

CHMIELARZ, Karolina, ZAPAŁA, Magdalena, HUNEK, Adrian, KAZIRÓD, Karolina, WIŚNIEWSKA-SKOMRA, Joanna, TYLUTKA, Kinga and HAPON, Anna. **Supplementation with Omega-3 fatty acids in the supportive treatment of depression – systematic review.** *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;46(1):323-339. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.023>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45417>
<https://zenodo.org/record/8285238>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 30.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Suplementacja kwasami tłuszczowymi Omega-3 we wspomagającym leczeniu depresji – przegląd systematyczny

Supplementation with Omega-3 fatty acids in the supportive treatment of depression – systematic review

Karolina Chmielarz¹, Magdalena Alicja Zapała¹, Adrian Hunek¹, Karolina Kaziród², Joanna Wiśniewska-Skomra¹, Kinga Tylutka¹, Anna Hapon¹,

1. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
2. Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza w Tarnowie

ORCID ID:

Karolina Chmielarz, <https://orcid.org/0009-0009-1704-4505>, karolina.chmielarz@gmail.com

Magdalena Alicja Zapała, <https://orcid.org/0000-0003-3618-7228>, lenny9612@gmail.com

Adrian Hunek, <https://orcid.org/0009-0003-9281-4166>, a.k.hunek@gmail.com

Karolina Kaziród, <https://orcid.org/0000-0002-6305-6488>, kazirodukarolina@gmail.com

Joanna Wiśniewska-Skomra, <https://orcid.org/0009-0003-7189-4267>, joanna.wi.sko@gmail.com

Kinga Tylutka, <https://orcid.org/0009-0005-8646-8679>, kingatylutka@gmail.com

Anna Hapon, <https://orcid.org/0009-0003-6974-4147>, ania.hapon@gmail.com

Correspondence: Karolina Chmielarz karolina.chmielarz@gmail.com

Abstrakt

Omega 3 to z kwas tłuszczowy wielonienasycony (PUFA) z podwójnym wiązaniem obecnym przy atomie węgla ω-3. W ostatnim czasie wielu neurobiologów i psychiatrów bada udział czynników i mechanizmów zapalnych w patogenezie depresji, do których należą: nieprawidłowa dieta z przewagą omega-6, dysbioza jelitowa, otyłość oraz choroby autoimmunologiczne. W niniejszej pracy skupiono się na wpływie nienasyconych kwasów tłuszczowych dla poprawy

nastroju i procesów poznawczych u pacjentów starszych, z dużą, lekooporną depresją (MDD). Postać ta często towarzyszy chorobom z autoagresji, do których zaliczamy: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), toczeń rumieniowaty układowy i choroby nieswoiste jelit. Prześladowano wpływ suplementacji omega -3 w profilaktyce przeciwdepresyjnej oraz jej oddziaływanie na przebieg depresji dziecięcej. Należy zaznaczyć, że część publikacji nie potwierdza przeciwdepresyjnego działania omega-3. Poniższy artykuł udowadnia wspomagające działanie omega-3 w leczeniu depresji, opierając się na reakcjach neuroendokrynych, metabolicznych i immunologicznych.

Cel pracy: Przegląd piśmiennictwa dotyczącego wpływu omega-3 na leczenie depresji z uwzględnieniem jej postaci, mechanizmów zapalnych, neuroendokrynych, diety, stylu życia i wieku.

Materiały i metody: Przegląd literatury dostępnej nad PubMed i Google Scholar.

Wnioski: Omega-3 jest kwasem tłuszczowym wielonienasyconym, który korzystnie wpływa na funkcjonowanie organizmu. Wiele prac badawczych potwierdza jego działanie przeciwdepresyjne i przeciwzapalne, w związku z czym może być wykorzystywany we wspomagającym leczeniu depresji, szczególnie u starszych pacjentów z dużą, lekooporną postacią (MDD), współistniejącą z innymi chorobami przewlekłymi. Wyniki badań przeprowadzone na temat związku omega 3 z działaniem przeciwdepresyjnym zależą również od wielu czynników środowiskowych i stylu życia.

Słowa kluczowe: omega-3, depresja, suplementacja, mózg, nastrój, odporność, neuroprzeżywalność.

Abstract:

Omega-3 is a polyunsaturated fatty acid (PUFA) with a double bond present at the ω -3 carbon atom. Recently, many neurobiologists and psychiatrists have been studying the involvement of inflammatory factors and mechanisms in the pathogenesis of depression, including factors like an improper diet with an excess of omega-6, gut dysbiosis, obesity, and autoimmune diseases. The present study focuses on the impact of unsaturated fatty acids on mood improvement and cognitive processes in elderly patients with major depressive disorder (MDD) resistant to standard treatment. This form of depression is often associated with autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, and inflammatory bowel diseases. The influence of omega-3 supplementation on depression prevention and its effects on childhood depression were also examined. It should be noted that some publications do not confirm the antidepressant effects of omega-3. However, this article provides evidence of the supportive role of omega-3 in depression treatment, based on neuroendocrine, metabolic, and immunological reactions.

Objective: Literature review on the impact of omega-3 on depression treatment, considering its forms, inflammatory mechanisms, neuroendocrine factors, diet, lifestyle, and age.

Materials and Methods: Literature review based on available sources from PubMed and Google Scholar.

Conclusions: Omega-3 is a polyunsaturated fatty acid that positively affects the functioning of the body. Many research studies confirm its antidepressant and anti-inflammatory effects, making it a potential adjunctive treatment for depression, especially in elderly patients with major treatment-resistant depression (MDD) coexisting with other chronic diseases. The results of studies on the relationship between omega-3 and antidepressant action also depend on various environmental factors and lifestyle choices.

Keywords: omega-3, depression, supplementation, brain, mood, immunity, neurotransmission.

TREŚĆ ARTYKUŁU

WSTĘP

Kwasy tłuszczowe omega-3 to rodzaj wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WKT), niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Należą one do grupy tzw. egzogennych kwasów tłuszczowych, które nie są syntetyzowane przez organizm samodzielnie i muszą być dostarczone z pożywieniem. Pokarmy bogate w kwasy omega-3 to m.in. tłuste ryby morskie, oleje rybne, algi, owoce morza, awokado, oleje roślinne tj. olej lniany i olej rzepakowy, olej sojowy, siemię lniane, chia i orzechy włoskie [1, 2, 3, 4]. Głównymi przedstawicielami kwasów wielonienasyconych z rodziny omega-3 są: kwas α -linolenowy (ALA), kwas eikozapentanowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) [3]. Przy ich niedoborze organizm ludzki wykorzystuje WKT z rodziny omega-6, a gdy te są niedostępne, wówczas do fosfolipidów błon komórkowych są wbudowywane kwasy omega-9. Wzmożony metabolizm wielu omega-9 informuje o niedoborze kwasów omega 3 i omega 6, a taki stan sprzyja tworzeniu procesów zapalnych w organizmie[4]. Odkryto liczne korzyści płynące z suplementacji kwasów omega-3. Wykazano, że kwasy tłuszczowe omega-3 znacznie zmniejszają ryzyko nagłej śmierci spowodowanej zaburzeniami rytmu serca i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca [1]. Kwasy tłuszczowe omega-3 działają również przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie. Wpływają korzystnie na gospodarkę lipidową w organizmie człowieka, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz cholesterolu frakcji LDL, jednocześnie zwiększając stężenie cholesterolu frakcji HDL we krwi [3]. Takie zmiany w stężeniu lipidów zmniejszają ryzyko miażdżycy i incydentów sercowo-naczyniowych. Kwasy omega-3 są również stosowane w prewencji i leczeniu nadciśnienia [3]. Okazuje się również, że niedobór kwasów tłuszczowych typu omega-3 ma związek z depresją. Rezultaty szeregu badań klinicznych wskazują, że dodanie kwasów tłuszczowych do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego zwiększa skuteczność leczenia depresji, występującej zarówno w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych jak i dwubiegunowych. Istnieją również badania stwierdzające terapeutyczne działanie kwasów tłuszczowych omega-3 stosowanych jako monoterapia w depresji poporodowej[5].

NEUROENDOKRYNNE MECHANIZMY OMEGA-3

Omega-3 jest wielonienasyconym kwasem tłuszczowym (PUFA), wpływającym korzystnie na wiele organów w naszym ciele. Zwalcza cholesterol, poprawia profil lipidowy, funkcjonowanie serca i mózgu. Wiele badań naukowych potwierdza jego działanie przeciwdepresyjne. Dowodem na to jest wpływ omega-3 na struktury nerwowe, neuroprzebieżność, płynność błony komórkowej erytrocytów, a także zwalczanie stanów zapalnych. Obecnie stosowane leczenie przeciwdepresyjne obejmuje inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NARI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Udowodniono korzystny wpływ omega-3 na metabolizm i liczebność receptorów serotoniny i dopaminy. Potwierdzono jego moc w uwalnianiu i wychwycie zwrotnym neuroprzebieżników. Omega-3 wpływa na płynność błon i pośredniczy w przebieżnictwie sygnałów komórkowych, oddziałując na białko G oraz kinazy białkowe. Efektem tego może być wzrost liczby receptorów serotoniny (5-HT) i dopaminy (DR-2) w korze przedczołowej oraz zwiększone powinowactwo dopaminy do receptora D2. Przypuszcza się również, że omega-3 wpływa na aktywność układu glutaminergicznego, który pośredniczy w regulacji wyrzutu serotoniny i dopaminy przy udziale receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Inny wpływ omega-3 to również regulacja osi podwzgórze- przysadka- nadnercza (HPA) w sytuacji stresowej. Kwas eikozapentaenowy (EPA), należący do grupy kwasów omega-3, może zmniejszać ekspresję czynnika uwalniającego kortykotropinę i wydzielanie kortykosteronu. Skutkiem tego będzie spadek poziomu kortyzolu we krwi, który wzrasta w depresji i przewlekłym stresie. Patrząc całościowo na ten mechanizm suplementacja omega-3 może zmniejszyć objawy depresji i poziom stresu w organizmie [6]. Ostatnie badania pokazują, że patogeneza dużej depresji, poza niedoborem neuroprzebieżników i działaniem kortyzolu, to także złożone reakcje immunologiczne. Powstające cytokiny prozapalne, w szczególności IL-1 beta, IL-12, INF-gamma oraz TNF, oddziałują na procesy behawioralne, neuroendokrynne i chemiczne, co skutkuje obniżonym nastrojem chorych [6,8]. Mediatory zapalne powstają z kwasu arachidonowego (AA) pochodzącego z fosfolipidów błon komórkowych, przy udziale fosfolipazy A, cyklooksigenazy (COX), lipooksigenazy i cytochromu P450 [1]. Mechanizm ten może zostać zatrzymany poprzez wbudowanie kwasów omega-3: EPA (eikozapentaenowy) i DHA (dokozaheksaenowy), do błony komórkowej. Efektem jest zmniejszeniem cząsteczek kwasu arachidonowego (AA), a w konsekwencji - mediatorów reakcji zapalnych i prostaglandyn [7]. W zamian, powstają eikozanoidy o działaniu przeciwzapalnym. Warto wspomnieć o coraz częstszym występowaniu depresji lekoopornej u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi np. RZS, choroby nieswoiste jelit, charakteryzujące się wysokim poziomem cytokin prozapalnych. Ich aktywność zmienia metabolizm serotoniny, powoduje neurodegenerację i spadek neuroplastyczności. Omega-3 ma, więc bardzo korzystny wpływ w leczeniu dużej, lekoopornej postaci depresji (MDD)[8]. Inne działanie cytokin prozapalnych to aktywacja szlaku kinureninowego tryptofanu. Cytokiny te działając na enzym 2,3-dioksygenazę indoaminową (IDO), przekształcają tryptofan w kinureninę. Niektóre z powstających kolejno metabolitów np. kwas chinolinowy quin-a, są neuroaktywne i mają toksyczny wpływ na połączenia nerwowe. Przy nieobecności cytokin prozapalnych zachodzi reakcja przeciwstawna - enzym IDO nie podlega aktywacji, a tryptofan przekształcany

jest do serotoniny, co wpływa na wzrost jej poziomu i poprawę nastroju [9]. Na przebieg reakcji immunologicznych wpływa również stosunek omega-6 do omega-3. Kwasy nienasycone omega 6 uczestniczą w enzymatycznej syntezie kwasu arachidonowego (AA). Wykazują w ten sposób aktywność prozapalną, uczestnicząc w syntezie interleukiny-1 (IL-1) i prozapalnego lekotrienu LTB(4) [8,9]. Jest to działanie antagonistyczne do omega-3, który uczestniczy w syntezie eikozanoidów mających działanie przeciwzapalne. Prawidłowy stosunek omega-6 do omega-3 to 1:1. Przy takim poziomie dochodzi do wyciszenia stanów zapalnych i regulacji poziomu cytokin[9]. W ostatnich latach podaż omeg- 6 znacznie przeważa nad omeg-3, co odpowiada za wzrost interleukin -1 (IL-1) i prozapalnego leukotrienu LTB(4). Cząsteczki te w dużej ilości występują w schorzeniach takich, jak artretyzm, choroba Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, toczeń rumieniowaty układowy oraz w dużej depresji[8]. W związku z czym suplementacja omega-3 wyrównuje poziom kwasów tłuszczowych i może ograniczać stany zapalne w chorobach z autoagresji i w dużej, lekoopornej depresji.

DEPRESJA – CHOROBA O PODŁOŻU ZAPALNYM

Dysbioza jelitowa

Oś jelita-mózg obejmuje dwukierunkową komunikację między ośrodkowym układem nerwowym, a przewodem pokarmowym za pośrednictwem neurokrynych i endokrynych szlaków sygnałowych [10]. Fizyczne i psychologiczne czynniki stresogenne mogą zmieniać skład mikroflory jelitowej i aktywność metaboliczną, a sygnały wytwarzane przez mikroflorę jelitową mogą z kolei wpływać na mózg i reakcje emocjonalne [10]. Zmiany w mikroflorze jelitowej mogą brać udział między innymi w stanach zapalnych, czy wpływać na kształtowanie się nastroju [11]. Depresja może promować występowanie przepuszczalność jelit, tj. większą translokację endotoksyn wywołującą zapalenie, opisaną jako „nieszczelne jelito”. W badaniu Maes i wsp. pacjenci z depresją mieli wyższy poziom przeciwciał przeciwko bakteriom jelitowym niż grupa kontrolna [12]. W badaniu Keri i wsp. pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi mieli podwyższoną ekspresję 16S rDNA, markera translokacji bakteryjnej, w porównaniu z grupą kontrolną bez depresji, a wielkość była skorelowana z nasileniem objawów depresyjnych [13]. Wśród pacjentów uzależnionych od alkoholu, ci z bardziej nasiloną depresją, lękiem i nasileniem głodu mieli również większą przepuszczalność jelit i dysbiozę jelitowo-bakteryjną niż ci z normalną przepuszczalnością jelit [14]. Celowanie terapeutyczne w oś jelitowo-mózgową może oferować nowe opcje leczenia z korzyściami, w których pośredniczy nerw błędny, rdzeń kręgowy lub układ neuroendokryny [15]. Dieta odgrywa kluczową rolę w składzie mikroflory jelitowej, a zatem stanowi jedną z potencjalnych dróg terapeutycznych, podobnie jak suplementy (szczególnie probiotyki i prebiotyki) oraz leki, w tym antybiotyki [16]. U szczurów wstępne leczenie probiotykami osłabiło nieszczelność jelit po stresie ograniczającym [16]. Wstępne dane z badań przeprowadzonych z udziałem ludzi sugerują, że wybrane probiotyki mogą zmniejszać objawy depresyjne ze względu na ich właściwości przeciwzapalne, a także zdolność do zmniejszania aktywności osi HPA (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza) [15].

Dieta

Coraz więcej uwagi poświęca się znaczeniu diety w wielu jednostkach chorobowych. Badania obserwacyjne powiązały zdrowszą dietę z niższym ryzykiem depresji [17,18]. Badania prospektywne sugerują, że zdrowsze diety zapewniają ochronę przed rozwojem zaburzeń

depresyjnych [19,20]. Oprócz wpływu na ryzyko depresji, jakość diety wpływa również na stan zapalny. W badaniu Dai i wsp. pacjenci z zespołem metabolicznym, którzy przez dwa lata stosowali dietę śródziemnomorską, mieli znacznie obniżony poziom CRP (ang. C-reactive protein, białko C-reaktywne) i IL-6 (ang. Interleukin 6, interleukina6) w porównaniu do grupy kontrolnej [21]. Inne badanie przeprowadzone przez Milaneschi i wsp. miało na celu ocenę wpływu diety śródziemnomorskiej na aktywność stanu zapalnego wśród osób starszych z objawami depresyjnymi [22]. Podczas sześcioletniej obserwacji średni wzrost IL-6 był większy wśród uczestników z depresją, którzy nie stosowali diety śródziemnomorskiej, niż w innych grupach; natomiast IL-6 nie zmieniał się u osób z depresją, przestrzegających diety śródziemnomorskiej, co sugeruje, że zdrowsza dieta buforowała wpływ depresji na stan zapalny [22]. Aby ocenić, czy stan zapalny jest mediatorem między dietą a depresją, badacze wykorzystali wskaźniki stanu zapalnego takie jak: CRP, IL-6 i TNF-RII [23]. Korzystając z danych z kwestionariusza dotyczącego częstotliwości spożywania posiłków, zebranych 6 razy w ciągu 18 lat w dużym badaniu Nurses' Health Study, ryzyko depresji wzrastało wraz z wyższymi wartościami wskaźników stanu zapalnego wśród kobiet, które nie miały depresji na początku badania [23]. Oprócz rodzaju diety znaczenie ma ilość dostarczanych kalorii oraz częstość spożywania posiłków. Badanie Fontana i wsp. wykazało, że ograniczenie kalorii powoduje silne działanie przeciwzapalne w okresach od miesięcy do kilku lat [24]. Post przerywany może przyczynić się do zmniejszenia poziomu stanu zapalnego w organizmie. Aksungar i wsp. porównywali poziom IL-6 i CRP u praktykujących muzułmanów na tydzień przed miesiącem Ramadan (bez jedzenia i picia w ciągu dnia), w ostatnim tygodniu i 20 dni po Ramadanie. Wykazano, że post w ciągu dnia obniżył poziomy IL-6 i CRP o około 50 % w porównaniu z wartościami sprzed Ramadanu [25]. Krótkoterminowy post może również korzystnie wpływać na nastrój. Kliniczne badania obserwacyjne wykazały zmniejszenie objawów depresyjnych, które pojawiają się między 2 a 7 dniem postu [26]. Zatem do tej pory przeprowadzone badania wskazują na duże znaczenie diety zarówno na wpływ na stan zapalny w organizmie, jaki i występowanie stanów depresyjnych i zaburzeń nastroju.

Otyłość

Duża liczba badań epidemiologicznych i metaanaliz potwierdziła związek między depresją a otyłością jako często współwystępującymi schorzeniami [27-31]. Sugeruje się, że zarówno depresja, jak i otyłość są to zaburzenia związane z dysregulacją "układu stresowego" [32]. Mechanizmy łączące te dwie jednostki chorobowe zostały poddane licznym badaniom, wskazując na dysregulację układu podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), udział stanów zapalnych, stresu oksydacyjnego, a także zaburzeń endokrynologicznych [32,33]. Otyłość centralna jest źródłem cytokin zapalnych, co znajduje odzwierciedlenie we wzroście IL-6 i TNF- α (ang. tumor necrosis factor α , czynnik martwicy guza) w surowicy [34], mających wpływ na występowanie stanów zapalnych nerwów. Zarówno w otyłości, jak i w depresji obserwuje się zaburzenia wydzielania neuroprzekaźników, takich jak serotonina, noradrenalina, dopamina i neuropeptyd Y, uczestniczących w regulacji zachowań żywieniowych i nastroju [35-39]. U osób z depresją zaobserwowano zmniejszenie liczby receptorów serotonergicznym w mózgu i osłabienie reakcji na działanie serotoniny [40]. Podobna sytuacja występuje w otyłości [41]. Opierając się na licznym badaniach doświadczalnych, sugeruje się, że neuropeptyd Y (ang. neuropeptide Y) uczestniczy w regulacji i radzeniu sobie ze stresem. Neuropeptyd Y utrzymuje emocjonalną homeostazę, zapobiegając behawioralnym konsekwencjom stresu i lęku. Jest on także zaangażowany w procesy uczenia się, pamięci i poznawania. U osób z depresją zaobserwowano zmniejszenie stężenia NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym [42]. Neuropeptyd

Y należy także do głównych neuropeptydów uczestniczących w zwiększaniu apetytu, którego działanie jest hamowane przez leptynę [42]. W przewlekłym stresie dochodzi do zaburzenia równowagi regulacyjnej układu glikokortykosteroidy–leptyna i insulina, co może również wpływać na zaburzenie hamującego wpływu leptyny na oreksynogenne działanie NPY. Zwiększoną aktywację współczulnego układu nerwowego, przejawiającą się podwyższonym stężeniem metabolitów noradrenaliny w surowicy, zaobserwowano w postaci melancholijnej depresji [43]. Natomiast w otyłości aktywacja współczulnego układu nerwowego ma charakter heterogenny, jest zwiększona w nerkach i mięśniach szkieletowych, a zmniejszona w mięśniu sercowym [44]. Zaobserwowano, że reakcja obronna spowodowana przez stres powoduje wzrost aktywacji współczulnego układu nerwowego i skurcz naczyń w mięśniach szkieletowych [45,46]. U osób otyłych stres obok skurczu naczyń powoduje również wzrost ciśnienia tętniczego [47]. Zwiększona aktywacja współczulna może przyczynić się do rozwoju otyłości [41], a stres jest jedną z przyczyn jej występowania, wydaje się, że może to być kolejny związek patofizjologiczny między depresją a otyłością.

Stosunek omega 6/omega 3

Równowaga kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 jest bardzo ważna dla homeostazy i prawidłowego rozwoju [48]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) to kwasy tłuszczowe, które zawierają więcej niż dwa wiązania podwójne (węgiel-węgiel) w cząsteczce. Możemy wyróżnić wśród nich dwie podgrupy: omega-3 i omega-6. Omega-3 PUFA są syntetyzowane przez krótkołańcuchowy kwas tłuszczowy omega-3 z pożywienia - kwas alfa-linolenowy (ALA). W efekcie powstają ważniejsze długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozahexaenowy (DHA). Omega-6 PUFA pochodzą z kwasu linolowego (LA), który można przekształcić w 18-węglowy kwas gamma-linolenowy (GLA) oraz 20-węglowy kwas arachidonowy (AA) i dihomo-gamma-linolenowy (DGLA). Zarówno LA, jak i ALA są uważane za niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe, ponieważ komórki ssaków nie są w stanie syntetyzować tych kwasów tłuszczowych z prostszych prekursorów. Omega-3 PUFA były od dawna badane pod kątem ich działania przeciwzapalnego [49]. Omega-6 PUFA można przekształcić w AA, a następnie do eikozanoidów omega-6, które mają działanie prozapalne aktywujące cytokiny. Sygnalizacja cytokin wyzwala wiele dalszych efektów biologicznych w układach neuroendokrynych, monoaminergicznych i stresu oksydacyjnego. Zmiany w tych układach mogą następnie prowadzić do „zachowań chorobowych” (obniżony nastrój, zmęczenie, utrata apetytu), które w niektórych przypadkach przechodzą w kliniczną depresję [50]. Z drugiej strony kwasy omega-3 PUFA zwiększają stężenie EPA w błonie komórkowej, co konkuruje z AA o enzymatyczną konwersję do własnych metabolitów i eikozanoidów omega-3. Są one mniej aktywne i mogą częściowo przeciwdziałać lub antagonizować prozapalne działanie eikozanoidów omega-6. Przeciwzapalna równowaga eikozanoidów jest utrzymywana w całym organizmie dzięki homeostatycznej równowadze między kwasami tłuszczowymi omega-3 i omega-6 w błonach komórkowych co wywiera następnie równoważący wpływ na cytokiny. [49]

Zmiana stosunku ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6/omega-3 (PUFA) w żywności społeczeństw zachodnich w ciągu ostatnich 150 lat, sprzyja patogenezie wielu chorób o podłożu zapalnym, w tym zaburzeń depresyjnych, chorób układu krążenia, nowotworów i chorób autoimmunologicznych. Istoty ludzkie ewoluowały na diecie zawierającej stosunek niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 (NNKT) ~ 1, podczas gdy w dietach zachodnich stosunek ten wynosi 15/1–16,7/1. Diety zachodnie są ubogie w kwasy tłuszczowe

omega-3 i mają nadmierne ilości kwasów tłuszczowych omega-6 w porównaniu z dietą, na której ewoluował człowiek oraz na której ustalono jego wzorce genetyczne. [48]

Aby lepiej zrozumieć możliwą ścieżkę, dzięki której kwasy omega-3 mogą być skuteczne zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu depresji, należy wziąć pod uwagę ich działanie przeciwzapalne oraz ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórek OUN [6]. Stwierdzono, że suplementacja dwoma głównymi rodzajami PUFA omega-3: kwasem eikozapentaenowym (EPA) i kwasem dokozaheksaenowym (DHA) jest skuteczna w zmniejszaniu objawów depresji [49]. Pacjenci z depresją mają średnio niższy poziom PUFA omega-3 w osoczu niż osoby bez depresji; dodatkowo istnieją zależności między nasileniem objawów depresyjnych a niższymi poziomami omega-3 PUFA w osoczu [9]. Dlatego odpowiedni stosunek kwasów tłuszczowych omega-6 i omega-3 w diecie, w proporcji około 1-2/1, należy wziąć pod uwagę przy formułowaniu zaleceń dietetycznych [48].

PROFILAKTYKA DEPRESJI

Depresję można leczyć z pomocą środków farmakologicznych oraz psychoterapii, nie zawsze jednak leczenie przynosi oczekiwane rezultaty. U części pacjentów występują skutki uboczne wywołane przez stosowane substancje lecznicze, często dochodzi do nawrotów. Dlatego skuteczna profilaktyka tej choroby jest bardzo ważna, biorąc pod uwagę, że rozpowszechnienie jej na całym świecie jest coraz większe. Jedną z metod zapobiegania depresji jest dieta. Ważne jest, aby zawierała dużo owoców, warzyw, roślin strączkowych, zbóż, orzechów i nasion. Oprócz tego naukowcy zalecają stosowanie diety śródziemnomorskiej, norweskiej lub japońskiej oraz ograniczenie w diecie przetworzonej żywności, komercyjnych wypieków i słodczy [51,52]. Ponadto tego pojawia się coraz więcej nowych badań, w których wykazuje się powiązanie między dietą bogatą w kwasy omega-3, a mniejszym ryzykiem depresji.

A. Sanchez – Villegas i współpracownicy przeprowadzili badanie oceniające wpływ spożycia owoców morza, zawierających wysokie dawki kwasów Omega-3, a ryzykiem wystąpienia depresji. W badaniu wzięło udział 6874 osoby. Do oceny pacjentów stosowano Inwentarz Depresji Becka – II. Ponadto pacjenci byli zobowiązani do zgłoszenia personelowi nadzorującemu badania, jeżeli wystąpi u nich diagnoza depresji lub potrzeba stosowania leków przeciwdepresyjnych w ciągu całego swojego życia. Autorzy dowiedli, że umiarkowanie spożycie ryb i wielonienasyconych kwasów Omega-3, może zmniejszać ryzyko wystąpienia depresji [53].

M. Chae oraz K.Park w swojej pracy oceniali związek pomiędzy spożyciem kwasów tłuszczowych Omega-3 w diecie, a depresją u kobiet po menopauzie. Depresję oceniano za pomocą specjalnie przygotowanych ankiet. Związek między kwasami Omega-3 a depresją oceniano za pomocą wielowymiarowej analizy regresji logistycznej. Do badania włączono 4150 kobiet. Autorzy wykazali, że w grupie z najwyższym spożyciem omawianych kwasów tłuszczowych istotnie rzadziej występowała depresja w porównaniu z grupą o małym spożyciu tych kwasów. Wynika z tego, że spożycie kwasów tłuszczowych Omega-3 jest odwrotnie proporcjonalne do częstości występowania depresji w zależności od dawki [54].

O.I. Okereke i współpracownicy postanowili przebadać grupę 18353 dorosłych w wieku co najmniej 50 lat. Wyselekcjonowani uczestnicy badania nie chorowali na depresję oraz nie posiadali klinicznie istotnych objawów depresyjnych na początku badania. Autorzy badania podzielili uczestników na dwie grupy, jedna z nich – grupa kontrolna stosowała suplementację placebo, druga – grupa badawcza – suplementowała kwasy Omega-3. Celem badania była ocena wpływu suplementacji kwasami na ryzyko wystąpienia depresji oraz ocena nastroju. Leczenie suplementami Omega-3 przyniosło mieszane wyniki. Niewielki wzrost ryzyka depresji lub

klinicznie istotnych objawów depresyjnych odnotowano u pacjentów z grupy badawczej w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. W przedstawionym badaniu nie odnotowano różnic w ocenie nastroju w obu grupach [55].

Przytoczone badania wciąż nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy wysoka podaż wielonienasyconych kwasów Omega-3 może być stosowana w profilaktyce zaburzeń depresyjnych.

SUPLEMENTACJA OMEGA-3 W LECZENIU DEPRESJI U DZIECI

Zaburzenia depresyjne są częstym zjawiskiem występującym wśród dzieci i młodzieży. W populacji pediatrycznej rozpoznanie zaburzeń depresyjnych polega na stwierdzeniu takich samych kryteriów diagnostycznych jak dla osób dorosłych. Objawy takie, jak obniżenie nastroju, energii i anhedonia powinny występować przez większość dni, nie krócej niż przez 2 tygodnie. Rozwój zaburzeń depresyjnych związany jest z modelem predyspozycja- stres, według którego występuje interakcja czynników genetycznych oraz środowiskowych. Główną rolę odgrywa w nim oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (HPN) regulująca działanie stresu. Neurorozwojowa koncepcja depresji zakłada, iż czynniki szkodliwe w okresie ciąży i porodu, które wpływają na ośrodkowy układ nerwowy powodują w przypadku depresji zaburzoną reakcję na stres, dysfunkcję HPA oraz negatywną emocjonalność. W metaanalizie dotyczącej 27 krajów całego świata rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych w populacji pediatrycznej oceniono na 2,6%, a depresji dużej 1,3% [56]. W badaniu EZOP II przeprowadzonym na populacji dzieci w Polsce oceniono rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych na badanej próbie 3,85% [57]. Na etapie diagnostyki różnicowej należy wykluczyć choroby somatyczne, oraz wpływ depresjogeny niektórych leków. Istotne jest ocenienie stopnia nasilenia objawów.

Leki przeciwdepresyjne, psychoterapię, psychoedukacja i ich kombinacje są często stosowane w praktyce klinicznej. Leczenie należy kontynuować przez przynajmniej 6 miesięcy od uzyskania remisji [58]. Wyniki przeglądu systematycznego Cochrane wykonanego przez S. Hetrick i wsp. wykazały, że skuteczność leków przeciwdepresyjnych u dzieci i młodzieży jest niewielka [59]. Jedną z opcji leczenia depresji wśród dzieci i młodzieży jest stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3, które nie mogą być syntetyzowane w organizmie człowieka, a występują naturalnie w tłustych rybach morskich, owocach morza, glonach morskich, oraz niektórych orzechach i nasionach. Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) omega-3 odgrywają ważną rolę w rozwoju układu nerwowego oraz są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Dodatkowo są bezpieczne i wolne od klinicznie istotnych skutków ubocznych. [61].

Poziom kwasów omega-3 u kobiety będącej w ciąży wpływa na długość trwania ciąży, masę urodzeniową dziecka, wzorce wzrostu poporodowego, rozwój poznawczy i neurologiczny [61].

J. Nevins i wsp. w przeglądzie systematycznym opisali zależność, pomiędzy spożyciem suplementów diety z kwasami tłuszczowymi omega-3 podczas ciąży i laktacji, a rozwojem poznawczym dzieci. Badacze doszli do wniosku, iż suplementacja PUFA omega-3 w czasie ciąży może mieć korzystny wpływ na rozwój funkcji poznawczych u dziecka [64]. Niedobór DHA, we wczesnym okresie rozwoju może wpływać negatywnie na ośrodkowy układ nerwowy i może zwiększać podatność na depresję w dorosłym życiu [62].

S. Rice i wsp. w randomizowanym badaniu podlegającym, podwójnie ślepej próbie kontrolowanej placebo badali skuteczność 12-tygodniowej terapii 1,4g dziennie PUFA omega-3 u pacjentów w wieku od 15 do 25 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym. Dzienna dawka skoncentrowanego oleju z ryb morskich dostarcza około 840 mg EPA (20:5n3), 560 mg DHA (22:6n3) i 5 mg witaminy E (która jest dodawana jako przeciwutleniacz w celu stabilizacji PUFA). Powyższa grupa pacjentów wykazała większą poprawę objawów depresyjnych z

współistniejącą psychoterapią poznawczo-behawioralną niż grupa placebo. Powyższe badanie przemawia za stosowaniem PUFA omega-3 jako terapii pierwszego rzutu u młodych pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym [59]. H. Nemets i wsp. w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym na 20 dzieciach w wieku od 6 do 12 lat wykazali, iż kwasy omega-3 mogą przynosić korzyści terapeutyczne w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w wieku dziecięcym [63].

Praca S. Campisi i wsp. miała na celu ocenę wpływu suplementacji PUFA omega-3 u osób z depresją w wieku od 6 do 19 lat. Badacze doszli do wniosku, iż nie ma wystarczających dowodów, aby określić skuteczność powyższej suplementacji na zaburzenia depresyjne w populacji pediatrycznej. Jednak przegląd ten sugeruje umiarkowany korzystny wpływ PUFA omega-3 na objawy depresyjne w porównaniu z placebo [65].

SUPLEMENTACJA OMEGA-3 W LECZENIU DEPRESJI DOROSŁYCH

Według szacunków WHO około 3,8% populacji – 280 mln ludzi- zmagają się z depresją, w tym 5% dorosłych (4% mężczyzn i 6% kobiet) oraz 5,7% dorosłych powyżej 60 roku życia[66].

Badania wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na leczenie depresji u dorosłych dostarczają zróżnicowanych wyników. Coraz więcej dowodów wskazuje, że tłuszcze wielonienasycone omega-3 (omega-3 PUFAs) są skuteczne w obniżaniu stanów depresyjnych. Suplementacja dwoma głównymi rodzajami omega-3 PUFAs, czyli kwasem eikozapentaenowym (EPA) i kwasem dokozaheksaenowym (DHA), także okazała się efektywna w zmniejszeniu objawów depresji. Istnieje jednak wiele badań, które nie wykazały skuteczności tych kwasów w zwalczaniu depresji, podczas gdy inne sugerują pozytywne efekty. Może to wynikać z wielu czynników, takich jak różnice w projektach badawczych, wielkości grupy badanej, różnic biologicznych i genetycznych pacjentów oraz indywidualnych reakcji na kwasy omega-3. Depresja to zaburzenie, które może mieć złożone przyczyny. U osób, mających niedobory omega-3, suplementacja tych kwasów tłuszczowych może przynieść korzyści w leczeniu. Jednak dla pacjentów, u których depresja ma inne przyczyny, suplementacja omega-3 może nie być skuteczna. To może tłumaczyć sprzeczne wyniki obserwowane w badaniach [67,68,49].

Aby lepiej zrozumieć, jak kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają na leczenie depresji, konieczne jest zidentyfikowanie różnych podgrup pacjentów w oparciu o podłoże depresji. Chociaż obecnie nie jest łatwo ustalić główny powód tej choroby, badania naukowe mogą pomóc w rozpoznaniu pacjentów, dla których suplementacja omega-3 będzie bardziej korzystna[69,67].

Badania sugerują, że n-3PUFAs mogą działać inaczej, w zależności od nasilenia objawów depresyjnych. W badaniach osób z łagodnymi objawami depresji nie stwierdzono efektów n-3PUFAs, ale możliwe korzyści mogą odnieść osoby z nasilonymi objawami depresyjnymi, tak jak w przypadku tzw. „dużej depresji- major depression disorder (MDD)[70]. Dlatego ważne jest ustalenie skuteczności n-3PUFAs w leczeniu MDD.

Potwierdzono efekty terapeutyczne przy wysokim stosunku EPA do DHA. Większa skuteczność EPA w leczeniu depresji może być związana z jego działaniem przeciwzapalnym, ponieważ w przeciwieństwie do DHA, EPA jest prekursorem prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów serii 3 oraz klasycznych eikozanoidów. Są znacznie mniej aktywne biologicznie niż te produkowane z PUFA omega-6, w tym z kwasu arachidonowego (AA). Można twierdzić, że reakcje między EPA, a AA są współzawodnictwem w procesach zapalnych stanowiących jedną z przyczyn depresji.

Różnice w skuteczności leczenia między EPA a DHA w walce z depresją mogą również być związane z ich wpływem na neurogenezę. Neurogenезa jest zwiększana przez leki przeciwdepresyjne, co skutkuje zmniejszeniem lęku i objawów depresji. Leczenie kwasami

tłuszczowymi omega-3 także nasila neurogenę, jednak EPA i DHA różnią się pod tym względem, gdyż EPA bardziej przyczynia się do powstawania nowych komórek nerwowych niż DHA[71,72].

Obecne badania nie udowodniły skuteczności preparatów omega-3 w monoterapii[73].

Natomiast wykazano, że stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 wraz z lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI (fluwoksamina) daje znaczną poprawę objawów depresji, w porównaniu z monoterapią fluwoksaminą. W badaniach na grupie kobiet analizowano wpływ spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 na występowanie objawów depresji. Stwierdzono, że wyższe spożycie kwasów tłuszczowych omega-3 w porównaniu z omega-6 wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nasilonych objawów depresji. [74,75]

Obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, czy stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 jest skuteczne w leczeniu depresji. Konieczne jest uwzględnienie indywidualnych różnic w rozwoju depresji i reakcji na różne strategie leczenia, co pozwoli na bardziej precyzyjne wnioski w przyszłości[67].

PODSUMOWANIE

Omega-3 jest kwasem tłuszczowym nienasyconym o istotnym wpływie na stan psychiczny. Przy stawianiu diagnozy zawsze należy brać pod uwagę czynniki o istotnym wpływie na rozwój zaburzeń depresyjnych m.in. dysbioza jelitowa, otyłość, nieprawidłowa dieta, stres i choroby przewlekłe. Wspomagające leczenie z udziałem omega-3 zmniejsza nasilenie objawów depresji. Efekty terapii zaobserwowano szczególnie u pacjentów starszych z dużą, lekooporną depresją o podłożu zapalnym (MDD) często cierpiących z powodu chorób autoimmunologicznych i otyłości, a także u dzieci z dużą depresją. Najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy omega-3 jest dodawany do standardowej terapii przeciwdepresyjnej w połączeniu z dietą śródziemnomorską i psychoterapią. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność kwasów omega-3 w profilaktyce przeciwdepresyjnej oraz w poprawie obniżonego nastroju u osób bez klinicznie potwierdzonej depresji. Kluczowe w leczeniu depresji jest znalezienie jej przyczyny, gdyż od tego zależy sukces terapeutyczny.

FOOTNOTES

Author's contribution

Conceptualization, K.C.; methodology, K.C.; validation K.C.; formal analysis K.T., J.W-S.; investigation, K.C., M.Z., A.Hunek, A.Hapon, K.K, K.T; writing – original draft perception, K.C.; writing - review and editing, K.C., M.Z, A.Hunek, A.Hapon, K.T., J.W-S.; supervision, K.C., K.K.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding

Institutional Review Board Statement

Not applicable

Statement of Informed Consent

Not applicable

Conflicts of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

BIBLIOGRAFIA

1. MAGGIE B. COVINGTON. 2004. Omega-3 Fatty Acids. *Am Fam Physician*. 70(1):133-140 <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2004/0701/p133.html?>
2. J. A. Tur, M. M. Bibiloni, A. Sureda, A. Pons. 2012. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. Published online by Cambridge University Press. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/dietary-sources-of-omega-3-fatty-acids-public-health-risks-and-benefits/0C287B125293EF075DFF6169154201A6>
3. Tomasz Weisło, Waldemar Rogowski. 2006. The role of polyunsaturated fatty acids in human health. *Cardiovascular Forum* 2006, 11, 3, xx-xx. https://spezialist.marinex.com.pl/pliki_artykuly/ekspertyzy_naukowe_11.pdf
4. Jarosław Sobiś, Łukasz Kunert, Mariusz Sołtysik, Magdalena Piegza, Robert Pudło, Piotr W. Gorczyca. 2015. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of affective disorders. Selected epidemiological data concerning the use of omega-3 in the prevention of affective disorders. *Psychiatry* 2015. 12, 3: 147–152 <https://journals.viamedica.pl/psychiatria/article/view/43645/31587>
5. Kamila Krawczyk, Janusz Rybakowski. 2007. Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2, 101–107 <http://www.fpn.ipin.edu.pl/archiwum/2007-zeszyt-2/zastosowanie-kwasow-tluszczowych-omega-3-w-leczeniu-depresji.html>
6. Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, 313570.
7. Su K. P. (2009). Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'?. *Neuro-Signals*, 17(2), 144–152.
8. Simopoulos A. P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(6), 495–505.
9. Suneson, K., Lindahl, J., Chamli Hårsmar, S., Söderberg, G., & Lindqvist, D. (2021). Inflammatory Depression-Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1640

10. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34:15490–15496.
11. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13:701–712
12. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol Lett*. 2008;29:117–124.
13. Keri S, Szabo C, Kelemen O. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity*. 2014;40:235–243.
14. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Staerkel P, Windey K, Tremaroli V, Backhed F, Verbeke K, de Timary P, Delzenne NM. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E4485–E4493.
15. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720–726.
16. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1885–1895
17. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: A systematic review of observational studies. *Eur J Nutr*. 2014;53:997–1013KK10.
18. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:181–197.
19. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Majem LS, Martinez-Gonzalez MA. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: The Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra Follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:1090–1098.
20. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: Results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:75–82.
21. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D’Armiento M, D’Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440–1446.
22. Milanesechi Y, Bandinelli S, Penninx BW, Vogelzangs N, Corsi AM, Lauretani F, Kisiailiou A, Vazzana R, Terracciano A, Guralnik JM, Ferrucci L. Depressive symptoms and inflammation increase in a prospective study of older adults: A protective effect of a healthy (Mediterranean-style) diet. *Mol Psychiatry*. 2011;16:589–590.
23. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Shulze MB, Mirzaei F, O’Reilly EJ, Okereke OI, Hu FB, Willett WC, Ascherio A. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun*. 2014;36:46–53.
24. Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: Excessive adiposity and calorie restriction. *Exp Gerontol*. 2009;44:41–45

25. Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:88–95.
26. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: Neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013;209:253–258.
27. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry.* 2006;51:274–80.
28. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36:341–50.
29. Carey M, Small H, Yoong SL, Boyes A, Bisquera A, Sanson Fisher R. Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract* 2014;64:e122–7.
30. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev* 2011;12:e438–53.
31. Lin KP, Liang TL, Liao IC, Tsay SL. Associations among depression, obesity, and metabolic syndrome in young adult females. *Biol Res Nurs* 2013;16:327–34.
32. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 2006;11:892–902.
33. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci* 2013;7:177.
34. Olszanecka-Glinianowicz, Magdalena. "Depresja-przyczyna czy skutek otyłości?." *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 4.2 (2008): 78-85.
35. Redrobe J.P., Dumont Y., Quirion R.: Neuropeptide Y (NPY) and depression: from animal studies to the human condition. *Life Sci.* 2002; 71: 2921–2937.
36. Strombom U., Krotkiewski M., Blennow K. i wsp.: The concentrations of monoamine metabolites and neuropeptides in the cerebrospinal fluid of obese women with different body fat distribution. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 361–368.
37. Lambert G.W., Vaz M., Cox H.S. i wsp.: Human obesity is associated with chronic elevation in brain 5-hydroxytryptamine turnover. *Clin. Sci.* 1999; 96: 191–197.
38. Wang G.J., Volkow N.D., Logan J. i wsp.: Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–357.
39. Zahorska-Markiewicz B., Obuchowicz E., Waluga M. i wsp.: Neuropeptide Y in obese women during treatment with adrenergic modulation drugs. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7: 403–408
40. MacQueen G., Chokka P. Special issues in the management of depression in women. *Can. J. Psychiatry* 2004; 49: 27–40.
41. Muldoon M.F., Mackey R.H., Williams K.V. i wsp.: Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 266–271.
42. Eaton K., Sallee F.R., Sah R.: Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007; 7: 1645–1659.

43. Veith R.C., Lewis N., Linares O.A. i wsp.: Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine — induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 411–422.
44. Davy K.P.: The global epidemic obesity: are we becoming more sympathetic? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6:241–246.
45. Hilton S.M.: The defense-arousal system and its relevance for circulation and respiratory control. *J. Exper. Biol.* 1982; 100: 159–174.
46. Hjemdahl P., Freyschuss U., Juhlin Dannfelt A. i wsp.: Differentiated sympathetic activation during mental stress evoked by Stroop test. *Acta. Physiol. Scand.* 1984; 527: 25–29.
47. Sung B.H., Wilson M.F., Izzo J.L., Ramirez L., Dandonap.: Moderately obese insulin-resistant women exhibit abnormal vascular reactivity to stress Hypertension 1997; 30: 848–853.
48. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):365-79.
49. Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramaniepillai, M., Fan, B., Lu, C., & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational psychiatry*, 9(1), 190.
50. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015 Nov 1;172(11):1075-91.
51. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci.* 2017;20(3):161-171.
52. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Rodriguez N, Woodward-Lopez G. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev.* 2021;79(3):247-260.
53. Sánchez-Villegas, A., Álvarez-Pérez, J., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Ortega-Azorín, C., Zomeño, M. D., Vioque, J., Martínez, J. A., Romaguera, D., Pérez-López, J., López-Miranda, J., Estruch, R., Bueno-Cavanillas, A., Arós, F., Tur, J. A., Tinahones, F. J., Lecea, O., Martín, V., Ortega-Calvo, M., Vázquez, C., ... Serra-Majem, L. (2018). Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients*, 10(12), 2000.
54. Chae, M., & Park, K. (2021). Association between dietary omega-3 fatty acid intake and depression in postmenopausal women. *Nutrition research and practice*, 15(4), 468–478.
55. Okereke, O. I., Vyas, C. M., Mischoulon, D., Chang, G., Cook, N. R., Weinberg, A., Bubes, V., Copeland, T., Friedenberg, G., Lee, I. M., Buring, J. E., Reynolds, C. F., 3rd, & Manson, J. E. (2021). Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(23), 2385–2394.
56. Red. Janas-Kozik Małgorzata; Wolańczyk Tomasz. 2021. *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Tom 1. PWL Wydawnictwo Lekarskie, 480-493 s. ISBN 978-83-200-6510-7, doi:
57. https://ezop.edu.pl/wp-content/uploads/2021/12/EZOPII_Rozpowszechnienie.pdf
58. McNamara RK, Almeida DM. 2019. Niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i postępująca neuropatologia w zaburzeniach psychicznych: przegląd dowodów translacyjnych i mechanizmów kandydujących. *Harvard Review of Psychiatry*; 27 (2):94-107.

59. Rice SM, Hickie IB, Yung AR, et al. 2016. Youth depression alleviation: the Fish Oil Youth Depression Study (YoDA-F): A randomized, double-blind, placebo-controlled treatment trial. *Early Interv Psychiatry*.10(4):290-299. doi:10.1111/eip.12166
60. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;
61. Newberry SJ, Chung M, Booth M, Maglione MA, Tang AM, et al. 2016. Omega-3 fatty acids and maternal and child health: an updated systematic review. *Evid. Rep./Technol. Assess. Number 224 Rep. 16(17)-E003-EF*, Agency Healthc. Res. Qual., Rockville, MD
62. Farquharson J, Jamieson EC, Abbasi KA, Patrick WJ, Logan RW, Cockburn F. 1995. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch. Dis. Child*. 72: 198–203
63. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. 2006. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry*. 163(6):1098-1100.
64. Nevins JEH, Donovan SM, Snetselaar L, et al. 2021. Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. *J Nutr*.151(11):3483-3494.
65. Campisi SC, Zasowski C, Bradley-Ridout G, Szatmari P, Korczak DJ. 2022. 1.25 Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Depression in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 61(10):S149.
66. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (dostęp 24.07.2023)
67. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, Dawson S, Ness AR, Churchill R, Perry R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD004692. DOI: 10.1002/14651858.CD004692.pub5. Accessed 20 July 2023.
68. Mocking, R. J., Harmsen, I., Assies, J., Koeter, M. W., Ruhé, H. G., & Schene, A. H. (2016). Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 6(3), e756.
69. Wani, A. L., Bhat, S. A., & Ara, A. (2015). Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integrative medicine research*, 4(3), 132–141.
70. Lin, P.-Y., Mischoulon, D., Freeman, M. P., Matsuoka, Y., Hibbeln, J., Belmaker, R. H., & Su, K.-P. (2012). Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation and severity of depression. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1161–1163
71. Christos F. Kelaiditis, E. Leigh Gibson, Simon C. Dyal, Effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on reducing anxiety and/or depression in adults; A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, Volume 192,2023,102572,ISSN 0952-3278
72. S.C. Dyal, H.K. Mandhair, R.E.A. Fincham, D.M. Kerr, M. Roche, F. Molina-Holgado, Distinctive effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in regulating neural stem cell fate are mediated via endocannabinoid signalling pathways, *Neuropharmacology*, Volume 107, 2016, 387-395, ISSN 0028-3908,
73. Parker, G., Gibson, N. A., Brotchie, H., Heruc, G., Rees, A. M., & Hadzi-Pavlovic, D. (2006). Omega-3 fatty acids and mood disorders. *The American journal of psychiatry*, 163(6), 969–978.

74. Safa, M., Fallah Tafti, S., Ghassem Boroujerdi, F., & Talischi, F. (2013). Clinical trial in the treatment of 80 Iranian patients with major depression disorder by the combination of omega 3 fatty acid and a selective serotonin reuptake inhibitor. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 3(4), 186–190.
75. Beydoun, M. A., Fanelli Kuczmarski, M. T., Beydoun, H. A., Hibbeln, J. R., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2013). ω -3 fatty acid intakes are inversely related to elevated depressive symptoms among United States women. *The Journal of nutrition*, 143(11), 1743–1752.