

Uloga omega-3 masnih kiselina u etiologiji, liječenju i prevenciji depresije

Majstorović, Vedrana

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:181:045709>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



**ODJEL ZA
BIOLOGIJU**
Sveučilište Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

[Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Vedrana Majstorović

**Uloga omega-3 masnih kiselina u etiologiji, liječenju i prevenciji
depresije**

Završni rad

Osijek, 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Biologija

**ULOGA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ETIOLOGIJI, LIJEČENJU I PREVENCIJI
DEPRESIJE**

Vedrana Majstorović

Rad je izrađen na: Zavod za biokemiju i fiziologiju biljaka

Mentor: Dr.sc. Valentina Pavić, doc.

Kratak sažetak završnog rada:

Depresija je najčešći psihijatrijski poremećaj od kojeg boluje više od 300 milijuna ljudi u svijetu. Smatra se da promjena omega-6/omega-3 omjera polinezasićenih masnih kiselina u prehrani zapadnjačkih društava u posljednjih 150 godina promiče patogenezu upalnih bolesti, uključujući i depresivni poremećaj. Unatoč napretku u farmakoterapiji, značajan dio depresivnih pacijenata smatra se otpornim na liječenje. Brojna istraživanja pokazuju da su omega-3 masne kiseline učinkovite u liječenju depresije i drugih psihijatrijskih poremećaja. Podaci o djelotvornosti omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije nisu jedinstveni. Uloga omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije sve više se proučava u posljednjem desetljeću zbog povećane prevalencije depresije. Naglašava se da omega-3 masne kiseline nemaju popratne nuspojave, zbog čega zaslužuju još veću pozornost u daljnjim istraživanjima liječenja depresije.

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: polinezasićene omega-3 masne kiseline, eikozapentaenska kiselina, dokozaheksaenska kiselina, antidepresivi, poremećaj ponašanja

Rad je pohranjen: na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

BASIC DOCUMENTATION CARD**Bachelor thesis****Josip Juraj Strossmayer University of Osijek****Department of Biology****Undergraduate university study programme in Biology****Scientific Area:** Natural sciences**Scientific Field:** Biology**FUNCTION OF OMEGA-3 FATTY ACIDS IN ETIOLOGY, TREATMENT AND PREVENTION OF
DEPRESSION****Vedrana Majstorović****Thesis performed at:** Subdepartment of plant ecophysiology and biochemistry**Supervisor:** Valentina Pavić, *Assistant Professor***Short abstract:**

Depression is the most common psychiatric disorder affecting more than 300 million people worldwide. The changing of omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acids in the diet of Western societies occurred over the last 150 years is thought to promote the pathogenesis of many inflammatory-related diseases, including depressive disorders. Despite advances in pharmacotherapy, a significant proportion of depressed patients are considered treatment-resistant. There are number of studies which shows that omega-3 fatty acids are proving to be very effective against the treatment of depression and other psychiatric disorders. The data regarding the efficacy of omega-3 fatty acids in depression treatment are conflicted. The roles of the omega-3 fatty acids in the treatment of depression are being studied with increased pace in the last decade due to heightened prevalence of depression. It is emphasized that omega-3 fatty acids have no associated side effects, which deserves greater attention for further research of depression treatment.

Original in: Croatian**Key words:** polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid,**Thesis deposited:** on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. ULOGA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ETIOLOGIJI, LIJEČENJU I PREVENCIJI DEPRESIJE | 7 |
| 2.1. Uloga omega-3 masnih kiselina u etiologiji depresije | 7 |
| 2.1.1. Genetički mehanizmi kao uzrok nedostatka omega-3 u krvi i depresije | 7 |
| 2.1.2. Neuropsihološki mehanizmi koji povezuju omega-3 masne kiseline i etiologiju depresije | 8 |
| 2.1.2.1. Omega-3 masne kiseline utječu na integritet i fluidnost stanične membrane | 8 |
| 2.1.2.2. Omega-3 masne kiseline smanjuju proizvodnju pro-upalnih citokina | 9 |
| 2.1.2.3. Omega-3 masne kiseline i hipokampalna neurogeneza | 9 |
| 2.2. Uloga omega-3 masnih kiselina u prevenciji depresije | 11 |
| 2.3. Uloga omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije | 14 |
| 3. ZAKLJUČAK | 18 |

Popis korištenih kratica

LCPUFA- eng. *long-chain polyunsaturated fatty acids*- dugolančane polinezasićene masne kiseline

AA- eng. *arachidonic acid*- arahidonska kiselina

DHA- eng. *docosahexaenoic acid*- dokozaheksaenska kiselina

LA- eng. *linoleic acid*- linolna kiselina

ALA- eng. *alfa-linolenic acid*- alfa-linolenska kiselina

EFAs- eng. *essential fatty acids*- esencijalne masne kiseline

EPA- eng. *eicosapentaenoic acid*- eikozapentaenska kiselina

FADS1- eng. *fatty acid desaturase 1*- delta-5 desaturaza

FADS2- eng. *fatty acid desaturase 2*- delta-6 desaturaza

GLA- eng. *gamma linolenic acid*- gama-linolenska kiselina

SDA- eng. *stearidonic acid*- stearidonska kiselina

5-HT- 5-hidroksitriptamin

DR-2- eng. *dopamine receptor 2*- receptor dopamina

5-HIAA- 5-hidroksiindol-octena kiselina

DAT- eng. *dopamine active transporter*-dopaminski transporter

BDNF- eng. *brain derived neurotrophic factor*-moždani neurotrofički faktor

E-EPA- eng. *eicosapentaenoic acid ethyl ester*- ester etil-eikozapentaenske kiseline

PDD- eng. *postpartum depression*- postporođajna depresija

SSRI- eng. *selective serotonin reuptake inhibitor*-selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

NARI- eng. *noradrenaline reuptake inhibitor*-inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

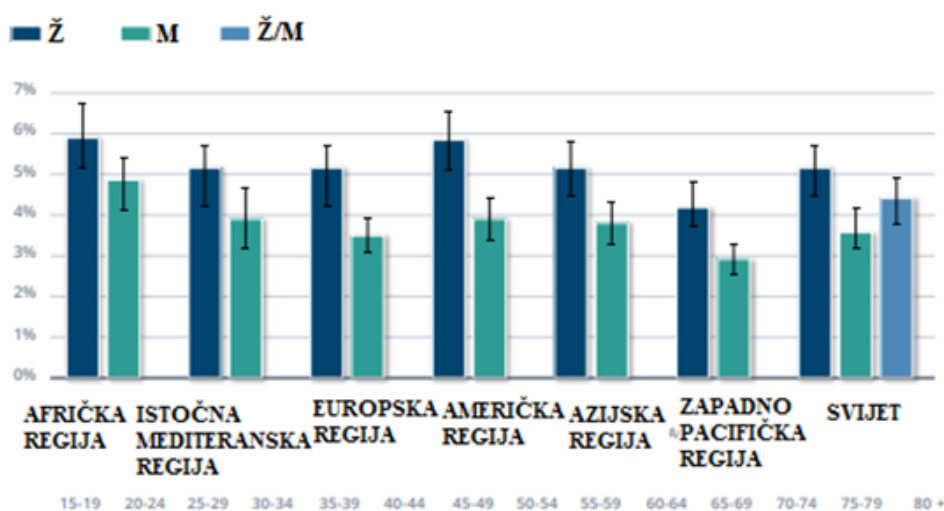
TCA- eng. *tricyclic antidepressants*-triciklički antidepresivi

MAOI- eng. *monoamine oxidase inhibitors* inhibitori monoamin oksidaze

SNRI- eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*-inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina eng.

1.UVOD

Depresija (lat. *depressio, depressus*-nizak; *deprimere*-pritisnuti, utisnuti) je učestali mentalni poremećaj. Od depresije u svijetu boluje 300 milijuna ljudi što je 4.4% cjelokupne ljudske populacije. Broj oboljelih je u porastu, posebice u državama sa niskim prihodima. Rizik od razvoja depresije se povećava siromaštvom, nezaposlenošću, životnim događajima kao što je gubitak voljene osobe ili prekid veze, fizičkom bolešću i problemima uzrokovanim uporabom alkohola ili droge (Vos i sur. 2016). Na Slici 1 je vidljivo da žene češće obolijevaju (5.1%) od muškaraca (3.8%). Moguće je da je razvoj depresije kod žena veći zbog znatne hormonske fluktuacije tijekom puberteta, menstrualnog ciklusa, trudnoće, rođenja djeteta i menopauze. Depresija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, a prevalencija je još veća jer je čest komorbiditet u drugim poremećajima (bipolarni poremećaj, shizofrenija, posttraumatski stresni poremećaj, panični poremećaj) ali i medicinskim stanjima (rak, dijabetes, kardiovaskularne bolesti) (Bhat i sur. 2014).



Slika 1: Prevalencija depresivnih poremećaja (% populacije) (preuzeto i prilagođeno prema Web 1)

Depresija može biti uzrokovana biološkim čimbenicima (genetska predispozicija) i psihološkim (poteškoće sučeljavanja sa stresorima, nisko samopouzdanje ili sklonost idealizaciji) (Nebeshima i Kim 2013).

Simptomi koji se javljaju kod bolesnika su: sniženo raspoloženje, smanjena aktivnost kao i sposobnost osjećanja zadovoljstva, interes, koncentracija, energija, apetit, samopouzdanje i samopoštovanje, izražen umor i nakon najmanjih napora, poremećeno spavanje, javljanje ideja krivnje i bezvrijednosti. Somatski simptomi koji se javljaju su: gubitak interesa i osjećaja zadovoljstva, buđenje ujutro nekoliko sati prije uobičajenog vremena, depresija teža ujutro, izražena psihomotorna usporenost, agitacija, gubitak apetita,

tjelesne težine i libida. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema Svjetske zdravstvene organizacije depresija spada u skupinu poremećaja raspoloženja. Depresija je bolest koja se javlja u epizodama. Ovisno o broju i težini simptoma, depresivna epizoda se može označiti kao blaga, srednja ili teška. Teška depresivna epizoda može biti bez psihotičnih simptoma gdje su simptomi vrlo izraženi i psihički opterećujući sa čestim suicidalnim idejama i radnjama. Teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima uključuje prisutnost halucinacija, sumanutih ideja, psihomotoričke usporenosti ili stupora toliko teških da onemogućuju uobičajene aktivnosti. Povratni depresivni poremećaj okarakteriziran je ponavljanjem epizoda depresije bez neovisnih epizoda povišena raspoloženja i povećanja energije u prošlosti (manija). Mogu postojati i kratke epizode blagog povišenja raspoloženja i povećane aktivnosti (hipomanije) odmah nakon depresivne epizode katkad ubrzane antidepresivnom terapijom. Kod perzistirajućeg poremećaja raspoloženja većina pojedinih epizoda nije dovoljno teška da bi se opisale kao hipomanija ili blaga depresivna epizoda. Ciklotimija je perzistirajuća promjenjivost raspoloženja koja uključuje mnoga razdoblja depresije i blago povišena raspoloženja, koja nisu dovoljno teška ili duga da opravdaju dijagnozu bipolarnog poremećaja. Distimija je kronično sniženo raspoloženje koje traje više godina, ali pojedine epizode nisu dovoljno duge da opravdaju dijagnozu teškog, srednjeg ili blagog depresivnog poremećaja. Bipolarni afektivni poremećaj je okarakteriziran s dvjema ili više epizoda kod kojih je razina raspoloženja i aktivnosti bolesnika značajno poremećena, a poremećaji u pojedinim prigodama jesu povišeno raspoloženje, povećanje energije i aktivnosti (hipomanija ili manija) ili sniženo raspoloženje sa smanjenjem energije i aktivnosti (depresije). Postoje i mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja u vezi s babinjama (koji su započeli do šest tjedana nakon porođaja) u koje uključujemo postnatalnu i postpartalnu depresiju (Hrabak-Žerjavić i Katalinić 2012).

Liječenje depresije uključuje lijekove i/ili psihoterapiju, najčešće u kombinaciji. Lijekovi poboljšavaju ravnotežu neuroprijenosnika u mozgu odgovornih za raspoloženje. Psihoterapija djeluje na psihološke mehanizme uključujući i način razmišljanja koji podržava depresiju (DeRubeis i sur. 2008). Značajan broj depresivnih pacijenata se smatra otpornim na liječenje antidepresivima. Veliki broj pacijenata koji su otporni na terapiju antidepresivima zapravo imaju pseudootpornost i nepravilno su liječeni ili dijagnosticirani. Moguće je i da imaju komorbidna psihijatrijska ili opća medicinska stanja koja doprinose otpornosti na liječenje. Mogući faktori rizika u otpornosti na antidepresive su spol, obiteljska

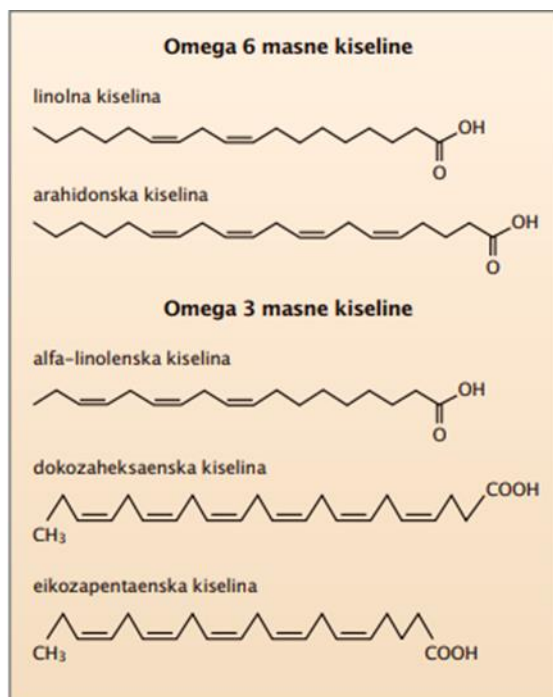
anamneza, životna dob pojave depresije, jačina depresivnih simptoma i kroničnost (Kornstein i Schneider 2001).

Depresija je bolest koja može dovesti do samoubojstva, 15% pacijenata koji su neliječeni ili neadekvatno liječeni od depresije počini samoubojstvo, a znatno veći broj njih pokuša samoubojstvo (Guze i Robins 1970).

Rezultati brojnih međunarodnih istraživanja pokazuju da omega-3 masne kiseline mogu imati terapeutsko djelovanje u liječenju brojnih medicinskih stanja. Fokus je posebice na istraživanjima koja se bave neurobiheviornalnim stajalištima i ulogom omega-3 masnih kiselina u središnjem živčanom sustavu. Istraživanja povezuju omega-3 masne kiseline sa brojnim neuropsihijatrijskim poremećajima uključujući i depresiju (Logan 2003).

Živčano tkivo je jedno od tkiva koje posjeduje najvišu koncentraciju masnih kiselina u tijelu s približno 50-60% suhe težine mozga odraslih. Sastoji se od lipida od kojih je približno 35% u obliku dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina (LCPUFA, eng. *long-chain polyunsaturated fatty acids*). Najviše je masnih kiselina u obliku arahidonske kiseline (AA, eng. *arachidonic acid*; 20:4 n-6) i dokozaheksaenske kiseline (DHA, eng. *docosahexaenoic acid*; 22:6 n-3). Dobivaju se biosintezom iz njihovih odgovarajućih prekursora: linolne kiseline (LA, eng. *linoleic acid*; 18:2 n-6) i alfa-linolenske kiseline (ALA, eng. *alpha-linolenic acid*; 18:3 n-3) ili se mogu dobiti izravno iz prehrambenih namjernica kao što su jaja, riba ili meso. Razvoj mozga je kompleksan interaktivni proces u kojemu dugoročne posljedice mogu imati ometajući događaji, kao što je neprikladna opskrbljenost hranjivim tvarima. DHA se smatra uvjetno esencijalnim nutrijentom za adekvatan razvoj neurološkog sustava čovjeka (Wainwright 2002).

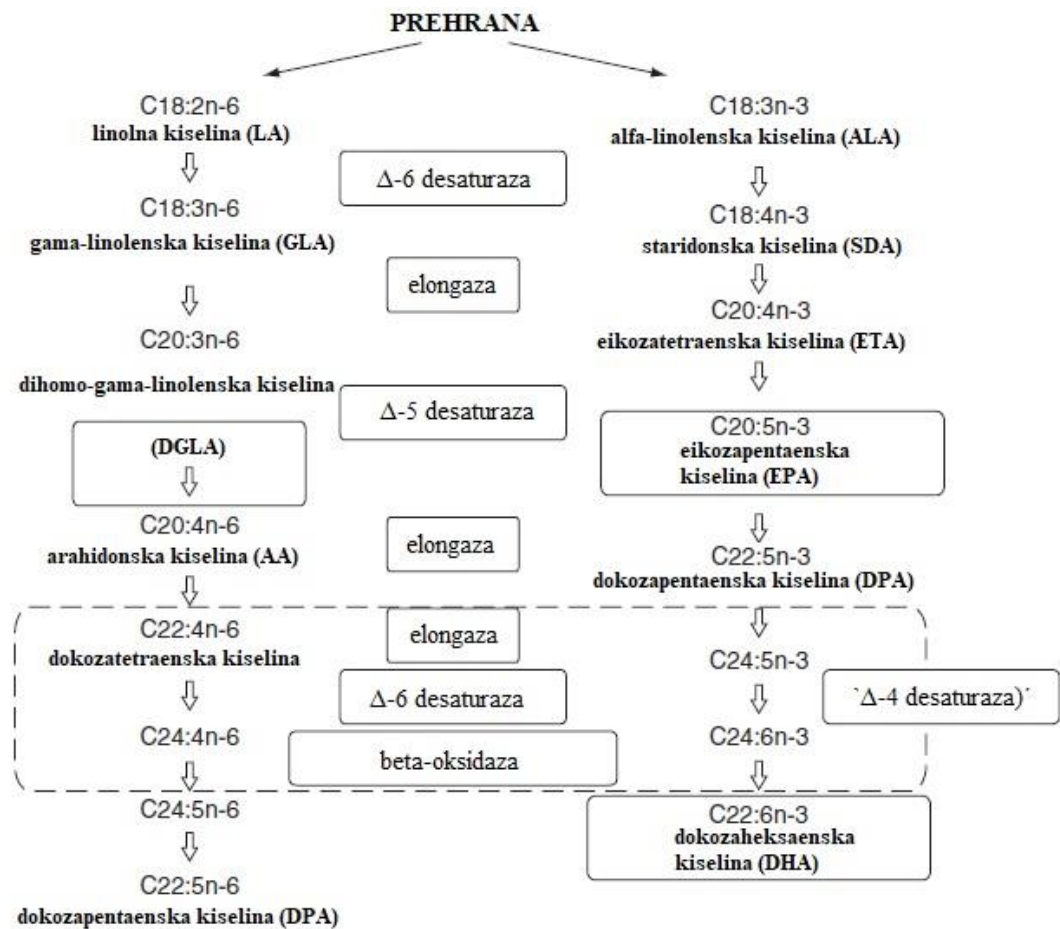
Polinezasićene masne kiseline su omega-3 i omega-6 masne kiseline (Slika 2). Razlikuju se po položaju prve dvostruke veze, brojeći od metilnog kraja molekule masne kiseline. U omega-6 masnim kiselinama prva dvostruka veza nalazi se između šestog i sedmog atoma ugljika, dok je u omega-3 masnim kiselinama prva dvostruka veza između trećeg i četvrtog atoma ugljika. Omega-6 i omega-3 masne kiseline su poznate kao esencijalne masne kiseline (EFAs, eng. *essential fatty acids*) zato jer ih organizam svih sisavaca, uključujući i ljude, ne može sintetizirati, pa se one moraju unositi prehranom. Linolna kiselina je omega-6 masna kiselina (LA), alfa-linolenska kiselina je omega-3 masna kiselina (ALA).



Slika 2: Kemijske strukture omega-3 masnih kiselina i omega-6 masnih kiselina (preuzeto i prilagođeno prema Bender 2011)

Obje esencijalne masne kiseline se metaboliziraju u masne kiseline dužeg lanca od 20 do 22 ugljikova atoma. LA se metabolizira u arahidonsku kiselinu (AA), a ALA u eikozapentaensku kiselinu (EPA, eng. *eicosapentaenoic acid*; AA; 20:5 n-3) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA). LA i ALA se metaboliziraju produljenjem lanca i povećanjem stupnja nezasićenosti dodavanjem dodatnih dvostrukih veza na karboksilni kraj molekule masne kiseline. Biosintezu dugolančanih omega-3 masnih kiselina čini niz zajedničkih mikrosomalnih desaturacija i elongacija (Slika 3). Postoji kompeticija između omega-6 i omega-3 masnih kiselina za enzime desaturacije. Enzimi koji reguliraju biosintezu su delta-6 desaturaza (FADS2, eng. *fatty acid desaturase 2*) i delta-5 desaturaza (FADS1, eng. *fatty acid desaturase 1*). Konačna sinteza je katalizirana beta-oksidacijom unutar peroksisoma. Delta-5 desaturaza kao i delta-6 desaturaza preferiraju omega-3 u odnosu na omega-6 masne kiseline. Prvi korak u pretvorbi LA i ALA je delta-6 desaturacija pod utjecajem delta-6 desaturaze. Isti enzim prevodi LA u gama-linolensku kiselinu (GLA, eng. *gamma-linolenic acid*) odnosno ALA u stearidonsku kiselinu (SDA, eng. *stearidonic acid*). Ovaj enzim je kontrolno mjesto u sintezi AA i EPA pa može doći i do kompeticije LA i ALA za isti enzim. Visoki unos LA ometa desaturaciju i elongaciju ALA odnosno smanjiti sintezu EPA i DHA iz ALA. Trans-masne kiseline također ometaju desaturaciju i elongaciju LA i

ALA. Našem su organizmu potrebne i omega-3 kiseline i omega-6 kiseline za normalno funkcioniranje, stoga je važan njihov omjer (Simopoulos 2005).



Slika 3: Metabolizam esencijalnih masnih kiselina: desaturacija i elongacija omega-6 i omega-3 masnih kiselina (preuzeto i prilagođeno prema Simopoulos 2005)

Omega-3 masne kiseline su primarno sintetizirane u algama i fitoplanktonu te se putem hranidbenog lanca prenose u ribe i vodene sisavce. Glavni izvori omega-3 masnih kiselina su: mesnata i masna riba (skuša, tuna, haringa, sardine i losos), jetra ribe bakalara i iverka te mast morskih sisavaca (kitova i tuljana) (Shadidi 1998). Rakovi, školjkaši i glavonošci su također jako dobar izvor omega-3 masnih kiselina. Sjemenke biljaka kao što su lan, chia, lisičina i uljana repica dobar su izvor alfa-linolenske kiseline (ALA) koja je prekursor omega-3 masnih kiselina u ljudskom organizmu (Shadidi i Ambigaipalan 2015). Mikroalge *Cryptocodinium chonii* i *Schizochytrium spp.* su jako dobri izvori dokozahexaenske kiseline (DHA) (Senanayake i Fichtali 2006). Pronađeno je i da su sjemenke porodice *Boraginaceae*, kao što su *Echium* i *Buglossoides*, te ulje konoplje dobri

izvori stearidonske kiseline (*SDA*). Jedno istraživanje upućuje na to da suplementacija *SDA* može podići *EPA* razinu više nego suplementacija sa *ALA* (Guil-Guerrero 2007).

Hranu je moguće obogatiti omega-3 masnim kiselinama dodavanjem omega-3 masnih kiselina iz biljnih ili morskih organizama u prehranu životinja, koje zatim ljudi konzumiraju unosom mesa, mliječnih proizvoda ili jaja. Alternativna strategija za obogaćivanje hrane omega-3 masnim kiselinama je direktan unos omega-3 masnih kiselina u prehrambene proizvode kao što je kruh, margarin, majoneza i formula za dojenčad (Jacobsen 2013).

Bogati izvori omega-6 masnih kiselina, posebice linolne kiseline (*LA*) uključuju biljna ulja, orašaste plodove i sjemenke te proizvode od biljnih ulja kao što je margarin (Iness i Calder 2018).

Porast depresije i ostalih neuroloških poremećaja u 20. stoljeću prati porast korištenja biljnih ulja bogatih omega-6 masnim kiselinama, odnosno smanjenje konzumacije omega-3 masnih kiselina (Hibbeln i Salem 1995).

U zadnjih 100-150 godina došlo je do ogromnog porasta konzumacije omega-6 masnih kiselina zbog povećanog unosa biljnih ulja iz kukuruza, sjemenki suncokreta, sjemenki šafranike, sjemenki pamuka i soje. Danas, u zapadnjačkoj prehrani, omjer omega-6 i omega-3 masnih kiselina varira između $20-30:1$ za razliku od tradicionalnog omjera 1-2:1 (Simopoulos 1999).

Današnji unos omega-3 masnih kiselina je znatno niži zbog manje konzumacije ribe i zbog industrijske proizvodnje stočne hrane koja je bogata žitaricama koje su bogate omega-6 masnim kiselinama (Crawford 1968). Isto je i sa kultiviranom ribom (Van Vliet i Katan 1990) i jajima (Simopoulos 1995).

Cilj ovog završnog rada je analizirati istraživanja o ulozi omega-3 masnih kiselina u etiologiji, prevenciji i liječenju depresije.

2. ULOGA OMEGA-3 MASNIH KISELINA U ETIOLOGIJI, LIJEČENJU I PREVENCIJI DEPRESIJE

2.1. Uloga omega-3 masnih kiselina u etiologiji depresije

2.1.1. Genetički mehanizmi kao uzrok nedostatka omega-3 u krvi i depresije

Postojeća ravnoteža između omega-6 i omega-3 PUFA se promijenila tijekom evolucije u kratkom vremenskom periodu, bez popratnih genetskih promjena. Drugim riječima, ljudi su u modernim društvima izloženi prehrambenom okruženju koje se razlikuje od njihove genetske konstitucije (Grosso i sur. 2014).

Istraživanja pojave depresivnog poremećaja u članovima obitelji (bliskih srodnika) upućuju na značaj genetskih čimbenika u etiologiji depresije. Okolišni čimbenici, specifični za svaku osobu, su također od etiološke važnosti. Depresija je kompleksna bolest kojoj su uzrok kombinacija genetskih predispozicija i okolišnih faktora (Sullivan i sur. 2000).

Međutim, vrlo malo se zna o genetskoj osnovi depresije i nema jasnog obrasca nasljeđivanja unutar obitelji. Razlog tome je što se depresija sastoji od više poremećaja sa sličnim simptomima. Ti poremećaju mogu imati različite genetske čimbenike. Razlika je i u genetskim čimbenicima kod žena u odnosu na muškarce. Geni za koje se smatra da su povezani s depresijom imaju različite funkcije u mozgu. Neki od tih gena mogu kontrolirati sintezu, transport i aktivnost neurotransmitera koji omogućuju komunikaciju između neurona. Neki geni koji mogu utjecati na rizik od razvoja depresije imaju ulogu u rastu, sazrijevanju i održavanju neurona i sinaptičkoj plastičnosti (Lohoff 2010).

Genski klaster $\Delta 5$ -desaturaze i $\Delta 6$ -desaturaze (FADS1 i FADS2) lociran je na kromosomu 11 (11q12-13.1). Genetske varijacije u genu koji kodira enzime delta-5 desaturazu i delta-6 desaturazu smanjuju ekspresiju desaturaza i imaju utjecaj na razinu dugolančanih masnih kiselina u krvi (Glaser i sur. 2010). Pronađeno je da se prisutnost FADS1-FADS2 polimorfizama ne razlikuje kod depresivnih pacijenata u odnosu na kontrolne subjekte. Ovo istraživanje ne podržava hipotezu da je genetički određena nemogućnost pretvorbe prekusora u omega-3 masne kiseline glavni uzrok depresije ili suicidalnog ponašanja (Sublette 2016).

2.1.2. Neuropsihološki mehanizmi koji povezuju omega-3 masne kiseline i etiologiju depresije

2.1.2.1. Omega-3 masne kiseline utječu na integritet i fluidnost stanične membrane

Etiološka važnost nedostatka omega-3 masnih kiselina u depresiji predmet je mnogih istraživanja. Depresija je povezana sa niskim prehrambenim unosom te niskom razinom EPA i DHA u fosfolipidima i eritrocitima (Peet i sur. 1998; Edwards 1998; Maes i sur. 1999; McNamara i sur. 2010; Assies i sur. 2010; Feart i sur. 2008). Kod oboljelih od depresije primjećeno je da sadrže nisku koncentraciju omega-3 masnih kiselina u odnosu na znatno više koncentracije omega-6 masnih kiselina (Tiemer i sur. 2003). Malamakis i sur. (2002) su istraživali moguću vezu između masnih kiselina u masnom tkivu i niskog raspoloženja. Za blago depresivne osobe utvrđeno je da imaju značajno niže razine DHA u masnom tkivu (34.6% niže) u odnosu na zdrave kontrolne subjekte. Meta-analizom rezultata 14 istraživanja uspoređene su razine polinezasićenih masnih kiselina u depresivnih pacijenata i kontrolnih subjekata. Utvrđene su značajno niže razine EPA, DHA te ukupne razine omega-3 polinezasićenih masnih kiselina kod depresivnih pacijenata u usporedbi sa kontrolnim subjektima, što je potvrdilo ulogu omega-3 masnih kiselina u patogenezi depresije (Lin i sur. 2010).

Pretpostavka je da nedostatak omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (posebice DHA) u staničnim membranama ima etiološku važnost u depresiji (Peet i sur. 1998). Fluidnost stanične membrane ovisi o sastavu lipida. Kolesterol smanjuje, a omega-3 masne kiseline povećavaju fluidnost membrana. Fluidnost stanične membrane utječe na fizikalna svojstva receptora i enzima (Hibbeln i Salem 1995).

Promjene na membrani pod utjecajem omega-3 polinezasićenih masnih kiselina mogu utjecati različite neurotransmitterske sustave mijenjajući regulaciju dopaminergičke i serotonergičke transmisije (koje su disfunkcionalne kod depresivnih pacijenata). Omega-3 masne kiseline potiču prijenos kemijskih glasnika koji olakšavaju komunikaciju između živčanih stanica i povezani su s emocionalnom stabilnošću (npr. serotonin ili 5-hidroksitriptamin, 5-HT) i pozitivnim emocijama (npr. dopamin, 3,4-dihidroksifenetilamin). Promjene u broju i funkciji receptora serotonina (5-HT receptor) i dopamina (DR-2, *eng. dopamine receptor 2*), nastale zbog unosa omega-3 polinezasićenih masnih kiselina, povezuju masne kiseline sa trenutnim teorijama depresije. Metabolit serotonina je 5-hidroksiindol-octena kiselina (5-HIAA) koje se nalazi se u cerebrospinalnom likvoru (Massarat i sur. 2012).

Monoaminska hipoteza pretpostavlja da je uzrok depresije uglavnom neravnoteža u serotonergičkoj i dopaminergičkoj neurotransmisiji, a nisku razinu omega-3 masnih kiselina povezuje sa smanjenom serotonergičkom transmisijom (Chalon 2006). Veća koncentracija plazmatske DHA uzrokuje povećanje serotonergičke neurotransmisije (zabilježene su više razine 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru) kod zdravih osoba (Hibbeln i sur. 1998). Nadalje, brojna istraživanja povezuju nisku razinu cerebrospinalne 5-HIAA sa psihijatrijskim stanjima uključujući i pokušaje samoubojstva tijekom depresije (Mann i Malone 1997).

2.1.2.2. Omega-3 masne kiseline smanjuju proizvodnju pro-upalnih citokina

Prostaglandini E2 serije (eikozanoidi) su signalne molekule nastale iz arahidonske kiseline, nalik hormonima, koje imaju važnu ulogu u poticanju upale, posebice proizvodnjom upalnih citokina kao što su interleukini IL-6, IL-1 β , TNF- α i IFN- γ . Upalni citokini mogu uzrokovati neuroupalu. Arahidonska kiselina (AA) je omega-6 masna kiselina koja nastaje iz linoleinske kiseline. EPA inhibira stvaranje E2 serije prostaglandina, inhibirajući stvaranje arahidonske kiseline. Dolazi do kompeticije sa AA za enzimatsku pretvorbu EPA u svoje metabolite (omega-3 derivirane eikozanoide). Oni su manje aktivni i mogu se djelomično suprotstaviti ili antagonizirati proupalno djelovanje omega-6 eikozanoida. Neupalna ravnoteža eikozanoida se u organizmu postiže održavanjem homeostatske ravnoteže između omega-3 i omega-6 masnih kiselina u staničnim membranama (Grosso i sur. 2014). Pacijenti koji boluju od depresije imaju povišene razine IL-6, TNF- α i CRP (C-reaktivni protein) (Miller i sur. 2009, Dowlati i sur. 2010, McNamara i sur. 2012). Dokazano je da injiciranje endotoksina u ljude, koji uzrokuje upalni odgovor i imuni odgovor te proizvodnju upalnih citokina, dovodi do razvoja depresije (Reichenberg i sur. 2001). Slično tome, intravenska injekcija IFN- γ upalnog citokina uzrokuje simptome depresije kod ljudi, međutim, depresija se ublažava dodatkom visoke doze EPA (Su i sur. 2014). Kod štakora hranjenih arahidonskom kiselinom (AA), zabilježene su povišene razine prostaglandina u hipokampusu. Razine su smanjene hranjenjem štakora sa EPA (Peet i Horrobin 2002).

2.1.2.3. Omega-3 masne kiseline i hipokampalna neurogeneza

Ahedonija je smanjen ili izgubljen interes za sve ili većinu aktivnosti i jedan je od glavnih simptoma depresije. Povezana je sa disfunkcijom u dopaminskom sustavu (Yadid i Friedman 2008). Dopaminergički sustav je sustav neurona koji sintetiziraju i otpuštaju dopamin. Jedan od najvažnijih dopaminergičkih puteva je mezolimbčki put. Dio mezolimbčkog puta sa najvećim brojem dopaminskih receptora je ventralno tagmentalno

područje. Ima važnu ulogu u održavanju motivacije emocija i spoznaje. *Nucleus accumbens* je jedna od najvažnijih struktura mezolimbickog puta i cerebralnog sustava nagrađivanja. Sudjeluje u integraciji emocija i motivacije da ih transformira u akcije, uz doprinos upravljaju agresijom, pamćenjem i planiranjem ponašanja (kroz povezanost sa prefrontalnim korteksom). Mezolimbicki put se povezuje i sa prefrontalnim korteksom, a on je jedno od područja koje upravlja kognitivnim aspektima ponašanja omogućavajući korištenje vještina kao što su planiranje i inhibiranje impulsa. Mezolimbicki sustav čine i hipokampus i amigdala koja je odgovorna za emocionalno upravljanje (Kapur i Mann 1992).

Istraživanja su pokazala da depresivni pacijenti sa ahedonijom imaju značajno smanjeno vezanje transportera dopamina (DAT) u odnosu na zdrave subjekte (Sarchiapone i sur. 2006). Smanjena koncentracija dopamina dovodi do smanjenja gustoće DAT. Mnoga animalna istraživanja potvrđuju povezanost dopaminskog sustava sa depresijom (Tye i Deisseroth 2012; Chaudhury i sur. 2013). Nedostatak omega-3 PUFA kod štakora utječe na dopaminergičku neurotransmisiju u frontalnom korteksu i nucleusu accumbensu kod štakora (Zimmer 2002; Zimmer 2000). Suplementacija štakora sa omega-3 PUFA dovela je do povišenja razine dopamina do 40% u frontalnom korteksu, ali i do povišenja vezanja dopamina za dopaminski (DR-2) receptor (Chalon i sur. 1998).

Hipokampus je moždana struktura povezana sa učenjem i pamćenjem, kao i raspoloženjem. Jedna je od dvije strukture u mozgu gdje nastaju novi neuroni tj. mjesto neurogeneze. Hipokampalna neurogeneza povezana je sa kognicijom i raspoloženjem. Depresivni poremećaj se povezuje sa neuronskom atrofijom u hipokampusu (Sapolsky 2000) i prefrontalnom korteksu (Rajkowska 1999). Omega-3 masne kiseline mogu utjecati na neurokampalnu neurogenezu povećanjem moždanog neurotrofičkog faktora (BDNF, eng. *brain derived neurotrophic factor*) koji potiče sinaptičku plastičnost, osigurava neuroprotekciju, pojačava neurotransmisiju te ima antidepresivni učinak (Ikemoto i sur. 2000).

Kratkoročno povećanje unosa omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6 masne kiseline može povećati neurogenezu (Beltz i sur. 2007). Prehrana omega-3 masnim kiselinama podiže razinu BDNF koji potiče preživljavanje i rast i diferencijaciju novih neurona (Wu i sur. 2008).

U usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom kod depresivnih pacijenata nakon smrti i kontrolnom skupinom bez povijesti psihijatrijskih poremećaja utvrđeno je da depresivni pacijenti imaju značajno niže koncentracije brojnih zasićenih i nezasićenih

masnih kiselina, uključujući i omega-3 i omega-6 masne kiseline, unutar prednjeg cingularnog korteksa mozga (Conklin 2010).

Unos omega-3 masnih kiselina povezan je i sa volumenom sive tvari, amigdale i hipokampusu (Cooklin i sur. 2007). U postmortalnom frontalnom korteksu pacijenta s depresivnim poremećajem pronađen je značajan deficit DHA (McNamara i sur. 2007). Animalna istraživanja na štakorima pokazala su da je prehrana siromašna omega-3 masnim kiselinama uzrokovala smanjenje DHA fosfolipida u mozgu i pojavu depresije (De Mar 2005).

U još jednom animalnom istraživanju pokušala se utvrditi količina omega-3 masnih kiselina u mozgu. Generiran je transgeni miš koji pretvara omega-6 u omega-3 masne kiseline, što pomaže povećanju količine DHA u mozgu koje je povezano sa visokom neurogenezom u hipokampusu. Dokazano je da DHA kritična za razvoj i funkcioniranje mozga, no točni mehanizam nije poznat (He i sur. 2009).

Još jedan dio istraživanja koji potvrđuje utjecaj omega-3 masnih kiselina iz sjemena lana na razvoj mozga kod novorođenih štakora, pokazalo je da majčina prehrana lanenim uljem tijekom trudnoće utječe na inkorporaciju omega-3 masnih kiselina u sastav moždanog tkiva budući da značajno povećava DHA (38%) i ukupne masne kiseline (62%) osiguravajući dobar razvoj mozga kod novorođenih štakora (Lenzi Almeida i sur. 2011).

2.2. Uloga omega-3 masnih kiselina u prevenciji depresije

Ako omega-3 masne kiseline igraju ulogu u depresivnim poremećajima, onda bi bilo za očekavati da zemlje koje konzumiraju više omega-3 masnih kiselina (primarno kroz unos ribe) trebaju imati manju prevalenciju depresije. U svom istraživanju, Hibbeln je utvrdio značajnu negativnu korelaciju između globalnog konzumiranja ribe i prevalencije depresije (Hibbeln 1998).

No ipak, postoje brojna istraživanja koja pokazuju da se pojavnost simptoma depresije povezuje se sa nižom konzumacijom ribe u prehrani (Tablica 1).

Tablica 1: Sažetak istraživanja koja pokazuju utjecaj niže konzumacije ribe u prehrani na pojavnost simptoma depresije.

| STUDIJA | REZULTATI |
|-------------------------|--|
| Tanskanen i sur. 2001 | konzumacija ribe povezana je sa pojavnosti simptoma depresije (prevalencija depresije je veća kod žena koje su konzumirale ribu manje od jedanput tjedno, trend je sličan i kod muškaraca no rezultati nisu statistički značajni) |
| Silvers i Scott 2002 | postoji statistički značajna korelacija između konzumacije ribe i boljeg mentalnog stanja (omega-3 masne kiseline djeluju kao stabilizatori raspoloženja) |
| Timonen i sur. 2004 | učestalost konzumacije ribe je faktor rizika za razvoj depresije (pojavnost depresije je veća kod žena koje ribu konzumiraju rijetko u odnosu na one koje ju konzumiraju redovno, kod muškaraca rezultati nisu statistički značajni) |
| Appleton i sur. 2007 | depresivno raspoloženje je povezano sa manjim unosom ribe ali i životnim stilom |
| Sanchez i Villegas 2007 | unos ribe, posebice umjeren, ima pozitivan učinak na prevenciju mentalnih poremećaja |

| | |
|------------------------------|---|
| Astorg i sur. 2008 | veći unos ribe, odnosno unos više od 0.10% energije u obliku omega-3 polinezasićenih masnih kiselina, povezan je sa nižim rizikom od razvoja depresije (rezultati su statistički značajni kod žena, ali ne i kod muškaraca iako je trend zabilježen kod oboje) |
| Bountziouka i sur. 2009 | zdravije prehrambene navike (veći unos ribe) utječe na prevenciju emocionalnih poremećaja, uključujući i depresiju, kod starijih osoba |
| Suominen-Taipale i sur. 2010 | unos ribe je povezan sa prevalencijom depresije kod muškaraca , ali ne i kod žena (povezan je i sa neidentificiranim faktorima životnog stila) |
| Murakami i sur. 2010 | veći unos ribe, EPA i DHA je povezan sa nižom prevalencijom depresivnih simptoma u ranoj adolescenciji kod dječaka, no taj trend nije zabilježen kod djevojčica |

Analizom konzumacije morskih plodova, DHA iz majčinog mlijeka te učestalosti postporođajne depresije pronađeno je da konzumacija morskih plodova koji su bogati omega-3 masnim kiselinama rezultira nižom prevalencijom depresije. Povećane količine DHA u majčinom mlijeku i konzumacija morskih plodova može dovesti do niže prevalencije postporođajne depresije. Veća konzumacija morskih plodova kod majki koje doje, dovodi do većeg DHA sadržaja u majčinom mlijeku. Suprotno tome, sadržaj EPA u majčinu mlijeku ne povećava se većom konzumacijom morskih plodova i nije povezan sa pojavnosti postporođajne depresije (Golding i sur. 2009).

Provedeno je anketno istraživanje sa ciljem da se procjeni nedostatak omega-3 masnih kiselina u prehrani depresivnih subjekata. Sudjelovalo je 5130 depresivnih ispitanika i 5100 zdravih kontrolnih ispitanika te se procjenjivala njihova konzumacija proizvoda koji sadrže omega-3 masne kiseline. Istraživanja su pokazala da su depresivni ispitanici unosili znatno manje količine omega-3 masnih kiselina i nutrijenata koji pomažu funkciju pretvorbe

enzimima i veće količine prehrambenih proizvoda koje ometaju pretvorbu ALA u EPA i DHA. Depresivni ispitanici imaju veći nedostatak omega-3 masnih kiselina koje dolaze iz jaja, sjemenki i orašastih plodova (sezama, orasa, badema i smokvi), začina (bosiljka, klinčića, papra, sjemenki komorača), povrća (kupusa, bundeve, rajčice, zelenog lisnatog povrća) i voća (manga, agruma, kivija i jagoda) u usporedbi sa zdravim osobama. Osim toga, depresivni ispitanici konzumiraju veće količine trans-masti koje se nalaze u pakiranim grickalicama, čipsu, duboko prženoj hrani i slatkim proizvodima. Glavni faktori rizika za depresiju su nedostatak masnih kiselina u kombinaciji s nepovoljnim životnim događajima, djetinjstvom, neskladom u bračnom životu, psihološkim stresom, poremećajima spavanja, nedostatkom fizičke aktivnosti i ovisnosti o duhanu i alkoholu (Chandola i Tanna 2014).

2.3. Uloga omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije

Liječenje depresije se temelji na monoaminskoj hipotezi, te su zbog toga najčešće korišteni lijekovi selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. U posljednjem desetljeću zabilježen je značajan interes za omega-3 PUFA i njihovu ulogu u depresiji zbog njihove važne uloge u razvoju i funkcioniranju središnjeg živčanog sustava. Sve je više epidemioloških, laboratorijskih i randomiziranih placebo-kontroliranih ispitivanja koji sugeriraju da nedostatak omega-3 PUFA u prehrani može pridonjeti razvoju poremećaja raspoloženja, a suplementacija sa omega-3 PUFA može pružiti novu mogućnost liječenja (Deacon i sur. 2015).

Liječenje depresije uključuje lijekove koji pojačavaju ili serotonergičku neurotransmisiju (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, eng. *selective serotonin reuptake inhibitor*)), noradrenergičku neurotransmisiju (inhibitor ponovne pohrane noradrenalina (NARI, eng. *noradrenaline reuptake inhibitor*)) ili oboje (TCA, eng. *tricyclic antidepressants*, triciklički antidepressivi), inhibitori monoamin oksidaze (MAOI, eng. *monoamine oxidase inhibitors*) te u novije vrijeme inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) (Parker 2009).

Unatoč napretku u farmakoterapiji i psihoterapijama procjenjuje se da manje od 50% pacijenata postigne potpunu remisiju uz optimalno liječenje (Berton i Nestler 2006), a čak 15%-40% depresivnih pacijenata otporno je na liječenje (TRD, *treatment-resistant depression*) (Shelton i sur. 2010).

Najranije terapeutsko istraživanje omega-3 PUFA proveli su Stoll i sur. 1999 koje je upućivalo na njihov pozitivan učinak u liječenju poremećajima raspoloženja. U placebo-

kontroliranom istraživanju, usporedili su omega-3 PUFA (9.6 g/dan) u odnosu na placebo, kao dodatak standardnoj terapiji, tijekom 4 mjeseca. Analizom je utvrđeno da grupa koja je primala omega-3 PUFA ima značajno duže razdoblje remisije nego placebo grupa.

U depresivnih pacijenata zabilježene su niske razine eikozapentaenske kiseline (EPA) zbog čega je cilj mnogih istraživanja testiranje antidepresivnih svojstava etil-eikozapentanoata (etil-EPA) kod depresivnih pacijenata. Jedno istraživanje pokazalo je da je doza liječenja od 1 g na dan etil-EPA učinkovita u liječenju depresije kod pacijenata koji su pokazivali depresivne simptome unatoč tome što su primali standardnu terapiju. Grupa je pokazala napredak u smanjenju depresivnih simptoma, anksioznosti, snu, umoru, libidu te suicidalnosti. Grupa pacijenata koja je primala 2 g na dan pokazala je vrlo malu učinkovitost. Grupa koja je primala 4 g na dan nije pokazala statistički značajne rezultate (Peet i Horrobin 2002).

Visoku učinkovitost u liječenju depresivnih epizoda kod pacijenata sa povratnim unipolarnim depresivnim poremećajem uz antidepresivnu terapiju pokazao je dodatak specifične omega-3 masne kiseline, etil estera eikozapentaenske kiseline (E-EPA). E-EPA je imao učinak na glavne depresivne simptome kao što je depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, bezvrijednosti kao i nesanice (Nemets i sur. 2002).

Istraživanje je provedeno i na djeci od 6-12 godina s velikim depresivnim poremećajem. Pokazalo se da je 400 mg EPA + 200 mg DHA na dan kao monoterapija može imati terapijski učinak kod djece sa depresijom (Nemets i sur. 2006).

8 tjedana korištenja velikih doza omega-3 nezasićenih masnih kiselina na dan (4.4 g EPA, 2.2 g DHA), kao dodatka već postojećoj terapiji depresivnih pacijenata, značajno je smanjilo depresivne simptome (Su i sur. 2003).

Istraživanje Jazayeri i sur. provedeno 2008 je pokazalo je da je 1 g EPA na dan jednako terapijski učinkovito kao i 20 mg fluoksetina na dan u liječenju velikog depresivnog poremećaja tijekom 8 tjedana, te da je kombinacija učinkovitija nego EPA ili fluoksetin sami (Jazayeri i sur. 2008).

Kod pacijenata otpornih na liječenje, stavljenih na dnevnu dozu od 4 g pročišćenog EPA, pokazalo se znatno poboljšanje u jednom mjesecu i bili su bez simptoma kroz 9 mjeseci. EPA liječenje je također povezano sa strukturalnim promijenama u mozgu i može rezultirati povećanjem biosinteze fosfolipida ili smanjenjem razgradnje fosfolipida (promatrano sa MRI) (Puri i sur. 2001).

Budući da je pojava depresivnih simptoma česta tijekom menopauze, istraživanja upućuju na to da je moguće da korištenje omega-3 masnih kiselina može ublažiti simptome

depresije. Nakon korištenja 1,5 g EPA + 0,5 g DHA kod žena srednjih godina došlo je do poboljšanja simptoma depresije (Lucas i sur. 2008).

Perinatalna depresija je česta i liječenje predstavlja izazov. Depresija je povezana sa smanjenom razinom omega-3 polinezasićenih masnih kiselina, a tijekom trudnoće ona je značajno smanjena u majci zbog razvoja fetusa i može uzrokovati depresiju. Istraživanje učinkovitosti omega-3 polinezasićenih masnih kiselina kao monoterapije u depresiji tijekom trudnoće pokazalo je da korištenje 2,2 g EPA+ 1,2 g DHA dovodi do značajnog napretka u liječenju depresivnih simptoma. (Su i sur. 2008).

Post porođajna depresija (PDD) zahvaća 10-15% majki. Omega-3 masne kiseline mogu imati ulogu u liječenju PDD. Istraživanje postporođajne depresije nakon osam tjedana uzimanja omega-3 PUFA kao dodatka prehrani potvrđuje smanjenje simptoma depresije. Nije pronađena prednost u uzimanju viših doza u odnosu na dozu od 0,5 g dnevno (Freeman i sur. 2006).

Životinjska studija također je potvrdila blagotvoran učinak omega-3 masnih kiselina kao dodatka prehrani. Antidepresivni učinak utvrđen je dodatkom ribljeg ulja prehrani odraslih štakora tijekom trudnoće i laktacije. Suplementacija štakora omega-3 PUFA do odrasle dobi također sprječava depresivno ponašanje (Ferraz i sur. 2008).

Istraživanja korištenja dokozaheksaenske kiseline (DHA) u liječenju depresije ne pokazuju pozitivan učinak. Istraživanju su pacijenti uzimali 2g DHA kao monoterapiju tijekom 6 tjedana nije pokazalo značajan učinak DHA kao monoterapije u depresivnih pacijenata. Nije dokazano jeli EPA ili DHA ili kombinacija obje učinkovitija u liječenju depresije (Marangell i sur. 2003).

Korištenje ribljeg ulja obogaćenog DHA kao dodatka već postojećoj terapiji depresivnih pacijenata tijekom 12 tjedana nije pokazalo napredak u raspoloženju unatoč povećanju cirkulacije omega-3 polinezasićenih masnih kiselina. No, raspoloženje je značajno poraslo u prvih 2 tjedna i održalo se kroz svih 12 tjedana istraživanja (Silvers i sur. 2005).

Konsumacija ribljeg ulja tune (koje sadrži EPA i DHA) tijekom 4 mjeseca nije pokazala korist u liječenju depresije. Ulja bogata eikozapentaenskom kiselinom (EPA) pokazuju bolji učinak na liječenje simptoma depresije. Iako mozak sadrži više DHA nego EPA, njihov mehanizam je različit. DHA se nalazi u fosfolipidima neuronskih membrana i utječe na neurotransmisiju dok EPA puno više utječe na raspoloženje kroz mehanizam eikozanoida kako bi se povećao cerebralni krvotok (Grenyer i sur. 2007). No ovi autori kasnije izvještavaju da su povećane razine DHA bile značajno povezane sa poboljšanjima u

depresiji i upućuju na potrebu daljnjeg istraživanja DHA i depresije, posebice potrebu određivanja do koje mjere se EPA pretvara u DHA i koja je od njih povezana sa poboljšanjima (Meyer i sur. 2013).

Depresija je poznata i kao faktor rizika za koronarnu srčanu bolest. Budući da istraživanja pokazuju da učinkovitost antidepresiva može biti povećana sa dodatkom omega-3 masnih kiselina, u jednom istraživanju je uz liječenje sertalinom pacijenata sa koronarnom srčanom bolesti i velikom depresijom dodana je doza od 2 g EPA i 750 mg DHA dnevno. U odnosu na placebo, nisu zabilježeni značajni rezultati tijekom 10 tjedana, ali nije jasno mogu li više doze omega-3 ili sertalina, drukčiji omjer EPA ili DHA, duže liječenje ili omega-3 monoterapija pomoći u liječenju depresivnih pacijenata sa koronarnom srčanom bolesti (Carney i sur. 2009).

Međutim, jedno je istraživanje obuhvatilo 190 osoba sa blagom do umjerenom depresijom uz primjenu kombinirane dopune EPA+DHA (1,5 g dnevno) ili placebo (maslinovo ulje) tijekom 12 tjedana. Nisu zamjećeni nikakvi povoljni učinci korištenja omega-3 polinezasićenih masnih kiselina na depresivne simptome i zaključuju da je učinak n-3 zanemariv za liječenje depresije (Rogers i sur. 2008).

Istraživanje skupine od 302 odrasle osobe iz Nizozemske također nije zabilježila učinak omega-3 polinezasićenih masnih kiselina na raspoloženje tijekom 26 tjedana (van de Rest i sur. 2008).

Učinak omega-3 masnih kiselina dobivenih iz morskih organizama (kombinacija EPA/DHA ili samo EPA) na veliki depresivni poremećaj daju pozitivne rezultate (Lin i Su 2007). Ne postoji klinički dokaz o utjecaju omega-3 masnih kiselina iz biljaka (ALA) na depresiju osim jednog istraživanja koje upućuje na to da laneno ulje (izvor ALA) može biti korisno u liječenju bipolarnе depresije i agorafobija (Rudin 1981). Laneno ulje je visoki izvor omega-3 masnih kiselina jer sadrži 53,3 g ALA/ 100g lanenog ulja. Iako je ljudska pretvorba ALA u EPA i DHA vrlo ograničena, postoje dokazi koji pokazuju djelotvornu pretvorbu ALA u EPA i DHA iz lanenog ulja. Istraživanje višestrukog doziranja uspoređujući dva izvora omega-3 masnih kiselina, lanenog ulja i ribljeg ulja, pokazao je da riblje ulje uzrokuje brzo povećanje DHA eritrocita i ukupnih omega-3 masnih kiselina, te da je unos 2,4 g ili 3,6 g lanenog ulja dnevno dovoljno za značajno povećanje ukupnog sadržaja ALA, EPA i DHA u fosfolipidima eritrocita. Ovi rezultati pokazuju učinkovitost ALA pretvorbe i povećanje u eritrocitima. Količine ALA koje su potrebne za postizanje tih učinaka lako se mogu postići u općoj populaciji putem izmjena u prehrani (Barcelo-Coblijn i sur. 2008).

3. ZAKLJUČAK

Porastom učestalosti depresije širom svijeta i ograničenom učinkovitosti sadašnjih konvencionalnih antidepresiva, porasla je potreba za novim načinima liječenja depresije. U posljednjem desetljeću poraslo je i zanimanje za ulogu omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije jer su one važne komponente neuronskih membrana i imaju vitalnu ulogu u nizu neuropsiholoških procesa. Osim toga, omega-3 polinezasićene masne kiseline su prekursori eikozanoida koji su u mogućnosti smanjiti razine pro-upalnih eikozanoida i citokina povezanih sa depresijom.

Prehrambeni unos omega-3 polinezasićenih masnih kiselina drastično se smanjio u zapadnim zemljama tijekom posljednjeg stoljeća, što se poklapa sa porastom poremećaja raspoloženja. Epidemiološke studije potvrđuju povezanost između konzumacije morskih plodova i poremećaja ponašanja. Studije koje proučavaju status omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u depresivnih pacijenata također pokazuju da depresivni pacijenti imaju niže koncentracije polinezasićenih omega-3 masnih kiselina u citoplazmi, crvenim krvnim stanicama, masnom tkivu i moždanom tkivu. Niz kliničkih studija i nasumičnih, placebo-kontroliranih istraživanja proučava učinke omega-3 polinezasićenih masnih kiselina kao monoterapije, ali i kao dodatka standardnoj terapiji antidepresivima. Studije se značajno razlikuju u primjeni EPA, DHA ili kombinacije oba, te u optimalnoj dozi koja je korištena. Rezultati studija upućuju na to da veće doze nisu nužno povezane sa većom učinkovitosti. Trenutno ne postoji klinički utvrđena odgovarajuća doza. Zaključak brojnih studija je da su PUFA generalno dobro podnošljive kod odraslih i djece. Potencijalne nuspojave koje su povezane sa suplementacijom omega-3 masnim kiselinama uključuju gastrointestinalne smetnje uključujući mučninu, dijareju, gastroezofagealni refluks i povraćanje.

Postoje značajne razlike i u zaključcima meta-analiza i sustavnih pregleda rezultata istraživanja. Sustavni pregledi objavljenih rezultata istraživanja uloge omega-3 PUFA u depresiji naglašavaju da je dostupne rezultate teško ocijeniti te da su potrebna daljnja opsežna, dobro osmišljena, nasumična i kontrolirana istraživanja. Meta-analize su pokazale da iako se povećao broj kliničkih istraživanja koja istražuju ulogu omega-3 PUFA u depresiji, njihova evaluacija je teška zbog heterogenosti proučavanih populacija, razlika u veličini uzoraka, biološke i genetske razlike među pacijentima, varijabilnosti okoliša i varijabilnosti odgovora na omega-3 masne kiseline. Depresija je multifaktorijalni poremećaj i jedan od oblika može biti depresija uzrokovana nedostatkom omega-3 masnih kiselina u prehrani. Kod takvih je pacijenata dokazana pozitivna reakcija na prehranu koja sadrži visoke razine omega-3 masnih kiselina u vidu liječenja depresivnih simptoma. Međutim,

kod pacijenata koji boluju od depresije izazvane drugim čimbenicima nije za očekivati da će prehrana omega-3 masnim kiselinama biti učinkovita terapija. To je moguć razlog nepodudarnosti rezultata o učinkovitosti omega-3 masnih kiselina u liječenju depresije. U svrhu postizanja tog zaključka, potrebno je kategorizirati pacijente sa depresijom na temelju njihovog uzroka. Neke meta-analize upućuju na to da prikupljeni rezultati brojnih istraživanja potvrđuju blagotvoran učinak omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u liječenju poremećaja raspoloženja. Dosadašnjim istraživanjima nedostaje objašnjenje koja je klinički aktivnija komponenta ribljeg ulja: EPA, DHA ili kombinacija obje. Zatim, ima li monoterapija omega-3 PUFA antidepresivna svojstva ili ima veći potencijal u liječenju kao dodatak standardnim antidepresivima. Potrebna su dodatna istraživanja u svrhu utvrđivanja klinički odgovarajuće doze i dodatnog rasvjetljavanja uloge omega-3 polinezasićenih masnih kiselina u prevenciji i kontroli depresivnih simptoma.

4.LITERATURA

- Adams, P.B., Lawson, S., Sanigorski, A., Sinclair, A.J. (1996) Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 31(1): 157–161.
- Appleton, K. M., Woodside, J. V., Yarnell, J. W. G., Arveiler, D., Haas, B., Amouyel, P., Montaye, M., Ferrieres, J., Ruidavets, J.B., Ducimetiere, P., Evans, A. (2007) Depressed mood and dietary fish intake: Direct relationship or indirect relationship as a result of diet and lifestyle? *Journal of Affective Disorders* 104(1-3): 217–223.
- Assies, J., Pouwer, F., Lok, A., Mocking, R. J. T., Bockting, C. L. H., Visser, I., Nico, G.G.M.,Marinus, D., Schene, A. H. (2010) Plasma and Erythrocyte Fatty Acid Patterns in Patients with Recurrent Depression: A Matched Case-Control Study. *PLoS ONE* 5(5): 1-9.
- Astorg, P., Couthouis, A., Bertrais, S., Arnault, N., Meneton, P., Guesnet, P., Alessandri, J., Galan P., Hercberg, S. (2008) Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78(3):171–182.
- Barceló-Coblijn, G., Murphy, E. J., Othman, R., Moghadasian, M. H., Kashour, T., Friel, J. K. (2008) Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n–3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n–3 fatty acid. *The American Journal of Clinical Nutrition* 88(3): 801–809.
- Beltz, B. S., Tlusty, M. F., Benton, J. L., Sandeman, D. C. (2007) Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neuroscience Letters* 415(2): 154–158.
- Bender, D. (2011) Omega-3 masne kiseline-svojstva i djelovanje. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik* 17 (92/93): 234-240.
- Berton, O., Nestler, E.J. (2006) New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience* 7(2): 137–151.

- Bhat ,S.A., Wani, A.L., Ara, A., Saidullah, B. (2014) An epidemiological study on depression and its comorbidity. *International Journal of Latest Research in Science and Technology* 3: 12–7.
- Bountziouka, V., Polychronopoulos, E., Zeimbekis, A., Papavenetiou, E., Ladoukaki, E., Papairakleous, N., Gotsis, E., Metallinos, G., Ladoukaki, E., Panagiotakos, D. (2009) Long-Term Fish Intake Is Associated With Less Severe Depressive Symptoms Among Elderly Men and Women. *Journal of Aging and Health* 21(6): 864–880.
- Brunner, J.; Parhofer, K.G.; Schwandt, P.; Bronisch, T. (2002) Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry* 35: 1-5.
- Carney, R.M., Freedland, K.E., Rubin, E.H., Rich, M.W., Steinmeyer, B.C., & Harris, W.S. (2009) Omega-3 Augmentation of Sertraline in Treatment of Depression in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA* 302(15): 1651.
- Chalon, S. (2006) Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 75(4-5): 259–269.
- Chalon, S., Delion-Vancassel, S., Belzung, C., Guilloteau, D., Leguisquet, A.-M., Besnard, J.-C., Durand, G. (1998) Dietary Fish Oil Affects Monoaminergic Neurotransmission and Behavior in Rats. *The Journal of Nutrition* 128(12): 2512–2519.
- Chandola, H. M., Tanna, I. (2014) Chapter 14 - Role of Omega-3 Fatty Acids in Brain and Neurological Health with Special Reference to Clinical Depression, u: Watson, R.R., De Meester, F. (ur.), Omega-3 Fatty Acids in Brain and Neurological Health. Academic Press, Boston, pp. 163–179.
- Chaudhury, D., Walsh, J. J., Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Koo, J.W., Ferguson, D., Tsai, H.-C., Pomeranz, L., Christoffel, D.J., Nectow, A.R., Ekstrand, M., Domingos, A., Mazei-Robison, M.S., Mouzon, E., Lobo, M.K., Neve, R.L., Friedman, J.M., Russo, S.J., Deisseroth, K., Nestler, E.J., Han, M.-H. (2013) Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* 493(7433): 532–536.
- Conklin, S. M., Gianaros, P. J., Brown, S. M., Yao, J. K., Hariri, A. R., Manuck, S. B., Muldoon, M. F. (2007) Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively

with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neuroscience Letters* 421(3): 209–212.

Conklin, S. M., Runyan, C. A., Leonard, S., Reddy, R. D., Muldoon, M. F., Yao, J. K. (2010) Age-related changes of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the anterior cingulate cortex of individuals with major depressive disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82(2-3): 111–119.

Crawford, M.A. (1968) Fatty-acid ratios in free-living and domestic animals. *The Lancet* 291(7556): 1329-1333.

Deacon, G., Kettle, C., Hayes, D., Dennis, C., & Tucci, J. (2015) Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57(1): 212–223.

DeMar, J. C., Ma, K., Bell, J. M., Igarashi, M., Greenstein, D., & Rapoport, S. I. (2005) One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. *Journal of Lipid Research* 47(1):172–180.

DeRubeis, R.J., Siegle, G.J., Hollon, S.D. (2008) Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* 9: 788-796.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., Lanctôt, K. L. (2010) A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 67(5): 446–457.

Edwards, R. (1998) Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 48(2-3):149–155.

Féart, C., Peuchant, E., Letenneur, L., Samieri, C., Montagnier, D., Fourrier-Reglat, A., Barberger-Gateau, P. (2008) Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87(5): 1156–1162.

Ferraz, A. C., Kiss, Á., Araújo, R. L. F., Salles, H. M. R., Naliwaiko, K., Pamplona, J., & Matheussi, F. (2008) The antidepressant role of dietary long-chain polyunsaturated

n-3 fatty acids in two phases in the developing brain. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78(3): 183–188.

Freeman, M.P.; Hibbeln, J.; Wisner, K.; Brumbach, B.H.; Watchman, M.; Gelenberg, A.J. (2006) Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 113(1): 31-35.

Golding, J., Steer, C., Emmett, P., Davis, J. M., & Hibbeln, J. R. (2009) High Levels of Depressive Symptoms in Pregnancy With Low Omega-3 Fatty Acid Intake From Fish. *Epidemiology* 20(4): 598–603.

Grenyer, B.F.S., Crowe, T., Meyer, B., Owen, A.J., Grigonis-Deane, E.M., Caputi, P., & Howe, P.R.C. (2007) Fish oil supplementation in the treatment of major depression: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(7): 1393–1396.

Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., Drago, F. Caraci, F. (2014) Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 9(5): 1-18.

Guil-Guerrero, J.L. (2007) Stearidonic acid (18: 4n-3): metabolism, nutritional importance, medical uses and natural sources. *European Journal of Lipid Science and Technology* 109 (12): 1226–1236.

Guze, S.B., Robins, E. (1970) Suicid and primary affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 117: 437-438.

He, C., Qu, X., Cui, L., Wang, J., & Kang, J. X. (2009) Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(27): 11370–11375.

Hibbeln, J. R. (1998) Fish consumption and major depression. *The Lancet* 351(9110): 1213.

Hibbeln, J. R., Linnoila, M., Umhau, J. C., Rawlings, R., George, D. T., Salem, N. (1998) Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biological Psychiatry* 44(4): 235–242.

- Hibbeln, J. R., Salem, N. (1995) Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *The American Journal of Clinical Nutrition* 62(1): 1-9.
- Hrabak-Žerjavić V., Katalinić D. (2012) Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja. U: Kuzman M (ur.) Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – deseta revizija, svezak 1. – drugo izdanje. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Medicinska naklada, Zagreb, str.289–291.
- Ikemoto, A., Nitta, A., Furukawa, A., Ohishi, M., Nakamura, A., Fujii, Y., Okuyama, H. (2000) Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 285: 99-102.
- Innes, J. K., Calder, P. C. (2018) Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 132: 41–48.
- Jacobsen, C. (2013) Preface. Food Enrichment with Omega-3 Fatty Acids. *Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition*, str. 25-27.
- Jazayeri, S.; Tehrani-Doost, M.; Keshavarz, S.A.; Hosseini, M.; Djazayeri, A.; Amini, H.; Jalali, M.; Peet, M. (2008) Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 42: 192-198.
- John Mann, J., Malone, K. M. (1997) Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biological Psychiatry* 41(2): 162–171.
- Kapur, S., Mann, J. (1992) Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry* 32: 1-17.
- Kornstein, S. G., Schneider, M.D. (2001) Clinical features of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 18-25.
- Lenzi Almeida, K.C. Teles Boaventura, G. Guzman Silva, M.A. Influence of omega-3 fatty acids from the flaxseed (*Linum usitatissimum*) on the brain development of newborn rats. *Nutricion Hospitalaria* 26(5): 991-996.
- Lin, P.-Y., Su, K.P. (2007) A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *Journal of Clinical Psychiatry* 68: 1056-1062.

- Lin, P.-Y., Huang, S.-Y., & Su, K.-P. (2010) A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry* 68(2): 140–147.
- Logan A.C. (2003) Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic* 8(4): 410-425.
- Lohoff, F.W. (2010) Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports* 12: 539-546.
- Lucas, M.; Asselin, G.; Mérette, C.; Poulin, M. J.; Dodin, S (2008) Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a doubleblind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89: 641-651.
- Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H., & Meltzer, H. Y. (1999) Lowered ω 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Research* 85(3):275–291.
- Mamalakis, G., Tornaritis, M., Kafatos, A. (2002) Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 67(5): 311–318.
- Marangell, L.B., Martinez, J.M., Zboyan, H.A., Kertz, B., Kim, H.F.S., & Puryear, L.J. (2003) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Treatment of Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 160(5): 996–998.
- Massart, R., Mongeau, R., Lanfumey, L. (2012) Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 367(1601): 2485–2494.
- McNamara, R. K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Hahn, C.-G., Richtand, N. M., Stanford, K. E. (2007) Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: Gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* 91(1-3): 37–50.

- McNamara, R. K., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Stanford, K. E., Hahn, C.-G., Richtand, N. M. (2008) Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research* 160(3): 285–299.
- McNamara, R. K., Lotrich, F. E. (2012) Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Review of Neurotherapeutics* 12(9): 1143–1161.
- McNamara, R.K.(2010) DHA Deficiency and Prefrontal Cortex Neuropathology in Recurrent Affective Disorders. *The Journal of Nutrition*, 140(4): 864–868.
- Meyer, B.J., Grenyer, B.F.S., Crowe, T., Owen, A.J., Grigonis-Deane, E.M., Howe, P.R.C. (2013) Improvement of Major Depression is Associated with Increased Erythrocyte DHA. *Lipids* 48(9): 863-868.
- Miller, A. H., Maletic, V., Raison, C. L. (2009) Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 65(9):732–741.
- Murakami, K., Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., & Arakawa, M. (2010) Fish and n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Depressive Symptoms: Ryukyus Child Health Study. *Pediatrics* 126(3): 623-630.
- Nabeshima, T., Kim, H.-C. (2013) Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression. *Experimental Neurobiology* 22: 235-243.
- Nemets, B.; Stahl, Z.; Belmaker, R.H (2002) Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 159: 477-479.
- Nemets, H.; Nemets, B.; Apter, A.; Bracha, Z.; Belmaker, R. H. (2006) Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double blind pilot study. *American Journal of Psychiatry* 163: 1098-1100.
- Parker, G. (2009) Antidepressants on trial: how valid is the evidence? *The British Journal of Psychiatry* 194: 1-3.

- Peet, M., Horrobin, D.F. (2002) A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *Journal of Psychiatric Research* 36 (1): 7-18.
- Peet, M., Murphy, B., Shay, J., Horrobin, D. (1998) Depletion of Omega-3 Fatty Acid Levels in Red Blood Cell Membranes of Depressive Patients. *Biological Psychiatry* 43(5): 315–319.
- Puri, B.K., Counsell S.J., Hamilton, G., Richardson A.J., Horrobin D.F. (2001) Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *International journal of clinical practice* 55(8): 560-563.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C. A. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* 45(9):1085–1098.
- Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., Pollmächer, T. (2001) Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Archives of General Psychiatry* 58(5): 445-452.
- Rogers, P. J., Appleton, K. M., Kessler, D., Peters, T. J., Gunnell, D., Hayward, R. C., Ness, A. R. (2007) No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* 99(02): 421-431.
- Rudin, D.O. (1981) The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biological Psychiatry* 16: 837–850
- Sanchez-Villegas, A., Henríquez, P., Figueiras, A., Ortuño, F., Lahortiga, F., & Martínez-González, M. A. (2007) Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *European Journal of Nutrition* 46(6): 337–346.
- Sapolsky, R. M. (2000) Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry* 57(10): 925.

- Sarchiapone, M., Carli, V., Camardese, G., Cuomo, C., Di Giuda, D., Calcagni, M.-L., Focacci, C., De Risio, S. (2006). Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 147(2-3):243–248.
- Senanayake, S.P.J.N., Fichtali, J. (2006) Marine oils: single cell oil as a source of nutraceuticals and speciality lipids: processing technologies and application. U: Shahidi, F. (Ur.) *Nutraceutical and Speciality Lipids and Their Co-products*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, str. 251–280.
- Shahidi, F. (1998) Functional seafood lipids and proteins. U: Mazza, G. (Ur.), *Functional Foods: Biochemical and Processing Aspects*. Technomic Publishing Company, Lancaster, str. 381–401.
- Shahidi, F., Ambigaipalan, P. (2015) Novel functional food ingredients from marine sources. *Current Opinion in Food Science* 2: 123–129.
- Shahidi, F., Miraliakbari, H. (2004) Omega-3 (n-3) fatty acids in health and disease: part 1d- cardiovascular disease and cancer. *Journal of Medicinal Food* 7: 387–401.
- Shelton, R. C., Osuntokun, O., Heinloth, A. N., Corya, S. A. (2010) Therapeutic Options for Treatment-Resistant Depression. *CNS Drugs* 24(2): 131–161.
- Silvers, K. M., Scott, K. M. (2002) Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutrition* 5(03): 427-431.
- Silvers, K.M., Woolley, C.C., Hamilton, F.C., Watts, P.M., Watson, R.A. (2005) Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 72(3): 211–218.
- Simopoulos, A.P. (1999) Essential fatty acids in health and chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 70(3): 560-569.
- Simopoulos, A.P. (2005) Fatty acids: Omega-3 Polyunsaturated. *Encyclopedia of Human Nutrition* str. 205-219.
- Simopoulos, A.P., Salem, N. (1989) n-3 Fatty acids in eggs from range-fed greek chickens. *New England Journal of Medicine* 321(20): 1412.

- Stoll, A. L., Severus, W. E., Freeman, M. P., Rueter, S., Zboyan, H. A., Diamond, E., Cress, K.K, Marangell, L. B. (1999) Omega 3 Fatty Acids in Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry* 56(5): 407-412.
- Su, K. P., Lai, H. C., Yang, H. T., Su, W. P., Peng, C. Y., Chang, J. P., Chang, H. C., and Pariante, C. M. (2014) Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biological Psychiatry* 76:559–566.
- Su, K.-P.; Huang, S.-Y.; Chiu, C.-C.; Shen, W. W (2003) Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 13: 267-271.
- Su, K.-P.; Huang, S.-Y.; Chiu, T.-H.; Huang, K.-C.; Huang, C.-L.; Chang, H.-C.; Pariante, C. M. (2008) Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, 644-651.
- Sublette, M. E., Vaquero, C., Baca-Garcia, E., Pachano, G., Huang, Y., Oquendo, M. A., Mann, J. J. (2016) Lack of association of SNPs from the FADS1-FADS2 gene cluster with major depression or suicidal behavior. *Psychiatric Genetics* 26(2): 81–86.
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler K.S. (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta analysis. *The American Journal of Psychiatry* 157(10): 1552-1562.
- Suominen-Taipale, A. L., Partonen, T., Turunen, A. W., Männistö, S., Jula, A., & Verkasalo, P. K. (2010) Fish Consumption and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Relation to Depressive Episodes: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS ONE* 5(5): 1-11.
- Tanna, I., Chandola, H.M., Kumar, R., (2013) Role of omega 3 fattyacid in aetiopathogenesis of depression (Chittavasada) and evaluation of Atasi (Linum usitatissimum Linn.) as adjuvant to Ashwagandharishta in its management. doktorska disertacija. Institute for Post Graduate Teaching & Research in Ayurveda, Gujarat Ayurved University, Jamnagar, Gujarat, India.
- Tanskanen, A., Hibbeln, J.R. , Tuomilehto, J. , Uutela, A. , Haukkala, A. , Viinamaki, H. , Lehtonen, J. , Vartiainen, E. (2001) Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatric Services* 52(4): 529–531.

- Tiemeier, H., van Tuijl, H. R., Hofman, A., Kiliaan, A. J., Breteler, M. M. (2003) Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(1): 40–46.
- Timonen, M., Horrobin, D., Jokelainen, J., Laitinen, J., Herva, A., Rasanen, P. (2004) Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Journal of Affective Disorders* 82: 447-452.
- Tye, K. M., Deisseroth, K. (2012) Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience* 13(4): 251–266.
- Van de Rest, O., Geleijnse, J.M., Kok, F.J., van Staveren, W.A., Hoefnagels, W.H., Beekman, A.T., de Groot, L.C. (2008) Effect of fish-oil supplementation on mental well-being in older subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 88(3): 706–713.
- Van Vliet, T., Katan, M.B. (1990) Lower ration of n-3 to n-6 fatty acids in cultured than wild fish. *The American Journal of Clinical Nutrition* 51(1): 1-2.
- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R.M., Bhutta, Z.A., Brown, A., ... Chen, A.Z. (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388: 1545-1602.
- Wainwright, P.E. (2002) Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society* 61: 61-69.
- Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2008) Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience* 155(3): 751–759.
- Yadid, G., Friedman, A. (2008) Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. Serotonin–Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Progress in Brain Research* 13: 265–286.
- Zimmer, L., Delpal, S., Guilloteau, D., Aioun, J., Durand, G., Chalon, S. (2000) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neuroscience Letters* 284(1-2): 25–28.

Zimmer, L., Vancassel, S., Cantagrel, S., Breton, P., Delamanche, S., Guilloteau, D., ...
Chalon, S. (2002) The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by
deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *The American Journal of Clinical
Nutrition* 75(4): 662–667.

Web 1. World health organisation (WHO): Depression and Other Common Mental
disorders. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-
2017.2-eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1) (15.4.2019.)