstilling. Bipolar= Bipolar lidelse. Mangler= Søkedato var ikke oppgitt.

Vurdering av de systematiske oversiktene metodiske kvalitet viste at tre oversikter hadde høy metodisk kvalitet og åtte hadde moderat metodisk kvalitet. De fleste av oversiktene med moderat metodisk kvalitet manglet tilfredsstillende beskrivelse av litteratursøket og kriterier for utvelgelse av studier. Flere manglet i tillegg tilfredsstillende beskrivelse av kriterier for å vurdere intern validitet og forsvarlig sammenfatning av resultatene. Detaljerte resultater av kvalitetsvurderingene kan sees i vedlegg 4.

Oversiktene inkluderte mellom 2 og 21 randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som var relevante for vår problemstilling. Oversiktene omhandlet studier av personer med ADHD, bipolar lidelse og depresjon. Ingen av de inkluderte oversiktene omhandlet personer med angstlidelser.

Åtte av de inkluderte systematiske oversiktene hadde som formål å undersøke effekten av flerumettede fettsyrer på mental helse (31-38). Én oversikt omhandlet folat (15), én oversikt omhandlet inositol (16), og vi fant også én oversikt som undersøkte effekten av vitamin B-6 på psykiske symptomer hos personer med depresjon (39). Ingen av oversiktene omtalte kosttilskudd i relasjon til behov, kun effekten av ulike kosttilskudd som tillegg til personers vanlige diett. Flere detaljer om hver av oversiktene fins i vedlegg 5.

Flerumettede fettsyrer

Åtte av de inkluderte oversiktene omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer (31-38). Samlet ga de en bred fremstilling av effekten av flerumettede fettsyrer på mental

helse hos personer med ADHD, bipolar lidelse og depresjon (Tabell 2). Vi fant ingen oversikter om effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med angstlidelser.

Tabell 2: Beskrivelse av inkluderte oversikter om flerumettede fettsyrer (n=8)

Oversikt	Studier (populasjon)	Populasjon(er)	Intervensjon*
Appleton 2010	n= 5 (256) n= 13 (915)	Bipolar lidelse Depresjon	E-EPA / DHA+EPA DHA / E-EPA / DHA+EPA
Kraguljac 2009	n= 8 (316) n= 20 (873)	Bipolar lidelse Depresjon	ALA / EPA / DHA+EPA ALA/ DHA / EPA / DHA+EPA
Martins 2009	n=5 (256) n=15 (1054)	Bipolar lidelse Depresjon	E-EPA / DHA+EPA AA+DHA / DHA / DHA+EPA / E-EPA / E-EPA+DHA
Montgomery 2009	n= 5 (292)	Bipolar lidelse	E-EPA / DHA / DHA+EPA
Ross 2007	n= 3 (141) n= 3 (247) n= 7 (366)	ADHD Bipolar lidelse Depresjon	EPA / DHA+EPA EPA / DHA+EPA DHA / EPA / DHA+EPA
Schachter 2005	n= 6 (254) n= 1 (44) n= 4 (154)	ADHD Bipolar lidelse Depresjon	ALA / DHA / DHA+EPA / AA+DHA+EPA+GLA / AA+DHA+EPA+GLA+cis-linolenic acid DHA+EPA DHA / E-EPA / DHA+EPA
Thachil 2007	n= 2 (101)	Depresjon	DHA / Tyrosine
Turnbull 2008	n= 5 (271)	Bipolar lidelse	DHA / EPA / DHA+EPA

* Intervensjonen med flerumettede fettsyrer var enten gitt som alenebehandling eller som kombinasjonsbehandling med psykofarmaka. Intervensjonene blir ytterligere detaljert nedenfor. AA=arakidonsyre (arachidonic acid); ALA=α-linolensyre (alpha-linolenic acid); DHA=dokosaheksaensyre (docosahexaenoic acid); E-EPA=etyl eikosa-pentaensyre (ethyl eicosapentaenoic acid); EPA=eikosapentaensyre (eicosapentaenoic acid); GLA=gamma-linolensyre (gamma-linolenic acid).

En rekke ulike flerumettede fettsyrer ble benyttet i disse studiene:

- AA= arakidonsyre (arachidonic acid)
- ALA= α-linolensyre (alpha-linolenic acid)
- DHA= dokosaheksaensyre (docosahexaenoic acid)
- E-EPA= etyl eikosapentaensyre (ethyl eicosapentaenoic acid)
- EPA= eikosapentaensyre (eicosapentaenoic acid)
- GLA= gamma-linolensyre (gamma-linolenic acid).

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

To systematiske oversikter omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med ADHD (32;36). De to systematiske oversiktene hadde samme PICO (populasjon, tiltak, sammenligning, utfallsmål), med unntak av sammenligning: Ross og medarbeidere (36) inkluderte kun studier der tiltaket ble sam-

menlignet med placebo mens Schachter og medarbeidere (32) inkluderte alle typer sammenligninger (Vedlegg 5). Alle studiene inkludert i oversikten av Ross og medarbeidere fra 2007 (36) var inkluderte i oversikten av Schachter og medarbeidere fra 2005 (32). Sistnevnte ble benyttet i vår kunnskapsoversikt siden den inkluderte ytterligere RCTer og var av høyere kvalitet enn oversikten av Ross og medarbeidere.

Schachter og medarbeideres HTA rapport var av høy metodisk kvalitet. Den inneholdt seks RCTer (beskrevet i fem publikasjoner), publisert i tidsrommet 2001-2004, som enten vurderte effekten av fettsyrer som alenebehandling eller effekten av fettsyrer og sentralstimulerende legemidler som kombinasjonsbehandling. Vi presenterer effekten av disse behandlingene separat.

Alenebehandling

Etter oversiktforfatterens bedømmelse hadde RCTene som omtalte effekten av fettsyrer som alenebehandling for ADHD en samlet Jadad skåre på 3,3. Det tilsier en moderat risiko for systematisk skjevhet. De tre studiene var fra Japan, Storbritannia og USA (Tabell 3).

Tabell 3: Inkluderte studier i Schachter om fettsyrer som alenebehandling for ADHD

Studier	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
3 RCTer	111 barn, 4-12 år	omega-3 (variert) i 8-12 uker	placebo (olivenolje eller rødalmbark)

De tre studiene inkluderte barn i alderen 4-12 år. Hovedintervensjonen benyttet i disse studiene var hovedsakelig omega-3 fettsyrer, men blandingene varierte: Én RCT (fra USA) brukte linfrø (2 g/dag/12 uker), som er en kilde til α -linolensyre (ALA), og noen kosttilskudd som Ginkgo biloba. Én RCT (fra Japan) benyttet DHA (3,6 g/dag) og EPA (700 mg/uke) i 8 uker, mens den tredje studien (fra Storbritannia) benyttet en blanding av AA (42 mg/dag), cis-linolensyre (864 mg/dag), DHA (480 mg/dag), EPA (186 mg/dag) og GLA (96 mg/dag) samt timian (8 mg/dag) i 12 uker.

Effekten ble vurdert ved behandlingsslutt. Resultatene var ikke sammenfattet i meta-analyser. Oversiktsforfatterne forklarer at meta-analyser ikke ble utført pga at behandlingene var for ulike. Vi gjengir derfor oversiktsforfatterens sammenstilling av RCTenes individuelle resultat for psykiske symptomer. Studien fra Storbritannia, som tok for seg behandling med en blanding av ulike fettsyrer, fant at gruppen som fikk aktiv behandling viste signifikant større bedring i oppmerksomhet, skåre på Connors ADHD indeks (ikke beskrevet) og psykosomatiske symptomer sammenlignet med placebogruppen. Verken studien fra Japan eller USA viste signifikante forskjeller mellom gruppene i forhold til oppmerksomhet og andre ADHD symptomer. Effektestimat ble ikke oppgitt for noen av disse studiene. Oversikten omtalte ikke bivirkninger.

Kombinasjonsbehandling

Schachter og medarbeidere (32) beskrev tre RCTer som undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling med fettsyrer og legemidler for ADHD. Studiene hadde en samlet Jadad skåre på 3,0 som tilsvarer en moderat risiko for systematisk skjevhet (Tabell 4).

Tabell 4: Inkluderte studier i Schachter om fettsyrer som kombinasjonsbehandling for ADHD

Studier	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
3 RCTer	173 barn; 4-13 år	omega-3 (variert) + psykofarmaka i 12-16 uker	psykofarmaka + placebo (olivenolje eller rødalmbark)

Alle studiene var fra USA og inkluderte barn i alderen 4-13 år. Intervensjonene i disse gruppene bestod av 1) Efalex® (480 mg/dag DHA, 80 mg/dag EPA, 80 mg/dag AA, 96 mg/dag GLA, 24 mg/dag vitamin E) pluss metylfenidat eller annen sentralstimulerende medisin slik som pemoline eller dextroamfetamin i 16 uker; 2) DHA (340 mg/dag) pluss metylfenidat eller dextroamfetamin i 16 uker, og; 3) linfrø (2 g/dag) pluss metylfenidat (Ritalin®) i 12 uker.

Effekten ble vurdert ved behandlingsslutt. Resultatene var ikke sammenfattet i meta-analyser. Oversiktsforfatterne forklarer at meta-analyser ikke ble utført pga at behandlingene var for ulike. Vi gjengir derfor oversiktsforfatternes sammenstilling av RCTenes individuelle resultat for utfallsmål angående psykiske symptomer. I studien der DHA ble gitt var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene ved behandlingsslutt. I studien der linfrø ble gitt viste tilbakemeldinger fra lærere at intervensjonsgruppen hadde signifikant bedre oppmerksomhet, men tilbakemeldinger fra barnas foreldre støttet ikke dette resultatet. Utover dette resultatet ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppen som fikk linfrø og gruppen som fikk placebo. Den systematiske oversikten skriver at i studien med Efalex® viste 2 av 16 utfallsmål signifikant forskjell mellom gruppene i favør av intervensjonsgruppen: foreldre rapporterte færre atferdsproblemer hos barna sine og lærere rapporterte bedre oppmerksomhet hos barna. Men i forholdt til studiens primærutfall (Conners-related Abbreviated Symptom Questionnaire score, Disruptive Disorders Behavior Rating Scale score) ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene. Effektestimat ble ikke oppgitt for noen av disse studiene. Oversikten omtalte ikke bivirkninger.

Det inkluderte kunnskapsgrunnlaget om flerumettede fettsyrer, alene og i kombinasjon med legemidler, for barn med ADHD er svakt. Schachter og medarbeidere (32) vurderte at de inkluderte RCTene hadde moderat risiko for systematiske skjevheter, de fant kun én RCT (og utførte derfor ikke meta-analyse) for hvert preparat av flerumettede fettsyrer slik at presisjonen på et effektestimat er lavt grunnet få deltagere og få hendelser. Dokumentasjonen for hver sammenligning er følgelig av svært lav kvalitet. På grunn av svakt kunnskapsgrunnlag er det derfor usikkert om flerumettede fettsyrer, alene eller i kombinasjon med sentralstimulerende legemidler, innebærer noen

forskjell i effekt på psykiske symptomer sammenlignet med henholdsvis placebo eller legemidler pluss placebo hos barn med ADHD.

Bipolar lidelse

Syv oversikter omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med bipolar lidelse (31-36;38). Som det fremgår av tabell 1 (se også Vedlegg 5) hadde de gjennomgående samme PICO, men i motsetning til Montgomery og medforfatter (31) og Turnbull og medforfattere (38) som kun inkluderte bipolar lidelse inkluderte de andre fem oversiktene også andre mentale lidelser. To av oversiktene var av høy metodisk kvalitet (31;32) men inneholdt færre studier enn Kraguljac og medarbeideres oversikt (34) av moderat metodisk kvalitet. Vi valgte å benytte oversikten av Kraguljac og medarbeidere på grunn av at den var mest oppdatert (nyere søkedato, inneholdt flest studier og flest deltakere) om effekten av flerumettede fettsyrer hos personer med bipolar lidelse (Tabell 5).

Tabell 5: Inkluderte studier i Kraguljac om fettsyrer for bipolar lidelse

Studier	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
8 RCTer	316 voksne	omega-3 (variert) + psykofarmaka i 4-16 uker	psykofarmaka

Kraguljac og medarbeideres oversikt (34) var av moderat metodisk kvalitet. Det var uklart om oversikten var basert på et tilfredsstillende litteratursøk, om kriterier for utvalgelse av studier var tilfredsstillende, og den manglet tilfredsstillende beskrivelse av kriterier for vurdering av intern validitet (Vedlegg 4). Dette påvirket vår tillit til resultatene: Vi kan ikke være sikre på at alle relevante studier er identifisert og inkludert. Vi kjenner heller ikke til den metodiske kvaliteten til de inkluderte studiene. Kvaliteten på dokumentasjonen i denne systematiske oversikten er derfor usikker. Oversikten inneholdt åtte RCTer. Etter oversiktforfatterens bedømmelse var studienes metodiske kvalitet ikke tilfredsstillende. Oversikten oppga ingen skåre for studienes metodiske kvalitet, men oppga at beskrivelsene av hvordan studiene hadde forsøkt å begrense systematisk skjevhet var mangelfulle.

De åtte inkluderte studiene var publisert i tidsrommet 1999-2008. Hvilket land studiene var utført i ble ikke beskrevet. Alle studiene vurderte effekten av fettsyrer og psykofarmaka som kombinasjonsbehandling (type psykofarmaka var ikke beskrevet). Alle deltakerne hadde en diagnose for bipolar lidelse, i følge DSM-III, DSM-III-R eller DSM-IV. Intervensjonen benyttet i disse studiene var omega-3 fettsyrer, men typen og doseringen av disse varierte: én studie ga ALA (fleksibel dosering opptil 12 g/dag i 16 uker), tre studier ga EPA (1-6 g/dag, to ga behandlingen over 12 uker og én i 16 uker) og fire studier ga DHA (0,2-3 g/dag) pluss EPA (0,4-6 g/dag) i enten fire (to studier) åtte eller 16 uker. Oversikten oppga ikke hva kontrollgruppen fikk, men det ser ut til at de kun fikk psykofarmaka. Effekt ble målt ved behandlingsslutt.

Resultat fra meta-analysen viste at det ikke var statistisk forskjell mellom gruppene når det gjaldt symptomer på mani (målt med Young Mania Rating Scale) (4 studier, SMD=0,22, 95 %CI=-0,21 til 0,65) ($I^2=40,5\%$) (Forfatterne beskriver ikke hvorfor de benyttet SMD i stedet for MD – Vi kjenner bare til én versjon av Young Mania Rating Scale.) Vi vurderte dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene metodisk studiekvalitet, direktehet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 4). Vi kan nevne at Cochrane oversikten av Montgomery og Richardson (31), som inkluderte fem RCTer, heller ikke fant statistisk forskjell mellom gruppene når det gjaldt symptomer på mani.

Oversikten av Kraguljac og medarbeidere (34) omtalte ikke bivirkninger. Montgomery og Richardson (31) fant at ingen av deres fem inkluderte studier rapporterte tilfeller av bivirkninger.

Det foreligger få gode studier om effekten av omega-3 i kombinasjon med psykofarmaka sammenlignet med psykofarmaka alene på maniske symptomer hos personer med bipolar lidelse.

Depresjon

Seks systematiske oversikter omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med depresjon (32-37). Oversiktene hadde gjennomgående samme PICO, men i motsetning til de andre seks oversiktene inkluderte Thachil og medarbeidere (37) mange typer komplementær og alternativ medisiner og bare personer med depresjon (Vedlegg 5). Én av de seks oversiktene var av høy metodisk kvalitet (32), men inneholdt bare fire studier, langt færre enn tre av oversiktene av moderat metodisk kvalitet. Blant disse tre inneholdt én oversikt 13 RCTer (33), én inneholdt 15 RCTer (der populasjonen led av depresjon) (35), mens én oversikt hadde funnet og inkludert 20 RCTer der populasjonen led av depresjon (34) (Vedlegg 5). Både oversikten av Martins (35) og oversikten av Kraguljac og medarbeidere (34) inneholdt noen RCTer som den andre oversikten ikke hadde inkludert, så det var vanskelig å velge hvilken av disse to vi skulle benytte. Til slutt valgte vi å benytte oversikten av Kraguljac og medarbeidere (34) på grunn av at den var mest oppdatert (inneholdt flest studier) om effekten av flerumettede fettsyrer hos personer med depresjon. Siden oversiktene utfylte hverandre gjengir vi noen av resultatene fra Martins (35).

Kraguljac og medarbeideres oversikt (34) var av moderat metodisk kvalitet, noe som påvirket vår tillit til resultatene. Dette er beskrevet i foregående avsnitt om bipolar lidelse. Oversikten inneholdt 20 RCTer (Tabell 6).

Tabell 6: Inkluderte studier i Kraguljac om fettsyrer for depresjon

Studier	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
20 RCTer	873 voksne	omega-3 (variert) + psykofarmaka i 4-16 uker	psykofarmaka + placebo

Etter oversiktforfatterens bedømmelse var studienes metodiske kvalitet ikke tilfredsstillende. Oversikten oppga ingen skåre for studienes metodiske kvalitet, men oppga at beskrivelsene av hvordan studiene hadde forsøkt å begrense systematisk skjevhet var mangelfulle. De 20 inkluderte studiene var publisert i tidsrommet 1999-2008. Hvilket land studiene var utført i ble ikke beskrevet. Alle studiene vurderte effekten av fettsyrer og antidepressiva som kombinasjonsbehandling (type og dose av antidepressiva var ikke beskrevet) hos personer med depresjon. Studiedeltakerne hadde en diagnose for alvorlig depresjon eller bipolar lidelse med depressiv episode på studietidspunktet, i følge DSM-III, DSM-III-R eller DSM-IV. Intervensjonen benyttet i disse studiene var omega-3, men blandingene varierte: én studie ga ALA (fleksibel dosering opptil 12 g/dag i 16 uker), to studier benyttet DHA (0,2-2 g/dag i 4 og 12 uker), fem studier ga EPA (1-6 g/dag, én studie gav behandlingen i 4 uker, tre i 12 uker og én i 16 uker), og 12 studier ga DHA (0,2-3 g/dag) pluss EPA (0,3-6 g/dag) (behandlingen med DHA pluss EPA ble gitt i 4 uker (2 studier), 8 uker (4 studier), 6 uker (1 studie), 12 uker (1 studie), eller 16 uker (3 studier), mens én av studiene ikke oppga hvor lenge behandlingen ble gitt). Oversikten oppga ikke hva kontrollgruppen fikk, men det ser ut til at de fikk psykofarmaka pluss placebo (ikke beskrevet). Behandlingene varte i de fleste tilfellene 12-16 uker, og effekten av kombinasjonsbehandling med omega-3 på depressive symptomer ble målt ved behandlingsslutt.

Resultat fra meta-analysen viste at det var statistisk forskjell mellom gruppene i favør av omega-3 i forhold til depresjon (målt med Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (12 studier, SMD=-0,47, 95 %CI=-0,92 til -0,02). Oversiktforfatterne beskriver ikke hvorfor de benyttet SMD i stedet for MD, men det er mulig SMD ble benyttet pga at det fins ulike versjoner av HDRS. Det var alvorlig heterogenitet mellom studiene ($I^2=82,7\%$). Heterogeniteten kunne ikke forklares via subgruppeanalyser: Oversiktforfatterne delte studiene inn i grupper avhengig av hvilken diagnose pasientene hadde (unipolar vs bipolar depresjon) og hvilken type fettsyrepreparat de mottok (EPA vs DHA vs DHA+EPA). Resultatene viste at effekten var uavhengig av pasientdiagnose (unipolar vs bipolar depresjon) ($F=0,003$, $df=1$, $p=0,95$) og type omega-3 (EPA vs DHA vs DHA+EPA) ($F=0,005$, $df=2$, $p=0,99$). Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene metodisk studie kvalitet og konsistens på tvers av studiene (Vedlegg 6, Tabell 5).

I forhold til pasientdiagnose viste resultat fra en meta-regresjon utført av Martins (35) at det var signifikant sammenheng mellom depresjonsskåre og bedring i depresjon ved behandling med omega-3. Personer med alvorlig depresjon viste størst bedring i depressive symptomer (95 %CI= -2,97 til -0,42). Når det gjelder type omega-3 viste resultat fra subgruppeanalyser (Martins delte studiene inn i grupper avhengig av hvilken type fettsyrepreparat de mottok) at det ikke var signifikant forskjell mellom kombinasjonsbehandling med DHA og placebo (3 studier, SMD=0,001, 95 %CI=-0,33 til 0,33), eller mellom kombinasjonsbehandling med hovedsakelig DHA og placebo (4 studier, SMD=0,14, 95 %CI=-0,19 til 0,48). Men det var signifikant forskjell, i favør

EPA, mellom kombinasjonsbehandling med hovedsakelig EPA og placebo (13 studier, SMD=-0,45, 95 %CI=-0,75 til -0,14), samt mellom kombinasjonsbehandling med EPA og placebo (8 studier, SMD=-0,39, 95 %CI=-0,65 til -0,14) på depressive symptomer. Det kunne derfor se ut til at kombinasjonsbehandling med EPA var bedre enn med DHA. Men det må nevnes at de to sistnevnte subgruppeanalysene er usikre i forhold til den mentale lidelsen av interesse her, depresjon, pga at seks av studiene inkluderte andre populasjoner enn personer med depresjon (f.eks personer med kronisk utmattelses syndrom og personer med Parkinsons sykdom).

Oversikten av Kraguljac og medarbeidere (34) omtalte ikke bivirkninger. Det gjorde heller ikke Martins (35).

Det er usikkert om omega-3 i kombinasjon med psykofarmaka har bedre effekt enn psykofarmaka alene på bedring av depressive symptomer hos personer med depresjon, men supplement med omega-3, da spesielt EPA, kan muligens ha bedre effekt enn psykofarmaka alene.

Inositol

Vi fant én oversikt om effekten av inositol hos personer med depresjon (16), men ingen oversikter over effekten av inositol på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser eller bipolar lidelse.

Oversikten av Taylor og medarbeidere (16) var publisert i Cochrane library og ble vurdert til å ha høy metodisk kvalitet. Oversikten inkluderte fire RCTer som oversiktens forfattere bedømte alle hadde noe risiko for systematisk skjevhet. Inositol ble gitt som alenebehandling i én studie og som kombinasjonsbehandling i tillegg til antidepressiva i de tre andre studiene. Vi presenterer effekten av disse behandlingene separat.

Alenebehandling

Taylor og medarbeidere (16) inkluderte én studie som undersøkte effekten av alenebehandling med inositol versus placebo (Tabell 7).

Tabell 7: Inkludert studie i Taylor om inositol som alenebehandling for depresjon

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
1 RCT	39 voksne; 20-80 år	inositol (2 x 6 g/dag) i 4 uker	placebo (2 x 6 g/dag glukose i juice)

Studien var publisert i 1995 og utført i Israel. Den inkluderte voksne personer med DSM-IV eller DSM-III-R diagnostisert depresjon. Ved endt behandling med inositol var det ikke statistisk forskjell mellom gruppene: SMD på HDRS var -0,71 (95 %CI=-1,48 til 0,06). Oversiktsforfatterne beskriver ikke hvorfor de rapporterer SMD i stedet for MD. Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten

ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 6).

Kombinasjonsbehandling

Tre studier undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling med inositol pluss antidepressiva sammenlignet med placebo (Tabell 8).

Tabell 8: Inkluderte studier i Taylor om inositol som kombinasjonsbehandling for depresjon

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
3 RCTer	102 voksne	inositol (3-4 x 2-4 g/dag) + antidepressiva i 4-6 uker	antidepressiva + placebo (3-4 x 2-3 g/dag glukose i juice eller te)

Én av studie var fra USA og publisert i 2000. De to andre studiene var fra Israel og publisert i 1999. Alle tre inkluderte voksne personer (alder var ikke oppgitt) med DSM-IV eller DSM-III-R diagnostisert depresjon. Ingen av de tre RCTene som undersøkte effekten av inositol i kombinasjon med antidepressiva (selektive serotoninreopptakshemmere=SSRI) sammenlignet med SSRI pluss placebo fant statistiske forskjeller mellom gruppene i forhold til depresjon ved endt behandling. Meta-analysen viste ingen statistisk forskjell mellom gruppene (3 studier, SMD=0,12, 95 %CI=-0,31 til 0,55). Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 7).

Resultatet av meta-analysen viste at det var ingen statistisk forskjell mellom gruppene i forhold til opplevde bivirkninger (4 studier, RR=0,89, 95 %CI=0,48 til 1,64). Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene for metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 7).

Det er ikke grunnlag for å konkludere om inositol er effektiv som behandling av depresjon, enten det gis alene eller i kombinasjon med SSRI.

Folat

Vi fant én systematisk oversikt som sammenfattet effekten av vitaminet folat på depressive symptomer hos personer med depresjon (15), men ingen oversikter over effekten av folat på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser eller bipolar lidelse.

Taylor og medarbeideres systematiske oversikt (15) var av moderat metodisk kvalitet. Oversikten beskrev ikke et tilfredsstillende litteratursøk (Vedlegg 4). Det påvirket vår tillit til resultatene siden vi ikke kan være sikre på at alle relevante studier er identifi-

sert og inkludert. Den systematiske oversikten inneholdt tre RCTer som oversiktforfatterne bedømte alle hadde noen risiko for systematisk skjevhet. Én av studiene vurderte effekten av alenebehandling med folat og to av studiene tok for seg effekten av kombinasjonsbehandling med folat og psykofarmaka. Vi presenterer effekten av disse behandlingene separat.

Alenebehandling

Én studie, som var fra Italia, undersøkte effekten av alenebehandling med folat versus antidepressiva (Tabell 9).

Tabell 9: Inkludert studie i Taylor om folat som alenebehandling for depresjon

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
1 RCT	96 voksne; >65 år	folat (50 mg/dag metyltetrahydrofolat) i 8 uker	antidepressiva (50 mg trazodon)

Studien, som var publisert i 1993, inkluderte eldre personer med depresjon og demens. Ved endt behandling med enten folat eller antidepressiva var det ingen statistisk forskjell mellom gruppene med hensyn til depressive symptomer (målt med HDRS) (Resultatet ble presentert på to måter: WMD=-1,00, 95 %CI=-3,21 til 1,21; RR=0,97, 95 %CI=0,81 til 1,12). Vi vurderte dokumentasjonen på utfallet (depressive symptomer) for denne enkeltstudien til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene for metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 8). Det var heller ingen statistisk forskjell mellom gruppene for opplevelse av minst én bivirkning (RR=0,35, 95 %CI=0,01 til 8,32). Vi vurderte dokumentasjonen på utfallet (bivirkning) for denne enkeltstudien til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene for metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 8).

Kombinasjonsbehandling

Taylor og medarbeidere (15) inkluderte to RCTer som undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling med folat og psykofarmaka sammenlignet med psykofarmaka pluss placebo (Tabell 10).

Tabell 10: Inkluderte studier i Taylor om folat som kombinasjonsbehandling for depresjon

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
2 RCTer	151 voksne	500 µg/dag folatsyre + 20 mg/dag fluoxetin i 10 uker eller 15 mg/dag metyltetrahydrofolat + standard psykofarmakabehandling i 24 uker	placebo + 20 mg/dag fluoxetine eller placebo+ standard psykofarmaka

Disse to studiene var publisert i 1990 og 2000, var fra Storbritannia og inkluderte voksne personer med alvorlig depresjon (alder var ikke oppgitt). Ved endt behandling viste meta-analysen at det var statistisk forskjell mellom gruppene med hensyn til depressive symptomer i favør av intervensjonsgruppen (målt med HDRS): WMD=-

2,65 (2 studier, 95 %CI=-4,93 til -0,38). Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 9). Bare én av studiene som undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling rapporterte om bivirkninger. Den fant ingen statistisk forskjell mellom gruppene for opplevelse av minst én bivirkning (RR=0,76, 95 %CI=0,55 til 1,05). Vi vurderte dokumentasjonen på dette utfallet (bivirkninger) for denne enkeltstudien til å være av lav kvalitet (GRADE). Kvaliteten ble gradert ned på grunn av mangler ved kriteriene for metodisk studiekvalitet og presisjon (Vedlegg 6, Tabell 9).

På grunn av svakt kunnskapsgrunnlag er det ikke grunnlag for å konkludere om folat har effekt ved behandling av depresjon, enten det gis alene eller i kombinasjon med antidepressiva.

Vitamin B-6

Vi fant og inkluderte én oversikt som omhandlet effekten av vitamin B-6 på psykiske symptomer hos personer med depresjon (39), men ingen oversikter over effekten av vitamin B-6 på psykiske symptomer hos personer med ADHD, angstlidelser eller bipolar lidelse.

Vår vurdering av metodisk kvalitet viste at Williams og medarbeideres systematiske oversikt (39) hadde moderat metodisk kvalitet. Den beskrev ikke et tilfredsstillende litteratursøk, det var uklart om kriterier for utvelgelse av studier var tilfredsstillende og om kriterier for vurdering av intern validitet var tilfredsstillende (Vedlegg 4). Dette påvirket vår tillit til resultatene: Vi kan ikke være sikre på at alle relevante studier er identifisert og inkludert. Vi kjenner heller ikke til den metodiske kvaliteten til de inkluderte studiene. Kvaliteten på dokumentasjonen i denne systematiske oversikten er derfor usikker. Forfatterne av den systematiske oversikten bedømte at fire studier hadde liten risiko for systematisk skjevhet, mens én hadde stor risiko for systematisk skjevhet. De fem RCTene var publisert i tidsrommet 1973-2000 og inkluderte voksne personer med ulike former for depresjon, inkludert alvorlig depresjon (Tabell 11).

Tabell 11: Inkluderte studier i Williams om vitamin B-6 for depresjon

Populasjon	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
5 RCTer	128 voksne	vitamin B-6 (0,5-50 mg/dag) + antidepressiva i 1-7 måneder	antidepressiva + placebo eller ingen behandling

Det ble ikke beskrevet hvorvidt vitamin B-6 ble gitt i kombinasjon med antidepressiva, men teksten antydte at det ble gitt kombinasjonsbehandling. Kontrollgruppen mottok ingen behandling eller placebo (type og dose var ikke beskrevet) pluss antidepressiva (fremgikk ikke klart i teksten, men det så slik ut). Behandlingstiden var ulik i alle studiene; behandlingen ble gitt i en, to, tre, fem eller syv måneder.

Resultatene var ikke sammenfattet i meta-analyser pga at tiltakene var for ulike. Vi gjengir derfor oversiktsforfatterens sammenstilling av RCTenes individuelle resultat ved behandlingsslutt for utfallsmål angående depressive symptomer. Oversikten omtalte ikke bivirkninger. Tre av studiene fant ingen statistiske forskjeller mellom gruppene, men de to RCTene som bare inkluderte kvinner fant en signifikant forskjell mellom gruppene i favør av vitamin B-6 gruppen. I begge studiene fikk kontrollgruppen placebo (og sannsynligvis antidepressiva). Den ene studien ga 40 mg/dag vitamin B-6 i to måneder til kvinner (som brukte p-piller) med moderat til alvorlig depresjon. Bedring i depresjon ble målt med Beck Depression Inventory og var på 11 poeng. I den andre studien ble det gitt 50 mg/dag vitamin B-6 i syv måneder til kvinner som led av premenstruelt syndrom med depressive symptomer. Bedring i depresjon ble målt med en 'symptom diary' (ikke beskrevet) og var på 2,97 poeng. Ytterligere effektestimater ble ikke oppgitt for noen av disse studiene.

Williams og medarbeidere (39) vurderte at studiene var for ulike til at meta-analyser kunne utføres og presisjon på effektestimater for hver sammenligning er lite grunnet få deltagere og få hendelser. Dokumentasjonen for hver sammenligning er av svært lav kvalitet. På grunn av svakt kunnskapsgrunnlag er det ikke grunnlag for å konkludere om vitamin B-6 i kombinasjon med antidepressiva medfører noen forskjell i effekt sammenlignet med antidepressiva alene på depresjon hos personer med depresjon.

Diskusjon

Denne rapporten er en oversikt over oversikter. Det vil si at vi identifiserte systematiske oversikter og oppsummerte resultatene fra disse. Rapporten benyttet data fra 11 systematiske oversikter om bruk av kosttilskudd i behandling av personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon. Oversiktene var publisert i 2004-2010 og var av høy og moderat metodisk kvalitet. Åtte av oversiktene omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer hos personer med ADHD, bipolar lidelse eller depresjon. Én oversikt omhandlet effekten av inositol hos personer med depresjon, én omhandlet effekten av vitaminet folat hos personer med depresjon mens den siste oversikten undersøkte effekten av vitamin B-6 hos personer med depresjon. Vi fant ingen oversikter over effekten av kosttilskudd hos personer med angstlidelser.

Antall systematiske oversikter over effekten av flerumettede fettsyrer, særlig omega-3, viser at interessen for og muligens tiltroen til effekten av flerumettede fettsyrer er større enn for behandling med andre kosttilskudd som det fins betydelig mindre forskning om. For angstlidelser fins det nesten ingen forskning vedrørende effekt av flerumettede fettsyrer, skriver Ross og medarbeidere (36). Ifølge denne oversikten fins det én studie om effekten av fettsyrer hos personer med tvangslidelser (obsessive compulsive disorder) og én om effekten av fettsyrer hos personer med rus-relatert angst (substance use associated anxiety), men ingen av studiene inkluderte deltakere med klinisk påvist angst (siden deltakerne ikke hadde en diagnose møtte de heller ikke inklusjonskriteriene for vår rapport). Vi kan nevne at resultatene fra disse to studiene viste at omega-3 ikke hadde bedre effekt enn placebo for personer med tvangslidelser, men noe bedre effekt enn placebo for de med rusproblemer (36). Slike resultater, kombinert med funn fra enkeltstudier som viser at personer med sosial angst kan ha nytte av kosttilskudd i form av omega-3 (40), oppmuntrer til videre forskning.

Totalt oppsummerte våre inkluderte systematiske oversikter ca. 35 RCTer som omhandlet effekten av flerumettede fettsyrer hos personer med en mental lidelse. Seks RCTer ble oppsummert i forhold til behandling av ADHD og resultatene viste at det er usikkert om flerumettede fettsyrer, alene eller i kombinasjon med psykofarmaka, gir bedre effekt enn placebo på ADHD symptomer hos barn. Det kan tenkes at nyere enkeltstudier på området fins, som ikke var fanget opp i våre inkluderte oversikter fra 2005 og 2007. Vi inkluderte flere systematiske oversikter som hadde undersøkt

effekten av omega-3 hos pasienter med bipolar lidelse. På tross av at flere nye oversikter fins ser forskningsgrunnlaget ut til å være tynt, med kun åtte RCTer og mindre enn 400 pasienter totalt. Men den inkluderte systematiske oversikten vi brukte manglet tilfredsstillende litteratursøk og det er derfor mulig at det fins flere relevante studier som ikke er vurdert her. Meta-analysen viste at kombinasjonsbehandling med omega-3 pluss psykofarmaka ikke førte til større nedgang i maniske symptomer enn psykofarmaka alene hos personer med bipolar lidelse. På den annen side er forskningsgrunnlaget for behandling med fettsyrer ved depresjon betydelig større og funnene mer oppmuntrende. Resultat fra meta-analysen i oversikten av Kraguljac og medarbeidere (34) viste at det var større nedgang i depressive symptomer hos de som fikk flerumettede fettsyrer i kombinasjon med antidepressiva enn hos gruppen som fikk antidepressiva alene. På grunn av moderat metodisk studiekvalitet, pga blant annet utilstrekkelig litteratursøk, og mangelfull konsistens på tvers av studiene vurderte vi dokumentasjonen til å være av lav kvalitet og det er svært sannsynlig at videre forskning vil endre effektestimater. Resultatene fra Martins (35), som også undersøkte effekten av omega-3 fettsyrer på depressive symptomer, var også positive og signaliserte at effekten på depressive symptomer kanskje er best ved bruk av eikosapentaensyre, men denne oversikten inkluderte flere ulike pasientgrupper. Mer forskning om effekten av ulike typer flerumettede fettsyrer hos personer med depresjon, og andre mentale lidelser, er nødvendig i form av randomiserte, blindete studier med lang oppfølgingstid og store pasientgrupper.

Per i dag ser det ut til at det fins lite forskning om effekten av kosttilskudd i form av folat hos personer med en mental lidelse. Vi fant én systematisk oversikt, med tre RCTer, som sammenfattet effekten av folat i behandling av depresjon (15). Effektestimater viste at personer med alvorlig depresjon opplevde bedring med kombinasjonsbehandling som inkluderte folat. Men totalt var det ikke mer enn 250 pasienter i studiene og dokumentasjonen var av lav kvalitet slik at det vi kan ikke konkludere om hvorvidt folat har bedre effekt enn psykofarmaka pluss placebo. Denne oversikten var fra 2004 og den manglet et tilfredsstillende litteratursøk. Det er svært mulig at nyere enkeltstudier fins. I forhold til effekten av inositol og vitamin B-6 ligner situasjonen den for folat. Den ene oversikten vi fant om effekten av inositol inkluderte fire RCTer med til sammen 141 pasienter med depresjon (16). Resultatene ga ikke grunnlag for å tro at effekten av kombinasjonsbehandling med inositol og psykofarmaka er bedre enn for psykofarmaka alene, men kunnskapsgrunnlaget var for lite til å trekke konklusjoner. Våre resultater støtter dermed funn fra et tidligere notat fra Kunnskapssenteret vedrørende folat og inositol (23), samt viser at det var lite forskning på disse områdene i denne tidsperioden. Når det gjelder effekten av vitamin B-6 fant vi én systematisk oversikt, med fem studier og 128 deltakere (39). Så langt viser systematisk oppsummert forskning at konklusjoner om effekten av vitamin B-6 på depresjon ikke kan trekkes. På enkeltstudienivå var det imidlertid funn som signaliserte en mulig retning for videre forskning. Kvinner som mottok vitamin B-6 viste større nedgang i depressive symptomer enn kvinner som fikk placebo. Det er viktig å fremheve at oversikten var fra 2005 og inneholdt mangler som tilfredsstillende

litteratursøk og kriterier for utvelgelse av studier. Det er derfor mulig at nyere enkeltstudier fins, som kan endre våre konklusjoner.

Når potensielle effekter av kosttilskudd vurderes er det viktig at de veies opp mot mulige bivirkninger. Av de systematiske oversiktene vi valgte å benytte var det kun oversiktene over folat (15) og inositol (16) som omtalte bivirkninger. Bivirkninger i form av kvalme, oppkast og diaré kan forekomme ved bruk av kosttilskudd (41), og langtidsbehandling med folat er dessuten vist å kunne gi økt kreftrisiko (42). Ingen av de to oversiktene som rapporterte om bivirkninger fant noen statistisk forskjell mellom gruppen som mottok kosttilskudd (pluss psykofarmaka) og gruppen som mottok psykofarmaka. Kunnskapsgrunnlaget var for lite til å trekke konklusjoner om bivirkninger. Dette ser ut til å være et understudert tema hvor det er mangel på sikker kunnskap. Vi nevner at Kunnskapscenteret er i ferd med å ferdigstille en systematisk oversikt om kreftrisiko ved folsyretilskudd.

Flerumettede fettsyrer, folat, inositol og vitamin B-6 kan ikke betraktes som erstatning for psykofarmaka hos personer med mentale lidelser. De inkluderte oversiktene ga heller ingen solide holdepunkter for at disse kosttilskuddene er effektive som tilleggshandling. Det er behov for flere studier som undersøker effekten av kosttilskudd, både som alenebehandling og som tillegg til standard medikamentell behandling. Den metodiske kvaliteten på de inkluderte systematiske oversiktene i denne rapporten var moderat og høy. Men oversikter av moderat og høy kvalitet kan inneholde små primærstudier med stor heterogenitet mellom studiene. Det var også tilfelle blant våre inkluderte systematiske oversikter, slik som hos Schachter og medforfattere (32). Vi bedømte ikke kvaliteten på enkeltstudiene som våre inkluderte systematiske oversikter bygget på, men gjenga i henhold til standard kunnskapsoppsummeringsmetode oversiktens vurdering av disse enkeltstudienes metodiske kvalitet. Siden vi benyttet oversikter kunne vi ikke undersøke enkeltstudiene i detalj, og slike oversikter fanger ikke alltid opp nyere enkeltstudier. Det var i noen tilfeller også vanskelig å velge hvilken oversikt som skulle benyttes når flere oversikter besvarte det samme spørsmålet. Dette gjaldt særlig i forhold til effekten av flerumettede fettsyrer hos personer med depresjon, der resultatene var oppmuntrende. Oversiktene vi fant hadde inkludert til dels ulike studier og ulike populasjoner. Når det gjelder effekten av omega-3 fettsyrer hos personer med depresjon er det behov for en sammenfatning der det foreligger en tydelig avgrenset PICO, og der også ulike typer omega-3 fettsyrer tas i betraktning.

Det var en styrke at vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av endepunktene. Kvaliteten ble vurdert til å være av svært lav eller lav kvalitet, særlig på grunn av studienes mangelfulle metodiske kvalitet. Litteratursøket vårt var ikke uttømmende og det er mulig at et bredere søk i flere databaser ville kunne identifisere andre mulige relevante oversikter. Én oversikt ble identifisert gjennom kontakt med eksperter. Vi søkte ikke etter primærstudier. I henhold til bestillingen søkte vi ikke eksplisitt etter og trakk heller ikke ut informasjon om øko-

nomiske og etiske vurderinger i forhold til behandling med kosttilskudd ved mentale lidelser. Slik kunnskap er viktig for pasienter og beslutningstakere å være klar over når de deltar i avgjørelser om igangsettelse av tiltak. Vi vurderte heller ikke den generelle kostens betydning for pasienters sykdom, eller effekten av å fjerne kostfaktorer hos personer med en mental lidelse. Resultater fra en primærstudie viser for eksempel at fjerning av gluten fra kostholdet til personer med schizofreni kan ha positiv virkning (43).

Vi hadde som mål å gi en oversikt over nyere oppsummert forskningslitteratur om effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd for personer med ADHD, angstlidelser, bipolar lidelse eller depresjon. Vi håper at oversikten vil gjøre det enklere å fatte velinformerte beslutninger i det videre arbeidet med å lage retningslinjer, bestille ny norsk forskning, eller utarbeide kunnskapsoversikter om effekten av tiltak for å behandle mentale lidelser.

Konklusjon

Foreliggende oversikt kan bare delvis besvare spørsmålene i problemstillingen. Vi fant ingen systematiske oversikter som omhandlet effekten av kosttilskudd på psykiske symptomer hos personer med angstlidelser. Vi fant også lite oppsummert forskning om kosttilskudd hos personer med ADHD. Vi fant og inkluderte bare én oversikt hver om effekten av henholdsvis inositol, folat og vitamin B-6 på psykiske symptomer hos personer med en mental lidelse og de få inkluderte primærstudiene hadde i tillegg få deltakere. Vi fant derimot flere nyere systematiske oversikter om effekten av flerumettede fettsyrer på psykiske symptomer for personer med bipolar lidelse eller depresjon.

Når det gjelder flerumettede fettsyrer er det usikkert om de fører til bedre effekt, som alenebehandling eller som kombinasjonsbehandling med psykofarmaka, enn ingen eller standard behandling. Selv om effekten av omega-3 i kombinasjon med antidepressiva er usikker, er det mulig at kombinasjonsbehandling med omega-3, særlig eikosapentaensyre, pluss antidepressiva fører til større nedgang i depressive symptomer enn antidepressiva alene hos personer med depresjon. De systematiske oversiktene ga ikke grunnlag for å konkludere om inositol, folat og vitamin B-6 i behandling av mentale lidelser. De systematiske oversiktene ga heller ikke grunnlag for å konkludere om kosttilskudd gir flere bivirkninger enn psykofarmaka.

Vi har basert denne oversikten over oversikter på eksisterende systematiske oversikter, hvorav noen var opptil seks år gamle, og vi har ikke vurdert enkeltstudier. Det er behov for å utarbeide en systematisk oversikt av høy kvalitet for de mest utdaterte problemstillingene.

Behov for videre forskning

Hvordan vi best kan gjennomføre behandling av personer med mentale lidelser må bli gjenstand for flere studier med lav risiko for systematiske skjevheter, slik at vi kan få økt kunnskap og bedre beslutningsgrunnlag. Flere randomiserte, blindete studier med lang oppfølgingstid og store pasientgrupper er nødvendige. Det er særlig behov for studier som undersøker effekten av vitaminer og mineraler, studier som undersøker effekten av kosttilskudd hos personer med angstlidelser, og studier

som undersøker effekten av ulike flerumettede fettsyrer hos personer med depresjon.

Referanser

1. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(7):1091-8.
2. Folkehelseinstituttet. Faktaark. Folkehelseinstituttet. [Oppdatert 2010] Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0
3. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders - Research version, patient edition (SCID I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes BS, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
5. Berg RC, Smedslund G. Effekten av vitaminer, mineraler og andre kosttilskudd på mental helse hos mennesker med schizofreni. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010.
6. Moussavi S, Chatterij S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Uston B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370(9590):851-8.
7. Spiegel R. *Psychopharmacology: An introduction*. 4th. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
8. Mental helse. Et kosttilskudd gjorde sønnen vår frisk. 2005. Tilgjengelig fra: <http://mentalhelse.no/?module=Article;action=Article.publicShow;ID=4956>
9. Mattilsynet. Forskrift om kosttilskudd. 2004. Tilgjengelig fra: http://www.mattilsynet.no/regelverk/forskrifter/forskrift_om_kosttilskudd_10122
10. Pauling L. Orthomolecular psychiatry: Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 1968;160(825):265-71.
11. Malm A. Kosttilskudd mot psykiske lidelser. *Dagens Medisin* 2008;(34). Tilgjengelig fra <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.6329059>
12. Brustad M, Braaten T, Lund E. Predictors for cod-liver oil supplement use - the Norwegian women and cancer study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:128-36.

13. Nakling M. Bruk av legemidler og kosttilskudd blant postmenopausale kvinner i ACUFLASH-studien. Universitetet i Oslo; 2008.
14. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain-biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research* 1999;56(6):565-70.
15. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2004;18(2):251-6.
16. Taylor MJ, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. Inositol for depressive disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004049.
17. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *British Journal of Psychiatry* 2009;195(5):408-13.
18. Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lönnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression. *American Journal of Psychiatry* 2004;16:567-79.
19. Sontrop J, Campbell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006;42(1):4-13.
20. Tiermeier H, van Tuijl R, Hofman A, Meijer A, Kiliaan AJ, Bretler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam study. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:2099-101.
21. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(3):335-9.
22. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *British Medical Journal* 1999;318:1375-81.
23. Elvsaa IK, Wæhrens AH, Norderhaug IN. Behandling av depresjon med kosttilskudd. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007.
24. Unützer J, Klap R, Sturm R, Young AS, Marmon T, Shatkin J, et al. Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1851-7.
25. Nasjonalt informasjonssenter for alternativ behandling. Nasjonalt informasjonssenter for alternativ behandling. 2010. Tilgjengelig fra: http://www.nifab.no/behandlingsformer/flere/ernaeringsterapi_ortomolekyler_medisin
26. Cauffields JS, Forbes HJ. Dietary supplements used in the treatment of depression, anxiety, and sleep disorders. *Primary Care Practice* 1999;3(3):290-304.
27. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2nd ed. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009.
28. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 5.0.2. Cochrane Collaboration; 2009.

29. Guyatt GH, Oxman AA, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *British Medical Journal* 2008;336(7651):995-8.
30. Sinn JKH, Gillies D, Ross MJ, Lad SS. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(3).
31. Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
32. Schachter HM, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K, Miguelez M. Effects of omega-3 fatty acids on mental health. *Evid Rep Technol Assess* 2005;(116):1-11.
33. Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr* 2010;91(3):757-70.
34. Kraguljac NV, Montori VM, Pavuluri M, Chai HS, Wilson BS, Unal SS. Efficacy of omega-3 fatty acids in mood disorders - A systematic review and metaanalysis. *Psychopharmacology Bulletin* 2009;42(3):39-54.
35. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Nutrition* 2009;28(5):525-42.
36. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: Which disorder and which fatty acid? *Lipids health dis* 2007;6.
37. Thachil AF, Mohan R, Bhugra D. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *Journal of Affective Disorders* 2007;97(1-3):23-35.
38. Turnbull T, Cullen-Drill M, Smaldone A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on improvement of bipolar symptoms: a systematic review (Provisional abstract). *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22:305-11.
39. Williams A-L, Cotter A, Sabina A, Girard C, Goodman J, Katz DL. The role for vitamin B-6 as treatment for depression: A systematic review. *Fam Pract* 2005;22(5):532-7.
40. Green P, Hermesh H, Monseline A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:107-13.
41. Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
42. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009;302(19):2119-26.

43. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2006;113(2):82-90.
44. Aben A, Danckaerts M. Omega-3 and omega-6 fatty acids in the treatment of children and adolescents with ADHD. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2010;52(2):89-97.
45. Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: Cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 2010;8(1):4-33.
46. Bhat RS. You are what you eat: Of fish, fat and folate in late-life psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 2009;22(6):541-5.
47. Borja-Hart NL, Marino J. Role of omega-3 fatty acids for prevention or treatment of perinatal depression. *Pharmacotherapy* 2010;30(2):210-6.
48. Clayton EH, Hanstock TL, Garg ML, Hazell PL. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of psychiatric illnesses in children and adolescents. *Acta Neuropsychiatrica* 2007;19(2):92-103.
49. Chalon S. The role of fatty acids in the treatment of ADHD. *Neuropharmacology* 2009;57(7-8):636-9.
50. Deligiannidis KM, Freeman MP. Complementary and Alternative Medicine for the treatment of depressive disorders in women. *Psychiatric Clinics of North America* 2010;33(2):441-63.
51. Dimidjian S, Goodman S. Nonpharmacologic intervention and prevention strategies for depression during pregnancy and the postpartum. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2009;52(3):498-515.
52. Dodig-Curkovic K, Dovhanj J, Curkovic M, Dodig-Radic J, Degmecic D. The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children. *Acta Medica Croatica* 2009;63(4):307-13.
53. Frazer CJ, Christensen H, Griffiths KM. Effectiveness of treatments for depression in older people. *Med J Aust* 2005;182(12):627-32.
54. Frazier EA, Fristad MA, Arnold LE. Multinutrient supplement as treatment: Literature review and case report of a 12-year-old boy with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2009;19(4):453-60.
55. Freeman MP. Complementary and alternative medicine for perinatal depression. *J Affect Disord* 2009;112(1-3):1-10.
56. Freeman MP. Omega-3 fatty acids and perinatal depression: A review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(4-5):291-7.
57. Freeman MP, Helgason C, Hill RA. Selected integrative medicine treatments for depression: considerations for women. *J Am Med Womens Assoc* 2004;59(3):216-24.
58. Gao K, Calabrese JR. Newer treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disorders, Supplement* 2005;7(5):13-23.
59. Geddes J, Butler R, Hatcher S, Cipriani A, Price J, Carney S, et al. Depression in adults. *Clinical Evidence* 2006;15:1366-406.

60. Grygo M, Wolanczyk T. The efficacy of polyunsaturated fatty acids in attention deficit hyperactivity disorder in the light of randomised clinical studies. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 2009;9(2):111-5.
61. Harbottle L, Schonfelder N. Nutrition and depression: A review of the evidence. *Journal of Mental Health* 2008;17(6):576-87.
62. Jorm AF, Allen NB, O'Donnell CP, Parslow RA, Purcell R, Morgan AJ. Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression in children and adolescents. *Med J Aust* 2006;185(7):368-72.
63. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68:1056-61.
64. Liperoti R, Landi F, Fusco O, Bernabei R, Onder G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15(36):4165-72.
65. Marangell LB, Suppes T, Ketter TA, Dennehy EB, Zboyan H, Kertz B, et al. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: Clinical and research considerations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(4-5):315-21.
66. Mischoulon D. Update and Critique of Natural Remedies as Antidepressant Treatments. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(1):51-68.
67. Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: A review. *Canadian Journal of Psychiatry* 2007;52(8):489-98.
68. Morgan AJ, Jorm AF. Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: A systematic review. *Annals of General Psychiatry* 2008;7, 2008. Article Number
69. Osher Y, Belmaker RH. Omega-3 fatty acids in depression: A review of three studies. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2009;15(2):128-33.
70. Ozawa H. Mood disorders and omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Psychiatria et neurologia Japonica* 2009;111(12):1507-11.
71. Parslow R, Morgan AJ, Allen NB, Jorm AF, O'Donnell CP, Purcell R. Effectiveness of complementary and self-help treatments for anxiety in children and adolescents. *Med J Aust* 2008;188(6):355-9.
72. Potter M, Moses A, Wozniak J. Alternative Treatments in Pediatric Bipolar Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18(2):483-514.
73. Ramakrishnan U, Imhoff-Kunsch B, Digirolamo AM. Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental health. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):958S-62S.
74. Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(8):580-92.
75. Rees A-M, Austin M-P, Parker G. Role of omega-3 fatty acids as a treatment for depression in the perinatal period. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(4):274-80.
76. Ross BM. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and anxiety disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81(5-6):309-12.

77. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert rev* 2009;9(4):461-76.
78. Saljoughian M. Nutrition and clinical depression. 2009;S. *Pharmacist*. 34(11):HS7-HS13.
79. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *Journal of Psychiatric Research* 2010;44(1):32-41.
80. Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutrition Reviews* 2008;66(10):558-68.
81. Soh NL, Walter G, Baur L, Collins C. Nutrition, mood and behaviour: A review. *Acta Neuropsychiatrica* 2009;21(5):214-27.
82. Sempels C, Sienaert P. The role of omega-3 fatty acids in the treatment of bipolar disorders: The current situation. *Tijdschr Psychiatr* 2007;49(9):639-47.
83. Tyszkiewicz M, Rybakowski F. Polyunsaturated fatty acids in treatment of mental disorders in children and adolescents: Review. *Wiadomosci Psychiatryczne* 2009;12(3):131-8.
84. Vanderfaeillie J, Van Den Berg M, De ML, Lampo A. The treatment of children with ADHD with long chain polyunsaturated fatty acids: A qualitative meta-analysis. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2009;65(19):880-8.
85. Van Strater ACP, Bouvy PF. Omega-3 fatty acids in the treatment of affective disorders: An overview of the literature. *Tijdschr Psychiatr* 2007;49(2):85-94.
86. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006;188:109-21.
87. Williams A, Katz D, Ali A, Girard C, Goodman J, Bell I. Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression? *J Affect Disord* 2006;93(1-3):117-23.

Vedlegg

1 Begrepsforklaringer

CI Confidence Interval/ konfidensintervall. Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den 'sanne' verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % CI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.

I² I² er i meta-analyse et mål på heterogenitet. Den totale variasjonen i en meta-analyse er summen av variasjonen innenfor studiene pluss variasjonen mellom studiene. I² er et mål for hvor mange prosent variasjonen mellom studiene utgjør av totalvariasjonen. Hvis I² er ≤ 20 %, regnes heterogeniteten som liten. Hvis den er mellom 20 % og 50 % er det usikkert, mens > 50 % regnes som høy grad av heterogenitet.

Ortomolekylær medisin

Ortomolekylær medisin er også kalt ernæringsterapi. Det er en metode som brukes innenfor både konvensjonell medisin og alternativ behandling. I alternativ behandling brukes begrepet i stor grad om kosttilskudd. Ortomolekylær stammer fra orthos som betyr riktig eller korrekt. Ortomolekylær kan forklares med 'riktige molekyler i riktige mengder'. Metoden bygger på en teori om at sykdom skyldes en ubalanse mellom ulike stoffer som normalt finnes i kroppen, og at denne ubalansen forårsaker både fysiske og psykiske lidelser. Ernæringsterapeuter behandler sykdom med kosttilskudd og naturlige stoffer som vitaminer, mineraler, sporelementer, fettsyrer, aminosyrer, enzymer og andre næringskonsentrater. Hensikten er å gjenopprette balansen i kroppen, og med det oppnå god fysisk og mental helse. Metoden benyttes ved mange ulike plager og lidelser.

<http://www.nifab.no/behandlingsformer/flere/ernaeringster>

api_ortomolekylaer_medisin)

- RR** Relative Risk/ relativ risiko er forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.
- Q** Q angir, som I^2 , mål på heterogenitet. Hvis Q verdien er høy regnes heterogeniteten som stor.
- SMD** Standardized Mean Difference/ standardisert gjennomsnittlig forskjell. Forskjellen mellom to estimerte gjennomsnitt delt på et estimat for standardavviket. Det brukes for å kombinere resultater fra studier som bruker ulike måter å måle det samme begrepet på. Ved å uttrykke effektene som en standardisert verdi, kan resultatene kombineres da de ikke refererer til en bestemt skala.
- WMD** Weighted Mean Difference/ vektet gjennomsnittlig forskjell. I meta-analyse: en metode brukt til å kombinere mål på en kontinuerlig skala, hvor gjennomsnitt, standardavvik og utvalgsstørrelse i hver gruppe er kjent. Vekten som tilordnes differansen i gjennomsnitt fra hver studie bestemmes av usikkerheten tilknyttet effektestimater. Denne metoden antar at alle studier har målt utfallet på den samme skala.

2 Litteratursøk

Database: Cochrane Library

Dato: 29.09.2009 + 06.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: Cochrane reviews (12)(18), Other reviews – DARE (13)(16), HTA (3)(3)

- #1 MeSH descriptor **Mental Disorders** explode all trees
((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delerium or impulse control) NEAR/1 (disorder* or disease*)):ti,ab
- #2 (demntia* or schizophren*):ti,ab
- #4 (#1 OR #2 OR #3)
- #5 MeSH descriptor **Fish Oils** explode all trees
- #6 MeSH descriptor **Plant Oils** explode all trees
- #7 MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees

- #8 MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees
- #9 MeSH descriptor **Fatty Acids, Omega-3** explode all trees
- #10 MeSH descriptor **Fatty Acids**, this term only
- #11 MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees
- #12 MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees
- #13 MeSH descriptor **Nutrition Therapy** explode all trees
- #14 MeSH descriptor **Diet Therapy** explode all trees
- #15 MeSH descriptor **Vitamins** explode all trees
- #16 MeSH descriptor **Minerals** explode all trees
- #17 (supplement* or therapy*):ti,ab
- #18 ((#15 OR #16) AND #17)
- #19 ((fish or flax or linseed or plant) NEAR/1 oil):ti,ab
- #20 ((fatty NEAR/1 acid*) or (n-3 or n-6 or omega-3 or omega-6)):ti,ab
- #21 ((vitamin* or diet* or mineral*) NEAR/1 (supplement* or therapy)):ti,ab
- #22 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #19 OR #20 OR #21)
- #23 (#4 AND #22)

Tilleggsøk Database: Cochrane Library

Dato: 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: Cochrane reviews (11), Other reviews – DARE (37), HTA (4)

- #1 MeSH descriptor **Mental Disorders** explode all trees
((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control) NEAR/1 (disorder* or disease*)):ti,ab
- #2 (demntia* or schizophren*):ti,ab
- #3 (#1 OR #2 OR #3)
- #4 MeSH descriptor **Fish Oils** explode all trees
- #5 MeSH descriptor **Plant Oils** explode all trees
- #6 MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees
- #7 MeSH descriptor **Dietary Fats, Unsaturated** explode all trees
- #8 MeSH descriptor **Fatty Acids, Omega-3** explode all trees
- #9 MeSH descriptor **Fatty Acids**, this term only
- #10 MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees
- #11 MeSH descriptor **Fatty Acids, Unsaturated** explode all trees
- #12 MeSH descriptor **Nutrition Therapy** explode all trees
- #13 MeSH descriptor **Diet Therapy** explode all trees
- #14 MeSH descriptor **Vitamins** explode all trees

- #16 MeSH descriptor **Minerals** explode all trees
- #17 (supplement* or therapy*):ti,ab
- #18 ((#15 OR #16) AND #17)
- #19 ((fish or flax or linseed or plant) NEAR/1 oil):ti,ab
- #20 ((fatty NEAR/1 acid*) or (n-3 or n-6 or omega-3 or omega-6)):ti,ab
- #21 ((vitamin* or diet* or mineral*) NEAR/1 (supplement* or therapy)):ti,ab
- #22 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)
- #23 (#4 AND #22)
- #24 MeSH descriptor **Orthomolecular Therapy** explode all trees
- #25 (megavitamin* or orthomolecular*):ti,ab
- #26 MeSH descriptor **Plants, Medicinal** explode all trees
- #27 MeSH descriptor **Plant Extracts** explode all trees
- #28 MeSH descriptor **Phytotherapy** explode all trees
- #29 ((plant* or herb*) near/2 (medicin* or therapy* or extract*)):ti,ab
- #30 MeSH descriptor **Medicine, Ayurvedic** explode all trees
- #31 (ayurvedic* or hindu* or siddha*):ti,ab
- #32 phytotherapy*:ti,ab
- #33 (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)
- #34 (#33 OR #22)
- #35 (#4 AND #34)
- #36 (#35 AND NOT #22)

Database: Ovid MEDLINE® <1950 to June Week 4 2010>

Dato: 29.09.2009 + 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 612 + 43

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (Clinical queries – Reviews (optimized))

1 exp Mental Disorders/ (753949)

2 ((mental or andomize or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or andomiz or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw. (45840)

3 (dementi* or schizophren*).tw. (112263)

4 or/1-3 (775013)

5 exp fish oils/ or exp plant oils/ (29835)

6 exp dietary fats, unsaturated/ or fatty acids, omega-3/ (17712)

7 fatty acids/ or exp fatty acids, unsaturated/ (214723)

- 8 exp Nutrition Therapy/ (66360)
- 9 exp Diet Therapy/ (33611)
- 10 exp Vitamins/ (221577)
- 11 exp Minerals/ (84977)
- 12 (supplement* or therapy*).tw. (1034899)
- 13 therapy.fs. (1161222)
- 14 or/10-11 (300795)
- 15 or/12-13 (1964049)
- 16 15 and 14 (46762)
- 17 ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw. (5321)
- 18 (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw. (3388)
- 19 ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw. (20099)
- 20 (omega-3 or omega-6).tw. (4972)
- 21 6 or 11 or 7 or 17 or 20 or 18 or 10 or 19 or 5 (535450)
- 22 21 and 15 (78376)
- 23 8 or 22 or 9 (141251)
- 24 23 and 4 (5085)
- 25 limit 24 to (yr="2004 –Current" and "reviews (optimized)") (421)
- 26 6 or 7 or 9 or 17 or 20 or 8 or 18 or 16 or 19 or 5 (350868)
- 27 4 and 26 (7232)
- 28 limit 27 to (yr="2004 –Current" and "reviews (optimized)") (612)
- 29 from 28 keep 1-612 (612)

Tilleggssøk Database: Ovid MEDLINE® <1950 to June Week 4 2010>

Dato: 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 265

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (Clinical queries – Reviews (optimized)). Jeg valgte å kjøre et nytt søk som inkluderte de nye termene. Dette søket kjørte jeg opp mot det gamle (ved bruk av NOT) for kun å sitte igjen med nye referanser. Se linje 54. Nummer 22 viser til det gamle søket (se ovenfor).

23. exp Mental Disorders/
24. ((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw.
25. (dementi* or schizophren*).tw.
26. or/23-25
27. exp fish oils/ or exp plant oils/
28. exp dietary fats, unsaturated/ or fatty acids, omega-3/
29. fatty acids/ or exp fatty acids, unsaturated/
30. exp Nutrition Therapy/
31. exp Diet Therapy/
32. exp Vitamins/
33. exp Minerals/

34. (supplement* or therapy*).tw.
35. therapy.fs.
36. or/32-33
37. or/34-35
38. 37 and 36
39. ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw.
40. (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw.
41. ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw.
42. (omega-3 or omega-6).tw.
43. Orthomolecular Therapy/
44. (megavitamin* or orthomolecular*).tw.
45. Plants, Medicinal/
46. exp Plant Extracts/
47. Phytotherapy/
48. ((plant* or herb*) adj2 (medicin* or therapy* or extract*)).tw.
49. phytotherapy.tw.
50. Medicine, Ayurvedic/
51. (ayurvedic* or hindu* or siddha*).tw.
52. or/27-31,38-51
53. 26 and 52
54. 53 not 22
55. limit 54 to (yr="2004 –Current" and "reviews (optimized)")
56. from 55 keep 1-265

Database: EMBASE <1980 to 2010 Week 26>

Dato: 29.09.2009 + 02.07.2010

Antall treff: 1383 + 515

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (reviews (2 or more terms min difference)). På grunn av stor treffmengde har jeg kombinert linje 7-14 med (supplement* or therapy*).tw. og (dt or dm).fs. – den siste søker på drug therapy og disease management som floating subheading.

- 1 exp mental disease/ (739183)
- 2 ((mental or andomize or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or andomiz or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw. (43738)
- 3 (dementi* or schizophren*).tw. (98116)
- 4 or/1-3 (748365)
- 5 exp diet supplementation/ or exp vitamin supplementation/ (41227)
- 6 ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw. (15116)
- 7 exp vegetable oil/ (24773)
- 8 exp fish oil/ (6937)
- 9 fatty acid/ or essential fatty acid/ (36660)
- 10 exp omega 3 fatty acid/ (8391)

- 11 exp mineral/ (7844)
- 12 ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw. (4970)
- 13 (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw. (3096)
- 14 (omega-3 or omega-6).tw. (3969)
- 15 (supplement* or therapy*).tw. (862572)
- 16 (dt or dm).fs. (1647823)
- 17 16 or 15 (2101345)
- 18 or/7-14 (78098)
- 19 18 and 17 (19434)
- 20 6 or 19 or 5 (62287)
- 21 4 and 20 (5009)
- 22 limit 21 to (“reviews (2 or more terms min difference)” and yr=”2004 – Current”) (1383)
- 23 from 22 keep 1 (1)

Tilleggssøk Database: Ovid Embase 1980 to 2010 Week 26

Dato: 02.07.2010

Søk: Hege Sletsjøe

Antall treff: 613

Kommentar: Brukt SR-filteret som ligger i Ovid Medline (reviews (2 or more terms min difference)). Jeg valgte å kjøre et nytt søk som inkluderte de nye termene. Dette søket kjørte jeg opp mot det gamle (ved bruk av NOT) for kun å sitte igjen med nye referanser. Se linje 52. Nummer 21 viser til det gamle søket (se ovenfor).

22. exp mental disease/
23. ((mental or behavior or adjustment or anxiety or cognitive or dissociative or eating or factitious or mood or neurotic or personality or somatoform or substance related or amnes* or delirium or impulse control) adj1 (disorder* or disease*)).tw.
24. (dementi* or schizophren*).tw.
25. or/22-24
26. exp diet supplementation/ or exp vitamin supplementation/
27. ((vitamin* or diet* or mineral*) adj1 (supplement* or therapy)).tw.
28. exp vegetable oil/
29. exp fish oil/
30. fatty acid/ or essential fatty acid/
31. exp omega 3 fatty acid/
32. exp mineral/
33. ((fish or flax or linseed or plant) adj1 oil).tw.
34. (fatty adj1 acid* adj1 (n-3 or n-6)).tw.
35. (omega-3 or omega-6).tw.
36. (supplement* or therapy*).tw.
37. (dt or dm).fs.
38. 37 or 36
39. or/28-35
40. 39 and 38

41. exp medicinal plant/
42. herbal medicine/
43. plant medicinal product/dt [Drug Therapy]
44. ayurveda/
45. ayurvedic drug/
46. (megavitamin* or orthomolecular*).tw.
47. ((plant* or herb*) adj2 (medicin* or therapy* or extract*)).tw.
48. phytotherapy.tw.
49. (ayurvedic* or hindu* or siddha*).tw.
50. or/26-27,40-49
51. 25 and 50
52. 51 not 21
53. limit 52 to (“reviews (2 or more terms min difference)” and yr=”2004 –Current”)
54. from 53 keep 1-613

3 Ekskluderte oversikter

Tabell 1 lister, i alfabetisk rekkefølge, ekskluderte oversikter vurdert i fulltekst. Fullstendige siteringer er tilgjengelig i referanselisten.

Tabell 1: Ekskluderte oversikter vurdert i fulltekst (N=46)

Studie	Eksklusjonsgrunn
Aben 2010 (44)	Ikke systematisk oversikt*
Barnard 2010 (45)	Ikke systematisk oversikt
Bhat 2009 (46)	Ikke systematisk oversikt
Borja-Hart 2010 (47)	Ikke systematisk oversikt
Clayton 2007 (48)	Ikke systematisk oversikt
Chalon 2007 (49)	Ikke systematisk oversikt
Deligiannidis 2010 (50)	Ikke systematisk oversikt
Dimidjian 2009 (51)	Ikke systematisk oversikt
Dodig-Curkovic 2009 (52)	Ikke systematisk oversikt
Frazer 2005 (53)	Ikke systematisk oversikt
Frazier 2009 (54)	Ikke systematisk oversikt
Freeman 2009 (55)	Ikke systematisk oversikt
Freeman 2006 (56)	Ikke systematisk oversikt
Freeman 2004 (57)	Ikke systematisk oversikt
Gao 2005 (58)	Ikke systematisk oversikt
Geddes 2006 (59)	Ikke systematisk oversikt
Grygo 2009 (60)	Ikke systematisk oversikt

Harbottle 2008 (61)	Ikke systematisk oversikt
Jorm 2006 (62)	Metodisk kvalitet på oversikten er mangelfull/lav jfr sjekklisten
Lin 2007 (63)	Ikke systematisk oversikt
Liperoti 2009 (64)	Ikke systematisk oversikt
Marangell 2006 (65)	Ikke systematisk oversikt
Mischoulon 2009 (66)	Ikke systematisk oversikt
Misri 2007 (67)	Ikke systematisk oversikt
Morgan 2008 (68)	Ikke systematisk oversikt
Osher 2009 (69)	Ikke systematisk oversikt
Ozawa 2009 (70)	Ikke systematisk oversikt
Parslow 2008 (71)	Inkluderer ingen RCTer (for våre intervensjoner av interesse)
Potter 2009 (72)	Ikke systematisk oversikt
Ramakrishnan 2009 (73)	Ikke systematisk oversikt
Raz 2009 (74)	Ikke systematisk oversikt
Rees 2005 (75)	Ikke systematisk oversikt
Ross 2009 (76)	Ikke systematisk oversikt
Rucklidge 2009 (77)	Ikke systematisk oversikt
Saljoughian 2009 (78)	Ikke systematisk oversikt
Sarris 2010 (79)	Ikke systematisk oversikt
Sinn 2008 (80)	Ikke systematisk oversikt
Soh 2009 (81)	Ikke systematisk oversikt
Sempels 2007 (82)	Ikke systematisk oversikt
Sontrop 2006 (19)	Ikke systematisk oversikt
Tyszkiewicz 2009 (83)	Ikke systematisk oversikt
Vanderfaellie 2009 (84)	Ikke systematisk oversikt
Van Strater 2007 (85)	Ikke systematisk oversikt
Werneke 2006 (86)	Ikke systematisk oversikt
Williams 2006 (87)	Metodisk kvalitet på oversikten er mangelfull/lav jfr sjekklisten

*Kriterier for systematisk oversikt inkluderte beskrivelse av søkestrategi, kriterier for inklusjon og eksklusjon, vurdering av studienes kvalitet, sammenstilling av resultatene.

4 Vurdering av metodisk kvalitet

For vurdering av de inkluderte oversiktene metodiske kvalitet benyttet vi Kunnskapscenterets sjekkliste for systematiske oversikter. Sjekklisten inneholder 9 spørsmål som alle besvares 'ja', 'uklart/delvis' eller 'nei':

1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?

2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, endepunkter)?
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?
9. Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?

Samlet vurdering av hver oversikt (spørsmål 10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?) er 'høy', 'moderat' eller 'mangelfull' med følgende til grunn:

- Høy kvalitet: Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.
- Middels/moderat kvalitet: Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.
- Mangelfull: Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Tabell 2: Resultat av vurdering av de inkluderte oversiktens metodiske kvalitet

Oversikt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Vurdering
Appleton 2010	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Nei	Ja	Moderat
Kraguljac 2009	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Moderat
Martins 2009	Ja	Uklar	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Montgomery 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Ross 2007	Ja	Nei	Nei	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Schachter 2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Taylor 2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Taylor 2004	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklar	Moderat
Thachil 2007	Ja	Ja	Uklar	Ja	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Ja	Moderat
Turnbull 2008	Ja	Nei	Uklar	Nei	Ja	Ja	Nei	Uklar	Ja	Moderat
Williams 2005	Ja	Nei	Uklar	Nei	Uklar	Uklar	Ja	Uklar	Ja	Moderat

5 Beskrivelse av inkluderte oversikter

Tabell 3: Beskrivelse av inkluderte oversikter (i alfabetisk rekkefølge, N=11)

Appleton 2010	Beskrivelse
Population	personer med 'depressed mood'
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	alle
Outcome	depressive symptomer
Inkludert	18 RCTer (5 bipolar, 13 depresjon) om flerumettede fettsyrer. Bipolar: Stoll 1999; Hirashima 2004; Frangou 2006; Keck 2006; Frangou 2007. Depresjon: Nemets 2002; Peet 2002; Llorente 2003; Marangell 2003; Su 2003; Silvers 2005; Nemets 2006; Grenyer 2007; Freeman 2008; Jazayeri 2008; Rees 2008; Rogers 2008; Su 2008.

Kraguljac 2009	Beskrivelse
Population	personer med 'mood' symptomer (bipolar lidelse eller depresjon)
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	alle
Outcome	'mood' symptomer
Inkludert	21 RCTer (8 bipolar, 19 depresjon) om flerumettede fettsyrer. Bipolar: Stoll 1999; Hirashima 2004; Chiu 2005; Frangou 2006; Gracious 2006; Keck 2006; Frangou 2007; Wozniak 2007. Depresjon: Stoll 1999; Nemets 2002; Peet 2002; Llorente 2003; Marangell 2003; Su 2003; Hirashima 2004; Silvers 2005; Frangou 2006; Freeman 2006; Gracious 2006; Keck 2006; Nemets 2006; Frangou 2007; Grenyer 2007; Wozniak 2007; Freeman 2008; Rees 2008; Su 2008.

Martins 2009	Beskrivelse
Population	pasienter med eller uten en mental lidelse
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	placebo
Outcome	depressive symptomer
Inkludert	22 RCTer (5 bipolar, 15 depresjon) om flerumettede fettsyrer. Bipolar: Stoll 1999; Hirashima 2004; Frangou 2006; Keck 2006; Frangou 2007. Depresjon: Nemets 2002; Peet 2002; Llorente 2003; Marangell 2003; Su 2003; Silvers 2005; Nemets 2006; Grenyer 2007; Freeman 2008; Jazayeri 2008; Rees 2008; Rogers 2008; Su 2008; Doornbos 2009; Lucas 2009.

Montgomery 2008	Beskrivelse
Population	personer med bipolar lidelse
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	standard/typisk psykiatrisk behandling eller medisiner

Outcome	mani, depresjon, psykiske symptomer, bivirkninger
Inkludert	5 RCTer om flerumettede fettsyrer for bipolar lidelse. Stoll 1999; Chiu 2005; Frangou 2006; Keck 2006; Marangell 2006.

Ross 2007	Beskrivelse
Population	personer med en mental lidelse
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	placebo
Outcome	psykiske symptomer
Inkludert	13 RCTer (3 ADHD, 3 bipolar, 7 depresjon) om flerumettede fettsyrer. ADHD: Voigt 2001; Stevens 2003; Hirayama 2004. Bipolar: Stoll 1999; Frangou 2006; Keck 2006. Depresjon: Nemets 2002; Peet 2002; Llorente 2003; Marangell 2003; Su 2003; Silvers 2005; Nemets 2006.

Schachter 2005	Beskrivelse
Population	personer med en mental lidelse
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	alle
Outcome	psykiske symptomer
Inkludert	10 RCTer (5 ADHD, 1 bipolar, 4 depresjon) om flerumettede fettsyrer. ADHD: Brue 2001; Voigt 2001; Richardson 2002; Stevens 2003; Hirayama 2004. Bipolar: Stoll 1999. Depresjon: Nemets 2002; Peet 2002; Marangell 2003; Su 2003.

Taylor 2009	Beskrivelse
Population	personer med en depressiv mental lidelse
Intervention	inositol
Comparison	placebo, antidepressiva
Outcome	depressive symptomer, bivirkninger
Inkludert	4 RCTer om inositol for depresjon. Depresjon: Levine 1995; Levine 1999; Nemets 1999; Chengappa 2000.

Taylor 2004	Beskrivelse
Population	personer med depressiv mental lidelse
Intervention	folat
Comparison	placebo, antidepressiva
Outcome	depressive symptomer, bivirkninger
Inkludert	3 RCTer om folat for depresjon. Godfrey 1990; Passeri 1993; Coppen 2000.

Thachil 2007	Beskrivelse
Population	personer over 18 år med en depressiv mental lidelse
Intervention	komplementær og alternativ behandling
Comparison	alle
Outcome	psykiske symptomer
Inkludert	2 RCTer om flerumettede fettsyrer (Marangell 2003) inkludert tyrosin (Gelenberg 1990) for depresjon.

Turnbull 2008	Beskrivelse
Population	personer med bipolar lidelse
Intervention	omega-3 flerumettede fettsyrer
Comparison	alle
Outcome	symptomer for bipolar lidelse, bivirkninger
Inkludert	5 RCTer om flerumettede fettsyrer for bipolar lidelse. Stoll 1999; Hirashima 2004; Frangou 2006; Keck 2006; Marangell 2006.

Williams 2005	Beskrivelse
Population	personer med eller uten en mental lidelse
Intervention	vitamin B-6
Comparison	alle
Outcome	depressive symptomer
Inkludert	5 RCTer om vitamin B-6 for depresjon. Adams 1973; Reynolds 1988; Doll 1989; Bell 1992; DeSouza 2000.

Merk: I Outcome gjengir vi de utfallsmål som var relevante for vår problemstilling. I Inkludert gjengir vi RCTer som omhandlet relevant studiepopulasjon (personer med ADHD, angstlidelse, bipolar lidelse, depresjon) og intervensjon.

6 GRADE

Tabell 4: GRADE, omega-3 for people with bipolar disorder

Omega-3 for people with bipolar disorder						
Population: People with bipolar disorder Comparison: Psychotropic drugs Setting: Not stated						
Intervention: Omega-3						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Psy-	Omega-3				
	chotropics					
Manic episodes Young Mania Rating Scale. Scale from: 0 to 58. Follow-up: 4-16 weeks	Not stated	The mean Manic episodes in the intervention groups was 0.22 standard deviations higher (0.21 lower to 0.65 higher)		For n see ³ (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ ^{1,2,3} very low	

Adverse events		
Follow-up:		0 studies
¹ According to the systematic review, description of methods to limit bias was inadequate ² Different omega-3 preparations and doses but heterogeneity is low ³ Small sample (less than 400) - it appears that n equals approximately 250, but this is not stated		
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio		
GRADE Working Group grades of evidence		
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.		
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.		
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.		
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.		

Tabell 5: GRADE, omega-3 for people with depression

Omega-3 for people with depression					
Populasjon: People with depression		Comparison: Not stated		Setting: Not stated	
Intervention: Omega-3					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk				
	Control				
	Omega-3				
Depression Hamilton Depression Rating Scale. I Scale from: 0 to 15. Follow-up: 4-16 weeks	4 Not stated	The mean depression in the intervention groups was 0.47 standard deviations lower (0.92 to 0.02 lower)	524 (12 studies)	⊕⊕⊖⊖ ^{1,2,3} low	
Adverse events					
Follow-up:					0 studies
¹ According to the systematic review, description of methods to limit bias was inadequate ² Serious heterogeneity (I-square=83%) that cannot be explained ³ Different omega-3 preparations and doses, but we do not downgrade because subgroup analyses showed that they had no effect on the effect estimate ⁴ The systematic review did not state what the control group received					
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio					
GRADE Working Group grades of evidence					
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.					
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.					
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.					
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.					

Tabell 6: GRADE, inositol for people with depression

Inositol for people with depression						
Populasjon: People with depression		Comparison: Placebo		Setting: Israel		
Intervention: Inositol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect	No of Participants	Quality of the evidence	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				

	Placebo	Inositol	(95% CI)	(studies)	dence (GRADE)
Depression					
Hamilton Depression Rating Scale (24 item). Scale from:	The mean depression in the control groups was 28.9	The mean depression in the intervention groups was 0.71 standard deviations lower (1.48 lower to 0.06 higher)		28 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}
Follow-up: 4 weeks					
Adverse events					
Follow-up:				0 studies	

¹ According to the systematic review there was some risk of bias

² Only 1 small study (39 participants) (only 28 participants in the analysis)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Tabell 7: GRADE, inositol + SSRI for people with depression

Inositol+SSRI for people with depression						
Population: People with depression		Comparison: Placebo+SSRI		Setting: Israel and USA		
Intervention: Inositol+SSRI						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo+ SSRI					
Depression	Not stated	The mean depression in the intervention groups was 0.12 standard deviations higher (0.31 lower to 0.55 higher)		85 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
Depression Rating Scale. Follow-up: 4-6 weeks						
Adverse events	People with depression		RR 0.89	142 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{3,4}	
Follow-up: 4-6 weeks	235 per 1000	209 per 1000 (113 to 385)	(0.48 to 1.64)			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ According to the systematic review there was some risk of bias

² Small number of participants (less than 400)

³ According to the systematic review there was some risk of bias

⁴ Total number of events is less than 300

Tabell 8: GRADE, folate for people med depression

Folate for people with depression					
Population: People with depression		Comparison: Psychotropics (trazodone)		Setting: Italy	
Intervention: Folate					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative No of Participants (95% CI)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Psychotropics	Folate			
Depression Hamilton Depression Rating Scale (21 items). Scale from: 0 to 64. Follow-up: 8 weeks	Not stated	The mean depression in the intervention groups was 1.00 lower (3.21 lower to 1.21 higher)	96 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
Depression Hamilton Depression Rating Scale (21 items). Follow-up: 8 weeks	People with depression		RR 0.97 96 (0.81 to 1.12) (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{3,4}	
Adverse events Follow-up: 8 weeks	People with depression		RR 0.35 96 (0.01 to 8.32) (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ⁵	

¹ According to the systematic review there was some risk of bias

² Only 1 small study (96 participants)

³ According to the systematic review there was some risk of bias

⁴ Only 1 small study (96 participants)

⁵ Only 1 small study (96 participants)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Tabell 9: GRADE, folate+psychotropics for people with depression

Folate+psychotropics for people with depression					
Population: People with depression		Comparison: Placebo+psychotropics		Setting: Great Britain	
Intervention: Folate+psychotropics					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative No of Participants (95% CI)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo+ psychotropics	Folate+psychotropics			
Depression Hamilton Depression Rating Scale (17 item). Scale from: 0 to 54. Follow-up: 10-24 weeks	Not stated	The mean depression in the intervention groups was 2.65 lower (4.93 to 0.38 lower)	124 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
Adverse events Follow-up: 10 weeks	People with depression		RR 0.76 127 (0.55 to 1.05) (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{3,4}	

¹ According to the systematic review there was some risk of bias

² Few participants (less than 400)

³ According to the systematic review there was some risk of bias

⁴ Only 1 small study (127 participants)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.
