

Trygve Joachim R. Rønneberg
Nina Groven
Solveig Klæbo Reitan

Fibromyalgi-stigma

En studie om fibromyalgi og B-vitaminer

Hovedoppgave i Hovedoppgave
Veileder: Solveig Klæbo Reitan
Medveileder: Nina Groven
November 2021

Trygve Joachim R. Rønneberg
Nina Groven
Solveig Klæbo Reitan

Fibromyalgi-stigma

En studie om fibromyalgi og B-vitaminer

Hovedoppgave i Hovedoppgave
Veileder: Solveig Klæbo Reitan
Medveileder: Nina Groven
November 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for psykisk helse



Kunnskap for en bedre verden

Innholdsfortegnelse

0. Abstract/sammendrag.....	3
2. Introduksjon.....	6
3. Formål, bakgrunn og hensikt.....	8
4. Materiale og metode.....	10
5. Resultat.....	12
6. Diskusjon.....	17
7. Konklusjon.....	21
8. Kilder.....	22

0. Abstract/sammendrag

1. Abstract

Introduction

Fibromyalgia is a condition which is characterized by both psychiatric and somatic symptoms. The division between these two perspectives, psychiatry and somatic, has been dominating the approach to medical issues in the western world for the last centuries. Furthermore, studies on these two perspectives have respected the division. The philosopher Michael Foucault defined a term, *episteme*, which described established beliefs that are unconscious and fundamental in a paradigm. These *episteme* changes in various paradigms, they are not revealed before the scientific tradition has been changed(1). The dualistic view of the body and soul has dominated our approach to medical issues since Descartes, both conscious and unconscious.

New studies indicate that this separation is not as binary as previously assumed. Are we witnessing the start of a paradigm shift, and has the dualist approach been one of our scientific tradition's epistemes? Studies suggest that a more holistic view on the topic is on the rise. We now have good data on topics that link both the somatic and psychiatric disorders.

The frequency of several severe diseases, such as cancer and different cardiac pathologies, has a proportional correlation to the amount of stress in childhood (adverse childhood experiences). And in extreme cases the stress response may cause a decrease in a child's length growth. The opposite case, that somatic pathology may interfere with what was defined as psychiatric disorders, is also well documented. Malnutrition or malabsorption can in itself activate a psychosis or damage peripheral nerves to cause painful sensations. The field of immunopsychiatry is a relatively new field that tries to investigate connections in what is considered a more holistic view, with the immune system and its processes as its approach. An activated immune system causes changes in the quantity of different substances. Some of these substances are various B vitamins and their metabolites. It is well documented that several B vitamins and metabolites have an utterly crucial role to play in the maintaining of a normal metabolism, and more specifically a functioning nervous system (both central and peripheral). A deviation from a normal quantity of these substances can cause different symptoms, including symptoms that are in fibromyalgia. This study is going to compare different B vitamins and some of their key metabolites between a fibromyalgia group, and a

control group. The main goal of the study is to provide a direction for further research on the vaguely defined condition fibromyalgia, as part of the fundamental research.

Method

A group of 58 female fibromyalgia (FM) patients were recruited from the pain center at St. Olav's hospital in Trondheim. They were compared with a control group of 53 age and gender matched healthy participants. The study compared several parameters, among them were vitamin B and some of their key metabolites in peripheral venous blood, 16 substances in total. Rather than an independent T-test, a non independent Mann-Whitney U test was performed to analyze the data due to lack of normal distributions of the parameters.

Results

Five of the substances were statistically significant, and one was so close to significant that it was defined as a potentially significant. The variables definitively statistically significant were Folate ($P=0,001$), Nicotinamide ($P=0,005$), Pyridoxal 5 phosphate ($P=0,0042$) and Thiamin monophosphate ($P=0,047$). Pyridoxal ($P=0,053$) was the parameter close to significance, and included as potentially significant.

Conclusion

Our data show a difference in some of the B-vitamins and metabolites between a group with fibromyalgia patients and an age and gender matched control group. The quantity of the substances was lower in the fibromyalgia group for all of the substances with significant difference. The remaining substances that were not significantly deviant were Cystathionine, Flavin mononucleotide, Cobalamin, N1-methylnicotinamide, Neopterin, Nicotinic acid, 4-pyridoxic acid, Pyridoxine, Riboflavin, Thiamin and Trigonelline. More studies are needed to get a better understanding of the disorder fibromyalgia. The magnitude of the results of this study is yet unclear, but it may be directional.

1. Sammendrag

Introduksjon

Fibromyalgi er en lidelse som kjennetegnes av både somatiske og psykiatriske symptom. Adskillelsen mellom psyke og soma har vært en vedtatt sannhet i den tradisjonelle tilnærmingen til medisinske problemstillinger i den vestlige verden. Det har vært tatt for gitt at forskning på medisinske problemstillinger har respektert denne dualismen. Det dualistiske synet har spesielt siden Descartes' tid, både bevisst og ubevisst, vært formende på måten vi tilnærmer oss medisin på. Nyere forskning viser at overgangen mellom disse to paradigmene, «soma» og «psyke», er mer flytende enn tidligere antatt. Fagfeltet immunopsykiatri er et relativt nytt fagfelt som forsøker å se sammenhenger i det man anser som en stadig mer flytende overgang mellom psyke og soma, med immunforsvaret og dets prosesser som innfallsvinkel. Ved inflammasjonsprosesser vil mengden av ulike stoff kunne endres fra det normale. Dette skjer blant annet med ulike B-vitaminer og deres metabolitter. B-vitaminene har vist seg å være sentrale i flere prosesser, blant annet i sentralnervesystemet, og avvik kan gi et symptom-bilde lignende det vi ser hos fibromyalgi-pasienter. I denne studien har vi derfor valgt å sammenligne ulike B-vitaminer mellom en pasientgruppe med fibromyalgi og en kontrollgruppe, som en del av grunnforskningen på fibromyalgi. Studien har som hovedmål å være retningsangivende for videre forskning.

Metode

En gruppe på 58 fibromyalgipasienter ble rekruttert fra senter for sammensatte lidelser på St. Olavs hospital. De ble sammenlignet med en kontrollgruppe på 53 friske deltakere. I studien sammenlignet man blant annet ulike stoff i perifert venøst blod. Ulike immunologiske markører er allerede undersøkt. I denne delstudien på B-vitaminer og tilhørende metabolitter. På grunn av manglende normalfordeling ble det utført en Mann-Whitney U test for å sammenligne gruppene, fremfor en uavhengig T-test. Vi sammenlignet 16 variabler.

Resultat

Vi fant statistisk signifikante forskjeller på 6 av de 16 variablene vi testet for. Da en av verdiene var svært nære en statistisk signifikant verdi valgte vi å inkludere dette som et

potensielt funn. Variablene med definitiv statistisk signifikans var Folat (P=0,001), Nicotinamide (P=0,005), Pyridoxal 5 fosfat (P=0,0042) og Tiamin monofosfat (P=0,047). Pyridoxal (P=0,053) var stoffet som vi valgte å definere som potensielt statistisk signifikant. Stoffene som ikke viste seg å være statistisk signifikante er også viktige funn, og består av stoffene Cystathionine (P=0,138), Flavin mononukleotid (P=0,125), Kobalamin (P=0,855), N1-metylnicotinamide (P=0,207), Neopterin (P=0,846), Nicotinic acid (P=1,00), 4-pyridoxic acid (P=0,134), Pyridoxine (P=1,00), Riboflavin (P=0,486), Tiamin (P=0,852), Trigonelline (P=0,095).

Konklusjon

Våre data viser en forskjell i enkelte B-vitaminer, og B-vitaminmetabolitter mellom en fibromyalgi-gruppe og en kontrollgruppe. Verdiene for stoffene var lavere for fibromyalgigruppen sammenlignet med kontrollene for folat, nicotinamide, pyridoxal, pyridoxal 5 fosfat og tiamin monofosfat. De eneste stoffene som var forhøyede i fibromyalgi-gruppen var Cotinine og Trans-3-hydroxycotinine. Resterende variabler (Cystathionine, Flavin mononukleotid, Kobalamin, N1-metylnicotinamide, Neopterin, Nicotinic acid, 4-pyridoxic acid, Pyridoxine, Riboflavin, Tiamin, Trigonelline) viste ingen forskjell mellom gruppene. For å finne forklaringsmodeller på resultatenes relevans for fibromyalgi trengs det mer forskning. Disse funnene vil potensielt kunne være retningsangivende for dette.

2. Introduksjon

Fibromyalgi karakteriseres av kroniske smerter i muskel- og skjelettapparatet (hyppig i nedre rygg og nakke), fatigue, depresjon samt andre somatiske og mentale symptom. Det er en lidelse med ukjent årsak, og som tidligere ble ansett som en psykogen tilstand.

Tilstanden er hyppig forekommende. Så mye som 2-4 % av befolkningen affiseres.

Prevalensen varierer mye med ulike diagnostiske kriterier. Med uklare kriterier kan man få en pasientpopulasjon som har svært ulikt symptombilde og symptomtrykk av lidelsen(2). Dette kan skape forvirring og frustrasjon for både pasienter og helsepersonell. Med uklare rammer vil også graden av feildiagnostiserte være høyere enn ved tydelige kriterier. Dette vil altså kunne forsinke en eventuell alternativ diagnose.

Pasienter med muskel- og skjelettplager har vist en høy forekomst av sykefravær på jobb(3) .

Dette vil i seg selv utgjøre en betydelig samfunnsøkonomisk belastning. I tillegg oppsøker

pasienter med muskel- og skjelettsmerter helsevesenet like hyppig som pasienter med diabetes mellitus og hypertensjon(3). Denne belastningen på helsevesenet bidrar ytterligere til den samfunnsøkonomiske påkjenningen. Det anslås at 66-90% av fibromyalgipasientene er kvinner(4). Over flere år har kvinner hatt om lag 50-60% høyere sykefravær enn menn(3). Graviditet står for en betydelig del av sykefraværet, men utgjør ikke denne forskjellen alene. Fibromyalgi kan altså være en betydelig faktor i sykefraværet i samfunnet generelt, og for kvinner spesielt. Både den personlige lidelsen og samfunnsøkonomiske kostnaden som følger bør motivere politikere og fagmiljø til videre forskning på sykdommen.

Det dualistiske synet på «kropp og sjel» har vært en dominerende tilnærming i både medisin og det vestlige samfunnet i lang tid. Denne måten å se verden på har gjort at man har utforsket psykiatriske lidelser hovedsakelig innenfor rammene av det psykiske/psykologiske fagfelt, fremfor å utforske mennesket som en helhetlig organisme. Den greske filosofen Aristoteles hadde en mer helhetlig tilnærming til mennesket. Han anså at psyken ikke kunne separeres fra kroppen, og motsatt. Dette ble sterkt motsagt av den franske filosofen Descartes, som mente at sjelen var lokalisert til epifysen, og at sjelen styrte kroppen derifra. Forklaringsmodellen til Descartes har stått sterkt i forståelsen av mennesket i vestlig kultur, og også den medisinske tradisjon har abonnert på denne(5). Fremskritt i medisinen baserer seg på tidligere forskning. Samspillet mellom soma og psyke har mindre forskning å lene seg på i forhold til mange andre grener av medisinen. Det er riktignok noe grunnforskning som har avdekket at det er sammenhenger mellom disse tidligere adskilte domenene. Filosofen Michael Foucault definerte begrepet *episteme*, som beskriver etablerte sannheter som ubevisst ligger til grunn for paradigmer. Epistemet og paradigmet har med det begynt å slå sprekker, og en ny, mer helhetlig tilnærming til pasientene ser ut til å være nært forestående. Man kan for eksempel se en direkte korrelasjon mellom et barns stressnivå og periodevise lengdevekst, samt en overhyppighet av alvorlig sykdom som kreft og hjerte-karsykdom ved psykisk stress (6). Vi ser nå at både psyke og soma kan spille inn på hverandre. Eksempelvis kan pasienter med mangelsykdommer, som følge av livsstil eller sykdom, få påvirket nervesystemet. Dette kan gi seg utslag i smerteopplevelse, endret personlighet og virkelighetsoppfatning. Dette er vel dokumentert ved blant annet tiamin-mangel, som man kan se i forbindelse med alkoholisme (7). Det er også gode data på at psykiske påkjenninger kan gi seg utslag i det man gjerne definerer som rent kroppslige. En sentral mekanisme her er den nevroendokrine aksene mellom hypothalamus, hypofyse og binyrene (HPA-aksen). Aktivering av denne aksene over tid har en direkte korrelasjon til andre somatiske sykdommer, som blant annet klart overhyppighet av

ulike kreftformer og hjerte-karsykdommer som er proporsjonal med grad av stressorer i oppveksten(8).

3. Formål, bakgrunn og hensikt

Formålet med denne oppgaven er å forsøke å se om det er noen parametere som kan hjelpe oss å forstå lidelsen bedre. Fibromyalgi har ingen tydelig definert årsak, og det antas å være flere faktorer som kan gi dette sykdomsbildet. Hovedsymptomet er kroniske smerter, spesielt langs ryggsoylen og i store ledd bilateralt. Ledsagende symptom er blant annet fatigue, angst og depresjon(2). Fibromyalgi er en utelukkelsesdiagnose, men i Norge har vi likevel noen kriterier som må innfris. De norske retningslinjene forsøker å definere kvalitet, kvantitet og varighet i smertebildet, samt ledsagende symptom med ulike skåringskjema. Resultatet av skjemaene summeres opp, og beslutningsgrensen er satt til 12 av 31 mulige poeng for å få diagnosen.

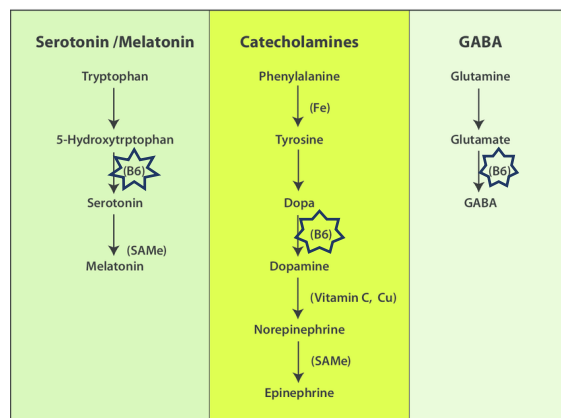
Tilstanden ble tidligere omtalt som fibrositt. Dette begrepet ble erstattet av fibromyalgi da forskning tydet på at lokal inflammasjon ikke var årsaken. Hvordan kan da inflammasjon ha noe å si for fibromyalgi, dersom det ikke er lokal inflammasjon som gir symptomene?

Med økt forskningsgrunnlag går man stadig mer vekk fra tanken om at sykdommen kan forklare som psykogen alene. Blant annet har MR av pasienter med fibromyalgi avdekket endret aktivitet i områder av hjernen som prosesserer smertesignal, endrede nivå av neuropeptider og neurotransmittorer. Dette kan videre forklare flere av symptomene som definerer fibromyalgi slik som smerteopplevelse, fatigue, depresjon, kognitive utfordringer med mer. Vi ser også enkelte risikofaktorer; tidligere smertelidelse, kvinnelig kjønn, overvekt, Inflammatorisk tarmsykdom (IBS), autoimmune lidelser, psykiske lidelser som angst og depresjon er noen av disse (2).

Forskning viser at endrede verdier av flere av stoffene vi skal se på kan påvirke ulike organsystem, blant annet nervesystemet og immunapparatet. Årsaker til endringer i vitaminene kan være mange. Forskning peker på redusert inntak, redusert opptak og økt forbruk (som vi kan se ved et aktivt immunforsvar) (4). Nye studier har konkludert med at denne pasientgruppen har økte inflammasjonsmarkører, blant annet hsCRP, TNF-alfa og IL-10. Dette kan indikere en økt immunologisk aktivitet sett i forhold til en kontrollgruppe (12

og 13). Det kan altså foreligge sykdomsprosesser som blant annet kan drive endringer i vitaminverdiene. Dette kan aktivere immunforsvaret og behøver dermed ikke være lokalisert til de anatomiske strukturene som er smertefulle. Avvik i stoffene som denne studien tar for seg kan potensielt resultere i et symptombylde som det vi ser hos pasienter med fibromyalgi. Endrede verdier av ulike B-vitaminer kan dermed vise seg å være karakteristiske for lidelsen.

Eksempelvis har pyridoxine 5 fosfat, en vitamin B6 metabolitt, vist seg å være en svært viktig kofaktor i produksjonen av ulike neurotransmittere (8). Pyridoxal 5 fosfat har vist seg å være gjenstand for katabolisme hos pasienter med autoimmune sykdommer. Dopamin (og dermed også noradrenalin), GABA og serotonin er noen av stoffene som er avhengige av vitamin B6 for å bli metabolisert. Disse transmitterne er igjen helt avgjørende for flere sentrale prosesser som eksempelvis smerteregulering og opprettholdelse av god psykisk helse ([1] og 6). Dette reiser blant annet spørsmålet om fibromyalgipasienter ha sykdomsprosesser som påvirker nivået av ulike B-vitaminer og tilhørende metabolitter, som igjen gir seg uttrykk i symptombylde?



(9)

Denne oppgaven skal ikke ta for seg vitamin B6-metabolitter alene, men se på en rekke ulike stoff, hovedsakelig B-vitaminer og B-vitaminmetabolitter. Studien er ledd i grunnforskning av sykdommen som både har psykiske og somatiske symptom. Funnene som kommer frem, både eventuelle avvik og fravær av avvik, vil kunne være retningsangivende for videre forskning.

Spørsmål/hypotese

Har pasienter med fibromyalgi endrede verdier av B-vitamin, og/eller B-vitaminmetabolitter i blodet sammenlignet med en kontrollgruppe?

4. Materiale og metode

Dataene vi tar utgangspunkt i er hentet fra en tverrsnittsstudie fra mars 2015 utført ved St. Olavs hospital og NTNU. Pasientpopulasjonen er selektert fra Senter for sammensatte lidelser ved St. Olavs Hospital. Pasienter henvises til Senter for sammensatte lidelser fra førstelinjetjenesten og fastleger i Midt-Norge for utredning og behandling av komplekse smertelidelser, deriblant fibromyalgi. Informasjon om forskningsprosjektet ble formidlet per brev som sykehuset sendte pasientene i forbindelse med utredningen på Senter for sammensatte lidelser. På Senter for sammensatte lidelser ble pasientene undersøkt av leger, psykologer og fysioterapeuter. Deretter fikk pasientene med diagnostisert fibromyalgi per telefon tilbud om å delta i forskningsprosjektet. Ingen av pasientene som ble inkludert i denne studien gikk på immunmodulerende medikamenter, hadde revmatologiske lidelser eller var gravide. Alle pasientene var kvinner mellom 22 og 60 år, og 58 pasienter med diagnostisert fibromyalgi ble inkludert i studien.

Det ble samlet inn data fra en kontrollgruppe på 53 kvinner som hadde tilknytning til St. Olavs Hospital og NTNU. Alderen deres var mellom 23 og 59 år. Disse kvinnene svarte på spørreskjema som vurderte symptomer på fibromyalgi og ble intervjuet for det samme før de ble inkludert i kontrollgruppen.

Materialet som ble samlet inn var både blodprøver fra perifert blod, intervju og spørreskjema. Denne studien skal kun sammenligne enkelte variabler fra blodprøvene. Vi vil mer konkret se på ulike B-vitaminer, og B-vitaminmetabolitter i de to gruppene. Bevital i Bergen har gjort analysene av 16 av 18 variabler fra blodprøvene. Laboratoriet ved St. Olavs hospital analyserte variablene folat og kobalamin.

Data: Datainnsamlingen strakk seg over en periode fra mars 2015 til desember 2016. Innsamlingen av data tok om lag 40 minutter per deltaker. Rekkefølgen på de tre ulike datamaterialene var tilfeldig. Deltakerne møtte opp til avtalt tid. Oppmøtet til de to gruppene var ikke begrenset til en gitt årstid. I denne oppgaven har vi å kun sett nærmere på blodprøvene, og vi har ikke vurdert intervjuet eller spørreskjemaet som også ble utført i studien.

Intervjuet hadde som formål å kartlegge hovedsymptom og ledsagende symptom ved fibromyalgi, medikamentbruk (inkludert prevensjonsmidler), menopausestatus, høyde, vekt, alder, grad av fysisk aktivitet siste 2 uker samt andre psykiske og somatiske tilstander.

Spørreskjemaet som ble utfyllt var HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Fibromyalgi 2011- og 2016-kriterier, Chalder Fatigue scale og Brief Pain interventory.

Blodprøvene ble tatt av perifert venøst blod. Blodprøvene som skulle analyseres ved St. Olavs hospital ble sendt direkte til Laboratoriemedisinsk klinikk. På laboratoriet på St. Olavs ble flere stoff testet, og av disse er kun Folat og Kobalamin relevant for denne studien. Blodprøvene som skulle analyseres senere ble umiddelbart satt på is, sentrifugert, og plasma av-pipettert og frosset ned på -80° . Frosset plasma ble sendt til B-vital i Bergen for de 16 stoffene som denne studien foretar seg.

Etikk

Studien ble godkjent av regional etisk kommisjon (REK) i 2014 (REK-nr. 2014/711).

Statistisk prosedyre:

Denne studien har tatt for seg ulike B-vitaminer og B-vitaminmetabolitter i perifert blod til en gruppe fibromyalgipasienter og en kontrollgruppe. B-vitaminene har blitt definert som de kontinuerlige, avhengige variabler, mens populasjonsgruppene "Fibromyalgi" og "Kontroll" ble definert som uavhengige, nominale variabler. Shapiro-Wilk test ble brukt til å vurdere normalfordelingen av resultatene, kombinert med en vurdering av både skeweness og kurtosis. Dette ble støttet av visuelle fremstillinger med QQ-plots og histogrammer. Nullhypotesen (H_0) i denne studien er at det lik forekomst av B-vitaminene i de to gruppene. En alternativ hypotese (H_1) er at det er forskjellig forekomst av B-vitaminene i de to gruppene.

Vi brukte programmet IBM SPSS (utgave 27) for å utføre de statistiske analysene. De deskriptive testene for normalfordeling viste at variablene vi analyserte ikke var normalfordelt. Dette ble bekreftet med visuell inspeksjon av grafene. Etter transformasjon var variablene fremdeles ikke normalfordelte. Manglende normalfordeling ble bekreftet med visuell inspeksjon av grafene til de ulike variablene (histogram og QQ-plots). Enkelte variabler hadde konsentrasjonsverdier målt til 0. Dette kompliserte transformasjon av alle variablene, da alle variablene må behandles likt i en transformeringsprosess. På bakgrunn av

manglende normalfordeling kombinert med en problematisk transformasjonsprosess møtte ikke dataene våre kravene til en uparret T-test. En alternativ test til uavhengig T-test er Mann-Whitney U, en test som dataene våre møtte kravene til. En parametriske uavhengig T-test har mer statistisk tyngde enn ikke-parametriske Mann-Whitney U test, og den har mindre sannsynlighet for type 2 feil. Mann-Whitney er likevel en anerkjent statistisk metode som bruker en annen fremgangsmåte for å avdekke forskjeller mellom to grupper med en kontinuerlig, avhengig variabel. Mann-Whitney U tar utgangspunkt i resultatenes rekkefølge, fremfor gjennomsnitt av verdiene. Dette gjør at man kan vurdere to populasjoner på tross av manglende normalfordeling.

5. Resultat

Demografi:

Det var kun kvinner i denne studien, og alderen på fibromyalgi-gruppen var 22–60 år (gjennomsnitt 42 år), og hos kontrollgruppen var aldersspennet fra 23–59 år (gjennomsnitt 39,4 år). Det var noen demografiske forskjeller i gruppene, heriblant alder, nikotininntak, BMI, medisiner, antall sykdommer mm. Flere av disse forskjellene kan være vanskelig å gradere med tanke på hvor stor innvirkning de har på variablene vi ser på. Formålet med studien var å se på forskjeller i B-vitaminer mellom fibromyalgipasienter og friske kontroller, og det ble valgt å ikke ta høyde for andre kofaktorer i disse preliminare analysene.

I Tabell 1 er det oppgitt de statistiske verdiene på variablene brukt i denne studien; folat, nikotinamid, pyridoxal, pyridoxal-5-fosfat, tiamin monofosfat, cystathionin, flavin mononucleotid, kobolamin, neopterin, nikotinsyre, N1-methylnicotinamid, riboflavin, 4-pyridoxinsyre, pyridoxin, tiamin og trigonellin. Ettersom vi har brukt den ikke-parametriske testen Mann-Whitney U, som tar hensyn til rekkefølgen på resultatene fremfor et gjennomsnitt, velger vi å oppgi medianverdiene til de ulike gruppene.

U-verdien forteller oss at vi har brukt MWU-test, og gir oss en verdi som reflekterer en rekkefølge på målingene, fremfor gjennomsnitt av målingene som vi ser ved uparret T-test.

Asympt.Sign forteller oss om graden av statistisk signifikans. Ettersom vi har over 20 deltakere i hver gruppe vil asympt.Sign tilsvare P-verdi. P-verdien beskriver hvor sannsynlig det er at resultatene i studien forekommer gitt at nullhypotesen er sann, og dermed om vi skal

forkaste nullhypotesen. Vi ser at U-verdien og Asympt.Sign. verdi (altså P-verdi) følger hverandre proporsjonalt. Skillet mellom det som er statistisk signifikant går omtrent på 1200 enheter U. U-verdi lavere enn 1200 gir en tilsvarende lavere P-verdi.

Z-verdien forteller oss hvor mange standardavvik bellkurvene til de to gruppene er forskjøvet i forhold til hverandre. Etter å ha utført Mann-Whitney U-testen i SPSS fikk vi ut verdier (U, Asympt.Sign og Z-verdi) på de ulike variablene. Resultatet er samlet i Tabell 2. De syv variablene som var statistisk signifikante ble uthevet. Vi har valgt å se inkludere variabelen Pyridoxal i Tabell 2 på tross av at stoffet hadde en P-verdi større enn 0,05 (P= 0,053 er svært nær en statistisk signifikans, og vi vurderer det dit hen at stoffet potensielt kan være av interesse).

Tabell 1

Resultat av Mann-Whitney U-test

	Gjennomsnitt [SD]		FM	Median	FM	Min-Max	U-verdi	Z-verdi	P-verdi
	FM	Kontroll		Kontroll		Kontroll			
4-Pyridoxic acid	30,14 [4,7]	26,13 [1,72]	18,63	21,87	[7,1 , 211,0]	[10,0 , 70,7]	1283,5	-1,497	0,134
Cystathionine	0,252 [0,02]	0,303 [0,03]	0,23	0,25	[0,082 , 0,686]	[0,09 , 1,23]	1285,5	-1,485	0,138
Flavin mononucleotide	12,33 [0,81]	13,9 [0,877]	10,7	12,4	[5,16 , 45,1]	[7,33 , 37,8]	1277,5	-1,532	0,125
Folat	18,29 [1,4]	22,48 [1,2]	15	19,5	[5-47]	[10-43]	940	-3,301	0,001
Kobalamin	361,2 [23,8]	351,5 [16,7]	315,5	329	[182, 1423]	[221, 877]	1480	-0,182	0,855
N1-methylnicotinamide	114,2 [15,7]	93,7 [8,2]	86,2	86,8	[20 , 868]	[31,5 , 322,0]	1323,5	-1,26	0,207
Neopterin	9,02 [0,38]	9,37 [0,47]	8,69	8,69	[3 , 18]	[4,9 , 27,5]	1475,5	-0,195	0,846
Nicotinamide	226 [14,6]	22,48 [1,2]	203	266,5	[89, 703]	[110, 442]	1036,5	-2,823	0,005
Nicotinic acid	0 [0]	0 [0]	0	0	0	0	1537	0	1
Pyridoxal	17,6 [2,12]	16,7 [0,99]	10,75	14,3	[3,4 , 83,4]	[7,6 , 42]	1209,5	-1,934	0,053
Pyridoxal 5'-phosphate	65,9 [9,03]	64,4 [4,22]	45	56,05	[12,9 , 369,0]	[17,3 , 18,5]	1192,5	-2,034	0,042
Pyridoxine	0 [0]	0 [0]	0	0	[0 , 0]	[0 , 0]	1537	0	1
Riboflavin	14,24 [1,67]	16,1 [3,32]	9,91	12,15	[2,82 , 59,40]	[3,78 , 171,0]	1419	-0,697	0,486
Thiamine	4,4 [0,57]	3,75 [0,3]	3,24	3,39	[0,8 , 24,3]	[0,87 , 14,8]	1505,5	-0,186	0,852
monophosphate	9,99 [0,6]	10,93 [0,47]	9,23	9,97	[3,88 , 25,0]	[4,7 , 20,9]	1200	-1,99	0,047
Trigonelline	5,47 [0,81]	6,95 [0,94]	3,45	5,24	[0,03 , 23,50]	[0,19 , 28,40]	1254,5	-1,668	0,095

Tabell 2

Oversikt over statistisk signifikante stoff

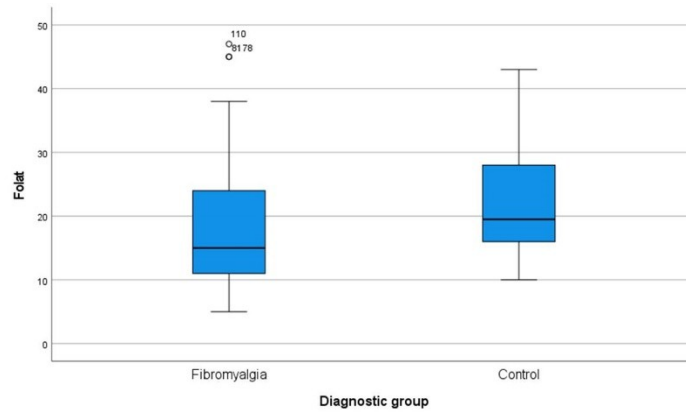
Statistisk signifikante variabler	Variabler uten statiske forskjeller
1. Folat,	1. Cystathionine
2. Nicotinamide	2. Flavin mononucleotid
3. Pyridoxal	3. Kobalamin
4. Pyridoxal 5 phosphate	4. Neopterin
5. Thiamine monophosphate	5. Nicotinic acid
	6. N1-methylnicotinamide
	7. Riboflavin
	8. 4-pyridoxic acid
	9. Pyridoxine
	10. Thiamine
	11. Trigonelline

Konsentrasjonen av samtlige stoff i de ulike populasjonene ble vurdert som ikke normalfordelt. Dette var basert på Shapiro-Wilk-test, samt visuell inspeksjon av grafene for normalfordeling (histogram og QQ-plots).

Folat

Vi ser av analysene at både mean- og medianverdien for folat var lavere i fibromyalgigruppen i forhold til kontrollene (Figur 3). Medianverdi for fibromyalgipasientene var 15,0 nmol/L, sammenlignet med kontrollgruppen på 19,5 nmol/L. Resultatene var statistisk signifikante med P-verdi= 0,001.

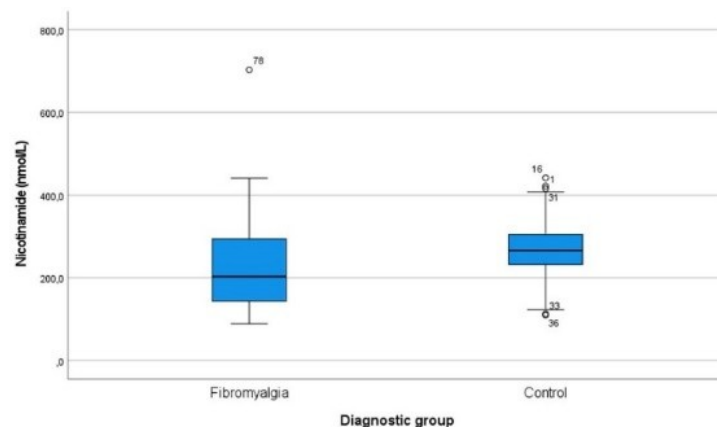
Folat produseres ikke i kroppen, og må derfor tilføres via mat eller drikke. Studien har ikke vurdert kostholdet til de ulike populasjonene. Det er vurdert BMI mellom populasjonene. Etersom det ikke er en klar korrelasjon mellom folatinntak og BMI vil det være upresist å forsøke å ta høyde for dette ved å utføre regresjonsanalyser med BMI som kofaktor. Derfor har vi valgt å ikke utføre dette.



Figur 3: Boxplot Folat

Nicotinamid

Medianverdien til fibromyalgigruppen var 203,0 nmol/L, sammenlignet med kontrollgruppen på 266,5 nmol/L. Resultatene var statistisk signifikante med en P-verdi på 0,005.

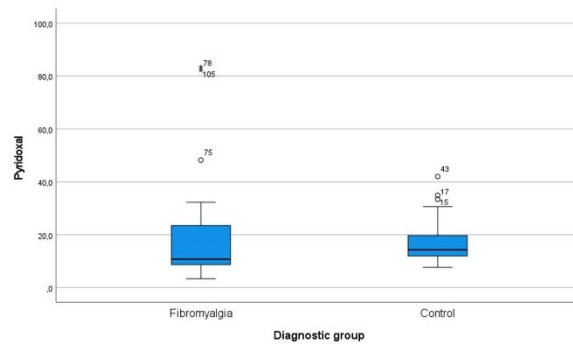


Figur : Boxplot Nicotinamide

Pyridoxal

De deskriptive verdiene av pyridoxal viser at fibromyalgigruppen hadde en høyere gjennomsnittsverdi i forhold til kontrollgruppen, men fibromyalgigruppen hadde en lavere medianverdi (10,8 nmol/L) sammenlignet med kontrollgruppen (14,3 nmol/L). Den ikke-parametriske Mann-Whitney U-testen vurderer rekkefølgen på resultatene i de ulike gruppene fremfor gjennomsnittet. Med en P-verdi på 0,053 var ikke resultatet av pyridoxal statistisk

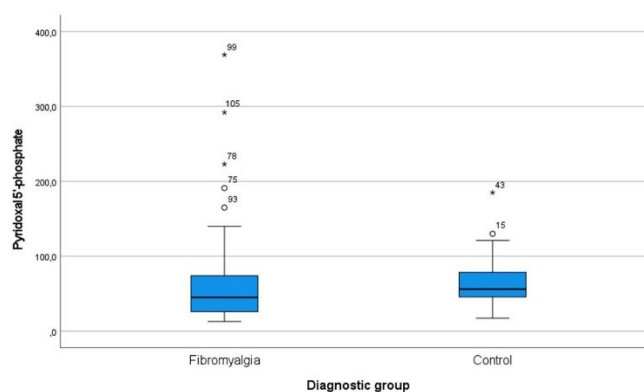
signifikant, men da P-verdien var svært nær statistisk signifikans valgte vi allikevel å inkludere resultatet som et potensielt funn.



Figur 5: Boxplot Pyridoxal

Pyridoxal 5 fosfat

Vi ser at gjennomsnittet, som reflekterer gjennomsnittet av målingene, var noe høyere for fibromyalgigruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Medianverdien, som reflekterer en rekkefølge i resultatene, viste at fibromyalgigruppens medianverdi (median=45,0 nmol/L) var lavere enn kontrollgruppens medianverdi (median 56,1 nmo/L). Resultatet var statistisk signifikant med en P-verdi lik 0,042.



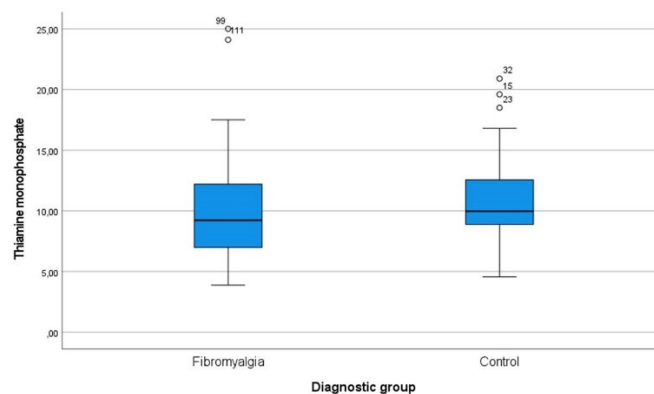
Figur 6: Boxplot pyridoxal 5 fosfat

Tiamin monofosfate

Vi ser at både gjennomsnittsverdi og medianverdi var lavere for fibromyalgigruppen (median= 9,2 nmol/L) sammenlignet med kontrollgruppen (median= 10,0 nmol/L).

Resultatene var statistisk signifikante med en P-verdi på 0,047.

Tiamin monofosfat er et vitamin som i hovedsak metaboliseres fra tiamin. Nivåene av tiamin var ikke statistisk signifikant forskjellige i de to gruppene. Det ser altså ut til at pasienten får i seg tilstrekkelig med tiamin, men at noe i metabolismen av stoffet påvirker nivåene av tiamin monofosfat.



Figur 7: Boxplot Tiamin monofosfat

6. Diskusjon

6.1. Funn

Utslagene på de statistisk signifikante variablene vi vurderte hadde et gjennomgående trekk; de var alle *lavere* for fibromyalgigruppen sammenlignet med kontrollgruppen ved bruk av ikke-parametrisk Mann-Whitney U-test. Hos alle disse variablene kan inflammasjonsprosesser ha redusert serum-verdien av disse stoffene, både som følge av redusert opptak og økt forbruk.

Resterende variabler (cystathionine, flavin mononucleotid, kobalamin, nepterin, nicotinic acid, N1-methylnicotinamide, Riboflavin, 4-pyridoxic acid, pyridoxine, tiamin og trigonelline) var ikke statistisk signifikant ulike ved sammenligning av de to gruppene med Mann-Whitney U-test.

B-vitaminmetabolittene tiamin monofosfat og pyridoxal 5 phosphate har precursorer som var lik i de to gruppene. Disse precursorene, både B1 (Tiamin) og B6 (Pyridoxal, pyridoxine -så

vel dom pyridoxamine som ikke var en variabel i denne studie) må tilføres kroppen. Funnene kan derfor tyde på at ernæringsstatus og opptaket av disse vitaminene er tilstrekkelig i fibromyalgigruppen. Dette kan tyde på at det er prosesser som metaboliserer stoffene annerledes i fibromyalgigruppen i forhold til hos kontrollene. Dette kan være karakteristisk for fibromyalgi, eller prosesser som er direkte symptomgivende. Dersom det kun skulle være et karakteristisk bifunn vil det likevel kunne være av interesse for videre forskning på lidelsen.

Vitamin B1, eller tiamin monofosfat, kan enten omdannes fra tiamin, eller produseres av undergrupper av tarmbakteriene salmonella og E.coli (10, 11). Ved påvirkning av tarmfloraen kan man se for seg at nivået av tiamin monofosfat kan endres. IBS er ofte et ledsagende symptom ved fibromyalgi. Dette reiser blant annet spørsmålet om det kan være en sammenheng mellom IBS, bakteriefloraen og nivåer av tiamin monofosfat? Et enzym som omdanner Tiamin fosfatmonofosfat er tiamin monophosphatase (TMPase). TMPase er sentralt i smerteregulering i dorsale rotganglion i sentralnervesystemet. TMPase omdanner adenosin monofosfat til adenosin. Det er adenosin som har den anti-nociceptive effekten. Denne effekten har vist seg å være betydelig lenger enn effekten til morfin. Fosfatgruppen på tiamin er gunstig for å krysse blod-hjerne-barrieren slik at tiamin vi har målt i perifert blod kan antas å ha betydning også for prosesser i hjernen. Sammenhengen mellom nivå av tiamin monofosfat og aktivitet av TMPase har vi ikke funnet godt nok forklart i litteraturen(12, 13).

Vitamin B3. Det finnes flere typer B3-vitaminer. Niacin er synonymt med nikotinsyre, mens nikotinamid tilsvarer niacinamid. Dette er isomerer av B3 som har noe ulik virkning. De omdannes til NAD og NADP, som er helt avgjørende kofaktorer for redoks-reaksjoner i kroppens celler. Hovedkonsekvensen for lave verdier av begge typene av B3 er beskrevet å være linket til lave nivå av NAD og NADP.

I våre populasjoner så vi at nivået av *nicotinsyre* ikke viste noen statistisk forskjell mellom populasjonene, men fibromyalgigruppen hadde lavere nivå av *nicotinamid* i forhold til kontrollgruppen.

Som en byggestein til NAD og NADP vil lave verdier av nicotinamid kunne gi lave verdier av NAD og NADP, som er livsviktige energibærere. Patofysiologien ved lave verdier av NAD og NADP kan derfor foregå i mange vev. Dette kan gjøre det vanskelig å ha en konkret forklaring på hvordan NAD og NADP kan gi seg utslag hos en pasient (14).

Pellagra er en sykdom som kan ramme pasienter med lave nivå av niacin og/eller nicotinamid over tid (15, 16). Dette kan komme av redusert opptak eller økt forbruk. Redusert opptak av nicotinamid og nicotinsyre kan komme av feilernæring, men også sykdomsprosesser som inflammasjon i tynntarmen, slik vi kan se ved blant annet Mb Crohns (17). Nicotinamid har inhibitoriske effekter på flere ledd i inflammasjonsprosesser; både direkte på inflammasjonsceller, og på cytokiner som ulike interleukiner og TNF-alfa (15). Betydningen av nicotinamid kjenner vi blant annet fra sykdommen pellagra, som har demens, diarè og dermatitt som hovedsymptom. Her er det snakk om alvorlig mangel, mens vi bare påviser lavere nivåer i pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Tilstandene er derfor selvsagt ikke helt sammenlignbare men funnene kan indikere at dette er fenomener som bør undersøkes nærmere dødelig (16). Nicotinamid har en antiinflammatorisk rolle, og det kan påvirke sentralnervøse strukturer som demensutvikling. Vi vet at flere av de andre stoffene vi har undersøkt i denne studien påvirkes av blant annet inflammasjonsprosesser, og at symptombildet på fibromyalgi kan stamme fra sentralnervøse prosesser. Funnet kan dermed være både karakteristisk og patofysiologisk relevant for lidelsen fibromyalgi.

Vitamin B6, består av vitamerene pyridoxal, pyridoxine og pyridoxamine. Vitamerene kan ikke produseres i kroppen, og må derfor tilføres med mat og drikke (18). Nivåene av disse vitamerene var ikke statistisk signifikant ulike i de ulike populasjonene, noe som tyder på at fibromyalgipasientene tar opp tilstrekkelige mengder. De metaboliseres til det aktive koenzymet Pyridoxal 5 fosfat, som er den viktigste B6 vitameren. Det har sin hovedvirkning som koenzym i mange ulike prosesser.

Pyridoxal 5 fosfat er et sentralt koenzym blant annet i metabolismen av nicotinamide via kynurenin-metabolisering. Dette støtter våre funn av at fibromyalgigruppen hadde lavere nivå av nicotinamide sammenlignet med kontrollgruppen, og kan være en av flere mulige forklaringer til funnet vårt av nicotinamide. Pyridoxal 5 fosfat virker også som et koenzym i produksjonen av ulike neurotransmittorer som GABA, dopamin og serotonin(19). Disse transmitterne er igjen helt avgjørende for flere sentrale prosesser som eksempelvis smerteregulering og opprettholdelse av god psykisk helse. For lite av pyridoxal 5 fosfat vil også i seg selv kunne gi perifer nevropati(20). Påvirkning av blant annet neurotransmittorer og perifere nevroner kan forklare både hovedsymptom og ledsagende symptom ved fibromyalgi.

Våre data viser normale nivå av vitamin B6-precursorene til pyridoxal 5 fosfat, men en statistisk signifikant lavere verdi i pasientgruppa av pyridoxal 5 fosfat. Dette kan indikere at

pasientene får i seg tilstrekkelig med B6, men at det er en prosess i pasientene med fibromyalgi som gir disse forskjellene. Studier har vist at pyridoxal 5 fosfat er gjenstand for katabolisme ved inflammasjon. Man ser at stoffet er invers assosiert med andre inflammasjonsmarkører, som CRP (21). En forklaring på de lave verdiene av pyridoxal 5 fosfat kan altså være en pågående inflammasjonsprosess, enten som følge av autoimmunitet, eller som respons på patologiske prosesser som enda ikke er avdekket hos fibromyalgipasientene.

Vitamin B9, folat, har som hovedfunksjon å overføre ett-karbon-enheter i flere ulike prosesser. Dette er helt sentralt i produksjonen av puriner som er byggesteiner i DNA og RNA, som jo er viktig for alle kroppens celler (22). I fibromyalgigruppen var forekomsten av folat lavere enn hos kontrollgruppen. Dette kan skyldes redusert inntak, redusert opptak eller prosesser som forbruker folat. I studien var det ikke tatt høyde for næringsinntaket til de ulike gruppene. BMI er et mål som ville vært for upresist å bruke til å vurdere inntaket da BMI kun er et forholdstall mellom høyde og vekt. Lave folatverdier kan også komme av ulike prosesser som man ser ved ulike sykdommer, som blant annet psoriasis, reumatoid artritt og leukemier (23). Lav serumkonsentrasjon av folat kan inhibere flere inflammasjonsmarkører, eksempelvis TNF-alfa og IL-6. Disse inflammasjonsmarkørene kan i sin tur øke inflammasjonsprosesser. Inflammasjon har blant annet vist seg å kunne spille en rolle i interaksjon mellom folat og utviklingen av Alzheimers demens(24).

Medianverdien av folat var på 15 nmol/L hos pasientene, mens kontrollgruppens medianverdi var 19 nmol/L. Folatmangel defineres som serum-folat under 7 nmol/L, eller mellom 7 og 11 nmol/L dersom det foreligger tilleggskriterier. Det er altså ikke snakk om en mangel på folat for fibromyalgipasientene i vår studie. Det reiser likevel et begrunnet spørsmål om det kan være karakteristisk for denne pasientgruppen å ha noe lavere serum-folat.

6.2. Styrker og svakheter

En styrke ved studien har vært den nøye selekterte pasienter, hos en ellers vagt definert pasientgruppe. Pasientene har vært gjennom flere tverrfaglige vurderingsprosesser på sykehuset. Dermed er pasientpopulasjonen i studien veldig treffende på diagnosen. Dette er en grunnleggende forutsetning for å kunne forske på lidelsen. Alle deltakerne har samme kjønn, de er alle fra et begrenset geografisk område og er selektert likt med tanke på sykehistorie og medisinlister.

Det er riktignok et relativt beskjedent antall pasienter og kontroller, henholdsvis 58 og 53. Ettersom dette er en tverrsnittstudie beskriver studien kun et øyeblikksbilde av lidelsen, og vi får ikke fulgt variablene i pasientpopulasjonen over tid. Vi kan derfor ikke si noe klart om årsakssammenhenger.

Artiklene vi har brukt for å forklare potensielle sammenhenger mellom de avvikende stoffene og symptomene har vært basert på ikke strukturerte søk i PubMed etter det vi har ansett som relevante søkeord.

Analysene vi har brukt, ikke-parametrisk test, har noe mindre statistisk tyngde enn parametriske tester. Funnene våre viser kun statistisk signifikante variabler med tanke på forskjell mellom gruppene, og sier ikke noe om den kliniske relevansen. Litteraturen om klinisk relevans varierer etter hvilke symptom man ser på, og det er vanskelig å konkludere med hvilke nivå som skal til for klinisk påvirkning. Folat, som viste seg å være lavere hos fibromyalgigruppen, var innenfor det som defineres som et normalområde, selv om det var statistisk signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Det har vært vanskelig å finne klare normalverdier for serumkonsentrasjonen til de andre signifikant avvikende stoffene. Vi kan dermed ikke utelukke at disse har et tilsvarende bilde som folat. Dette ville i så fall kunne bety at funnene ikke er av klinisk signifikans.

Symptomene som følger fibromyalgi er mange, og de bakenforliggende prosessene kan være komplekse. Det er altså ikke noen sikker direktekobling mellom de variablene vi har sett på, og symptombildet ved fibromyalgi. Riktignok er dette variabler som er involvert i mange prosesser, og er tett koblet opp til immunforsvarets aktivering. Studier tyder på en klar sammenheng mellom et aktivert immunforsvar og fibromyalgi. Resultatene i vår studie kan støtte dette. Vi må være åpne for at små avvik kan være tilfeldige og ubetydelige med tanke på å forstå fibromyalgi. Et begrunnet spørsmål er om summen av avvikene være klinisk signifikante, eller karakteristisk for lidelsen selv om hver av stoffene ikke vil være symptomgivende i seg selv.

7. Konklusjon

Denne studien har sett på sammenhengen mellom nivået av ulike B-vitaminer hos fibromyalgipasienter og friske kontroller. Våre data viser en forskjell i enkelte B-vitaminer, og B-vitaminmetabolitter mellom en fibromyalgi-gruppe og en kontrollgruppe. Vi fant en signifikant lavere verdi hos fibromyalgigruppen enn hos friske for stoffene folat,

nicotinamide, pyridoxal, pyridoxal 5 fosfat og tiamin monofosfat. Stoffet pyridoxal var helt på grensen til statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Resterende variabler (Cystathionine, Flavin mononukleotid, Kobalamin, N1-metylnicotinamide, Neopterin, Nicotinic acid, 4-pyridoxic acid, Pyridoxine, Riboflavin, Tiamin, Trigonelline) viste ingen forskjell mellom gruppene. Forskningsgruppen har tidligere publisert at det er forskjellige nivåer av CRP, MCP-1 og kynurenin metabolitter mellom gruppene (25-27) og disse funnene på vitamin B metabolitter utdyper bildet. For å finne forklaringsmodeller på resultatenes relevans for fibromyalgi trengs det mer forskning. Funnene beskrevet i denne oppgaven vil potensielt kunne være retningsangivende for dette.

Videre arbeid

Resultatene i denne studien vil inngå i manuskript som sendes inn til fagfelleurdert tidsskrift.

8. Kilder

- 1. West S. Philosophize This [Internet]; 2018. Podcast. Available from: <https://www.philosophizethis.org/podcasts>
- 2. Øyvind Palm (Overlege Dr Med Revmatologi UiO. Fibromyalgi 2019 [updated 30.08.2019. Available from: <https://sml.snl.no/fibromyalgi>.
- 3. Berge C. Uendret sykefravær siden 2001: Statistisk sentralbyrå; 2010 [Available from: <https://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/artikler-og-publikasjoner/uendret-sykefravaer-siden-2001--31126>.
- 4. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020;172(5):ITC33-ITC48.
- 5. Leirfall A. Renè Descartes [Web page]. Store Norske Leksikon: Store Norske Leksikon; 20.09.2021 [updated 20.09.2021. Available from: https://snl.no/Ren%C3%A9_Descartes.
- 6. Harris NB. The Deepest Well: HMH Books; 2018. 272 p.
- 7. Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 Thiamine Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
- 8. Holman DM, Ports KA, Buchanan ND, Hawkins NA, Merrick MT, Metzler M, et al. The Association Between Adverse Childhood Experiences and Risk of Cancer in Adulthood: A Systematic Review of the Literature. Pediatrics. 2016;138(Suppl 1):S81-s91.
- 9. gate R. Key Neurotransmitters in ADHD and their Amino Acid Precursors 2011 [Available from: https://www.researchgate.net/figure/Key-Neurotransmitters-in-ADHD-and-their-Amino-Acid-Precursors_fig1_51980244.
- 10. Webb E, Downs D. Characterization of thiL, encoding thiamin-monophosphate kinase, in Salmonella typhimurium. J Biol Chem. 1997;272(25):15702-7.
- 11. Tian K, Niu D, Liu X, Prior BA, Zhou L, Lu F, et al. Limitation of thiamine pyrophosphate supply to growing Escherichia coli switches metabolism to efficient D-lactate formation. Biotechnol Bioeng. 2016;113(1):182-8.
- 12. Zylka MJ, Sowa NA, Taylor-Blake B, Twomey MA, Herrala A, Voikar V, et al. Prostatic acid phosphatase is an ectonucleotidase and suppresses pain by generating adenosine. Neuron. 2008;60(1):111-22.

- 13. Huang B, Li X, Zhu XC, Lu YS. Decreased expression of prostatic acid phosphatase in primary sensory neurons after peripheral nerve injury. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(12):8602-8.
- 14. Kirkland JB, Meyer-Ficca ML. Niacin. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:83-149.
- 15. E. Forbat A-N, F.R. Ali Use of nicotinamide in dermatology2017. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.13021>.
- 16. Pitche PT. [Pellagra]. *Sante.* 2005;15(3):205-8.
- 17. Redzic S, Gupta V. Niacin Deficiency. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- 18. Rosenberg J, Ischebeck T, Commichau FM. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. *Biotechnol Adv.* 2017;35(1):31-40.
- 19. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
- 20. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B(6) metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629-46.
- 21. Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med.* 2017;53:10-27.
- 22. Leksikon SM. Folat: Store Medisinske Leksikon; 2021 [Available from: <https://sml.snl.no/folat>].
- 23. Analysar av vitamin B12, folat, homocystein og methylmalonsyre Helse Bergen: Helse Bergen - Haukeland universitetssjukehus
- 2021 [Available from: <https://helse-bergen.no/avdelinger/laboratorieklinikken/medisinsk-biokjemi-og-farmakologi/fagleg-rettlegg/analysar-av-vitamin-b12-folat-homocystein-og-methylmalonsyre>].
- 24. Hui Chen SL, Lu Ji, Tianfeng Wu, Yong Ji. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial2016. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/5912146/>.
- 25. Groven N, Fors EA, Iversen VC, White LR, Reitan SK. Association between cytokines and psychiatric symptoms in chronic fatigue syndrome and healthy controls. *Nord J Psychiatry.* 2018;72(8):556-60.
- 26. Groven N, Fors EA, Reitan SK. Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome show increased hsCRP compared to healthy controls. *Brain Behav Immun.* 2019;81:172-7.
- 27. Groven N, Fors EA, Stunes AK, Reitan SK. MCP-1 is increased in patients with CFS and FM, whilst several other immune markers are significantly lower than healthy controls. *Brain Behav Immun Health.* 2020;4:100067.

