

Praca poglądowa
Review

KAMILA KRAWCZYK, JANUSZ RYBAKOWSKI

Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji

The use of omega-3 fatty acids in the treatment of depression

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 odgrywają znaczącą rolę w organizmie człowieka zapewniając prawidłowe funkcjonowanie komórek nerwowych, wpływają na przekaźnictwo międzykomórkowe, są składnikami budulcowym błon komórkowych oraz biorą udział w produkcji eikozanoidów, takich jak prostaglandyny, tromboksany, leukotrieny i lipoksyny. Zarówno dane epidemiologiczne, jak i wyniki badań neurobiologicznych potwierdzają związek niedoboru kwasów tłuszczowych typu omega-3 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. Dotychczasowe obiecujące wyniki wskazujące na korzyści stosowania kwasów tłuszczowych w leczeniu depresji wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

SUMMARY

Polyunsaturated fatty acids omega-3 and omega-6 play an important role in human organism, providing normal functioning of nervous cells, influence neurotransmission, make building elements of cellular membranes and take part in the productions of eicosanoids such as prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and lipoxins. Both epidemiological data and the results of neurobiological studies point to an association between a deficiency of fatty acids of omega-3 type, and depression. The outcome of a number of clinical studies may indicate that the addition of fatty acids to antidepressant treatment augments the efficacy of the therapy of depression, occurring in the course of the both unipolar and bipolar affective disorders. There are also studies demonstrating therapeutic effect of fatty acids of omega-3 type used as monotherapy, in postpartum depression. The promising results obtained so far on the favorable effects of fatty acids in the treatment of depression need confirmation in further studies.

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe omega-3, depresja, leczenie
Key words: fatty acids omega-3, depression, treatment

ROLA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W ORGANIZMIE

Macierzystymi kwasami tłuszczowymi w rodzinie omega-3 i omega-6 są odpowiednio kwas alfa-linolenowy (alpha-linolenic acid - ALA) i kwas linolowy (linoleic acid - LA). Są to jedyne kwasy, o których wiadomo, że są niezbędnymi składnikami pożywienia dla wielu gatunków zwierząt i dla człowieka i muszą być dostarczane w diecie, dlatego nazywa się je niezbęd-

nymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NNKT). **Metabolizm wymienionych kwasów przekształca je** w dłuższe i bardziej nienasycone odmiany - kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid - EPA), kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid - DHA) i kwas gamma-linolenowy (gamma-linolenic acid - GLA). W tym procesie bierze udział kilka enzymów, z których najważniejsza jest delta-6-desaturaza (D6D). Kwasy omega-3 różnią się od omega-6 konfiguracją podwójnych wiązań między atomami węgla.

Omega-3 EPA jest kwasem tłuszczowym niezbędnym dla przekazywania informacji między komórkami mózgowymi. Zwiększone stężenie EPA zmniejsza aktywność fosfolipazy A2 (phospholipase A2 - PLA2), enzymu odpowiedzialnego za uwalnianie DHA z błon komórek nerwowych. Omega-3 DHA jest kwasem tłuszczowym strukturalnym i budulcem neuronów oraz innych komórek. Jest również bardzo ważnym składnikiem podczas ciąży i w wieku niemowlęcym. Omega-6 GLA jest metabolizowany do kwasu dihomogamma-linolenowego (dihomo-gamma-linolenic acid - DGLA) i kwasu arachidonowego (arachidonic acid - AA). Pierwszy z nich pełni rolę przeciwzapalną, a drugi odgrywa rolę w czynnościach ośrodkowego układu nerwowego, w tym w procesach odpowiedzialnych za pamięć. AA jest również substratem do produkcji eikozanoidów, fizjologicznie i farmakologicznie czynnych związków, znanych jako prostaglandyny (PG), tromboksany (TX), leukotrieny (LT) i lipoksyny (LX). Szlaki syntezy serii PG2 i TX2 oraz LT4 i LX4 są znane odpowiednio jako szlak cyklooksygenazy i szlak lipooksygenazy. Istnieją trzy grupy eikozanoidów (każda zawierająca PG, TX, LT i zapewne LX) które są syntetyzowane z kwasów ikozanowych pochodzących od LA i ALA, lub bezpośrednio z arachi-donianu i ikozapentaenoanu zawartych w diecie.

ALA i LA są dostępne w diecie. ALA jest składnikiem niektórych zielonych warzyw, jak również nasion, natomiast źródłem LA są orzechy, ziarna sezamu i słonecznika oraz większość olejów roślinnych. Proces wykorzystywania ALA i LA z diety jest mało efektywny ponieważ tylko 0,2 - 2% ALA zawartego w oleju lnianym jest przez organizm przekształcane w EPA (41, 33). Suplementy diety na bazie olejów rybnych lub tłuste ryby i owoce morza dostarczają kwasy omega-3 EPA i DHA bezpośrednio do organizmu (omijając blok enzymatyczny) i dlatego są najwygodniejszym źródłem tych niezbędnych czynników odżywczych. W przypadku, gdy aktywność enzymu D6D - który jest kluczowy przy przemianie ALA w EPA i DHA, a LA w GLA - jest w jakiś sposób zmniejszona lub zatrzymana, może dojść do wyraźnych niedoborów tych niezbędnych kwasów. Do czynników zmniejszających aktywność enzymu D6D należą: wysokie spożycie alkoholu, kofeina, palenie papierosów, starzenie - się organizmu, wyższy poziom cholesterolu, wyższy poziom nasyconych kwasów tłuszczowych, wysokie spożycie cukrów oraz niedobory kluczowych witamin czy minerałów, takich jak cynk, chrom, kwas foliowy. Infekcje wirusowe i cukrzyca również mogą wywierać hamujący wpływ na aktywność tego enzymu.

W ostatnich latach w wielu badaniach stwierdzono, że u niektórych osób w surowicy krwi oraz błonach erytrocytów występują obniżone stężenia kwasów DHA i AA. Dotyczyło to pacjentów chorujących na depresję (1, 7, 25, 35), schizofrenię (37), a także na dysleksję i dyspraksję (39), zespół deficytu uwagi z nadruchliwością - ADHD (39, 2) oraz autyzm (52, 3). Ponieważ DHA jest najpowszechniej występującym wielonienasyconym kwasem tłuszczowym w mózgu przypuszczano, że podawanie DHA powinno mieć znaczenie terapeutyczne. Badania nad depresją (38, 34), schizofrenią (37), dysleksją i ADHD (16, 53) pokazały, że tak nie jest. Okazało się, że ważniejsza jest zwiększona podaż EPA, który jest następnie przekształcany w DHA. EPA ma też działanie ochronne przed uwalnianiem DHA z błon komórek nerwowych w mózgu.

KWASY TŁUSZCZOWE A DEPRESJA

Związek pomiędzy kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz depresją może mieć wiele aspektów. Dane epidemiologiczne wskazują na zależność między spożyciem ryb w poszczególnych regionach świata, a występowaniem depresji. Zwiększona zachorowalność na depresję ma miejsce w regionach, w których występuje niskie spożycie kwasów omega-3 (54). W swej przekrojowej analizie Hibbeln (14) opisał silną negatywną korelację między spożyciem ryb a występowaniem depresji wśród populacji różnych narodowości. Zależność taka dotyczyła także depresji poporodowej. W tym samym artykule wskazał również na odwrotną zależność między poziomem DHA w mleku matki, a objawami depresji poporodowej.

W depresji występuje obniżony poziom kwasów omega-3. Maes i wsp. (25, 26) opisali negatywną korelację między stopniem ciężkości depresji a poziomem omega-3 w błonach erytrocytów. W kilku kolejnych badaniach (1, 7, 35, 51) stwierdzono, że u pacjentów z depresją występuje podwyższony stosunek omega-6 do omega-3 oraz niskie całkowite stężenie omega-3 w fosfolipidach błon komórkowych. Sugeruje to ścisły związek depresji z deficytem kwasów omega-3, a niektórzy uważają, że taki deficyt może stanowić biochemiczny marker depresji. Deficyt ten jest kompensowany przez zwiększenie stężenia jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów omega-6 w fosfolipidach błon komórkowych. Zmiany w zakresie stężenia poszczególnych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej wpływają na jej płynność, a w konsekwencji na strukturę i funkcje enzymów błonowych i kanałów jonowych, odpowiedzialnych za szereg ważnych procesów fizjologicznych.

Kolejny mechanizm związany z rolą kwasów tłuszczowych wiąże się z makrofagową (immunologiczną) teorią depresji (45, 27). Chorzy na depresję cechują się wzmoczoną odpowiedzią systemu immunologicznego, m.in.

zwiększoną sekrecją prozapalnych cytokin i eikozanoidów (22, 27, 45, 46). Kwasy: omega-3 EPA i DHA wpływają na zmniejszenie produkcji zapalnych cytokin z kwasu arachidonowego. Dzieje się tak przez współzawodnictwo tych kwasów z kwasem arachidono-owym o inkorporację do błony fosfolipidów, w wyniku czego dochodzi do obniżenia poziomu kwasu arachidonowego zarówno w komórkach jak i w osoczu. EPA współzawodniczy natomiast z kwasem arachidonowym w szlaku cyklooksygenazy hamując produkcję prozapalnych eikozanoidów, m.in. prostaglandyny E2 i tromboksanu B2. DHA oraz EPA także hamują sekrecję prozapalnych cytokin, takich jak interleukiny 1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferon gamma (IFN) oraz czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor - TNF alfa). Badania neurobiologiczne wykonane w latach 90. w ośrodku poznańskim potwierdziły związek między depresją a cechami nadmiernej aktywacji układu immunologicznego o charakterze zapalnym (44).

Wiele danych wskazuje, że kwasy tłuszczowe mają związek z aktywnością układu serotonergicznego (11, 26). Badania przeprowadzone na ludziach (10, 14, 12) i na zwierzętach (5, 20) wykazały wpływ kwasów omega-3 na funkcje receptorów, poziom neuroprzekaźnika czy też jego metabolizm. Hibbeln i wsp. (13) podkreślają potencjalny związek pomiędzy niskim stężeniem omega-3 DHA oraz niską koncentracją kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-hydroxyindolacetic acid - 5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym. 5-HIAA jest głównym metabolitem serotoniny. Niskie stężenie 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się u osób po gwałtownych próbach samobójczych, w stanach agresji, osłabienia kontroli impulsów, zwłaszcza u chorych z depresją, schizofrenią, uzależnieniem od alkoholu i zaburzeniami adaptacyjnymi. Może to sugerować, iż niskie stężenia kwasów omega-3 DHA jest związane z osłabieniem neuroprzekaźnictwa serotonergicznego.

Kwasy tłuszczowe wpływają na przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe związane z takimi wtórnymi przekaźnikami, jak cykliczny adenosynomonofosforan (cAMP) oraz system fosfatydyloinozytolu. Hipoteza nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej zależnej od cAMP postuluje, że w patogenezie depresji oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może odgrywać rolę nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów (17). Wpływ kwasów omega-3 na stabilizację nastroju może następować poprzez mechanizmy hamowania systemu fosfatydyloinozytolu (21). EPA i DHA wywierają podobny wpływ modulujący na szlak przepływu sygnału w tym systemie, jak sole litu czy walproiniany, co zostało stwierdzone w badaniach na zwierzętach (4, 48). W chorobie afektywnej dwubiegunowej występuje prawdopodobnie wzmożona aktywność systemu fosfatydyloinozytolu, co jest połączone z szybkim uwalnianiem wapnia i aktywacją licznych procesów komórkowych, mogących odgrywać rolę w patogenezie stanów maniakalnych (6). Badania na zwierzętach wskazują również, że kwasy omega-3 wywierają modulujący i hamujący wpływ na kanały jonowe zależne od wapnia (55).

lit i walproiniany, a także EPA i DHA wywierają hamujący wpływ na aktywność kinazy białkowej C (protein kinase C - PKC), która jest zależna od wapnia i fosfolipidów. PKC odgrywa ważną rolę w pre- i postsynaptycznej regulacji transmisji sygnału, przez wpływ na uwalnianie neuroprzekaźników, funkcjonowanie receptorów, kanałów jonowych, pobudliwość neuronalną oraz ekspresję genów. Logan (24) wskazuje również na związek między kwasami tłuszczowymi omega-3 a neurotrofowym czynnikiem pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor, BDNF). Opisuje zależność pomiędzy niskim spożyciem kwasów omega-3, a obniżeniem stężenia BDNF. Leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać stężenie BDNF, podczas gdy dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe oraz stres hamują produkcję tej neurotrofiny. Mechanizmy wewnątrzkomórkowe, w które zaangażowany jest BDNF związane są z drogami transdukcji sygnałów w komórce, między innymi z kaskadą kinazy białkowej aktywowanej przez mi-togen oraz kaskadą związaną z c-AMP (40).

ZASTOSOWANIE KWASÓW OMEGA-3 W LECZENIU DEPRESJI

Dane wskazujące na niskie stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 w depresji stały się podstawą do prób stosowania tych substancji w leczeniu depresji, zwłaszcza potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych.

Dotychczas przeprowadzono 10 randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z użyciem kwasów omega-3 w leczeniu epizodu depresji zarówno w przebiegu zaburzeń afektywnych jedno- jak dwubiegunowych. Kwasy omega-3 były dodawane do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego, normotymicznego czy przeciwpsychotycznego.

Stoll i wsp. (47) podawali przez 16 tygodni EPA w dawce 6,2 g i DHA w dawce 3,4 g 30 pacjentom z rozpoznaną chorobą afektywną dwubiegunową lub II typu. Z aktualnym epizodem depresji było 4 pacjentów w grupie z suplementacją kwasami omega-3 oraz 7 pacjentów w grupie z placebo. Wszyscy otrzymywali standardowe leczenie normotymiczne i przeciwdepresyjne. U wszystkich 4 pacjentów w pierwszej grupie uzyskano remisję objawów. W grupie z użyciem placebo zaobserwowano nasilenie depresji. Nemets i wsp. (30) zastosowali EPA w dawce 2g przez 4 tygodnie u 20 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji (wg DSM IV) również z korzystnym efektem. Depresja była mierzona skalą Hamiltona

(Hamilton Depression Rating Scale Score, HAM-D)1 wynosiła średnio 22,3 w grupie z placebo oraz 24 w grupie z użyciem kwasów omega-3. Po 4 tygodniach leczenia średnia punktacja mierzona HAM-D wynosiła odpowiednio 20 oraz 11. Wyraźna jest zatem różnica między obiema grupami. Pett i Horrobin (34) porównali potencjalizujące działanie przeciwdepresyjne (do standardowego leczenia) różnych dawek EPA (1 g, 2 g i 4 g) u pacjentów z rozpoznaniem epizodem depresji. Przez 12 tygodni podawano 70 pacjentom wymienione dawki kwasów omega-3 lub placebo. Wykazano przewagę omega-3 w dawce 1,2 g w porównaniu z placebo mierzona znaczącym zmniejszeniem nasilenia depresji przy użyciu skali HAM-D oraz skali depresji Montgomery-Asberg (MontgomeryAsberg Depression Rating Scale, MADRS). Dla dawki 2 g i 4 g nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie. Marangell i wsp. (28) stosowali DHA w dawce 2 g u 35 pacjentów z dużą depresją (wg DSM IV) i w tym badaniu nie zaobserwowano różnic w stosunku do placebo. Su i wsp. (49) użyli kombinacji omega-3EPA 4,4 g oraz DHA 2,2 g u 22 pacjentów z epizodem depresji. Badanie trwało 8 tygodni a nasilenie depresji mierzone HAM-D było znacząco niższe w grupie z zastosowaniem kwasów omega-3. Silvers i wsp. (43) zastosowali niskie dawki EPA 0,6 g i DHA 2,4 g u 77 pacjentów z epizodem depresji. Nie stwierdzono różnicy w stosunku do placebo. Wreszcie Frangou i wsp. (8) użyli EPA w dawce 1 g i 2 g u pacjentów z rozpoznaną depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Grupy pacjentów liczyły odpowiednio 37 i 38 osób. Przewaga omega-3 nad placebo dotycząca znacznego obniżenia punktacji w HAM-D dotyczyła tylko dawki 1 g. Dla dawki 2 g EPA nie wykazano różnicy w porównaniu do placebo. Metaanaliza wyników 10 badań, którymi objęto 329 pacjentów potwierdziła skuteczność potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego przy użyciu kwasów typu omega-3 (32).

Biorąc pod uwagę wyniki omówionych badań wyższe dawki EPA >1g miały znacząco większą efektywność w porównaniu z placebo, czego nie można powiedzieć o niskich dawkach <1g/d oraz DHA. Na uwagę zasługuje fakt, iż dodanie kwasów omega-3 do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego jest skuteczne, dobrze tolerowane i bezpieczne. Pacjenci zgłaszali niewielką liczbę objawów ubocznych, głównie rybny posmak, łagodne zaburzenia gastryczne, luźne stolce.

Pewną niespójność przedstawionych wyników można tłumaczyć zróżnicowaniem nasilenia epizodu depresji, stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego, zmiennym stosunkiem EPA/DHA, czasem trwania badania a także samym faktem epidemiologicznych różnic w spożyciu ryb w badanych populacjach. Powyższe badania wykazały skuteczność kwasów omega-3, jako leczenia dodatkowego w epizodzie depresji. Działanie tych substancji zapobiegające nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, jak również określenie odpowiedniej dawki nie zostało jeszcze wystarczająco potwierdzone. Badania, które przeprowadzili Stoll i wsp. (47) obejmowało 30 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy byli randomizowani do grupy z EPA 6,2 g/d i 3,4 g/d oraz placebo. Badanie trwało 4 miesiące, a pacjenci otrzymujący kwasy omega-3 pozostali w remisji znacząco dłużej niż pacjenci otrzymujący placebo. W badaniach, które przeprowadzili Keck i wsp. (18, 19), stosowano EPA 6 g/d lub placebo przez 4 miesiące u 59 pacjentów z chorobą dwubiegunową oraz u 62 pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi z szybką zmianą faz EPA były dobrze tolerowane w obu badaniach, jednak nie odnotowano różnic pomiędzy efektami EPA oraz placebo.

ZASTOSOWANIE KWASÓW OMEGA-3 W LECZENIU I PROFILAKTYCE DEPRESJI POPORODOWEJ

W depresji poporodowej występuje obniżony poziom kwasów tłuszczowych zarówno w mleku matki jak i w surowicy krwi. Otto i wsp. (31) oznaczyli poziom fosfolipidów w osoczu u kobiet rodzących oraz w 32 tygodniu po porodzie. U kobiet, u których wystąpiły zaburzenia nastroju stwierdzono niższy stosunek DHA do kwasów omega-6.

Pilotażowe badania typu otwartego przeprowadzone przez Freemana i wsp. (9) sugerują dobrą tolerancję oraz potencjalne korzyści stosowania kwasów tłuszczowych w leczeniu depresji poporodowej. Badaniem tym objęto 16 kobiet ze stwierdzoną depresją okołoporodową, którym podawano EPA i DHA w różnych dawkach 0,5 g (N=6), 1,4 g (N=3) oraz 2,8 g/d (N=7). Stosunek EPA do DHA wynosił 1,5:1. Po 8 tygodniach leczenia w trzech grupach chorych stwierdzono zmniejszenie nasilenia depresji ocenianej przy pomocy Edynburskiej Skali Depresji Poporodowej (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) o 52% oraz HAM-D o 49%.

Llorente i wsp. (23) podawali 138 zdrowym kobietom DHA (w dawce 200 mg/d) lub placebo przez 4 miesiące, począwszy od porodu. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, co wskazywałoby na brak roli w działaniu profilaktycznym kwasów omega-3. Jednak zwraca uwagę fakt, że suplementacja DHA była rozpoczęta pod koniec ciąży lub po porodzie, być może za późno, aby skutecznie zapobiegać depresji poporodowej. Podobnie Marangell i wsp. (29) nie potwierdzili skuteczności kwasów omega-3 w działaniu

profilaktycznym depresji poporodowej. W grupie 7 pacjentek, u których wystąpił epizod depresji po poprzedniej ciąży, rozpoczynano podawanie kwasów omega-3 między 34 a 36 tygodniem ciąży w kombinacji EPA i DHA w dawce 2,96 g/d. U 4 pacjentek pojawił epizod depresji mimo stosowanej suplementacji.

Tak więc, mimo obiecujących danych, w celu określenia roli omega-3 w leczeniu i profilaktyce depresji poporodowej, wymagane są kolejne, poprawne metodologicznie badania, wykonane na większej grupie kobiet. Wyniki dotychczasowych badań, w których oceniano wpływ suplementacji kwasów omega-3 u kobiet w ciąży i po porodzie jako monoterapii w leczeniu zaburzeń nastroju, dają obiecujące wyniki w odniesieniu do ich działania leczniczego, nie potwierdzają jednak działania profilaktycznego.

PODSUMOWANIE

Związek między wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 a depresją jest poparty zarówno hipotezami neurobiologicznymi, przeprowadzonymi badaniami z użyciem pomiaru stężeń NNKT w błonach komórkowych oraz wynikami badań terapeutycznych. W ostatnich latach zauważa się wzrastające zainteresowanie użyciem kwasów omega-3 w leczeniu chorób afektywnych, zwłaszcza wtedy, kiedy pojawiają się trudności związane z zastosowaniem standardowych leków przeciwdepresyjnych, np. u kobiet w ciąży, matek karmiących, dzieci, a także, jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego, np. w depresji lekoopornej. Na uwagę zasługuje także bezpieczeństwo stosowania tych substancji i stosunkowo niewielka liczba objawów niepożądanych. Do tej pory udowodniono korzyści stosowania kwasów omega-3 jako dodatku do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego zarówno w zaburzeniach afektywnych jednobiegunowych jak i dwubiegunowych, jak również monoterapii w leczeniu depresji poporodowej. Efektywność jest najwyższa przy stosowaniu dużych dawek omega-3, zwłaszcza kwasu eikopentaenowego - EPA.

W celu jednoznacznej oceny roli kwasów omega-3 w leczeniu zaburzeń nastroju, ustalenia optymalnej dawki oraz stosunku EPA do DHA, wymagane są kolejne poprawne metodologicznie badania wykone na większej grupie pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: 157-161.
2. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR i wsp. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; doi:10.1016/j.plefa.2006.07.004. Bell JG, Mac Kinlay EE, Dick JR, Mac Donald DJ, Boyle RM, Glen ACA. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 7: 201-204.
3. Carraso YS, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 254:193-8.
4. Delion S, Chalon S, Herault J, Guilloteau D, Besnard J, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 1994; 124: 2466-2476.
5. Dubovsky SL, Thomas M, Hijazi A, Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 243: 229-34.
6. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 1998; 48: 149-155.
7. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 46-50.
8. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Watchman M, Gelenberg AJ. An open trial of Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Acta Neuropsychiatr* 2006; 18: 21-24.
9. Hibbeln JR, Innola M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem JR. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects and early- and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry* 1998a; 44: 235-242.
10. Hibbeln JR, Salem NJ. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
11. Hibbeln JR, Salem NJ. Omega-3 fatty acids and psychiatric disorders. In: Mostofsky DJ, Yehuda S, Salem NJ. (Red.) *Fatty acids: Physiological and Behavioral Functions*. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, 2001; 311-330.
12. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Salem NJ. Do plasma polyunsaturates predict hostility and violence? *World Rev Nutr Diet* 1996; 82: 175-86.
14. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351, 1213.
15. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national ecological analysis. *J Affect Disord* 2002; 69: 15-29.
16. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. The effect of docosa-hexaenoic acid-containing food administration on symptoms

of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo control-led, double-blind study. *Eur J Clin Nutrition* 2004; 58: 467-473.

17. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationship to impaired fatty acids and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 217-234.
18. Keck PE Jr, McErloy SL, Freeman MP, Mintz J, Suppes T, Frye MA, *i* wsp. Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2003; 5(suppl 1): 58.
19. Keck PE Jr, McErloy SL, Freeman MP, Mintz J, Suppes T, Frye MA, *i* wsp. Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentaenoic acid in rapid cycling bipolar depression. *Bipolar Disord* 2003a; 5(suppl 1): 58.
20. Koda E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, Chalon S. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004; 89: 695-702.
21. Leviel V, Naquet R. A study of the action of valproic acid on the kindling effect. *Epilepsia* 1997; 18: 229-34.
22. Lieb J, Karmali R, Horrobin D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression. *Prostaglandins Leukot Med* 1983; 10: 361-367.
23. Llorente AM, Jensen CL, Voigt RG, Fraley JK, Berrett MC, Heird WC. Effect of maternal DHA supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1348-1353.
24. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanism and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003; 8: 410-425.
25. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85: 275-291.
26. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer HY. Fatty acid composition in major depression: decreased omega-3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega-6/C20:5 omega-3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996; 38: 35-46.
27. Maes M, Smith RS, Scarpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 111-116.
28. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Chong H, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 996-998.
29. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Chong H, Puryear LJ. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* 2004; 19: 20-23.
30. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-479.
31. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 237-243.
32. Pao-Yen Lin MD, Kuan-Pin Su MD. A Meta-Analytic Review of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Antidepressant Efficacy of Omega-3 Fatty Acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1056-1061.
33. Pawlowsky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem NJ. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *Journal of Lipid Research* 2001; 42: 1257-1265.
34. Peet M, Horrobin DF. A dose ranging study of the effects of ethyl eicosapentaenoate in patients with ongoing depression in spite of apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 913-919.
35. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 315-319.
36. Pepe S, Bogdanov K, Hallag H, Spurgeon H, Leaf A, Lakatta E. Omega-3 polyunsaturated fatty acids modulates dihydropyridine effects on L-type Ca²⁺ channels, cytosolic Ca²⁺ and contraction in adult rat myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8832-8836.
37. Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DE, Easton T, Sead N, Oatridge A *i* wsp. Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptoms remission, normalization of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover, and structural brain changes. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 57-63.
38. Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Richardson AJ, Horrobin DE. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *J Clin Pract* 2001; 55: 560-563.
39. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between ADHD, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 1-9.
40. Rybakowski J, Filus J. Czynniki neurotroficzne i ich rolę w patogenezie zaburzeń afektywnych. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 883-897.
41. Salem N Jr *i* wsp. In vivo conversion of linoleic acid to arachidonic acid in human adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 407-410.
42. Sanders-Bush E, Tsutsumi M, Burriss K. Serotonin receptors and phosphatidylinositol turnover. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 224-35.
43. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomized double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 211-218.
44. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywność układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatria Polska* 1996; 30: 771-782.
45. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991; 35: 298-306.
46. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G *i* wsp. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 1998; 49: 211-219.