

Jarosław Sobiś, Łukasz Kunert, Mariusz Soltysik, Magdalena Piegza,
Robert Pudło, Piotr W. Gorczyca
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wielonienasycone kwasy omega-3 w profilaktyce zaburzeń afektywnych. Wybrane dane epidemiologiczne dotyczące zastosowania kwasów omega-3 w profilaktyce zaburzeń afektywnych

*Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention
of affective disorders. Selected epidemiological data
concerning the use of omega-3 in the prevention
of affective disorders*

Abstract

This article is an overview of epidemiological studies suggesting that deficit in dietary-based omega-3 polyunsaturated fatty acids may make an etiological contribution to mood disorders (major depression, bipolar disorder and seasonal affective disorder). Anthropological and epidemiological data indicate that humans evolved on a shore-based diet with abundant seafood and few calories from seed oils. In contrast, typical Western diets are now nearly devoid of adequate seafood and have excessive linoleic acid. Thus, high dietary intakes of omega-6 fatty acids may cause a shift toward the proinflammatory thereby promoting the pathogenesis of many illnesses such as cardiovascular diseases and depression. Safety profile of EPA/DHA have been shown. Risks of exposure to environmental toxins (mercury, dioxins) from large fish consumption are substantially reduced through purification processes used to concentrate fish oil supplements. In the end, authors suggest further research needs to be done to determine the best recommended doses of supplements of omega-3. Limited clinical data with rapidly growing support of laboratory and epidemiological studies, indicate omega-3 fatty acids as may play a role in the prevention and management of depression.

Psychiatry 2015; 12, 3: 147–152

key words: omega-3, epidemiology, anthropology

Adres do korespondencji: Mariusz Soltysik
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii
Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
SUM w Katowicach
ul. Pyskowska 49, 42–612 Tarnowskie Góry
tel. 32 390 82 98, tel. kom. 725578921
e-mail: mariusz.soltysik@yahoo.com

Wstęp

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WKT) z rodziny omega-3 należą do tak zwanych egzogennych kwasów tłuszczowych. Przy ich niedoborze organizm ludzki wykorzystuje WKT z rodziny omega-6 (także zazwyczaj egzogenne), a gdy i te są niedostępne, wówczas do fosfolipidów błon komórkowych są wbudowywane

kwasy omega-9. Wzmoczony metabolizm wielu omega-9 informuje o niedoborze kwasów omega 3 i omega 6, co wiąże się między innymi ze spadkiem syntezy aktywnych związków biologicznych o potencjale przeciwzapalnym i neuroprotekcynym (prostanoidy, leukotrieny, neuroprotektyny). Duży stosunek stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych do nasyconych, przy odpowiedniej diecie, jest ważnym czynnikiem zmniejszającym stężenie cholesterolu w surowicy krwi. Uważa się także, że działa korzystnie w zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca [1, 2].

Główne, naturalne źródła kwasów omega-3 stanowią ryby i owoce morza. Na uwagę zasługują zwłaszcza ryby morskie między innymi makrela, łosoś, śledź i sardela, zawierające najwięcej tych lipidów [3, 4]. Ryby gromadzą kwasy w organizmie z pobieranego fitoplanktonu i zooplanktonu, zasobnego w mikroalgi wytwarzające kwasy omega-3: kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Teoretycznie lepszym źródłem EPA/DHA jest kryl antarktyczny (*Euphausia superba*) — skorupiak żyjący w morzach i oceanach wokół Antarktydy, żywiący się algami [3]. Zarówno kryl, jak i ryby zawierają więcej EPA niż DHA; w wypadku skorupiaka stężenie EPA wynosi 240 mg/g, a w oleju rybnym 180 mg/g [3]. Ryby zawierają kwasy omega-3 w formie triglicerydów, zaś kryl zawiera je, jako fosfolipidy — łatwiej przyswajalne dla człowieka. Innym naturalnym źródłem egzogennych WKT są rośliny i zwierzęta lądowe — chodzi tu o kwas alfa-linolenowy (ALA). Najzasobniejsze w ten związek są olej lniany i orzechy włoskie. W organizmie ludzkim — za sprawą enzymów delta-desaturaz i elongaz — niewielka ilość egzogenego ALA (w dostępnej literaturze podawane są wartości od 0,2–2% do 10–15%) może być przekształcona w EPA i DHA. Proces ten *in vivo* jest bardzo podatny na egzogenne i endogenne zakłócenia (przewlekły stres, infekcje, dieta o zwiększonej zawartości kwasów omega-6) [5–8].

Spożycie kwasów omega-3 dawniej i obecnie

Ponad 2 miliony lat temu pojawili się pierwsi ludzie — *Homo habilis*, którzy wyraźnie różnili się od swoich zwierzęcych przodków (australopiteków) większym stunkiem masy mózgu do masy ciała [9–11]. Ta tendencja utrzymywała się w ciągu 1,5 miliona lat. Wielu antropologów łączy powiększenie mózgu z dietą praludzi bardzo bogatą w DHA. Zaludnienie wybrzeży oceanu i okolic jezior ówczesnej Afryki pozwalało na łatwe pozyskiwanie mięczaków, skorupiaków i ryb [12, 13]. Domniemywa się, że „przyspieszenie” ewolucji nastąpiło właśnie dzięki diecie zasobnej w DHA [14, 15].

Analizy antropologiczne wskazują, że dieta naszych przodków z epoki paleolitycznej była zasobna w wielo-

nienasycone kwasy tłuszczowe. Orientacyjnie stosunek omega-6/omega-3 (n-6/n-3) w diecie *homo sapiens* sprzed 10 tys. lat wynosił od 4:1 do 1:1 [16]. Należy podkreślić, że epoka „kamienia łupanego” nie znała hodowli zwierząt i upraw rolnych. Dzięki zwierzęta, na które polowali nasi przodkowie, oraz nasiona roślin, które zbierali, zawierały wiele składników pokarmowych, do których, po kilkudziesięciu tysiącach lat mógł przystosować się organizm ludzki (między innymi za sprawą polimorfizmu cytochromu — P450).

Od początku okresu neolitycznego do dzisiaj upłynęło zaledwie 10 tys. lat. Jest to okres zbyt krótki, aby radykalne zmiany dietetyczne (hodowla zwierząt i uprawy rolne na masową skalę) mogły wyraźnie wpłynąć na zdolności przystosowawcze procesów metabolicznych w ustroju ludzkim [17, 18].

Stosunek n-6/n-3 w diecie paleolitycznej był bliski ideału, a szacowana ilość błonnika i antyoksydantów w tej diecie jest z dzisiejszej perspektywy niewyobrażalna: ilość witaminy C wynosiła około 600 mg/d., zaś witaminy E i folianów było co najmniej 3 razy więcej niż w dzisiejszych zaleceniach dietetycznych [19]. Na marginesie, rekordzistami stosunku n-6/n-3 pozostają Inuici (Eskimosi) z wynikiem 1/40! [19].

Od początku XX wieku w diecie społeczeństw Ameryki i Europy zaszły głębokie zmiany. Zwiększyła się liczba spożywanych nasyconych kwasów tłuszczowych i kwasów nienasyconych z rodziny omega-6 [5, 20].

Jednocześnie zaznaczył się wyraźny wzrost rozpowszechnienia chorób układu krążenia i chorób, w których patogenezie mają udział procesy zapalne, takich jak: cukrzyca typ 2, zespół jelita drażliwego, reumatoidalne zapalenie stawów, zwyrodnienie plamki żółtej, astma, nowotwory jelita grubego, rak piersi, rak prostaty, rak płuc oraz choroby psychiczne [21–25].

W ciągu ostatnich 100 lat obniżył się wiek zachorowalności na tak zwaną „dużą depresję”, a po 1945 roku zachorowalność na tę chorobę zwiększyła się ponad dwudziestokrotnie [26, 27]. Pojawiły się przypuszczenia, że ten niepokojący wzrost wynika ze zwiększenia spożycia tłuszczów nasyconych (zwierzęta hodowlane) i tłuszczów nienasyconych omega-6 (oleje roślinne: kukurydziany, słonecznikowy, sojowy) [28, 29]. Przedstawicielami tej rodziny kwasów są kwas linolowy i kwas arachidonowy. W obecnej diecie społeczeństw zachodnich szacowany stosunek omega6/omega3 wynosi od 10:1 do 20:1 [3, 4, 20]. Jednocześnie podkreślano, że niskie spożycie ryb i owoców morza (zasobnych w omega-3) może być istotnym czynnikiem powiększającym odsetek osób chorych, między innymi na zaburzenia afektywne i choroby układu krążenia [30–34]. W kwietniu 1999 roku w *National Institutes of Health* (NIH) w Bethesda,

w związku z danymi o zbyt niskim spożyciu w społeczeństwie amerykańskim wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3, zorganizowano konferencję poświęconą zaleceniom dietetycznym [35]. Ogłoszono rekomendacje dotyczące ograniczenia spożycia kwasów omega-6 i odpowiedniego zwiększenia w diecie kwasów omega-3 (EPA i DHA) u osób dorosłych, kobiet ciężarnych i karmiących piersią oraz małych dzieci. Opracowano szczegółowe tabele zawierające procentowe i kaloryczne zalecenia. Jako optymalne proporcje n-6/ n-3 sugerowano stosunek 2:1 lub 1:1 [35].

Kilka lat później *American Psychiatric Association* (APA) przedstawiło dosyć szczegółowe rekomendacje dotyczące zastosowania EPA i DHA w zaburzeniach psychicznych, takich jak zaburzenia nastroju, zaburzenia kontroli impulsów czy zaburzenia psychotyczne [25]. Zalecenia te dotyczyły zwiększenia spożycia ryb, stosowania posiłków zawierających określone ilości kwasów omega-3 (żywność funkcjonalna) lub suplementów diety w ilości 1 g/d. Dawki powyżej 3 g/d. powinny być monitorowane przez lekarza. Eksperti APA wyraźnie zaakcentowali, że stosowanie EPA/DHA nie może zastąpić standardowego postępowania farmakologicznego, a jedynie może stanowić postępowanie uzupełniające (*adjunctive treatment*) [36].

Dawniej, rekomendacje żywieniowe dotyczące spożycia egzogennych kwasów tłuszczowych miały zabezpieczać przed objawami zespołów niedoborowych, obecnie, stosuje się je w celu obniżenia ryzyka zachorowania na choroby przewlekłe (choroby układu krążenia, cukrzyce). Natomiast rozbieżne wyniki badań w przypadku chorób afektywnych zachęcają do prowadzenia dalszych, poprawnych metodologicznie badań [21].

Przykłady badań epidemiologicznych dotyczących zastosowania kwasów omega-3 u osób cierpiących na zaburzenia afektywne

W badaniach epidemiologicznych wykazano wiele korelacji pomiędzy spożyciem kwasów omega-3 pochodzących z ryb i owoców morza a rozpowszechnieniem chorób afektywnych.

Na szczególną uwagę zasługuje praca Noaghiula i Hibbelna z 2003 roku, którzy analizowali rozpowszechnienie w ciągu życia (*lifetime prevalence*) zaburzeń afektywnych w 12 krajach (USA, Kanada, Puerto Rico, Tajwan, Korea, Nowa Zelandia, Niemcy, Włochy, Izrael, Islandia, Węgry, Szwajcaria) łącznie ze średnią roczną ilością spożycia ryb i owoców morza (*seafood*) podaną w funtach na osobę na rok (1 funt = 453,6 g). Analiza dotyczyła rozpowszechnienia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, typu II i spektrum zaburzeń afektywnych. Grupę kontrolną stanowili chorzy na schi-

zofrenię z tych krajów oraz z Wielkiej Brytanii i Grecji. Najniższe rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych dotyczyło: Islandii, Korei i Tajwanu, przy czym spożycie *seafood* według podanej wyżej jednostki wynosi: na Islandii — powyżej 200; w Korei — powyżej 100, na Tajwanie — niespełna 100 [37].

Jako minimalną ilość diety zasobnej w omega-3, poniżej której wyraźnie częściej występują zaburzenia afektywne wymienia się 50 funtów rocznie, co stanowi około 300 g/d. [37].

Kolejne epidemiologiczne badanie rozpowszechnienia, tym razem sezonowego zaburzenia afektywnego (SAD, *seasonal affective disorder*), przeprowadzili Magnusson i wsp. [29] Mimo że w wielu zestawieniach podkreśla się zależność występowania SAD od szerokości geograficznej, uzyskane dane wskazują, że występowanie SAD jest bardzo niskie wśród ludności Islandii i Japonii, a bardzo wysokie na Wschodnim Wybrzeżu Stanów Zjednoczonych i Kanady. Spożycie roczne ryb i owoców morza *per capita* wynosi odpowiednio: Islandia — 225 funtów (lb); Japonia — 147 lb; Stany Zjednoczone — 48 lb; Kanada — 51 lb [38].

Poza czynnikami dietetycznymi brano pod uwagę także genetyczne. W innym badaniu przestudiowano rozpowszechnienie SAD w ciągu życia wśród potomków islandzkich zamieszkujących Kanadę. Okazało się, że rozpowszechnienie SAD jest bardzo niskie i wynika nie z czynników genetycznych, tylko tradycyjnej diety islandzkiej obfitej w omega-3 [39].

Podobne zależności — dieta zasobna w omega-3 i niska zachorowalność — obserwuje się również w wypadku tak zwanej „dużej depresji” [30, 31].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że wśród rasy żółtej zachorowalność na tak zwaną „dużą depresję” i zaburzenie bipolarne — roczne i w ciągu życia — jest wyraźnie niższe w porównaniu z rasą kaukaską [40–42]. Najliczniejszą grupą etniczną wśród rasy żółtej są Chińczycy. W obrazie depresji w tej grupie etnicznej przeważają objawy somatyzacji (skargi na osłabienie, szybka męczliwość, dolegliwości bólowe, ogólna niesprawność) oraz unikanie pomocy medycznej. Zarówno obraz kliniczny, jak i poczucie wstydu związane z niesprawnością mają tu podłoże kulturowe [43–45]. Badacze chińscy dosyć jednoznacznie tłumaczą przyczyny objawów somatycznych w depresji niedoborami kwasów omega-3 w organizmie oraz wtórną aktywacją procesów zapalnych [46–48]. Interpretacje immunologiczne przyczyn depresji budzą zainteresowanie uczonych od wielu lat i stale zyskują nowych zwolenników. Chodzi tu między innymi o teorię makrofagową depresji oraz o działanie obu kwasów omega-3: EPA i DHA, zmniejszających produkcję prozapalnych eikozanoidów na drodze dwóch mechani-

zmów [5, 28, 29]. Pierwszym z nich jest kompetycyjne konkurowanie tych kwasów z kwasem arachidonowym o wbudowywanie w błonę fosfolipidową, zmniejszające jego zawartość, zarówno w jądrze jak i w cytoplazmie. Drugim mechanizmem, także na drodze kompetycyjnej, jest konkurencja z kwasem arachidonowym o kompleks enzymatyczny cyklooxygenazy, hamująca produkcję prozapalnych eikozanoidów (prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanu). Kwasy DHA i EPA zmniejszają także uwalnianie prozapalnych cytokin IL-1 β (*interleukin*), IL-2, IL-6, INF γ (*interferon gamma*) i TNF α (*tumor necrosis factor alfa*), co również jest związane z zaburzeniami afektywnymi [5].

Bezpieczeństwo stosowania kwasów omega-3

Składniki pokarmowe, podobnie jak leki, wywierają wpływ na przemiany metaboliczne w organizmie ludzkim. Za wszelkimi reakcjami enzymatycznymi stoją konkretne mechanizmy genetyczno-regulatorowe. Na wzór farmakogenomiki, czyli dziedziny wiedzy zajmującej się między innymi regulacjami, jakim podlega ekspresja genów po zastosowaniu ksenobiotyku (np. leku), powstała nutragenomika badająca wpływ żywności na te regulacje. W tym „farmakologicznym” kontekście zalecane kwasy EPA/DHA można nazwać nutraceutykami, niezależnie, czy chodzi o źródła naturalne-ryby i owoce morza (tzw. żywność funkcjonalna) czy o suplementy diety (olej z ryb morskich w formie kapsulek).

Stosowanie kwasów omega-3 wydaje się bezpieczne. Jako nutraceutyki zalecane są one w formie suplementów diety. Nie odnotowano praktycznie większej liczby działań niepożądanych (opisywano między innymi objawy dyspepsji, nudności, zaburzenia smaku, wysypkę), choć teoretycznie istnieje niewielkie ryzyko krwawień przy bardzo wysokich dawkach stosowanych łącznie z warfaryną czy aspiryną. Badano czas krwawienia i inne parametry krzepnięcia u pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi leczonych wymienionymi lekami oraz suplementami omega-3 i opisano jeden przypadek wyraźnych zmian w krzepliwości krwi [49–51]. Z powikłań psychopatologicznych opisano przypadek, gdzie związek przyczynowo skutkowy jest wysoce prawdopodobny. Suplementacja wysoką dawką omega-3 (990 mg DHA + 660 mg EPA/d.) u pacjenta z depresją nawracającą w okresie remisji i niestosującego w tym momencie leków, po 5 dniach spowodowała zmianę fazy na hipomaniakalną, która ustąpiła po odstawieniu suplementu [52]. Mało prawdopodobne wydają się też interakcje farmakokinetyczne suplementów omega-3 z lekami psychotropowymi. Maes i wsp. donoszą, że leki przeciwdepresyjne nie wpływają na stężenie EPA/DHA w surowicy [53], stwierdzono

natomiast wyraźnie niższe stężenie kwasów omega-3 u szeregu 3 u osób chorych psychicznie, uzależnionych od nikotyny [54].

Z powodu zatrucia mórz i oceanów istnieje pewne ryzyko wprowadzenia do ustroju toksyn poprzez konsumpcję większej ilości ryb i owoców morza. *Food and Drug Administration* (FDA) jak dotąd sugeruje ostrożność u kobiet w ciąży i małych dzieci, zalecając unikanie gatunków ryb, które mogą zawierać podwyższone stężenia rtęci: *Lopholatilus chamaeleonticeps*, miecznik, rekin, makrela królewska [55].

Poza metalami ciężkimi, wymieniają inne substancje toksyczne, takie jak dioksyny, omega-3, zwłaszcza stosowane w formie suplementów, uchodzą jednak za bezpieczne [56].

Bezpieczeństwo preparatów zawierających EPA/DHA, poza prawidłowym przechowywaniem, zwiększa się poprzez dodanie witaminy E (mniejsze ryzyko jełczenia i psucia się). Warto też stosować kwasy omega-3 łącznie z antyoksydantami (selen, witaminy), gdyż zmniejsza się w ten sposób ryzyko peroksydacji lipidów przy nadmiernej suplementacji, zwłaszcza DHA [2, 57, 58].

Większość suplementów diety zawiera EPA i DHA i to skojarzenie wydaje się dawać lepsze rezultaty kliniczne niż stosowanie tylko jednego z wymienionych. Wskazują na to liczne prace badawcze [59–64].

Podsumowanie

Większość badań epidemiologicznych zestawia rozpowszechnienie chorób ze zwyczajami dietetycznymi danej populacji. Z pewnością jest to przydatne w formułowaniu hipotez, ale nie w wykazaniu istnienia związku przyczynowo-skutkowego.

Dotychczasowe badania dotyczące zastosowania kwasów omega-3 w leczeniu zaburzeń psychicznych, wobec małych grup chorych, muszą być uznane za wstępne. Nie ustalono między innymi, czy jako placebo można użyć oleju z oliwek, jakie są dawki optymalne dla danego pacjenta, jaki jest najlepszy stosunek ilościowy EPA/DHA, co jest najlepszym probiezmem zawartości omega-3 w organizmie (stężenie w surowicy, ilość w błonie erytrocytu czy zawartość w tkance tłuszczowej), jak długo stosować omega-3 w danej jednostce chorobowej i, wreszcie, czy wielonienasycone EPA/DHA mają właściwości przeciwdepresyjne i/lub stabilizujące nastrój. Nie wiadomo też, czy lepiej zalecać suplementy diety czy dietę zawierającą znaczną zawartość omega-3 (tzw. żywność funkcjonalna) [5].

To tylko wybrane pytania dotyczące przyszłości egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 w psychiatrii.

Streszczenie

Niniejszy artykuł jest przeglądem badań epidemiologicznych, których wyniki sugerują, że niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie może wpływać na rozwój zaburzeń nastroju. Wyniki badań antropologicznych i epidemiologicznych wskazują, że gatunek ludzki rozwijał się dzięki diecie obfitującej w owoce morza, z niską liczbą kalorii pozyskiwanej z olejów z nasion. Obecnie typowa zachodnia dieta jest niemal całkowicie pozbawiona odpowiedniej ilości pokarmów pochodzenia morskiego, a zawiera nadmiar kwasu linolowego, substancji z rodziny kwasów omega-6. Wysokie spożycie tych kwasów może wywierać wpływ prozapalny, przyczyniając się do rozwoju wielu chorób, w tym schorzeń układu krążenia i depresji. Przedstawiono dane o bezpieczeństwie stosowania EPA/DHA. Zagrożenie związane z zatruciem toksynami (rtęć, dioksyny) zawartymi w dużej ilości konsumowanych ryb, może być zminimalizowane dzięki suplementom zawierającym olej rybny poddany procesom oczyszczania.

Autorzy wskazują na potrzebę dalszych poszukiwań, między innymi określających najwłaściwsze dawki suplementu. Dane kliniczne są stosunkowo nieliczne i często rozbieżne we wnioskach, lecz stale rośnie liczba wyników badań przedklinicznych i epidemiologicznych, które sugerują, że kwasy omega-3 mogą pełnić chociażby funkcje terapeutyczną w zaburzeniach afektywnych.

Psychiatria 2015; 12, 3: 147–152

Słowa kluczowe: omega-3, epidemiologia, antropologia

Piśmiennictwo:

- Murray R.K., Granner D.K., Rodwell V.W. Biochemia Harpera. Warszawa 2008: 250.
- Nowak J.Z. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3: aspekty biochemiczne, funkcjonalne i praktyczne. Farmakoterap. Psych. Neurol. 2009; 3–4: 127–146.
- Logan A.C. Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. Lipids in Health and Disease 2004; 3: 25.
- Logan A.C. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. Alter. Med. Rev. 2003; 8: 410–425.
- Parker G., Gibson N., Brotchie H. i wsp. Omega-3 fatty acids and mood disorders. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 969–978.
- Pawlovsky R.J., Hibbeln J.R., Novotny J.A. i wsp. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. J Lipid Res 2001; 42: 1257–1265.
- Salem N. Jr, Pawlosky R., Wegher B., Hibbeln J. In vivo conversion of linoleic acid to arachidonic acid in human adults. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1999; 60: 407–410.
- Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83 (supl.): 1467–1476.
- Kimbel W.H., Johanson D.C., Rak Y. Systematic assessment of a maxilla of Homo from Hadar, Ethiopia. Am. J. Physiol. Anthropol. 1997; 103: 235–262.
- Ruff C.B., Trinkhaus E., Holliday T.W. Body mass and encephalization in Pleistocene Homo. Nature 1997; 387: 173–176.
- Stanyon R., Consigliere S., Morescalchi M.A. Cranial capacity in hominid evolution. Hum. Evol. 1993; 8: 205–216.
- Cordain L., Watkins B.A., Mann N.J. Fatty acids composition and energy density of food available to african hominids. W: Simopoulos A.P., Pavlou K.N. (red.). Nutrition and fitness: metabolic studies in health and disease. World Rev. Nutr. Dict. Basel, Karger 2001; 90: 144–161.
- Broadhurst L.C., Cunnane S.C., Crawford M.A. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. Br. J. Nutr. 1998; 79: 3–21.
- Crawford M.A., Broadhurst L.C., Galli C. i wsp. The role of docosahexaenoic and arachidonic acids as determinants of evolution and hominid brain development. W: Tsukamoto K., Kawamura T., Takeuchi T., Beard Jr. T.D., Kaiser M.J. (red.). Fisheries for Global Welfare and Environment. 5th World Fisheries Congress 2008; 57–76.
- Crawford M.A. The role of dietary fatty acids in biology: their place in the evolution of the human brain. Nutr. Rev. 1992; 50: 3–11.
- Sinclair A., O'Dea K. The significance of arachidonic acid in hunter-gatherer diets: implication for the contemporary Western diet. J. Food Lipids 1993; 1: 143–157.
- Cohen M. N. Health and the rise of civilization. New Haven 1989.
- Tooby J., Cosmides L. The past explains the present. Emotional adaptations and the structure of ancestral environments. Ethology and Sociobiology 1990; 11: 375–424.
- Eaton S.B., Eaton III S.B., Konner M.J. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. Eur. J. Clin. Nutr. 1997; 51: 207–216.
- Adams P., Lawson S., Sanigorski A. i wsp. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. Lipids 1996; 31 (supl.): 157–161.
- Hibbeln J.R., Nieminen L.R.G., Blasbalg T.L. i wsp. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83(supl.): 1483S–93S.
- Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Sinha R. i wsp. Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. Int. J. Cancer 1998; 75: 825–830.
- Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Michaud D.S. i wsp. Dietary intakes of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80: 204–216.
- Veierod M.B., Laake P., Thelle D.S. Dietary fat intake and the risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. Eur. J. Cancer Prev. 1997; 6: 540–549.
- Freeman M.P., Hibbeln J.R., Wisner K.L. i wsp. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. J. Clin. Psychiatry 2006; 67: 1954–1967.
- Klerman G.L., Weissman M.M. Increasing rates of depression. JAMA 1989; 261: 2229–2235.
- Klerman G.L. The current age of youthful melancholia. Evidence for increase in depression among adolescent and young adults. Br. J. Psychiatry 1988; 152: 4–14.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression. Med. Hypotheses 1991; 35: 298–306.
- Hibbeln J.R., Salem N. Jr. Dietary polyunsaturated fats and depression: when cholesterol alone doesn't satisfy. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62: 1–9.
- Hibbeln J.R. Fish consumption and major depression. Lancet 1998; 351: 1213.
- Tanskanen A., Hibbeln J. R., Hintikka J. i wsp. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58: 512–513.
- Keys A. Coronary heart diseases in seven countries. Nutrition 1997; 13: 250–252.

33. Bang H.O., Dyerberg J. Fatty acids pattern and ischaemic heart disease. *Lancet* 1987; 1: 633.
34. Kranss R.M., Eckel R.H., Howard B. i wsp. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284–2299.
35. Simopoulos A.P., Leaf A., Salem N. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18: 487–489.
36. Richardson A.J. n-3 Fatty acids and mood: the devil is in the detail. *Br. J. Nutr.* 2008; 99: 221–223.
37. Noaghiul S., Hibbeln J.R. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 2222–2227.
38. Magnusson A., Axelsson J., Karlsson M.M. i wsp. Lack of seasonal mood change in the icelandic population: results of a cross-sectional study. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 234–238.
39. Cott J., Hibbeln J.R. Lack of Seasonal Mood Change in Icelanders. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 328.
40. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G. J. i wsp. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293–299.
41. Parker G., Gladstone G., Tsee Chee K. Depression in the planet's largest ethnic group: the Chinese. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 857–864.
42. Waraich P., Goldner E. M., Somers J.M. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can. J. Psychiatry* 2004; 49: 124–138.
43. Cheung F. Facts and myth about somatization among the Chinese. W: Lin T.Y., Tseng W. S., Yeh E.K. (red.). *Chinese societies and mental health.* Hong Kong 1995: 141–180.
44. Kleinman A.M. Depression, somatization and the new cross-cultural psychiatry. *Soc. Sci. Med.* 1977; 11: 3–10.
45. Marsella A.J., Kinzie D., Gorson P. Ethnic variation in the expression of depression. *J. Cross-Cultural. Psychol.* 1973; 4: 435–458.
46. Su K.P. Mind-body interface: the role of n-3 fatty acids in psychoneuroimmunology, somatic presentation, and medical illness comorbidity of depression. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17: 151–157.
47. Su K.P. Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a "mind-body interface"? *Neurosignals* 2009; 17: 144–152.
48. Maes M., Smith R.S., Scarpe S. The monocyte, T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 111–116.
49. Eritsland J., Arnesen H., Seljeflot I. i wsp. Long-term effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haemostatic variables and bleeding episodes in patients with coronary artery disease. *Blood. Coagul. Fibrinolysis* 1995; 6: 17–22.
50. Mueller B.A., Talbert L.R., Tegeler C.A. The bleeding time effects of a single dose of aspirin in subjects receiving omega-3 fatty acids dietary supplementation. *J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31: 185–190.
51. Buckley M.S., Goff A.D., Knapp W.E. Fish oil interaction with warfarin. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 50–52.
52. Kinrys G. Hypomania associated with omega-3 fatty acids. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 715–716.
53. Maes M., Christophe A., Delanghe J. i wsp. Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 1999; 85: 275–291.
54. Leng G.C., Smith F.B., Fowkes F.G. i wsp. Relationship between plasma essential fatty acids and smoking, serum lipids, blood pressure and haemostatic and rheological factors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1994; 51: 101–108.
55. US Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov>. 2006.
56. Foran S.E., Flood J.G., Lewandrowski K.B. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish? *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127: 1603–1605.
57. Wander R.C., Du S.H., Ketchum S.O. i wsp. Alpha-Tocopherol influences in vivo indices of lipid peroxidation in postmenopausal women given fish oil. *J. Nutr.* 1996; 126: 643–652.
58. Yavin E., Glozman S., Green P. Docosahexaenoic acid accumulation in the prenatal brain: prooxidant and antioxidant features. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 16: 229–235.
59. Stoll A.L., Severus W.E., Freeman M.P. i wsp. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 407–412.
60. Nemets B., Stahl Z., Belmaker R. H. Addition of omega-3 fatty acids to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2002; 56: 477–479.
61. Peet M., Horrobin D.F. A dose-ranking study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 913–919.
62. Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C. i wsp. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 267–271.
63. Marangell L.B., Martinez J.M., Zboyan H.A. i wsp. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 996–998.
64. Silvers K.M., Woolley C.C., Hamilton F.C. i wsp. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2005; 72: 211–218.