

OMEGA 3 MASNE KISELINE U PSIHIJATRIJI – – MIT I STVARNOST

Dragan M. Pavlović¹
Aleksandra M. Pavlović^{2,3}
Jelena Đorđević⁴

- 1 Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 2 Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija
- 4 Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

UDK: 617.955.4

doi: 10.5937/engrami2001044P

Kratak sadržaj

Omega 3 masne kiseline su polinezasićene masne kiseline dugih lanaca (LC-PUFAs). Osnovni molekul je alfa-linolenska kiselina (ALA) od koje nastaju LC-PUFA: eikosapentaenoična kiselina (EPA) i dokosaheksaenoička kiselina (DHA). DHA je dominantna masna kiselina u mozgu naročito u sinaptičkim membranama, astrocitima, mijelinu i membranama organela. LC-PUFAs dovede do povećane fluidnosti i permeabilnosti membrana, a većina pozitivnih efekata zavisi od imunomodulacionih aktivnosti, preko mehanizama ekspresije gena, ćelijske signalizacije i organizacije membrane. Dosadašnjim istraživanjima na animalnim modelima pokazano je da su LC-PUFAs neophodne za normalnu dopaminergičku, glutamatergičku i serotonergičku neurotransmisiju. Pre-

kliničke i kliničke studije su pokazale ulogu PUFAs kao efikasne adjuvantne terapije unipolarne i bipolarne depresije. Nedostatak omega 3 masnih kiselina ima ulogu u nastanku anksioznosti i agresivnosti. Niske omega 3 masne kiseline u prefrontalnoj kori mozga u osoba sa shizofrenijom smanjuju dopaminergičku neurotransmisiju, doprinoseći negativnim i neurokognitivnim simptomima dok posledična dezinhibicija u limbičkom sistemu izaziva pozitivne simptome. Neki dokazi ukazuju da LC-PUFA može da odloži ili čak spreči napredovanje pojedinih psihotičnih poremećaja u visoko rizične dece i adolescenata. Epidemiološke studije su pokazale pozitivnu korelaciju između relativno visokog unosa DHA i EPA i nižeg relativnog rizika od pojave blagog kognitivnog poremećaja i demencije ili njihovog napredovanja. Preporučeni dnevni unos EPA i DHA značajno varira: 300-500 mg/dan kako Svetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje, pa sve do 1-2 grama/dan u Norveškoj. Dnevni unos EPA i DHA do 3 grama je generalno priznat kao siguran. EPA i DHA u dozama većim od 3 grama dnevno može da da neželjene efekte: povećanje učestalosti krvarenja, oksidaciju n-3PUFAs sa nastankom biološki aktivnih oksidacionih produkata i drugo.

Ključne reči:

omega 3 masne kiseline, imunomodulacija, shizofrenija, depresija

UVOD

Omega 3 (n-3) masne kiseline su polinezasićene masne kiseline dugih lanaca eng. long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs). n-3 LC-PUFAs se sastoje od 20 ili više ugljenikovih atoma i tri ili više dvostrukih veza^[1]. Osnovni molekul je alfa-linolenska kiselina (eng. α -linolenic acid - ALA) od koje nastaju LC-PUFA: eikosapentaenoična kiselina (EPA) i dokosaheksaenoična kiselina (DHA)

ALA je esencijalni sastojak hrane, ali EPA i DHA ne mogu da se efikasno proizvode u ljudskom organizmu od ALA, tako da su neophodni spoljni izvori ove dve LC-PUFAs^[2]. Masne kiseline iz omega-3 i omega-6 serije ne mogu da se konvertuju jedne u druge. Dve osnovne, EPA i DHA se najobilnije nalaze u ribi i antarktičkim račićima, a ALA u biljnim proizvodima.

Od sredine XIX veka u industrijskom svetu je došlo do značajnog pada u vitalnim mikroelementima hrane, kao što su n- LC-PUFAs, a povećanja ostalih masti, naročito omega-6 masnih kiselina u poređenju sa tradicionalnim dijetama bogatim ribom, divljači i lišćem^[3]. Promena ishrane je dovela do neravnoteže u odnosu masnih kiselina koje se razlikuje mnogo od odnosa n-6/n-3 1:1 ljudi u prošlosti i čak 20-30:1 danas^[4].

EFEKTI LC-PUFA

Većina istraživanja biološke aktivnosti LC-PUFAs je izučavala njihov uticaj na zapaljenja. Enzimi konvertuju n-6 arahidonsku kiselinu u inflamatorni agens prostaglandin E₂^[5]. Određene n-3 masne kiseline se pretvaraju u eikosanoide koji deluju antiinflamatorno tj. manje inflamatorno od onih iz n-6 masti.

Nepovoljan odnos n-6/n-3 masnih kiselina deluje protrombotički i proagregatorno, sa povećanjem viskoziteta krvi, vazospazama i vazokonstrukcije i skraćuje vreme krvarenja^[6]. Dokosanoidi (dokosatrieni, resolvini i protektini) su hemijski glasnici porekla DHA sa moćnim antiupalnim i drugim protektivnim svojstvima^[7].

LC-PUFAs iz hrane dovode do povećane fluidnosti i permeabilnosti membrana i pokazale su se neophodnim za normalnu dopaminergičku glutamatergičku i serotoninergičku neurotransmisiju [8, 9]. Povećana fluidnost dovodi do veće efikasnosti biohemijskih procesa. Pretpostavlja se da većina pozitivnih efekata n-3 ulja zavisi od imunomodulacionih aktivnosti, preko mehanizama ekspresije gena, ćelijske signalizacije i organizacije membrane^[1].

Omega-3 masne kiseline takođe imaju pro- i anti-apoptične karakteristike, u zavisnosti od tkiva. Antiapoptička svojstva metabolita DHA su dokumentovana u epitelnim pigmentnim ćelijama ljudske retine [10]. Sa druge strane, u nekoliko

neoplastičnih poremećaja, DHA može da ima antineoplastična svojstva promovisanjem apoptoze ćelija tumora^[10].

DHA je dominantna masna kiselina u mozgu, a najzastupljenija je u sinaptičkim membranama, astrocitima, mijelinu, mikrozomalnim i mitohondrijalnim membranama^[11]. DHA podržava proliferaciju neurona i smanjuje apoptozu neurona koji mogu da objasne trajno smanjenje volumena sive i bele mase u prevremeno rođene dece. Iz AA i DHA nastaju u mozgu različiti bioaktivni lipidni medijatori^[12].

Membrane neurona su bogate fosfatidilserinom, a nivo DHA je srazmeran sadržaju fosfatidilserina^[13]. Nađeno je da fosfatidilserin poboljšava pamćenje i druge kognitivne funkcije, raspoloženje i regulaciju stresa kroz regulaciju energije.

PSIHIJATRIJSKA OBOLJENJA

Depresija

Depresija je manje prisutna u društvima sa visokom potrošnjom ribe, a depresivni bolesnici imaju značajno niži n-3 PUFAs nivo u crvenim krvnim zrnima^[14]. Istraživanja ukazuju da prednost ima umerena konzumacija ribe i n-3 PUFAs u odnosu na nizak i visok unos^[15]. Analiza velike meta studije je pokazala veći efekat n-3 PUFAs kod pacijenata sa težom depresijom, bez efekta doze^[16]. Kliničke studije su pokazale da primena n-3 PUFAs u depresiji i bipo-

larnom afektivnom poremećaju može da ima terapijsko dejstvo i kao monoterapija, a naročito kao adjuvantna terapija^[17]. Orbitofrontalna kora mozga preminulih osoba sa major depresivnim poremećajem (MDD) pokazala je selektivni deficit DHA u poređenju sa kontrolama, pri čemu je razlika bila veća kod žena nego kod muškaraca^[11].

Tokom trudnoće, rast fetalnog mozga zahteva mobilizaciju esencijalnih masnih kiselina majke, posebno DHA, što potencijalno može da ima ulogu u razvoju depresije žena tokom trudnoće i postpartalno^[18]. U perinatalnom periodu, količina DHA se smanjuje, jer se n-3PUFA majke koriste za razvoj centralnog nervnog sistema ploda^[19].

U Belgijskoj studiji određivana je veza nivoa n-3 PUFA u eritrocitima majke u ranoj trudnoći i postpartalne depresije godinu dana posle porođaja^[20]. Nađena je značajna negativna veza DHA nivoa i rizika od postpartalne depresije. Takođe je veći indeks n-6/n-3 i indeks arahidonske kiseline (AA)/EPA povezan sa većim rizikom od postpartalne depresije.

Pokazano je da suplementacija sa EPA, ali ne i DHA-bogatim uljima, smanjuje rizik depresije tokom trudnoće i posle porođaja, dok je efekat DHA pokazan u trudnoći kod zdravih žena^[21]. Kod žena na 6 meseci posle porođaja, povećanje od 1% DHA plazme je povezano sa 59% smanjenja u pojavi depresivnih simptoma^[22]. U dve male, randomizovane pilot studije primene n-3PUFA za lečenje de-

presije tokom trudnoće i postpartalno, svi subjekti su dobijali n-3PUFA u različitim dozama sa posledičnim smanjenjem skrova depresije za 40-50%^[2]. Nalazi drugih sličnih studija bili su nekonzistentni^[8].

Longitudinalna studija Harvard Univerziteta sa preko 50.000 žena, nije pronašla vezu između unosa EPA i DHA i smanjenja depresije, u periodu od deset godina, dok je unos ALA pozitivno korelisao sa značajnim smanjenjem rizika depresije^[23]. Niski nivoi DHA su bili povezani sa povećanim rizikom od samoubistva u studiji među vojnim personalom SAD^[24].

Bipolarni afektivni poremećaj

Animalni modeli su pokazali ulogu n-3PUFAs u promovisanju razvoja mozga i regulisanju ponašanja i neurohemijskim aspektima vezanim za poremećaje raspoloženja^[25]. Ovo je posredovano putem uticaja na odgovore na stres, depresiju, agresiju i dopaminergički sadržaj i funkciju. Nekoliko studija je potvrdilo znatno dužu remisiju bipolarnе simptomologije sa primenom visoke doze DHA i EPA mešavine u odnosu na placebo^[13]. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) je protein uključen u neurogenezu i neuroplastičnost. Povezanost n-3PUFAs sa BDNF/tyrosine kinase receptor B (TrkB) signalnim putem može da ima neuroprotektivne efekte, a spoj je poremećen u BAP^[26].

Nekoliko prikaza slučajeva sugerišu da ulje lanenog semena može da iza-

zove manične epizode kod bipolarnog poremećaja, a nekoliko studija je potvrdilo znatno dužu remisiju bipolarne simptomatologije sa primenom visoke doze DHA i EPA mešavine u odnosu na placebo, posebno za fazu depresije, pri čemu je EPA bila efikasnija^[13]. U uzorcima opšte populacije, veća potrošnja morskih plodova po glavi stanovnika u nekoj zemlji je bila povezana sa nižom prevalencom BAP^[13].

Shizofrenija

„Hipoteza shizofrenije bazirana na fosfolipidnoj membrani“, potiče iz kasnih 1970-ih na osnovu nalaza LC-PUFAs, AA, DHA i EPA deficita u membrani eritrocita, plazmi, trombocitima i moždanom tkivu kod ovih pacijenata^[27]. Neki dokazi ukazuju da LC-PUFA može da odloži ili čak spreči napredovanje pojedinih psihotičnih poremećaja u visokorizične dece i adolescenata^[28]. Bolestnici sa shizofrenijom pokazuju smanjen nivo n-6 i n-3 polinezasićenih masnih kiselina. Veruje se da niske n-3 masne kiseline u prefrontalnoj kori mozga u osoba sa shizofrenijom smanjuju dopaminergičku neurotransmisiju, doprinoseći negativnim i neurokognitivnim simptomima dok posledična dezinhibicija u limbičkom sistemu izaziva pozitivne simptome. Ova hipoteza može da objasni pozitivne efekte n-3 kako u pozitivnim tako i u negativnim i neurokognitivnim simptomima shizofrenije^[29]. Većina studija je pokazala kliničku ko-

rist od 2 grama EPA dnevno tokom tri meseca^[13].

Anksioznost

Anksioznost može da bude pogoršana stvaranjem proinflatornih citokina koje n-3PUFAs suprimuje^[30]. Nekoliko studija je pokazalo smanjenje anksioznosti kod pacijenata sa poremećajem pažnje sa hiperaktivnošću (eng. Attention-deficit hyperactivity disorder – ADHD) lečenih kombinacijom n-3PUFAs i n-6PUFAs^[13].

U dvostruko slepoj pilot studiji je ispitivan efekat primene n-3PUFAs u anksioznih adolescentnih žena sa restriktivnom anoreksijom nervozom^[31]. Davane su kapsule sa 2,120 mg EPA/600 mg DHA ili placebo kapsule tokom 12 nedelja. Podnošljivost je bila na nivou placeba. Skor Beck Anxiety Inventory-Trait se značajno snizio do 12-te nedelje i u eksperimentalnoj grupi i u placebo grupi.

Agresija

Dvostruko slepe studije sa DHA, EPA, AA ili sojinim uljem među učenicima klinički dijagnostikovanim kao agresivnim nije pokazala porast agresije u DHA grupi tokom stresa, dok je kontrolna grupa pokazala ekstra-agresiju sa sličnim rezultatima kod dece^[32, 33].

Granični poremećaj ličnosti kod ženskih subjekata u dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, sa primanjem 1 grama na dan etil-EPA ili placeba tokom

dva meseca je pokazao EPA efekte smanjenja agresije i depresije^[34].

Demencija i kognitivni pad

Ustanovljeno je da mozak pacijenata sa Alchajmerovom bolesti (AB) ima manje DHA u sivoj masi od osoba bez AB na obdukciji^[35]. Osobe sa blagim kognitivnim poremećajem su imale abnormalno nizak nivo DHA i EPA u krvi^[36].

Epidemiološke studije su pokazale pozitivnu korelaciju između višeg unosa DHA i EPA i nižeg rizika od pojave demencije ili njenog napredovanja^[37] ^[38]. U studiji zdravih dobrovoljaca starosti između 22-51 godina konzumiranje 4 grama ribljeg ulja na dan (sa 800 mg DHA i 1.600 mg EPA) ili 4 grama maslinovog ulja kao placebo, DHA/EPA grupa je pokazala prednost u odnosu na placebo na: energiji, besu, anksioznosti, umoru, depresiji, konfuziji, vremenu reakcije, produženoj pažnji i značajnom smanjenju grešaka na testu pažnje [39]. Mozak pacijenata sa AB ima manje DHA u sivoj masi od osoba bez AB^[35].

U duplo-slepoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji, pacijenti sa blagom do umerenom AB kod kojih su davani DHA/EPA dodaci, u podgrupi sa manje teškom kognitivnom disfunkcijom zabeležen je značajno sporiji pad u DHA/EPA grupi [40]. Pozitivni kognitivni efekti LCn-3PUFAs mogu da se delom pripišu poboljšanju cirkulacije ali rezultati nisu značajni^[41].

Zutphen studija starih je pokazala da

je potrošnja ribe inverzno povezana sa kognitivnim oštećenjem na početku, a posle tri godine, kao i u Roterdamskoj studiji, visoka potrošnja ribe je bila obrnuto povezana sa kognitivnim padom ali n-3PUFA unos nije bio u korelaciji^[37]. Posle šest godina, podaci Roterdamske Studije su pokazali da nizak unos LCn-3PUFAs nije povezan sa povećanim rizikom za razvoj demencije^[42], dok je analiza Zutphen studije starih nakon pet godina potvrdila da su konzumenti ribe imali statistički značajno smanjenje u kognitivnom padu povezano sa većim unosom DHA/EPA (prosečno 400 mg ribljih LCn-3PUFAs na dan)^[43].

Kao deo severnoameričke Framingham Heart studije, podkohorta starih osoba koji nisu imali demenciju u početku, nakon kontrole svih varijabli, osobe u gornjem kvartalu nivoa fosfolipidne plazma frakcije DHA (znači DHA unos 180 mg/dan i srednjeg unosa ribe od 3,0 obroka nedeljno) imale su približno polovinu relativnog rizika od razvijanja demencije bilo kog uzroka u odnosu na osobe u tri niža kvartala^[44]. Neke kognitivne koristi (učenje i memorija) su nađene u osoba sa veoma blagim kognitivnim oštećenjem lečenih sa DHA porekla algi, ali ne i blage do umerene AB^[45].

U duplo-slepoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji, pacijenti sa blagom do umerenom AB su dobijali DHA i EPA svakodnevno ili placebo tokom šest meseci, a nakon toga su DHA/EPA dodaci davani za još šest meseci, pad u kogni-

tivnoj funkciji se nije razlikovao između grupa, ali u podgrupi sa manje teškom kognitivnom disfunkcijom zabeležen je značajno sporiji pad u DHA/EPA grupi [40]. Sličan pozitivan efekat je primećen u placebo grupi posle prelaska na DHA/EPA tokom narednih šest meseci. Ista grupa je izvestila značajno poboljšanje agitacije u apolipoprotein E4 (APOE4) nosiocima i unapređenje depresije u ne-APOE4 nosiocima na n-3PUFA suplementaciju^[46].

U subgrupi osoba sa blagim kognitivnim poremećajem i nepovoljnim n-6/n-3 odnosom koji su dobijali n-3PUFAs (DHA 800 mg i EPA do 225 mg) tokom tri godine je došlo do izvesnog poboljšanja egzekutivnih funkcija^[47].

PREPORUČENE DOZE

Preporučeni dnevni unos EPA i DHA značajno varira: od 300-500 miligrama/dan kako Svetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje, do 1-2 grama/dan u Norveškoj [4]. Američko udruženje za srce (American Heart Association – AHA) preporučuje da odrasli treba da konzumiraju ribu najmanje dva puta nedeljno, minimum 57 mg/dan EPA/DHA za zdrave osobe (ukupno 400 mg/nedeljno sa dva obroka ribe), pacijenti sa koronarnom bolešću bi trebalo da konzumiraju 1 gram EPA/DHA dnevno za kardiovaskularne zaštitu, dok pacijenti sa hipertrigliceridemijom treba da konzumiraju 2-4 grama/dan EPA/

DHA^[48]. Evropska agencija za sigurnost hrane (European Food Safety Authority – EFSA) se zalaže za 2-4 grama dnevno za niži nivo triglicerida i 3 grama/dan za snižavanje krvnog pritiska^[4]. AHA preporučuje 1 gram EPA/DHA/dan u vidu ribe ili kao kapsule^[49]. Takođe, preporučeno je povećanje unosa DHA za 200 mg/dan tokom trudnoće^[50].

Aktuelne preporuke za ishranu odraslih predlažu dnevni unos od 2,22 grama ALA^[51]. Uobičajene količine n-3 masnih kiselina u obliku kapsula ribljeg ulja su 180 mg EPA i 120 mg DHA. Različite vrste ribe sadrže promenljive količine omega-3 masnih kiselina.

Najveće ugrađivanje EPA/DHA u plazma fosfolipide je izazvano uljem račića (vezane za fosfolipide) u odnosu na riblje ulje^[52]. Ne postoji dovoljno naučnih podataka da bi se utvrdila tačna doza ulja račića. U dozama od 1-1,5 grama svakodnevno ulja račića čini se da doводи do snižavanja holesterola, uz smanjenje low-density lipoprotein (LDL) holesterola, a povećavanje lipoproteina visoke gustine (HDL) holesterola, dok niže doze npr. 300 mg smanjuju bol i ukočenost u bolesnika sa artritisom^[53].

U različitim studijama uobičajena doza su varirale od 1 do 6 grama n-3 dnevno porekla ribe. Evropska agencija za sigurnost hrane (European Food Safety Authority – EFSA) se zalaže za doze od 2-4 g/dnevno (porekla ribe). Doze omega 3 porekla račića su 1 gram, a doze održavanja su 500 mg dnevno.

BEZBEDNOST LC-PUFA

Dnevni unos EPA i DHA do 3 grama je generalno priznat kao siguran dok u dozama većim od 3 grama dnevno može da da neželjene efekte: povećanje učestalosti krvarenja, oksidaciju n-3PUFAs sa nastankom biološki aktivnih oksidacionih produkata, uvećanje LDL holesterola i pogoršanje glikoregulacije među dijabetičarima.

Pokazano je da je manja doza n-3 ulja račića (62,8%) uporediva sa većom dozom ribljeg ulja [54]. Najčešći neželjeni efekti ulja račića su nadimanje, gasovi i dijareja^[55]. U srčanoj kongestiji n-3PUFAs mogu da izazovu povećan rizik od srčane smrti. Ulje račića može da uspori zgrušavanje krvi tako da su povećava šanse za pojavu modrica i krvarenja naročito uz lekove koji usporavaju zgrušavanje krvi uključuju aspirin, klopidogrel, diklofenak, ibuprofen, naproksen i dalteparin i enoksaparin, heparin, varfarin i dr.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori izjavljaju da nemaju konflikt interesa po pitanju ovog rada.

OMEGA 3 FATTY ACIDS IN PSYCHIATRY – – MYTH AND REALITY

Dragan M. Pavlovic¹
Aleksandra M. Pavlovic^{2,3}
Jelena Djordjevic⁴

- 1 Faculty of Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- 4 Clinic for Psychiatric diseases „Dr. Laza Lazarević“, Belgrade, Serbia

UDK: 617.955.4

doi: 10.5937/engrami2001044P

Summary

Omega 3 fatty acids are long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs). The basic molecule is the alpha-linolenic acid (ALA) from which LC-PUFAs are formed: eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). DHA is the predominant fatty acid in the brain especially in synaptic membranes, astrocytes, myelin and organelle membranes. LC-PUFAs lead to increased membrane fluidity and permeability, and most of the positive effects depend on immunomodulatory activities, via mechanisms of gene expression, cell signaling, and membrane organization. Previous studies in animal models have shown that LC-PUFAs are essential for normal dopaminergic, glutamatergic and serotonergic neurotransmission. Preclinical and clinical studies have demonstrated the role

of PUFAs as an effective adjuvant therapy for unipolar and bipolar depression. Lack of omega 3 fatty acids plays a role in the onset of anxiety and aggression. Low omega 3 fatty acids in the prefrontal cortex of people with schizophrenia reduce dopaminergic neurotransmission, contributing to negative and neurocognitive symptoms, while subsequent disinhibition in the limbic system causes positive symptoms. Some evidence suggests that LC-PUFA may delay or even prevent the progression of particular psychotic disorders in high-risk children and adolescents. Epidemiological studies have shown a positive correlation between the relatively high intake of DHA and EPA and the lower relative risk of mild cognitive impairment and dementia or their progression.

The recommended daily intake of EPA and DHA varies significantly: 300-500 mg/day as recommended by the World Health Organization (WHO), up to 1-2 grams/day in Norway. Daily intakes of EPA and DHA up to 3 grams are generally recognized as safe. EPA and DHA at doses greater than 3 grams per day can have side effects: an increase in bleeding frequency, oxidation of n-3PUFAs with the formation of biologically active oxidation products, and more.

Key words:

omega 3 fatty acids, immunomodulation, schizophrenia, depression

LITERATURA / LITERATURE

1. Shaikh SR, Edidin M. Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T cells, and antigen presentation. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1277-89.
2. Freeman MP. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70(Suppl 5):7-11.
3. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3 Suppl.):560-9.
4. Gómez Candela C, Bermejo López LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp* 2011;26(2):323-9.
5. Bergstroem S, Danielsson H, Klenberg D, Samuelsson B. The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins. *J Biol Chem* 1964;239:PC4006-8.
6. Simopoulos AP. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:131-4.
7. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:115-21.
8. Mozurkewich E, Berman DR, Chilimigras J. Role of omega-3 fatty acids in maternal, fetal, infant and child wellbeing. *Expert Rev of Obstet Gynecol* 2010;5(1):125-38.
9. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr* 2010;169(2):149-64.
10. Calandria JM, Marcheselli VL, Mukherjee PK et al. Selective survival rescue in

15-lipoxygenase-1-deficient retinal pigment epithelial cells by the novel docosahexaenoic acid-derived mediator, neuroprotectin D1. *J Biol Chem* 2009;284(26):17877-82.

11. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R et al. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(1):17-24.
12. Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacol Rev* 2018;70(1):12-38.
13. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007;12(3):207-27.
14. 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.
15. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E et al. Seafood consumption, Omega-3 fatty acids intake, and life-time prevalence of depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients* 2018;10(12). pii: E2000.
16. 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.
17. Rutkofsky IH, Khan AS, Sahito S, Kumar V. The psychoneuroimmunological role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in major depressive disorder and bipolar disorder. American Heart Association. Fish and omega-3 fatty acids: AHA recommendations. www.americanheart.org [Accessed July 22, 2007]
18. Hulbert A, Turner N, Storlien L, Else P. Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2005;80(1):155-69.
19. Hornstra G, Al MD, van Houwelingen AC, Foremen-van Drongelen MM. Essential fatty acids in pregnancy and early human development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:57-62.
20. Hoge A, Tabar V, Donneau AF et al. Imbalance between Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Early Pregnancy Is Predictive of Postpartum Depression in a Belgian Cohort. *Nutrients* 2019;11(4). pii: E876.
21. Hsu MC, Tung CY, Chen HE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in prevention and treatment of maternal depression: Putative mechanism and recommendation. *J Affect Disord* 2018;238:47-61.
22. Makrides M, Crowther C, Gibson R, Gibson R, Skeaff C. Docosahexaenoic acid and post-partum depression – is there a link? *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;27(12 Suppl.):S37.
23. Lucas M, Mirzaei F, O'Reilly EJ et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1337-43.
24. Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewke JD. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-

- control comparison. *J Clin Psychiatry* 2011;72(12):1585-90.
25. Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2011;11(7):1029-47.
 26. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ et al. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007;12:36-46.
 27. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:8-21.
 28. Amminger GP, Schäfer M, Papageorgiou K, et al. "Long-Chain omega-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders: A Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(2):146-54.
 29. Ohara K. The n-3 polyunsaturated fatty acid/dopamine hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;30;31(2):469-74.
 30. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2011;25(8):1725-34.
 31. Manos BE, Bravender TD, Harrison TM et al. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of anxiety in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2018;51(12):1367-72.
 32. Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest* 1996;97:1129-33.
 33. Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, Kobayashi M, Terasawa K, Watanabe S, Hamazaki T. The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem* 2005;16:163-71.
 34. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167-9.
 35. Connor WE, Connor SL. The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:929-30.
 36. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35:1305-12.
 37. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997;145:33-41.
 38. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-6.
 39. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005;35:691-9.
 40. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G,

- Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-8.
41. Howe PRC, Evans HM, Kuszewski JC, Wong RHX. Effects of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain function in mildly hypertensive older adults. *Nutrients* 2018;10(10). pii: E1413.
 42. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Diet and risk of dementia: does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002;59:1915-21.
 43. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1142-7.
 44. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006;63:1545-50.
 45. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010 3;304(17):1903-11.
 46. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M, Vedin I, Palmblad J, Wahlund LO, Eriksdotter-Jönhagen M. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(2):161-9.
 47. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, Cantet C, Cesari M, Andrieu S, Vellas B. Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging* 2017;21(9):988-93.
 48. American Heart Association. Fish and omega-3 fatty acids: AHA recommendations. www.americanheart.org [Accessed July 22, 2007]
 49. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-2.
 50. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, and World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36:5-14.
 51. Simopoulos AP. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 2000;79:961-70.
 52. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis* 2011;10:145.
 53. Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of

hyperlipidemia. *Altern Med Rev*
2004;9:420-8.

54. Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen JI: Metabolic Effects of Krill Oil are Essentially Similar to Those of Fish Oil but at Lower Dose of EPA and DHA, in Healthy Volunteers. *Lipids* 2011, 46:37-46.
55. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, Hubacher R, Rains TM. Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res* 2009;29(9):609-15.

Dragan M. Pavlović

dpavlovic53@hotmail.com