

Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u depresiji

Dobrić, Lester Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:012706>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lester Toni Dobrić

**Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih
kiselina u depresiji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom doc. dr. sc. Dubravke Kalinić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Kalinić, dr. med.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

2-AG	2-arahidonoil-glicerol
5-HT	5-hidroksitriptamin, serotonin
AEA	arahidonoil-etanolamin
AHA	arahidonska kiselina (<i>engl.</i> arachidonic acid)
ALA	α -linolenska kiselina (<i>engl.</i> α -linolenic acid)
BDI	Beckov upitnik za depresiju (<i>engl.</i> Beck's Depression Inventory)
BDNF	moždani neurotrofni čimbenik (<i>engl.</i> brain derived neurotrophic factor)
CANMAT	<i>engl.</i> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBR	kanabinoidni receptor
CE	kolesterol-ester
COX	ciklooksigenaza
CRF	čimbenik oslobađanja kortikotropina (<i>engl.</i> corticotropin releasing factor)
CRP	C reaktivni protein
CYP	citokrom P450
DA	dopamin
DAG	diacilglicerol
DALY	godina života prilagođena na onesposobljenost (<i>engl.</i> disability-adjusted life year)
DGLA	dihomo-gama-linolenska kiselina (<i>engl.</i> dihomo-gamma-linolenic acid)
DHA	dokozaheksaenska kiselina (<i>engl.</i> docosahexaenoic acid)
DHEA	dokozaheksaenoil-etanolamid (<i>engl.</i> docosahexaenoyl ethanolamide)
DPA	dokozapentaenska kiselina (<i>engl.</i> docosapentaenoic acid)

DR	dopaminski receptor
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za psihičke poremećaje, peta revizija (<i>engl.</i> The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition)
eCB	endogeni kanabinoidi
EEG	elektroencefalografija
EKT	elektrokonvulzivna terapija
EPA	eikozapentaenska kiselina (<i>engl.</i> eicosapentaenoic acid)
EPEA	eikozapentaenoil-etanolamid (<i>engl.</i> eicosapentaenoyl ethanolamide)
GPCR	receptor spregnut s G-proteinom (<i>engl.</i> G-protein coupled receptor)
HAM-D	Hamiltonova skala za depresivnost (<i>engl.</i> Hamilton Depression Rating Scale)
HCV	hepatitis C virus
HNN os	hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os
IEP	indeks endogene perturbacije
IKK	I κ B-kinaza
IL	interleukin
ISNPRP	<i>engl.</i> International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice
KBT	kognitivno-bihevioralna terapija
LA	linolna kiselina (<i>engl.</i> linoleic acid)
LDL	lipoprotein male gustoće (<i>engl.</i> low density lipoprotein)
LOX	lipooksigenaza
LPS	lipopolisaharid

MADRS	Montgomery-Asberg skala za depresivnost (<i>engl.</i> Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
MAOI	inhibitori monoamin-oksidge
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
NE	noradrenalin (<i>engl.</i> norepinephrine)
NFκB	jezgreni čimbenik κ B (<i>engl.</i> nuclear factor κ B)
PFC	prefrontalni korteks (<i>engl.</i> prefrontal cortex)
PHQ-9	Upitnik o zdravlju pacijenata (<i>eng.</i> Patient Health Questionnaire-9)
PL	fosfolipid (<i>engl.</i> phospholipid)
REM	paradoksnno spavanje (<i>engl.</i> rapid eye movement)
SDA	stearidonska kiselina (<i>engl.</i> stearidonic acid)
SERT	serotoninski prijenosnik (<i>engl.</i> serotonin transporter)
SIPPS	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (<i>engl.</i> serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
TAG	triacilglicerol
TNF-α	čimbenik tumorske nekroze-α (<i>engl.</i> tumor necrosis factor-α)
ω-3 PUFA	ω-3 višestruko nezasićene masne kiseline (<i>engl.</i> ω-3 polyunsaturated fatty acids)
YLD	godine zdravog života izgubljene zbog onesposobljenosti (<i>engl.</i> years of healthy life lost due to disability)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. DEPRESIVNI POREMEĆAJ	1
1.1 Uvod.....	1
1.2 Epidemiologija.....	1
1.3 Etiologija.....	2
1.4 Klinička slika.....	5
1.5 Dijagnostički postupci.....	7
1.6 Liječenje.....	9
2. OMEGA-3 VIŠESTRUKO NEZASIĆENE MASNE KISELINE (ω-3 PUFA) I DEPRESIVNI POREMEĆAJ	11
2.1 Uvod.....	11
2.2 Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u etiologiji depresivnog poremećaja.....	13
2.3 Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u terapiji depresivnog poremećaja.....	15
3. ZAKLJUČCI	21
4. ZAHVALE	23
5. POPIS LITERATURE	24
6. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u depresiji

Lester Toni Dobrić

Depresija je najčešći mentalni poremećaj u općoj populaciji. S obzirom na heterogenost i kliničku prezentaciju depresije, izazov predstavljaju dijagnostički kriteriji i specifično liječenje. Etiologija depresivnog poremećaja je izrazito složena te se pokušava objasniti brojnim biološkim te psihodinamskim i kognitivno-bihevioralnim teorijama. Od bioloških teorija ističu se genska, monoaminska, endokrinološka te, u posljednje vrijeme, upalna teorija depresije. Dijagnozu depresivnog poremećaja postavljamo s pomoću kriterija MKB-10 ili DSM-5. Za točnije postavljanje dijagnoze, korisni mogu biti neurotransmiteri, te neuroendokrini, upalni i drugi markeri. U upotrebi su brojne ljestvice koje kliničari upotrebljavaju za objektivnu procjenu simptoma depresije. U liječenju depresije primijenjuju se psihofarmakoterapija, psihoterapija te alternativne metode liječenja. U posljednje vrijeme istražuje se uloga ω -3 PUFA u razvoju depresije, te njihova primjena u liječenju depresije. Prehrana siromašna ω -3 PUFA povećava rizik za razvoj simptoma depresije te je dokazana nelinearna inverzna povezanost između umjerene konzumacije ribe te unosa ω -3 PUFA i životne prevalencije depresije. Pretpostavlja se da niska razina dugolančanih ω -3 PUFA može utjecati na hormonalnu signalizaciju i na funkciju neurotransmitera, a njihov je deficit povezan i s povećanjem neuroupalnih procesa te s poremećenom neurogenezom. Uloga ω -3 PUFA u liječenju depresije temelji se na njihovim protuupalnim i neuroprotektivnim učincima. Većina istraživanja govori u prilog primjene eikozapentaenske kiseline (EPA) kao dodatne terapije u liječenju depresije, dok se izolirana primjena dokozaheksaenske kiseline (DHA) nije pokazala učinkovitom. Rezultati istraživanja djelotvornosti primjene ω -3 PUFA u žena koje boluju od perinatalne depresije, oprečni su. Unatoč očitj zdravstvenoj dobrobiti primjene ω -3 PUFA kod osoba koje boluju od depresije, potrebno je provesti još istraživanja kako bi se ustanovila njihova uloga u razvoju depresije te njihov potencijal kao modalitet liječenja depresije.

Ključne riječi: depresija, DHA, EPA, omega-3 PUFA, upala

SUMMARY

The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) in depression

Lester Toni Dobrić

Depression is the most common mental disorder in the general population. Given the heterogeneity and clinical presentation of depression, diagnostic criteria and specific treatment are challenging. The etiology of depressive disorder is extremely complex, and attempts are made to explain it by numerous biological and psychodynamic and cognitive-behavioral theories. Among the biological theories, genetic, monoamine, endocrinological and, more recently, inflammatory theory of depression stand out. We diagnose depressive disorder using the ICD-10 or DSM-5 criteria. For a more accurate diagnosis, neurotransmitters, neuroendocrine, inflammatory, and other biomarkers may be useful. Numerous scales are used by clinicians with the aim to objectively assess symptoms of depression. Psychopharmacotherapy, psychotherapy, and alternative methods are used in the treatment of depression. Recently, the role of ω -3 PUFAs in the development of depression, and their application in the treatment of depression, have been investigated. A diet low in ω -3 PUFAs increases the risk of developing depressive symptoms, and a nonlinear inverse association between moderate fish consumption and ω -3 PUFAs intake, and the lifetime prevalence of depression, has been observed. It is hypothesized that low levels of long-chain ω -3 PUFAs may affect hormonal signaling and neurotransmitter function, and their deficiency is also associated with increased neuroinflammatory processes and impaired neurogenesis. The role of ω -3 PUFAs in the treatment of depression is based on their anti-inflammatory and neuroprotective effects. Most studies support the use of eicosapentaenoic acid (EPA) as an adjunct therapy in the treatment of depression, while the isolated use of docosahexaenoic (DHA) has not been shown as much effective. The results of a study on the effectiveness of ω -3 PUFAs in women diagnosed with perinatal depression are contradictory. Despite the obvious health benefits of using ω -3 PUFAs in patients suffering from depression, more research is needed to establish their role in the development of depression as well as their potential as a treatment modality for depression.

Key words: depression, DHA, EPA, inflammation, omega-3 PUFA

1. DEPRESIVNI POREMEĆAJ

1.1 Uvod

Depresija je najčešći mentalni poremećaj u općoj populaciji, često je kroničnog tijeka i bitno narušava kvalitetu života osoba pogođenih ovom bolešću (1). S obzirom na heterogenost i kliničku prezentaciju depresije, izazov predstavljaju dijagnostički kriteriji i specifično liječenje. Osim toga, depresija je praćena visokom stopom komorbiditeta (2).

1.2. Epidemiologija

Na globalnoj razini, preko 300 milijuna ljudi boluje od depresije, odnosno 4,4% svjetske populacije (3).

Prema studiji Globalnog opterećenja bolešću iz 2019. godine, depresivni poremećaji se nalaze na 13. mjestu prema broju godine života prilagođene na onesposobljenost (DALY, *engl.* disability-adjusted life year), dok u dobnoj skupini od 10 do 24 godina zauzimaju visoko četvrto mjesto (4).

Depresija je među top tri vodećih uzroka onesposobljenosti (YLD = *engl.* years of healthy life lost due to disability) te značajno doprinosi prijevremenoj smrtnosti uslijed suicida (5).

Životna prevalencija velikog depresivnog poremećaja iznosi od 2 do 21%. Najveća prevalencija je u Europi, a najmanja u Aziji (6). Smatra se da jedna od pet osoba tijekom svojeg života iskusi jednu depresivnu epizodu (7).

Depresija se može javiti u svakoj životnoj dobi, no najčešće se pojavljuje u razdoblju adolescencije i mlađoj odrasloj dobi (8).

Prevalencija depresije je razmjerno mala prije puberteta, no u tom razdoblju muška djeca češće ispunjavaju kriterije velikog depresivnog poremećaja. Za vrijeme puberteta do 18 godine, prevalencija depresije raste u ženske djece na vrijednost dvostruko veću od one u dječaka. Takav omjer prevladava i nakon razdoblja menopauze, odnosno proteže se i na stariju dob (9). Smatra se da uzrok tome leži u hormonalnim varijacijama, posebice za vrijeme puberteta, trudnoće i u perimenopauzi (10).

1.3 Etiologija

Etiologija depresivnog poremećaja je izrazito složena te se pokušava objasniti brojnim biološkim, psihodinamskim i kognitivno-bihevioralnim teorijama.

Postoji niz istraživanja koja govore u prilog genetskoj podlozi depresivnih poremećaja. Tako su istraživanja na blizancima pokazala veću pojavnost velikog depresivnog poremećaja u monozigotnih blizanaca, u odnosu na dizigotne, s nasljednošću od ~37% (11).

Provedena su brojna istraživanja gena kojima se pokušalo objasniti etiologija depresije. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF, *engl.* brain-derived neurotrophic factor) ima važnu ulogu u regulaciji kognicije i ponašanja. Istraživanja su pokazala da je promjena u ekspresiji BDNF-a povezana s velikim depresivnim poremećajem; točnije, u tih bolesnika bile su prisutne niske razine BDNF-a (11). S druge strane, prema studiji iz 2019. godine, smatra se da nema čvrstih dokaza o povezanosti polimorfizama tzv. gena kandidata s različitim fenotipovima depresije (12).

Slijedeća velika hipoteza o etiologiji depresije odnosi se na poremećaj metabolizma monoamina, uključujući serotonin (5-HT), noradrenalin (NE) i dopamin (DA). U depresivnih bolesnika zabilježena je niska aktivnost serotoninergičkog, noradrenergičkog i dopaminergičkog sustava, a prisutna je tzv. „up”-regulacija receptora.

U serotoninergičkoj teoriji depresije glavnu ulogu imaju serotoniniski receptori (5-HT), posebice 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} i 5-HT_{2A} te serotoniniski prijenosnik (SERT). Primjerice, disfunkcija 5-HT_{1A} receptora koji se povezuje s anksioznošću, depresijom i kognitivnim funkcijama, može povećati rizik za razvoj depresivnih epizoda. U depresivnih bolesnika nalazimo nisku razinu trombocitnog serotonina te malu plazmatsku koncentraciju L-triptofana, serotoniniskog prekursora (13). Dokazano je da niska razina triptofana izaziva simptome depresije kod bolesnika koji su se uspješno liječili antidepresivima, no nema utjecaj u bolesnika koji nisu bili liječeni. Prema tome, smatra se da je povećanje razine serotonina nužno za antidepresivni učinak lijekova, no niska razina samog serotonina nije dovoljna da izazove simptome depresije (14).

Nadalje, α_2 adrenergički receptori, koji su obično presinaptički, reguliraju oslobađanje noradrenalina inhibicijom povratne sprege. U bolesnika s depresijom zabilježena je hipersenzitivnost receptora, što rezultira smanjenim oslobađanjem noradrenalina (15). Istraživanja su pokazala da razina aktivnosti noradrenalina u *locusu coeruleusu*, regulirana aktivnošću α_2 adrenergičkih receptora, može utjecati na simptome depresije, poput umora, smanjene sposobnosti razmišljanja i koncentracije, te na poremećaj spavanja (16).

Anhedonija i nedostatak motivacije, simptomi koje često susrećemo u depresiji, povezani su i s poremećajem dopaminergičkog sustava. Međutim, istraživanja ukazuju na to da depresija nije posljedica poremećaja samog dopaminergičkog sustava, već je rezultat poremećaja u sustavima koji su odgovorni za aferentnu kontrolu istog. U depresiji deficit nastaje u medijalnim frontalnim regijama korteksa te u amigdali (17).

Istraživanja upućuju na ulogu glutamatergičkog sustava u patofiziologiji depresije. Prisutna je velika koncentracija glumata u plazmi, cerebrospinalnom likvoru te u mozgu depresivnih bolesnika, kako na neuroslikovnim pretragama, tako i *post-mortem*. Također, manji broj genetičkih studija ukazuje na povezanost između varijanti gena povezanih s glutamatom i depresije (18).

Poremećaj spavanja čest je simptom koji je prisutan u gotovo svim stadijima depresije (19). Smatra se da promjene u arhitekturi spavanja povećavaju rizik od depresije, a nekoliko epidemioloških studija pokazalo je da nesanica povećava rizik za novonastale, ali i za povratne epizode depresije. U depresivnih bolesnika nalazimo skraćenu REM (paradokšno spavanje, *engl.* rapid eye movement) latenciju, povećanu REM gustoću te skraćeno sporovalno spavanje (20). Indeks endogene perturbacije spavanja ($I\text{EP}=\text{REM1}/\text{NREM1}$) predstavlja značajan biljeg u bolesnika koji boluju od velikog depresivnog poremećaja (19, 21).

U depresivnih bolesnika često je prisutan poremećaj u osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN os). Poremećaj uključuje hipersekreciju čimbenika oslobađanja kortikotropina (CRF, *engl.* corticotropin-releasing factor) iz paraventricularne jezgre hipotalamusa, povećane nadbubrežne žlijezde, poremećaj negativne povratne sprege HHN osi, smanjenu supresiju lučenja kortizola nakon primjene deksametazona te

hiperkortizolemiju. Zabilježen je pretjeran odgovor bolesnika na stres (14). Izostanak supresije lučenja kortizola javlja se u otprilike 50% teško depresivnih bolesnika nakon primijenjenog deksametazona (15).

Prema psihodinamskoj teoriji, depresija nastaje kao odgovor na gubitak idealnog *selfa* uslijed gubitka internaliziranog objekta i vjerovanja da je vlastitom agresijom uništen dobar internalizirani objekt (14). Beckova kognitivna teorija naglašava ulogu tzv. kognitivnih shema u razvoju depresije. Sheme nastaju kao posljedica interakcija s okolinom, najčešće u razdoblju djetinjstva. Stoga, ako su rana iskustva negativna, razvit će se shema u kojoj će pažnja biti selektivno usmjerena radije na negativne, nego na pozitivne događaje. Kognitivne sheme su u depresivnih bolesnika disfunkcionalne te su karakterizirane negativnim razmišljanjem o sebi, budućnosti i svijetu. Bitno je napomenuti da za razvoj depresije nije dovoljno postojanje negativnih kognitivnih shema, već one moraju biti potaknute, primjerice stresnim događajima (22). Seligman u svojoj teoriji naučene bespomoćnosti smatra da kontinuirana izloženost situacijama na koje pojedinac ne može utjecati postepeno dovodi do uvjerenja da su takve situacije neizbježne, te se posljedično tome javlja osjećaj bespomoćnosti, što rezultira depresijom (23). Bihevioralne teorije objašnjavaju pojavu depresiju kao rezultat smanjenog pozitivnog potkrijepljenja zdravog ponašanja s jedne strane, te potkrijepljenja depresivnog i pasivnog ponašanja te kažnjavanja zdravog ponašanja s druge strane. Izbjegavajuće ponašanje, kao obrambeni mehanizam, rezultira okruženjem u kojem je zdravo ponašanje zamijenjeno pasivnim, nenagrađivanim ponašanjem (24).

Patofiziologija depresivnih poremećaja povezana je s upalom. Naime, u krvi depresivnih bolesnika pronađene su velike koncentracije proupalnih interleukina (IL)-1 β , IL-6, čimbenika tumorske nekroze (TNF)- α i C-reaktivnog proteina (CRP). Citokini preko različitih puteva, kao što su vagalni živac, cureće regije u krvno-moždanoj barijeri te citokinski transportni sustavi, djeluju na središnju sintezu i ponovnu pohranu serotonina, noradrenalina i dopamina (25). Upalnu teoriju depresije podupire činjenica da jedna trećina bolesnika koji boluju od infekcije hepatitis C virusom (HCV) klinički razvije depresivne epizode tijekom terapije interferonom- α (26). Također je uočena dvosmjerna veza između upalnih i depresivnih poremećaja. Tako je u depresivnih bolesnika

zabilježena viša stopa autoimunih bolesti, dok su kod bolesnika koji boluju od upalnih bolesti primijećene više stope depresije (14). Prevalencija velikog depresivnog poremećaja veća je u bolesnika koji boluju od bolesti koje prati kronična upala, poput šećerne bolesti tipa 2, reumatoidnog artritisa i krvnožilnih bolesti, u odnosu na opću populaciju (27).

Drastične promjene u ponašanju mogu se javiti u bolesnika koji boluju od tjelesnih bolesti, a zapravo je riječ o prilagodbi organizma na akutnu upalnu bolest. Naime, akutne upalne bolesti energetski iscrpljuju bolesnika, stoga se ovaj mehanizam prilagodbe, prezentirajući se u obliku anhedonije i umora, javlja kako bi se bolesnici fokusirali na cijeljenje i bolje nosili s bolešću. Takav je obrazac ponašanja ponaprije povezan s IL-1 β i TNF- α te je prisutan kod depresije (14, 27).

1.4 Klinička slika

Glavni simptomi depresije su depresivno raspoloženje, anhedonija, promjena tjelesne mase, poremećaji spavanja, psihomotorna agitacija ili usporenje, umor i nedostatak energije, snižen libido, osjećaj bezvrijednosti te osjećaj pretjerane ili neprikladne krivnje, poteškoće razmišljanja, poremećaj koncentracije i teškoće u donošenju odluka, te suicidalne ideje (28).

Depresivno raspoloženje prisutno je gotovo svaki dan, veći dio dana. Moguća je i takozvana diurnalna varijacija raspoloženja, što znači da bolesnici imaju najviše izražene simptome ujutro, a kako dan odmiče, njihov se intenzitet smanjuje. Izrazito je smanjen interes i zadovoljstvo u uobičajenim dnevnim aktivnostima. Iz tog razloga bolesnici su često i zapuštenog vanjskog izgleda. Promjene u tjelesnoj masi posljedica su promijenjenog apetita. Insomnija je česti simptom depresije, bolesnici se nerijetko bude dva do tri sata ranije od uobičajenog. S druge strane, može biti prisutna i hipersomnija, no ona se uglavnom javlja kod atipičnih oblika depresije (28, 29). Također postoje istraživanja koja sugeriraju da se poremećaji spavanja javljaju u prodromalnoj fazi velikog depresivnog poremećaja (30). Većina bolesnika je psihomotorno usporena; prisutno je motoričko i kognitivno pogoršanje, što utječe na govor i pokretljivost pacijenta. Potonje izrazito utječe na psihosocijalno funkcioniranje bolesnika i povezano je sa stupnjem težine bolesti (31).

U manjeg broja njih prisutna je tzv. agitirana depresija. Prema nekim istraživanjima bolesnici koji boluju od velikog depresivnog poremećaja, a psihomotorno su agitirani, imaju veći rizik od promjene raspoloženja, stoga agitacija može biti indikator bipolarnosti (32).

Veoma čest simptom depresije je seksualna disfunkcija, prisutna u oba spola. Obuhvaća snižen libido, nedostatak seksualnog užitka, ali i erektilnu disfunkciju, prijevremenu ejakulaciju, vaginizam i dispareuniju (33). Istraživanja pokazuju da je jednogodišnja prevalencija barem jednog oblika seksualne disfunkcije 30-70%, u spolno aktivnih žena i muškaraca, u visoko razvijenim zemljama. Prevalencija je još viša u neliječenih depresivnih bolesnika, a tome dodatno pridonosi i primjena pojedinih antidepresivnih lijekova (30, 33). Bolesnici se često žale na umor i nedostatak energije, a dio bolesnika navodi osjećaj umora i težine u rukama i nogama (tzv. olovna paraliza) (28, 29).

Procjenjuje se da se kognitivno oštećenje javlja u 2/3 osoba oboljelih od depresivnog poremećaja. Prezentira se u obliku otežanog razmišljanja, slabije koncentracije i poteškoćama u donošenju odluka (34). Kognitivne tegobe često ostaju prisutne i u fazi remisije. Prema istraživanjima, u osoba koje boluju od velikog depresivnog poremećaja, kognitivne smetnje su prisutne u 85-94% vremena tijekom depresivnih epizoda te u 39-44% vremena tijekom remisija. Zbog izraženih kognitivnih smetnji, bolesnici se mogu doimati kao da boluju od demencije. Riječ je o tzv. pseudodemenciji, kognitivnom oštećenju u sklopu depresivnog poremećaja, čija težina pozitivno korelira s intenzitetom depresivnog poremećaja (35).

Prisutno je beznađe, prevladava pesimizam glede budućnosti te osjećaj manje vrijednosti. Osim toga, nerijetko se pojavljuje pretjerani i neprikladan osjećaj krivnje koji može poprimiti sumanutu karakteristike. Depresivne epizode često su povezane sa suicidalnim idejama te suicidalnim ponašanjem (36). Procjenjuje se da je u osoba koje boluju od velikog depresivnog poremećaja rizik od samoubojstva oko 15% (37).

U određenog dijela bolesnika prisutni su somatski simptomi: kardiopulmonalni (palpitacija, kratkoća daha), mišićno-koštani (bol u vratu i leđima, bol u mišićima), gastrointestinalni (mučnina, abdominalna bol) te opći simptomi, poput glavobolje, vrtoglavice i

ošamućenosti. Istraživanja su pokazala da bolesnici kod kojih su prisutni somatski simptomi imaju lošiju prognozu (38).

U psihotičnoj depresiji česte su halucinacije (auditorne – optužujući glasovi, vrištanje, vapaj za pomoć; olfaktorne – neugodni mirisi poput trule hrane, fecesa; optičke – demoni, trupla, prikazi smrti) te sumanute ideje siromaštva, preuzimanja odgovornosti za nesreće i prirodne katastrofe, osjećaja da zaslužuju biti kažnjeni i druge nihilističke ideje (28, 29).

Moguća je pojava anksioznosti, katatonih simptoma i depresivnog stupora (29).

1.5 Dijagnostički postupci

Dijagnozu depresivnog poremećaja postavljamo prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti, deseta revizija (MKB-10) ili Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje, peta revizija (DSM-5) (*engl.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition). U obje klasifikacije simptomi trebaju trajati dva tjedna da bi se postavila dijagnoza.

Prema MKB-10 klasifikaciji, kriteriji za postavljanje dijagnoze velikog depresivnog poremećaja uključuju tipične simptome (A-simptome) i druge česte simptome (B-simptomi) (36, 39, 40).

Tipični simptomi (A-simptomi):

1. depresivno raspoloženje
2. gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima
3. smanjena životna energija

Drugi česti simptomi (B-simptomi):

1. poremećaj spavanja
2. poremećaj teka
3. poremećaj koncentracije i pažnje
4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje
5. ideje krivnje i bezvrijednosti
6. pesimističan pogled na budućnost
7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

Tjelesni simptomi koji čine tjelesni sindrom:

1. anhedonija – gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima
2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje
3. rano buđenje – dva ili više sati ranije nego uobičajeno
4. jutarnje pogoršanje depresije
5. psihomotorna usporenost ili nemir
6. gubitak apetita – u značajnoj mjeri
7. gubitak na masi – minimalno 5% u zadnjih mjesec dana
8. smanjenje libida

Depresija može biti blaga, umjerenjena, teška bez psihotičnih simptoma i teška sa psihotičnim simptomima. Blaga depresivna epizoda ima najmanje četiri simptoma, a bolesnici s tim oblikom depresivnog poremećaja imaju blaže teškoće u radnom i socijalnom funkcioniranju. Umjerenjena teška depresivna epizoda karakterizirana je znatnim teškoćama u socijalnom funkcioniranju, a mora biti zadovoljeno najmanje pet simptoma. Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima najmanje sedam simptoma, a naglašen je veliki gubitak radnih i socijalnih sposobnosti. Često je prisutan tjelesni sindrom. Uz zadovoljene kriterije za tešku depresivnu epizodu, kod teške depresivne epizode sa psihotičnim simptomima prisutne su halucinacije, sumanutosti i depresivni stupor.

Prema DSM-5 klasifikaciji, za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja mora biti prisutno pet ili više od ukupno devet simptoma, a barem jedan od simptoma mora biti depresivno raspoloženje ili gubitak interesa i zadovoljstva.

Povratni depresivni poremećaj karakteriziran je ponavljanjem epizoda depresije u trajanju od najmanje dva tjedna te najmanje dvomjesečnim razdobljem bez ikakvih simptoma poremećaja raspoloženja između te i prethodne epizode. U slučaju ovog poremećaja, bolesnik nema anamnezu neovisnih epizoda povišenja raspoloženja i povećanja energije (manije).

Za točnije postavljanje dijagnoze depresije korisni mogu biti biomarkeri uključeni u upalne, neutrotrofičke i metaboličke procese, kao i neurotransmiteri i neuroendokrini markeri. Za njihovo mjerenje možemo koristiti genetske, epigenetske, transkriptomске, proteomske, metabolomičke i neuroslikovne metode (41). Osim toga, intenzivno se proučavaju i drugi biomarkeri koji bi mogli doprinijeti točnijem dijagnosticiranju depresije, primjerice EEG (elektroencefalografski) biomarkeri, poput snage *beta* i *theta* pojasa, evocirani potencijali i drugi (42). Istraživanja sugeriraju da patološke neuronske veze koje su povezane s depresijom predstavljaju potencijalno vrijedne biomarkere za rano postavljanje dijagnoze (43).

Također, u upotrebi su ljestvice koje kliničari primijenjuju za objektivnu procjenu simptoma depresije. Koriste se Hamiltonova skala za depresivnost (HAM-D, *engl.* Hamilton Depression Rating Scale) i Montgomery-Asbergova skala za depresivnost (MADRS, *engl.* Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), Beckov upitnik za depresiju (BDI, *engl.* Beck Depression Inventory), Upitnik o zdravlju pacijenata (PHQ-9, *engl.* Patient Health Questionnaire) i brojne druge (44).

1.6 Liječenje

U liječenju depresije primjenjuju se razni modaliteti, od psihofarmakoterapije, preko raznih metoda psihoterapije, do alternativnih oblika liječenja, poput tjelesne aktivnosti.

Prva linija liječenja velikog depresivnog poremećaja su lijekovi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) te iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Međutim, samo oko 50% bolesnika uđe u remisiju nakon uporabe lijekova iz navedenih skupina. U liječenju depresije također se koriste lijekovi iz skupine inhibitora monoamin-oksidadze (MAOI). Osim ovih, danas su na tržištu i noviji lijekovi, vilazodon i vortiooksetin, koji ciljano djeluju na 5-HT_{1A} receptore i na SERT (45).

Antipsihotici se koriste u liječenju psihotične depresije i u nekim oblicima farmakorezistentne depresije, međutim ne preporuča se rutinsko propisivanje antipsihotika bolesnicima u kojih nije bilo poboljšanja nakon primjene jednog ili dva ciklusa antidepressivnih lijekova (46). Budući da depresivni bolesnici često boluju i od

anksioznosti, praksa je antidepresivne lijekove kombinirati s benzodiazepinima. Kombinirana terapija pokazala se više učinkovitom od monoterapije antidepresivima u vidu poboljšanja težine depresije, odgovora na terapiju i remisije, no samo u ranoj fazi, dok učinak nije prisutan u kronificiranoj fazi (47).

U akutnoj fazi velikog depresivnog poremećaja u odraslih, kombinirano liječenje antidepresivima i psihoterapijom daje bolje rezultate u odnosu na monoterapiju antidepresivima, a podjednako je učinkovito kao i zasebno liječenje psihoterapijom. Također, kombinirana terapija pokazala se kao bolji izbor u terapiji održavanja, u odnosu na monoterapiju antidepresivnim lijekovima (48).

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) učinkovit je način liječenja depresije, a stopa relapsa manja je nego u bolesnika liječenih isključivo farmakoterapijom (8). U 62% odraslih bolesnika zamijećeno je poboljšanje nakon liječenja psihoterapijom (66% u pacijenata kod kojih je primijenjena kognitivno-bihevioralna terapija) (49).

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) preporuča se kao druga linija u terapiji depresije, međutim koristi se kao prva linija kod psihotične depresije, farmakorezistentne depresije te u bolesnika s izrazito izraženim suicidalnim ideacijama (promišljanjima o samoubojstvu). Klinički odgovor na EKT značajniji je u bolesnika koji boluju od bipolarnog poremećaja, u odnosu na unipolarnu depresiju, no stope remisije su podjednake (50).

Tjelovježba je učinkovit modalitet liječenja depresije te može biti korisna u bolesnika koji ne reagiraju na tradicionalnu terapiju, nije im dostupna ili ju jednostavno ne žele (51). Unatoč velikom broju dostupnih oblika liječenja, 30% bolesnika ne odgovara, ili djelomično odgovara na terapiju (52).

U posljednje vrijeme intenzivno se istražuje uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u liječenju depresije, s obzirom na njihov protuupalni učinak. Njihova primjena može biti osobito korisna u djece, trudnica, kao i u bolesnika s komorbiditetima poput kardiovaskularnih bolesti ili metaboličkih poremećaja, koji imaju veći rizik od razvoja nuspojava nakon primjene antidepresiva, antipsihotika i stabilizatora raspoloženja (53).

2. OMEGA-3 VIŠESTRUKO NEZASIĆENE MASNE KISELINE (ω -3 PUFA) I DEPRESIVNI POREMEĆAJ

2.1 Uvod

Prema broju dvostrukih veza u lancu, prirodne masne kiseline mogu se podijeliti na zasićene, jednostruko nezasićene i višestruko nezasićene masne kiseline. Također se mogu dijeliti prema duljini ugljikovodičnog lanca te prema položaju prve dvostruke veze od metilnog kraja (omega odnosno ω C atom). Tako je sve-*cis*-9,12,15-oktadekatrienska kiselina (α -linolenska kiselina, ALA, C18:3) omega-3 (ω -3), a sve-*cis*-9,12-oktadekadienska kiselina (linolna kiselina, LA, C18:2), omega-6 (ω -6) nezasićena masna kiselina (54). Budući da ih ljudsko tijelo ne može sintetizirati, riječ je o esencijalnim masnim kiselinama (55).

Omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline (ω -3 PUFA) uključuju ALA (C18:3 ω -3), sve-*cis*-6,9,12,15-oktadekatetraensku kiselinu (stearidonska kiselina, SDA, C18:4 ω -3), sve-*cis*-5,8,11,14,17-eikozapentaensku kiselinu (EPA, C20:5 ω -3), sve-*cis*-7,10,13,16,19-dokozapentaensku kiselinu (DPA, C22:5 ω -3) i sve-*cis*-4,7,10,13,16,19-dokozaheksaensku kiselinu (DHA, C22:6 ω -3) (56).

α -Linolenska kiselina (ALA) prisutna je u biljnim namirnicama, no učinkovitost njene konverzije u dvije glavne ω -3 višestruko nezasićene masne kiseline, EPA i DHA, je mala, stoga potonje kiseline također smatramo esencijalnim (57, 58). Razlog tome je slaba aktivnost enzima koji je odgovoran za umetanje *cis* dvostrukih veza. Prema jednoj studiji, postotak konverzije ALA u EPA, DPA i DHA bila je 0,2%, 0,13% i 0,05% (56). Većina dugolančanih višestruko nezasićenih masnih kiselina biljnog i životinjskog porijekla prisutna je u sastavu triacilglicerola (TAG), fosfolipida (PL), diacilglicerola (DAG) te kolesterolskog estera (CE) (54).

Linolenska i linolna kiselina sudjeluju kao prekursori u sintezi raznih eikozanoida koji nastaju djelovanjem enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), lipoksigenaze (5-LOX i 15-LOX) te epoksigenaze (citokrom C450 ili CYP). Derivati su nezasićenih masnih kiselina s 20 ugljikovih atoma: arahidonske (AA, C20:4 ω -6), dihomogama-linolenske

kiseline (DGLA, C20:3 ω -6) i EPA. Eikozanoidi su uključeni u razne pro- i protuupalne procese, sudjeluju u imunološkom odgovoru, a utječu i na vazokonstrikciju, vazodilataciju te stanični rast i proliferaciju (54, 56).

Konzumacija namirnica bogatih ω -6 linolnom masnom kiselinom doprinosi upali, oksidativnom stresu, endotelnoj disfunkciji i aterosklerozi. Unos LA kiseline dovodi do povećane ekspresije ciklooksigenaze-2 (COX-2) u aorti što dovodi do povećane konverzije arahidonske kiseline u proupalne eikozanoide. S druge strane, inhibicijom ciklooksigenaza i lipooksigenaza, ω -3 PUFA mogu smanjiti upalu nastalu metabolizmom arahidonske kiseline (59).

Zbog kompetitivnih uloga ω -6 i ω -3 PUFA u proizvodnji pro- i protuupalnih eikozanoida, iznimno je bitan njihov uravnotežen unos hranom kako bi se izbjegle kronične bolesti. Preporučeni ω -6/ ω -3 omjer je 1:1-1:2, no u današnjem, zapadnjačkom načinu ishrane, taj omjer iznosi 15:1-16,7:1 (54). Istraživanja su pokazala da smanjenje ovog omjera smanjuje upalu (59).

ALA je prisutna u uljima biljnog porijekla, kao što je ulje lana, soje i uljane repice. DHA i EPA nalazimo u ribi, ribljim uljima i uljima krila, no izvorno ih sintetiziraju mikroalge. Stoga, kada ribe konzumiraju fitoplanktone koji su konzumirali mikroalge, dolazi do akumulacije ω -3 PUFA u njihovim tkivima. Losos, skuša, haringa i srdela bogate su dugolančanim ω -3 PUFA, dok ribe s manjim udjelom masti, poput basa, tilapije i bakalara, sadrže niže razine. Neke su namirnice, poput određenih vrsta jogurta, mlijeka i sojinih napitaka obogaćene DHA i drugim ω -3 nezasićenim masnim kiselinama. ω -3 PUFA također nalazimo u različitim pripravcima kao dodatak prehrani, a uglavnom se odnose na riblje ulje, ulje krila, ulje jetre bakalara te vegeterijanske proizvode koji sadrže ulje algi (60).

Unos ω -3 PUFA ima brojne zdravstvene dobrobiti kod osoba koje boluju od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, karcinoma, Alzheimerove bolesti i drugih tipova demencija, periodontalnih bolesti, reumatoidnog artritisa te depresije i drugih psihičkih poremećaja (56).

2.2 Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u etiologiji depresivnog poremećaja

Istraživanja su pokazala da manjak dugolančanih ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (EPA i DHA) u prehrani ima veliku ulogu u patofiziologiji i etiologiji depresije. Pokazano je da prehrana siromašna ω -3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama povećava rizik za razvoj simptoma depresije, kao i suicid, te kardiovaskularne bolesti kao komorbiditet (61).

U bolesnika koji boluju od depresivnog poremećaja pronađena je niska razina EPA i DHA u krvi i masnom tkivu. Također, u tih bolesnika zabilježen je i veći omjer ω -6/ ω -3 PUFA (62, 63). Nadalje, opaženo je da je smanjena koncentracija ω -3 PUFA u serumskim fosfolipidima, esterima kolesterila te u membrana eritrocita povezana s većim rizikom za razvoj depresije (64).

Pretpostavlja se da niska razina dugolančanih ω -3 PUFA može utjecati na hormonalnu signalizaciju i na funkciju neurotransmitera (serotonina, dopamina, glukokortikoida, lipidnih receptora, endokanabinoida). Osim toga, njihov deficit povezan je s povećanjem neuropalnih procesa, te s poremećenom neurogenezom (65).

Humana i animalna istraživanja ukazala su na vezu između deficita ω -3 PUFA i promjena u neurotransmisiji, smanjenog metabolizma glukoze, povećane proizvodnje proupalnih citokina, niske razine BDNF-a te neuralne atrofije, što je također povezano s depresijom. Tako je u štakora s deficitom ω -3 PUFA zamijećena promjena u regulaciji serotoninergičkog i dopaminergičkog neurotransmiterskog sustava. Primjerice opažena je smanjena ekspresija dopaminskog receptora (DR) DR2 u frontalnom korteksu, te značajno smanjeno oslobađanje dopamina. U tih je štakora također bio poremećen metabolizam glukoze. Slično je u bolesnika koji boluju od depresije smanjena funkcionalna aktivnost neurona, mjerena preko moždanog protoka krvi i metabolizma glukoze. Prilikom razmatranja uloge ω -3 PUFA u patogenezi depresije, depresivni poremećaj se opetovano povezivao s prekomjernom proizvodnjom proupalnih citokina, stoga bi se moglo pretpostaviti da je manjak ω -3 PUFA povezan s pretjeranom imunološkom reakcijom, što za posljedicu ima razvoj neuropalnog procesa (64).

Upala je ključni mehanizam u patofiziologiji poremećaja raspoloženja, uključujući veliki depresivni poremećaj. Tako je u depresivnih bolesnika pronađena povišena razina proupalnih citokina i kemokina. DHA i EPA sudjeluju u upalnom odgovoru, a recentna istraživanja su pokazala da imaju veliku ulogu u neuroupalnim zbivanjima. Tako eikozanoidi, rezolvini, protektin i marezin, svi redom derivati DHA i EPA, pokazuju protuupalno djelovanje (63).

DHA je glavna ω -3 nezasićena masna kiselina u sivoj tvari kore mozga te čini oko 15% ukupnog sastava masnih kiselina u odraslom ljudskom prefrontalnom korteksu (PFC). Prekursori DHA, uključujući EPA i dokozaheksaensku kiselinu, čine manje od 1% ukupnog sastava masnih kiselina u mozgu (61, 66). Tijekom perinatalnog razvoja mozga, uočen je porast kortikalne koncentracije DHA za vrijeme neurogeneze, migracije neuroblasta, diferencijacije i sinaptogeneze. Pokazano je da je perinatalna akumulacija kortikalne DHA, kao i naknadno održavanje razine kortikalne DHA kroz prehranu, u pozitivnoj korelaciji s volumenom sive tvari prefrontalnog korteksa tijekom života. Metodama neuroslikovne dijagnostike i postmortalnim histološkim nalazima pronađena je znatna patologija prefrontalnog korteksa u pacijenata koji boluju od afektivnih poremećaja (66). Tako je u bolesnika koji su bolovali od velikog depresivnog poremećaja postmortalno pronađena niska razina DHA u prefrontalnom korteksu (63).

Endogeni kanabionoidi (eCB) su lipidne signalne molekule, derivati membranskih dugolančanih masnih kiselina, a uključuju arahidonil-etanolamin (AEA), dokozaheksaenoil-etanolamid (DHEA), oleil-etanolamid, palmitoil-etanolamid te 2-arahidonil-glicerol (2-AG). AEA i 2-AG su derivati arahidonske kiseline, a DHEA je derivat dokozaheksaenske kiseline (63). Endogeni kanabinoidi vežu se za receptore spregnute s G-proteinom (GPCR); CB₁R i CB₂R (67). Brojne studije upućuju na ulogu eCB sustava u regulaciji raspoloženja, a budući da su eCB derivati ω -3 i ω -6 nezasićenih masnih kiselina, pretpostavlja se da bi učinci navedenih masnih kiselina na raspoloženje mogli biti posredovani upravo endogenim kanabinoidnim sustavom (63). Endogeni kanabinoidi sudjeluju u sinaptičkoj plastičnosti, a poremećaj u njihovoj regulaciji pridonosi razvoju poremećaja raspoloženja. Dokazano je da deficit ω -3 PUFA u prehrani smanjuje sinaptičku plastičnost posredovanu eCB sustavom, ponajprije u prelimbičkom PFC-u te u

nucleusu accumbensu. Osim toga, zapažena je i desenzitizacija CB₁R, što uz povišene razine sinaptičkih eCB, također smanjuje sinaptičku plastičnost (68).

Brojne studije pokušale su utvrditi vezu između ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, HHN osi te depresije. S jedne strane, smatra se da hiperkortizolemija koja je često prisutna u depresivnih bolesnika dovodi do smanjene sinteze i/ili ugradnje dugolančanih nezasićenih masnih kiselina u staničnu membranu, što odgovara niskim razinama DHA, EPA i ukupnih ω -3 masnih kiselina u krvi i tkivu mozga, često opaženih u depresiji. S druge strane, deficit ω -3 PUFA može rezultirati poremećajem povratne sprege HHN osi, djelujući na glukokortikoidne receptore (promjenom konformacije), te posljedično tome utjecati na vezanje glukokortikoida. Nadalje, masne kiseline reguliraju aktivnost p-glikoproteina (odgovornog za transport kortizola preko krvno-moždane barijere) djelujući na koncentraciju prostaglandina E₂. Stoga, deficit ω -3 PUFA dovodi do smanjene aktivnosti p-glikoproteina te posljedično tome do smanjenog transporta kortizola kroz krvno-moždanu barijeru, što zatim rezultira poremećajem povratne sprege HHN osi, odnosno hiperkortizolemijom (69). Također je uočena korelacija između niske razine DHA u plazmi i viših razina CRF-a u cerebrospinalnoj tekućini, te višom razinom kortizola u plazmi (63).

Dokazana je nelinearna inverzna povezanost umjerene (no ne i visoke) konzumacije ribe te unosa dugolančanih ω -3 PUFA i životne prevalencije depresije. Potencijalna objašnjenja za nelinearnu povezanost uključuju mogući unos drugih tvari, primjerice ω -6 nezasićenih masnih kiselina, koje se suprotstavljaju učinku ω -3 PUFA, te efekt platoa. Prema jednoj studiji, u sudionika koji su umjereno konzumirali ribu opaženo je smanjenje relativnog rizika za mentalne poremećaje (depresija, anksioznost, stres) za više od 30% (70).

2.3 Uloga omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (ω -3 PUFA) u terapiji depresivnog poremećaja

Veliki broj studija je provedeno kako bi se istražila uloga ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u liječenju depresije, kao monoterapija ili pak kao dodatni oblik liječenja uz konvencionalnu farmakoterapiju ili psihoterapiju. Zapažena je veća učinkovitost ω -3 PUFA kao dodatne terapije u liječenju depresije, u odnosu na placebo. Nadalje, prema

jednoj metaanalizi uočeno je blagotvorno djelovanje ω -3 PUFA kada su dodane osnovnoj antidepresivnoj terapiji na početku liječenja te u trenutku kada lijek iz skupine antidepresiva nije primjereno djelovao. Kao monoterapija ω -3 PUFA bile su učinkovite u djece i trudnica koje boluju od depresije, no nije pronađena veća učinkovitost istih u odnosu na placebo u odraslih koji boluju od velikog depresivog poremećaja (71). Pojedini randomizirani klinički pokusi procijenjivali su učinak primjene EPA ili EPA u kombinaciji s DHA kao monoterapiju ili u kombinaciji s antidepresivima, konkretno fluoksetinom i citalopramom. Rezultati upućuju na veću djelotvornost primjene EPA u kombinaciji s fluoksetinom u odnosu na monoterapiju fluoksetinom ili EPA. Slični rezultati opaženi su i kod primjene citaloprama u kombinaciji s EPA, DHA ili drugim ω -3 nezasićenim masnim kiselinama (72, 73). Prema CANMAT (*engl.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) smjernicama, ω -3 PUFA preporučuju se kao druga linija monoterapije za blagu do umjerenu depresiju te kao dodatna terapija uz konvencionalnu terapiju antidepresivnim lijekovima za umjerenu do tešku depresiju (72).

Prema podacima dobivenim iz randomiziranih kliničkih pokusa, liječenje bi trebalo započeti početnom dozom od barem 1 g neto EPA, bilo iz čiste EPA ili EPA/DHA kombinacije s omjerom većim od dva. EPA/DHA omjer od 2:1 ili veći smatra se ključnim za učinkovito antidepresivno djelovanje ω -3 PUFA. Tako je većina istraživanja pokazala da je terapijski ishod bolji ukoliko je EPA/DHA omjer veći, dok izolirana primjena DHA nije utjecala na simptome velikog depresivnog poremećaja (71). Konkretno, primjena većih doza EPA u kombinaciji s manjim dozama DHA imala je blagotvorni učinak na raspoloženje, dok primjena manjih doza EPA u kombinaciji s većim dozama DHA nije uspjela poboljšati simptome (72). Jedno istraživanje je pokazalo veću djelotvornost primjene EPA u odnosu na DHA i placebo kao dodatnog liječenja blage i umjerene depresije, dok drugo istraživanje nije pokazalo superiorniji antidepresivni učinak ω -3 PUFA (EPA i DHA) u odnosu na placebo (74, 75). Nadalje, jedno je istraživanje pokazalo da monoterapija DHA nema učinka u liječenju depresije. Naime, 36 ispitanika je nasumično primalo dozu od 2 g DHA dnevno ili placebo u periodu od šest tjedana, ali razlika u odgovoru na terapiju između dvije grupe nije bila statistički značajna (73).

Iako je DHA glavna ω -3 PUFA u mozgu te iako su postmortalno pronađene niske razine iste u mozgu depresivnih bolesnika, izgledno je da je primjena EPA učinkovitija u liječenju depresije. Neučinkovitost primjene DHA sugerira da akutna suplementacija ne povećava koncentraciju DHA u mozgu. Naime, u jednom je istraživanju pokazano da je intravenska primjena radioaktivno obilježene DHA rezultirala niskom stopom ugradnje u mozak zdravih ljudi, točnije 3,8 + 1,7 mg/dan. Prema tome, učinci suplementacije dijetalnom DHA ne bi bili vidljivi u kliničkim istraživanjima koja traju nekoliko tjedana, a kasni odgovor čini DHA nepraktičnim terapijskim sredstvom (76).

Prema ISNPRP (*engl.* International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice) smjernicama, primjena čiste EPA ili u kombinaciji s DHA (uz EPA/DHA omjer veći od dva) smatra se učinkovitom u liječenju velikog depresivnog poremećaja, a preporučuju se doze od 1000 do 2000 mg neto EPA dnevno, bilo iz čiste EPA ili iz pripravka koji sadrži kombinaciju EPA i DHA u spomenutom omjeru (77).

Nekoliko je mogućih mehanizama koji bi objasnili učinak primjene EPA u liječenju depresije. Primjena EPA mogla bi pospješiti povećanje razine DHA u tkivu mozga, budući da je EPA preteča DHA, a pretpostavlja se da bi smanjena stopa konverzije EPA u DHA mogla biti etiološki čimbenik u nastanju depresije. Međutim, nije dokazano da primjena EPA dovodi do povećanja razine DHA u plazmi i eritocitima ljudi, kao niti do povećanja razine DHA u mozgu štakora. Isto tako, primijećeno je da primjena EPA može potaknuti sekundarne promjene u mozgu, a to se odnosi na protuupalne i neuroprotektivne učinke te na opskrbu mozga ketonskim tijelima, budući da oksidacija ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina dovodi do ketogeneze i time poboljšava energetska opskrbu mozga (76).

Poznato je da povećani unos arahidonske kiseline dovodi do povećanja njene ugradnje u stanice koje sudjeluju u upalnim procesima. Iako to ne utječe na povećanu proizvodnju upalnih citokina, dovodi do povećane proizvodnje upalnih eikozanoida. S druge strane, povećani unos EPA i DHA dovodi do povećanog udjela tih masnih kiselina u fosfolipidima upalnih stanica. Primjena dugolančanih ω -3 PUFA dovodi do inhibicije metabolizma arahidonske kiseline kao i do smanjenja udjela arahidonske kiseline u fosfolipidima membrane stanica što za rezultat ima smanjenu proizvodnju proupalnih eikozanoida, derivata arahidonske kiseline (78, 79). Nadalje, zbog povećanog udjela EPA u

membranskim fosfolipidima, dolazi do povećane sinteze EPA-eikozanoida, a mnogi od njih imaju manje izražena upalna svojstva u odnosu na eikozanoide koji su derivati arahidonske kiseline. Također je opažena proizvodnja rezolvina E i D serije, derivata EPA i DHA nastalih djelovanjem COX-2 enzima, s protuupalnim svojstvima (78). Osim E-serije rezolvina, u tkivu mozga pronađeni su ostali eikozanoidi derivati EPA, poput serije 3 prostanoida te eikozapentaenoil-etanolamid (EPEA). U jednoj studiji pronađena je pozitivna korelacija između razine EPEA u plazmi i kliničke remisije, nakon dodavanja EPA ili kombinacije DHA i EPA u prehranu, no ne i same DHA. Poznato je da periferna upala i neuroupalni procesi pridonose patogenezi velikog depresivnog poremećaja, a EPA i njeni bioaktivni metaboliti pokazuju imunomodulatorno djelovanje u perifernim imunološkim stanicama, ali isto tako mogu djelovati direktno na neuroupalne procese esterifikacijom i metabolizmom u mikrogliji (80). Primjena ω -3 PUFA može rezultirati supresijom aktivnosti jezgrenog čimbenika κ B-a (NF κ B, *engl.* nuclear factor κ B) te smanjenjem proizvodnje proupalnih enzima i citokina, poput COX-2, TNF- α i IL-1 β . NF κ B transkripcijski je faktor koji sudjeluje u indukciji sinteze pojedinih proupalnih citokina i enzima uključenih u patogenezu kroničnih upalnih bolesti, a za njegovu aktivaciju potrebna je fosforilacija citoplazmatskog I κ B-a kompleksom I κ B kinaze (IKK). Tako je u jednom istraživanju uočena smanjena aktivnost NF κ B-a te manja sekrecija IL-6 i TNF- α u splenocitima stimuliranim lipopolisaharidima (LPS) u miševa bogatima ω -3 PUFA (EPA i DHA), u odnosu na miševe koji su imali visoku razinu ω -6, a nisku razinu ω -3 PUFA. Smatra se da ω -3 PUFA smanjuju aktivnost NF κ B-a inhibicijom fosforilacije I κ B-a (79). Brojna istraživanja su pokazala da EPA i DHA djeluju tako da smanjuju ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama te tako dovode do smanjenja interakcije između leukocita (monocita) i endotela (81). ω -3 PUFA, ponajprije EPA, pokazuju i antikemotaktička svojstva (78).

Neka istraživanja koja su proučavala odnos primijenjene doze ω -3 PUFA i uspjeha liječenja ukazuju da povećanje doze ne rezultira boljom učinkovitošću u liječenju depresije. Primjerice, u jednom istraživanju ispitanici su bili nasumično podijeljeni u tri skupine, te su sukladno tome dobivali 1 g EPA dnevno, 2 g EPA dnevno ili placebo. Poboljšanje je opaženo u dvije spomenute terapijske skupine u odnosu na placebo skupinu, no nije uočena prednost primjene 2 g EPA dnevno u odnosu na primjenu manje

doze od 1 g dnevno (73). Novija istraživanja ipak upućuju na veću korist primjene većih doza ω -3 PUFA, u odnosu na primjenu manjih doza, posebice u ranom razdoblju liječenja velikog depresivnog poremećaja (77).

Nema dovoljno podataka o optimalnom trajanju suplementacije ω -3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama. Prema većini istraživanja, trajanje primjene ω -3 PUFA varira između četiri i 16 tjedana. S obzirom na vrijeme potrebno za ugradnju ω -3 PUFA u tkivo mozga te za posljedični neuroplastični i protuupalni učinak, smatra se da je potrebna primjena u trajanju od minimalno osam tjedana (71).

Utvrđeno je da je primjena ω -3 PUFA povezana s većom stopom blagih gastrointestinalnih simptoma poput mučnine te u manjoj mjeri s kožnim manifestacijama kao što je svrbež; ozbiljnije nuspojave nisu zabilježene. Osim toga, istraživanja su pokazala da primjena ω -3 PUFA (u usporedbi s primjenom placeba) može uzrokovati povišenu razinu šećera u krvi natašte te povećane aktivnosti alanin-aminotransferaze, LDL (lipoprotein male gustoće, *engl.* low density lipoprotein) kolesterola i urea nitrata. Osim toga, može dovesti do smanjenih vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Preporuča se monitoriranje navedenih biomarkera prilikom primjene većih doza ω -3 PUFA. Prema jednoj metaanalizi, primjena EPA i DHA u kombinaciji bila je povezana s višom stopom nuspojava u odnosu na primjenu čiste EPA (71). Osim toga, upitan je bio rizik od krvarenja povezan s kratkotrajnom primjenom ω -3 PUFA. No, istraživanjem provedenim na zdravim dobrovoljcima pokazano je da primjena ω -3 PUFA u visokoj dozi (2520 mg) nema učinak na agregaciju trombocita i koagulaciju. Također je istraživana dugoročni učinak primjene ω -3 PUFA te se pretpostavlja da su sigurne za dugotrajnu primjenu, no potrebne su studije s dugotrajnim praćenjem kako bi se prikupili pouzdaniji dokazi (77).

Istraživana je i djelotvornost primjene ω -3 PUFA u žena koje boluju od perinatalne depresije, uključujući antenatalnu i postporođajnu. Jedno istraživanje je uključivalo trudnice koje boluju od depresije kao i žene s postporođajnom depresijom (unutar šest mjeseci od poroda). Nasumično su podijeljene u dvije skupine. Jedna skupina primala je 1,9 g ω -3 PUFA na dan (1,1 g EPA i 0,8 g DHA), a druga skupina placebo, tijekom osam tjedana. Pored toga, obje skupine bile su liječene psihoterapijom, iz etičkih i sigurnosnih razloga. Rezultati su pokazali da nije bilo razlike u primjeni ω -3 PUFA i placeba (82).

Nasuprot tome, u istraživanju iz 2019. godine uočeno je da su niže razine ω -3 PUFA (izolirano ili u kombinaciji s višim razinama ω -6 PUFA) u majčinih eritrocitima u ranim fazama trudnoće povezane s većim rizikom od razvoja simptoma depresije tijekom prve godine nakon poroda. Studijom je potvrđena hipoteza da nizak ω -3 PUFA status te neuravnotežen status ω -6 i ω -3 PUFA u ranoj fazi trudnoće povećavaju rizik od razvoja postporođajne depresije tijekom prve godine nakon poroda (83).

3. ZAKLJUČCI

Depresija je najčešći mentalni poremećaj u općoj populaciji. Obilježena je visokom heterogenošću te usprkos brojnim nastojanjima da se rasvijetli patofiziologija njenog nastanka, kao i velikom broju dostupnih oblika liječenja, i dalje 30% bolesnika ne odgovara ili djelomično odgovara na terapiju.

U posljednje vrijeme intenzivno se istražuje upalna podloga depresije, budući je u depresivnih bolesnika opažena visoka razina citokina, kemokina i drugih medijatora upale. ω -3 višestruko nezasićene masne kiseline, poglavito EPA i DHA, djelujući preko svojih derivata eikozanoida, rezolvina, protektina i drugih, sudjeluju u upalnom odgovoru, uključujući neuroupalni odgovor.

Dokazana je nelinearna inverzna povezanost umjerene konzumacije ribe te unosa dugolančanih ω -3 masnih kiselina i prevalencije depresije. Uočeno je da prehrana siromašna ω -3 višestruko nezasićenim masnim kiselina pozitivno korelira s razvojem simptoma depresije. Deficit ω -3 PUFA povezan je s promjenama u serotoninergičkom i dopaminergičkom sustavu, smanjenim metabolizmom glukoze, povećanom proizvodnjom proupalnih citokina, niskom razinom BDNF-a te neuralnom atrofijom. Nadalje, nedostatak ω -3 PUFA u prehrani negativno utječe na sinaptičku plastičnost mozga posredovanu sustavom endogenih kanabinoida. Također, manjak ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina može rezultirati poremećenim funkcioniranjem povratne sprege HHN osi te posljedično tome hiperkotizolemijom, čestim nalazom u depresivnih bolesnika.

Uloga ω -3 PUFA u liječenju depresije objašnjava se ponajviše njihovim protuupalnim i neuroprotektivnim učincima. Zapažena je veća učinkovitost ω -3 PUFA (posebice EPA) kao dodatne terapije u liječenju depresije u odnosu na placebo. Monoterapija ω -3 PUFA se pokazala učinkovitom u djece i trudnica koje boluju od depresije, ali ne i u odraslih. Uočena je veća djelotvornost primjene EPA u kombinaciji s fluoksetinom u odnosu na monoterapiju fluoksetinom ili EPA. Nadalje, pokazano je da je terapijski ishod bolji ukoliko je EPA/DHA omjer veći, dok izolirana primjena DHA nije utjecala na simptome velikog depresivnog poremećaja. Dio istraživanja nije pokazao superiorniji antidepresivni učinak

ω -3 PUFA u odnosu na placebo. Rezultati istraživanja koja su proučavala odnos doze primijenjene ω -3 PUFA i uspjeha liječenja oprečni su; dio studija govori o tome da povećanje doze ne rezultira boljom učinkovitošću u liječenju depresije, dok novija istraživanja upućuju na veću korist primjene viših doza ω -3 PUFA u ranom razdoblju liječenja.

Djelotvornost primjene ω -3 PUFA u žena koje boluju od perinatalne depresije također nije jednoznačna. Prema jednom istraživanju nije bilo razlike u primjeni ω -3 PUFA i placeba, dok je drugim istraživanjem potvrđena hipoteza da nizak ω -3 PUFA status te neuravnotežen ω -6 i ω -3 status u ranoj fazi trudnoće povećavaju rizik od razvoja postporođajne depresije tijekom prve godine nakon poroda.

Potrebno je provesti još istraživanja kako bi se ustanovila uloga ω -3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u razvoju depresije te njihov potencijal kao modalitet liječenja depresije.

4. ZAHVALE

Prvenstveno zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Kalinić na odličnoj suradnji, savjetima te pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima Neli i Brunu, sestri Nicole te prijateljima Miomiru, Mislavi, Ivani i Antoniji koji su vjerovali u mene i pružali mi podršku tijekom čitavog školovanja.

Također hvala Ivoni, Antoniji, Filipu, Kristijanu, Ivi, Ani D., Katarini, Ani G., Pauli i Žaklini na lijepim trenucima tokom studija koji su i teške situacije učinili lakima.

5. POPIS LITERATURE

1. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep.* 2018;8(1):2861. doi:10.1038/s41598-018-21243-x
2. Fried EI. Moving forward: how depression heterogeneity hinders progress in treatment and research. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):423-5. doi:10.1080/14737175.2017.1307737
3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [Pristupljeno 22.05.2021.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
5. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):114. doi:10.1038/s41398-019-0450-5
6. Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(6):657-72. doi:10.1590/1516-4446-2020-0650
7. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392(10161):2299-312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2
8. Gautam M, Tripathi A, Deshmukh D, Gaur M. Cognitive Behavioral Therapy for Depression. *Indian J Psychiatry.* 2020;62(Suppl 2):S223-9. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_772_19
9. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men?. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(2):146-58. doi:10.1016/S2215-0366(16)30263-2

10. Albert PR. Why is depression more prevalent in women?. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40(4):219-21. doi:10.1503/jpn.150205
11. Hing B, Sathyaputri L, Potash JB. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):143-67. doi:10.1002/ajmg.b.32616
12. Border R, Johnson EC, Evans LM, Smolen A, Berley N, Sullivan PF, et al. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):376-87. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18070881
13. Fakhoury M. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):2778-86. doi:10.1007/s12035-015-9152-z
14. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-11. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025
15. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 2017;54(7):4847-65. doi:10.1007/s12035-016-0032-y
16. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:42. doi:10.3389/fpsy.2017.00042
17. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32. doi:10.1038/nrn.2016.57
18. Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(7):472-86. doi:10.1038/nrd.2017.16
19. Bielen J, Melada A, Markelić I. Depression and circadian typology. *Psychiatr Danub*. 2015;27(2):190-2.

20. Finan PH, Quartana PJ, Smith MT. The Effects of Sleep Continuity Disruption on Positive Mood and Sleep Architecture in Healthy Adults. *Sleep*. 2015;38(11):1735-42. doi:10.5665/sleep.5154
21. Ilankovic N, Marinkovic D, Burgarski D, Ignjatovic M. Models of exogenous and endogenous sleep perturbation as diagnostic and therapeutic predictors in depression. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 1986;8(8):613-17
22. Leahy, R. L. (Ed.). Contemporary cognitive therapy: Theory, research, and practice [Internet]. The Guilford Press; 2006 - [Pristupljeno 30.05.2021.]. Dostupno na: https://books.google.hr/books?hl=en&lr=&id=npVeCwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA27&dq=beck%27s+theory+of+depression&ots=NNj-Kn_Mtz&sig=CEwwvF5bjFCSGzzE04OEnuDbpcl&redir_esc=y#v=onepage&q=beck's%20theory%20of%20depression&f=false
23. Liu RT, Kleiman EM, Nestor BA, Cheek SM. The Hopelessness Theory of Depression: A Quarter Century in Review. *Clin Psychol (New York)*. 2015;22(4):345-65. doi:10.1111/cpsp.12125
24. Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011;42(2):154-62. doi:10.1016/j.jbtep.2010.10.001
25. Majd M, Saunders EFH, Engeland CG. Inflammation and the dimensions of depression: A review. *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100800. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100800
26. Cheng SW, Li JX, Chien YC, Chang JP, Shityakov S, Huang SY, et al. Genetic Variations of Ionotropic Glutamate Receptor Pathways on Interferon- α -induced Depression in Patients with Hepatitis C Viral Infection. *Brain Behav Immun*. 2021;93:16-22. doi:10.1016/j.bbi.2020.11.006
27. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56. doi:10.1038/nrn2297
28. Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry [Internet]. 4. izd.: Oxford University Press; 2019 [Pristupljeno 24.05.2021.]. Dostupno na: <http://library.lol/main/AC88DFE995B303854DCA411E3D5F7E79>

29. Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus* [Internet]. 2017 [pristupljeno 22.05.2021.];26(2 Psihijatrija danas): 161-165. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189041>
30. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):271-77. doi:10.31887/DCNS.2008.10.3/shkennedy
31. Bennabi D, Vandell P, Papaxanthis C, Pozzo T, Haffen E. Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *Biomed Res Int.* 2013;2013:158746. doi:10.1155/2013/158746
32. Iwanami T, Maeshima H, Baba H, Satomura E, Namekawa Y, Shimano T, et al. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disord.* 2015;170:185-9. doi:10.1016/j.jad.2014.09.001
33. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012;9(6):1497-1507. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02709.x
34. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44(10):2029-40. doi:10.1017/S0033291713002535
35. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1249-58. doi:10.2147/NDT.S199746
36. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 160-176.
37. Orsolini L, Latini R, Pompili M, Serafini G, Volpe U, Vellante F, et al. Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investig.* 2020;17(3):207-21. doi:10.30773/pi.2019.0171
38. Bekhuis E, Boschloo L, Rosmalen JG, de Boer MK, Schoevers RA. The impact of somatic symptoms on the course of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2016;205:112-8. doi:10.1016/j.jad.2016.06.030
39. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders, 10. izd. Geneva: World Health Organization; 1992.

40. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
41. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1245-62. doi:10.2147/NDT.S114542
42. de Aguiar Neto FS, Rosa JLG. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;105:83-93. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.07.021
43. Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry.* 2015;77(3):223-35. doi:10.1016/j.biopsych.2014.08.009
44. Yoon SY, Lim JH, Han C. Rating Scales for Measurement-Based Clinical Practice of Depression. *Korean J Psychopharmacol.* 2012;23(4):136-46.
45. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol.* 2015;95(2):81-97. doi:10.1016/j.bcp.2015.03.011
46. Mulder R, Hamilton A, Irwin L, Boyce P, Morris G, Porter RJ, et al. Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disord.* 2018;20(Suppl 2):S17-24. doi:10.1111/bdi.12701
47. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [pristupljeno 25.05.2021]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001026.pub2/full>
48. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, Huibers MJ, Robays J, de Beurs D, et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord.* 2016;194:144-52. doi:10.1016/j.jad.2016.01.036
49. Cuijpers P, Stringaris A, Wolpert M. Treatment outcomes for depression: challenges and opportunities. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(11):925-7. doi:10.1016/S2215-0366(20)30036-5
50. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, Vazquez G. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy

- in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(3):214-26. doi:10.1111/acps.12994
51. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;202:67-86. doi:10.1016/j.jad.2016.03.063
 52. Armour M, Smith CA, Wang LQ, Naidoo D, Yang GY, MacPherson H, et al. Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1140. doi:10.3390/jcm8081140
 53. Su K-P. Inflammation in psychopathology of depression: Clinical, biological, and therapeutic implications. *BioMedicine.* 2012 Jun;2(2):68–74. doi: 10.1016/j.biomed.2012.03.002
 54. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci.* 2018;203:255-67. doi:10.1016/j.lfs.2018.04.049
 55. Burr GO, Burr MM. On the Nature and Role of the Fatty Acids Essential in Nutrition. *J Biol Chem.* 1930;86:587-621.
 56. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2018;9:345-81. doi:10.1146/annurev-food-111317-095850
 57. Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(4-5):547-54. doi:10.1016/j.bpg.2011.08.001
 58. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x
 59. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart.* 2018;5(2):e000946. doi:10.1136/openhrt-2018-000946
 60. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Omega-3 Fatty Acids [Internet]. National Institutes of Health; 2021 [Pristupljeno 10.06.2021.]. Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>

61. McNamara RK. Role of Omega-3 Fatty Acids in the Etiology, Treatment, and Prevention of Depression: Current Status and Future Directions. *J Nutr Intermed Metab.* 2016;5:96-106. doi:10.1016/j.jnim.2016.04.004
62. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. The Importance of Marine Omega-3s for Brain Development and the Prevention and Treatment of Behavior, Mood, and Other Brain Disorders. *Nutrients.* 2020;12(8):2333. doi:10.3390/nu12082333
63. Larrieu T, Layé S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol.* 2018;9:1047. doi:10.3389/fphys.2018.01047
64. Liperoti R, Landi F, Fusco O, Bernabei R, Onder G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence. *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4165-72. doi:10.2174/138161209789909683
65. Ciesielski TH, Williams SM. Low Omega-3 intake is associated with high rates of depression and preterm birth on the country level. *Sci Rep.* 2020;10(1):19749. doi:10.1038/s41598-020-76552-x
66. McNamara RK. DHA deficiency and prefrontal cortex neuropathology in recurrent affective disorders. *J Nutr.* 2010;140(4):864-68. doi:10.3945/jn.109.113233
67. Watson JE, Kim JS, Das A. Emerging class of omega-3 fatty acid endocannabinoids & their derivatives. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019;143:106337. doi:10.1016/j.prostaglandins.2019.106337
68. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nat Neurosci.* 2011;14(3):345-50. doi:10.1038/nn.2736
69. Mocking RJ, Ruhé HG, Assies J, Lok A, Koeter MW, Visser I, et al. Relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and fatty acid metabolism in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(9):1607-17. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.01.013
70. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E, Salas-Salvado J, Ortega-Azorin C, Zomero MD, et al. Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients.* 2018;10(12):2000. doi:10.3390/nu10122000

71. Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, Hibbeln J, McNamara RK, Hamazaki K, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom.* 2019;88(5):263-73. doi:10.1159/000502652
72. Bozzatello P, Rocca P, Mantelli E, Bellino S. Polyunsaturated Fatty Acids: What is Their Role in Treatment of Psychiatric Disorders?. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5257. doi:10.3390/ijms20215257
73. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(1):212-23. doi:10.1080/10408398.2013.876959
74. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi SE. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:636-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.003
75. Mischoulon D, Nierenberg AA, Schettler PJ, Kinkead BL, Fehling K, Martinson MA, et al. A double-blind, randomized controlled clinical trial comparing eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid for depression. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:54-61. doi: 10.4088/JCP.14m08986
76. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1577-84. doi:10.4088/JCP.10m06634
77. Luo XD, Feng JS, Yang Z, Huang QT, Lin JD, Yang B, et al. High-dose omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation might be more superior than low-dose for major depressive disorder in early therapy period: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):248. doi:10.1186/s12888-020-02656-3
78. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):S1505-19. doi:10.1093/ajcn/83.6.1505S
79. Kang JX, Weylandt KH. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Subcell Biochem.* 2008;49:133-43. doi:10.1007/978-1-4020-8831-5_5

80. Bazinet RP, Metherel AH, Chen CT, Shaikh SR, Nadjar A, Joffre C, et al. Brain eicosapentaenoic acid metabolism as a lead for novel therapeutics in major depression. *Brain Behav Immun.* 2020;85:21-8. doi:10.1016/j.bbi.2019.07.001
81. Baker EJ, Yusof MH, Yaqoob P, Miles EA, Calder PC. Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions. *Mol Aspects Med.* 2018;64:169-181. doi:10.1016/j.mam.2018.08.002
82. Freeman MP, Davis M, Sinha P, Wisner KL, Hibbeln JR, Gelenberg AJ. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2008;110(1-2):142-8. doi:10.1016/j.jad.2007.12.228
83. Hoge A, Tabar V, Donneau AF, Dardenne N, Degee S, Timmermans M, et al. Imbalance between Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Early Pregnancy Is Predictive of Postpartum Depression in a Belgian Cohort. *Nutrients.* 2019;11(4):876. doi:10.3390/nu11040876

6. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1. prosinca 1993. u Rijeci. Završio sam Srednju školu "Mate Blažina" u Labinu, smjer opća gimnazija, nakon čega sam 2012. godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku, Katedri za medicinsku mikrobiologiju s parazitologijom te na Katedri za patofiziologiju. Član sam Studentske sekcije za neuroznanost i jedan od voditelja Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. U tekućoj akademskoj godini volontirao sam u pozivnom centru za onkološke bolesnike Ministarstva zdravstva te u Pozivnom centru za pomoć u praćenju kontakata osoba pozitivnih na koronavirus Škole narodnog zdravlja "Andrija Štampar" i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Autor sam i koautor brojnih sažetaka prezentiranih na domaćim i europskim kongresima, kao što su CROSS, ZIMS, Europski kongres cistične fibroze, Toraks, Hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti s međunarodnim sudjelovanjem te kongres Europske neurološke akademije. Odlično se služim engleskim i talijanskim jezikom te poznajem osnove francuskog jezika.