

Diss. ETH No. 28642

The role of nutrients in paediatric and perinatal depression: investigating n-3 polyunsaturated fatty acids, iodine and iron

A dissertation submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Ester Osuna

Msc in Health Science and Technology ETH Zurich

born 8th September 1993

citizen of Winterthur, ZH, Switzerland and Spain

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. med. Michael B. Zimmermann, Examiner

Dr. Jeannine Baumgartner, Co-Examiner

Dr. Isabelle Herter-Aeberli, Co-Examiner

Dr. Jane Pei-Chen Chang, Co-Examiner

2022

Abstract

Background Depression is a leading cause of disability worldwide, and its multifactorial aetiology has been linked to nutrient deficiencies. n-3 Polyunsaturated fatty acids (PUFA), iodine, and iron might be involved in different theories behind the pathophysiology of depression by (1) alterations in neurochemical processes, (2) their role in aberrant brain tissue volume, connectivity, and neurogenesis, (3) their involvement in the Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and (4) through their actions on the immune system. This link between nutrition and depression is intriguing in adolescents and during pregnancy since individuals are at life stages of increased nutrient requirements and at risk for developing depressive disorders.

PhD objective This PhD thesis aimed to investigate associations of n-3 PUFA, iodine, and iron status with Paediatric major depressive disorder (pMDD) and perinatal depression.

Methods Two research studies formed part of this PhD project. The first study, the Nutrition during pregnancy and early development (NuPED) study, followed 242 South African women throughout pregnancy up to 12 months postpartum. Red blood cell (RBC) Fatty acids (FA) status was assessed at <18 weeks gestation, and the women's depression was assessed at different time points during pregnancy and postpartum. The second study comprised a matched case-control study in 95 Swiss adolescents with and 95 without pMDD. The Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) was used to assess depression. RBC's total FA composition was analysed, and n-3 PUFA intake was assessed using a focused Food frequency questionnaire (FFQ). Iodine status was assessed by Urinary iodine concentration (UIC), and thyroid status was assessed by Thyroid stimulating hormone (TSH) and Thyroxine (T4). Serum ferritin (SF) and Soluble transferrin receptor (sTfR) served as measures of iron status. Also, the history of Iron deficiency (ID) diagnosis and treatment was assessed with a self-reported questionnaire. Finally, inflammation was assessed by measuring C-reactive protein (CRP) and α -1-acid-glycoprotein (AGP), and intestinal permeability by measuring Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP).

Results Among South African women, higher RBC Docosahexaenoic acid (DHA) and an Omega-3 index (n-3 index) early in pregnancy were associated with lower odds for depression at 12 months postpartum. Furthermore, higher n-6/n-3 PUFA and Arachidonic acid (AA)/Eicosapentaenoic acid (EPA) ratios at <18 weeks gestation were associated with higher odds for depression at 12 months postpartum. In Swiss adolescents with and without pMDD, higher RBC EPA and DHA were associated with

lower odds for depression. Also, an n-3 index $>6\%$ was associated with lower odds for depression. In the case-control study, the median UIC did not differ between cases and controls and indicated adequate iodine nutrition. The prevalence of hypothyroxinaemia (low T4 and normal TSH concentrations) was higher among cases compared to controls (15% vs 4%). Furthermore, no difference in SF levels among cases and controls could be observed. However, the proportion of adolescents taking iron supplementation at study inclusion was higher among cases (16%) compared to controls (4%).

Conclusions Overall, results from both studies suggest lower odds for depression (pMDD and perinatal depression) with higher n-3 PUFA status. Also, the results suggest the observed increased prevalence of hypothyroxinaemia among adolescents with pMDD to be unrelated to iodine status. Whether the lack of SF differences among cases and controls and associations with pMDD were masked by iron treatment remains unclear. Finally, this thesis' findings provide a rationale to further investigate n-3 PUFA and iron in the context of depression within the fields of the immune system and inflammation having a possible impact on neurochemical processes and brain plasticity, structure, and neurogenesis. Also, this thesis provides a rationale to further investigate the link between the Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) and HPA axis possibly involved in depression through neuroendocrine processes.

Zusammenfassung

Hintergrund Depressionen sind weltweit eine der Hauptursachen für Arbeitsunfähigkeit, und deren multifaktorielle Ätiologie wurde mit Nährstoffmängeln in Verbindung gebracht. Es gibt verschiedene Theorien, welche die Ätiologie von Depressionen zu Erklären versuchen. n-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), Jod und Eisen können durch ihre Wirkungsweisen in (1) Veränderungen in neurochemischen Prozessen, (2) ihrer Rolle bei abweichendem Gehirngewebevolumen, Konnektivität und Neurogenese, (3) ihrer Beteiligung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) und (4) durch ihre Wirkungen auf das Immunsystem auf die Pathophysiologie von Depressionen wirken. Dieser Zusammenhang zwischen Ernährung und Depression ist besonders für Jugendliche und während der Schwangerschaft interessant, da sich diese Personen in Lebensstadien mit erhöhtem Nährstoffbedarf und einem erhöhten Risiko für das Entwickeln von depressiven Störungen befinden.

Zielsetzung Das Ziel dieser Dissertation war es, Assoziationen von n-3 PUFA, Jod, und Eisenstatus bei pädiatrischer Majorer Depression (pMDD) und perinatal Depression zu untersuchen.

Methoden Dieses PhD Projekt umfasste zwei Forschungsstudien. Die erste Studie, die Ernährung während der Schwangerschaft und frühe Entwicklung (NuPED) Studie, begleitete 242 südafrikanische Frauen während der Schwangerschaft bis zu 12 Monate nach der Geburt. Bei diesen Frauen wurden Fettsäuren (FA) aus roten Blutkörperchen (RBC) bis zur 18. Schwangerschaftswoche untersucht und es wurden Depressionen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft und nach der Geburt erfasst. Die zweite Studie umfasste eine gematchte Fall-Kontroll-Studie mit je 95 Schweizer Jugendlichen mit und ohne pMDD. Der Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) wurde verwendet, um Depressionen bei den Jugendlichen zu erfassen. Die RBC FA-Zusammensetzung wurde analysiert und die Einnahme von n-3 PUFA wurde anhand eines fokussierten Fragebogens (FFQ) erfasst. Der Jodstatus wurde anhand der Jodkonzentration im Urin (UIC) und des Schilddrüsenstatus beurteilt. Der Schilddrüsenstatus wurde durch Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (TSH) und Thyroxin (T4) bestimmt. Serum Ferritin (SF) und löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) dienten als Mass für den Eisenstatus. Ausserdem wurde die Vorgeschichte zur Diagnose und Behandlung von Eisenmangel (ID) durch ein Selbstauskunftsfragebogen erfasst. Schließlich wurden die Entzündungsparameter C-reactive Protein (CRP) und alpha-1-Säure-Glykoprotein (AGP), sowie die intestinale Permeabilität durch Messung des intestinalen Fettsäurebindungsproteins (I-FABP) erfasst.

Ergebnisse Unter südafrikanischen Frauen wurden höhere RBC Docosahexaensäure (DHA) und ein Omega-3-Index (n-3-Index) in der Frühschwangerschaft mit niedrigeren Wahrscheinlichkeiten für Depressionen 12 Monate nach der Geburt assoziiert. Zudem wurden höhere n-6/n-3 PUFA und Arachidonsäure (AA)/Eicosapentaensäure (EPA) Verhältnisse in der Frühschwangerschaft mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Depressionen 12 Monate nach der Geburt verbunden. Bei Schweizer Jugendlichen mit und ohne pMDD waren höhere RBC EPA und DHA mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Depressionen assoziiert. Auch ein n-3-Index $>6\%$ war mit geringerer Wahrscheinlichkeit für Depressionen verbunden. In der Fall-Kontroll-Studie unterschied sich der Median UIC nicht zwischen Fällen und Kontrollen und zeigte eine angemessene Jodernährung an. Die Prävalenz von Hypothyroxinämie (niedrige T4- und normale TSH-Konzentrationen) war höher unter den Fällen im Vergleich zu den Kontrollen (15% vs. 4%). Ausserdem wurde kein Unterschied in SF-Konzentrationen zwischen Fällen und Kontrollen beobachtet. Allerdings war der Anteil der Jugendlichen, welche bei Studieneinschluss Eisensupplemente einnahmen, höher unter den Fällen (16%) im Vergleich zu den Kontrollen (4%).

Schlussfolgerungen Insgesamt deuten die Ergebnisse beider Studien auf eine niedrigere Wahrscheinlichkeiten für Depressionen mit höherem n-3-PUFA-Status hin (pMDD und perinatale Depression). Zudem deutet die beobachtete erhöhte Prävalenz von Hypothyroxinämie bei Jugendlichen auf einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und pMDD hin. Dieser scheint allerdings nicht mit dem Jodstatus in Zusammenhang zu stehen. Es bleibt unklar, ob das Fehlen von SF Unterschiede bei den Fällen und Kontrollen aufgrund nicht vorhandener Assoziationen zwischen tieferem Eisenstatus und pMDD bedingt ist oder durch Eisenbehandlung maskiert wurde. Zusammenfassend geben die Ergebnisse dieser Arbeit eine Grundlage für weitere Untersuchungen von n-3 PUFA und Eisen im Zusammenhang mit Depressionen im Bereich des Immunsystems und Entzündung mit einem möglichen Einfluss auf neurochemische Prozesse und Plastizität, Struktur und Neurogenese im Gehirn. Zudem gibt diese Dissertation eine Grundlage, um die Verbindung zwischen Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüse (HPT) Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) Achse zu untersuchen, welche möglicherweise durch neuroendokrine Prozesse an der Pathophysiologie von Depressionen beteiligt sind.

Resumen

Trasfondo La depresión es una de las principales causas de incapacidad laboral en el mundo y su etiología multifactorial, se pudo relacionar con determinadas deficiencias nutricionales. Existen varias teorías que quieren explicar las causas de las depresiones. Ácidos grasos n-3 poliinsaturados (PUFA), el yodo y el hierro pueden causar fisiopatologías de la depresión por su modo de acción (1) por alteraciones en los procesos neuroquímicos, (2) por su papel en las anomalías de volumen del tejido cerebral, la conectividad y la neurogénesis, (3) por su implicación en las interacciones del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), y (4) por efecto sobre el sistema inmunológico. Esta relación entre la nutrición y la depresión es sobre todo interesante en los adolescentes y embarazadas. Son personas que se encuentran en una etapa de la vida en la que la alimentación es muy importante y pueden correr el riesgo de desarrollar trastornos depresivos.

Objetivo del doctorado Esta tesis doctoral tuvo como objetivo, investigar cual podría ser la relación entre n-3 PUFA, yodo y hierro con el trastorno depresivo mayor en pediatría (pMDD) y la depresión psicológica perinatal.

Métodos Este proyecto de doctorado se apoya en dos estudios de investigación. El primer estudio, Nutrición durante el embarazo y desarrollo temprano (NuPED), siguió a 242 mujeres surafricanas durante el embarazo y en los 12 meses posteriores al parto. A estas mujeres se les midió el ácido graso (FA) de los glóbulos rojos (RBC) en las primeras 18 semanas de gestación, y se las detectó depresión en diferentes momentos del embarazo y en el periodo del posparto. El segundo estudio, se llevó a cabo en Suiza con 95 adolescentes con pMDD y 95 adolescentes sin pMDD, utilizando el formulario "Children's Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) para evaluar la depresión de los jóvenes. Se analizó la relación de FA en los RBC y se controló la toma de n-3 PUFA utilizando un cuestionario enfocado en la frecuencia de toma de alimentos (FFQ). El yodo se midió mediante la concentración de yodo en la orina (UIC) y el estado de la tiroides. Este se evaluó mediante la hormona que estimula la tiroides (TSH) y tiroxina (T4). Para medir el estado del hierro se tomaron los valores de la ferritina sérica (SF) y el receptor de transferrina soluble (sTfR). El historial de diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro (ID) se evaluó con un cuestionario. Finalmente, se evaluaron los marcadores de inflamación como son, las proteínas C-reactiva (CRP) y alfa-1-glucoproteína (AGP) y la permeabilidad intestinal midiendo la proteína transportadora de ácidos grasos intestinales (I-FABP).

Resultados Entre las mujeres surafricanas, se asociaron menores probabilidades de depresión a los 12 meses del posparto, cuando tenían un RBC ácido docosahexaenoico (DHA) y un índice omega-3 (índice n-3) más alto al principio del embarazo. Además, se asociaron mayores probabilidades de depresión a los 12 meses del posparto, cuando los valores de n-6/n-3 PUFA y ácido araquidónico (AA)/ácido eicosapentaenoico (EPA) eran más altos en las primeras 18 semanas de gestación. En los adolescentes suizos - con y sin pMDD -, con RBC EPA y DHA más altos se asociaron menores probabilidades de depresión. También un índice n-3 $>6\%$ se asoció con menores probabilidades de depresión. En el estudio de casos y controles, la media de UIC no difirió entre casos y controles e indicó una nutrición adecuada con yodo. La prevalencia de hipotiroxinemia (concentraciones bajas de T4 y normales de TSH) fue mayor entre los casos que entre los controles (15 % vs 4 %). Además, no se pudo observar ninguna diferencia en los niveles de SF entre casos y controles. Sin embargo, la proporción de adolescentes que tomaban suplementos de hierro en el momento de ser incluidos en el estudio, fue en comparación mayor entre los casos (16 %) que entre los controles (4 %).

Conclusiones En general, los resultados de ambos estudios sugieren que con un mayor estado de n-3 PUFA las probabilidades de depresión disminuyen (pMDD y depresión perinatal). Además, los resultados sugieren, que el aumento de la prevalencia de hipotiroxinemia observado en los adolescentes tiene una correlación entre la tiroides y el pMDD pero que no depende del estado del yodo. Aún no está claro, si la falta de diferencias de SF, entre casos y controles se debe a la falta de asociaciones del estado del hierro y el pMDD o si los resultados fueron enmascaradas por el tratamiento con hierro. En resumen, los resultados de esta tesis son importantes para ver que se podría seguir investigando más a fondo los n-3 PUFA y el hierro en el contexto de la depresión y sistema inmunológico y la inflamación con su posible impacto en los procesos neuroquímicos y plasticidad, estructura y neurogénesis del cerebro. Además, esta tesis proporciona una base para investigar más a fondo el vínculo entre los ejes hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) y HPA que posiblemente estén implicados en la depresión a través de procesos neuroendocrinos.