

Povezanost psihijatrijskih poremećaja i metabolizma nezasićenih masnih kiselina

Mihaljević, Ivana

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:105:520472>

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**

Ivana Mihaljević

**Povezanost psihijatrijskih poremećaja i
metabolizma nezasićenih masnih kiselina**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju pod vodstvom prof. dr. sc. Ivančice Delaš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis i objašnjenje korištenih kratica

AA	arahidonska kiselina (<i>engl.</i> arachidonic acid)
ACSL	dugolančana acil-CoA ligaza (<i>engl.</i> long chain fatty acid acyl-CoA ligase)
ADHD	poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (<i>engl.</i> attention deficit hyperactivity disorder)
ALA	α -linolenska kiselina (<i>engl.</i> α -linolenic acid)
BDNF	neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla (<i>engl.</i> brain-derived neurotrophic factor)
cAMP	ciklički adenzin monofosfat (<i>engl.</i> cyclic adenosine monophosphate)
COX	ciklo-oksigenaza
CBR	kanabinoidni receptor (<i>engl.</i> cannabinoid receptor)
DHA	dokozaheksaenska kiselina (<i>engl.</i> docosahexaenoic acid)
DPA	dokozapentaenska kiselina (<i>engl.</i> docosapentaenoic acid)
EFA	esencijalne masne kiseline (<i>engl.</i> essential fatty acids)
EPA	eikozapentaenska kiselina (<i>engl.</i> eicosapentaenoic acid)
FABP	proteini koji vežu masne kiseline (<i>engl.</i> fatty acid binding proteins)
FATP	proteini za prijenos masnih kiselina (<i>engl.</i> fatty acid transport proteins)
FFA	slobodne masne kiseline (<i>engl.</i> free fatty acids)
GABA	γ -amino-maslačna kiselina (<i>engl.</i> γ -amino butiric acid)
HDL	lipoprotein velike gustoće (<i>engl.</i> high-density lipoprotein)
LA	linolna kiselina (<i>engl.</i> linoleic acid)
LDL	lipoprotein male gustoće (<i>engl.</i> low-density lipoprotein)
LOX	lipo-oksigenaza

LTD	dugoročna depresija (<i>engl.</i> long-term depression)
LTP	dugoročna potencijacija (<i>engl.</i> long-term potentiation)
MaR1	marezin 1
MDI	indeks mentalnog razvoja (<i>engl.</i> mental development index)
NF-κB	nuklearni čimbenik kappa B (<i>engl.</i> nuclear factor kappa B)
NPD1	neuroprotektin D1
PAF	čimbenik aktivacije trombocita (<i>engl.</i> platelet activating factor)
PGE₂	prostaglandin E ₂
PGI₂	prostaciklin (prostaglandin I ₂)
PKA	protein-kinaza A
PKC	protein-kinaza C
PPAR	receptori aktivirani proliferatorom peroksisoma (<i>engl.</i> peroxisome proliferator-activated receptors)
PTSP	posttraumatski stresni poremećaj
PUFA	višestruko nezasićene masne kiseline (<i>engl.</i> polyunsaturated fatty acids)
tPA	tkivni aktivator plazminogena (<i>engl.</i> tissue plasminogen activator)
TXA₂	tromboksan A ₂

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1 Nezasićene masne kiseline.....	3
2. Uloge višestruko nezasićenih masnih kiselina.....	9
3. Središnji živčani sustav.....	11
3.1 Razvoj središnjeg živčanog sustava.....	13
4. Višestruko nezasićene masne kiseline i psihijatrijski poremećaji.....	15
4.1 Mehanizmi djelovanja višestruko nezasićenih masnih kiselina u psihijatrijskim poremećajima.....	15
4.1.1 Upala.....	15
4.1.2 Sinaptička regresija.....	16
4.1.3 Moždana perfuzija.....	16
4.1.4 Iskorištavanje glukoze.....	17
5. Psihijatrijski poremećaji.....	18
5.1 Shizofrenija.....	18
5.2 Anksiozni poremećaji.....	19
5.2.1 Upalni odgovor.....	20
5.2.2 Neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla.....	20
5.3 Poremećaji raspoloženja.....	21
5.3.1 Depresija.....	21
5.3.2 Bipolarni afektivni poremećaj.....	22
5.4 Posttraumatski stresni poremećaj.....	22
5.5 Kognicija.....	23
6. Suplementacija višestruko nezasićenim masnim kiselinama.....	25
6.1 Depresija.....	25
6.2 Shizofrenija.....	29
6.3 Posttraumatski stresni poremećaj.....	30

7. Prehrana.....33

8. Zaključak.....35

Zahvale

Literatura

Životopis

Povezanost psihijatrijskih poremećaja i metabolizma nezasićenih masnih kiselina

Ivana Mihaljević

Sažetak

Tijekom prošlog stoljeća dramatično se u ljudskoj prehrani smanjio unos n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (*engl.* PUFA), a istovremeno se povećala incidencija različitih psihijatrijskih poremećaja. Procjenjuje se da u suvremenoj prehrani omjer n-6:n-3 PUFA iznosi 20:1. To pokazuje da suvremena prehrana nije zadovoljavajuća zbog toga što bi omjer n-6:n-3 PUFA u prehrani trebao biti 4:1 kako bi se postigli svi pozitivni učinci za očuvanje zdravlja. Još se 80-ih godina prošlog stoljeća javila ideja da psihijatrijski poremećaji mogu biti posljedica nedostatka n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina. Zbog povećanja učestalosti psihijatrijskih poremećaja i ograničene učinkovitosti dostupnih lijekova, kao i čestih neželjenih nuspojava, postoji potreba za novim metodama liječenja. Posljednjih godina povećan je interes za istraživanje povezanosti psihijatrijskih poremećaja i višestruko nezasićenih masnih kiselina. Otkrivene su različite promjene statusa n-6 i n-3 PUFA u različitim psihijatrijskim poremećajima te predloženi brojni mehanizmi kojima bi ove kiseline mogle utjecati na pojavu psihijatrijskih poremećaja. Mnogo je istraživanja pokazalo pozitivan učinak suplementacije n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina na prevenciju psihijatrijskih bolesti i njihove simptome. Međutim, rezultati tih istraživanja nisu konkluzivni pa je potrebno provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdili točni mehanizmi povezanosti psihijatrijskih poremećaja i metabolizma nezasićenih masnih kiselina te predložili protokoli liječenja primjenom n-3 PUFA kojima bi se poboljšala klinička slika te potencijalno prevenirali mnogi psihijatrijski poremećaji.

Ključne riječi: psihijatrijski poremećaji, n-3 višestruko nezasićene masne kiseline, PUFA, suplementacija, središnji živčani sustav

The association of psychiatric disorders and metabolism of unsaturated fatty acids

Ivana Mihaljević

Summary

Over the past century, the intake of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the human diet has dramatically decreased and at the same time the incidence of various psychiatric disorders has increased. It is estimated that the n-6:n-3 ratio of polyunsaturated fatty acids in modern diet is 20:1. This shows that modern diet is not adequate because the n-6:n-3 PUFA ratio in the diet should be 4:1 to achieve all positive health effects. In the 1980s, the idea emerged that psychiatric disorders could be the result of a deficiency of n-3 polyunsaturated fatty acids. Due to the increased incidence of psychiatric disorders and the limited effectiveness of available medications, as well as frequent side effects, there exists a need for new treatments. In recent years, there has been a growing interest in researching the association between psychiatric disorders and polyunsaturated fatty acids. Various changes in the n-6 and n-3 PUFA status in various psychiatric disorders have been discovered, and a number of mechanisms have been proposed by which these acids could influence the appearance of psychiatric disorders. Many studies have shown a positive effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the prevention of psychiatric illnesses and their symptoms. However, the results of these studies are not conclusive, so further research is needed to determine the exact mechanisms of association between psychiatric disorders and unsaturated fatty acid metabolism and to propose treatment protocols for n-3 polyunsaturated fatty acids that could improve clinical picture and potentially prevent many psychiatric disorders.

Key words: psychiatric disorders, n-3 polyunsaturated fatty acids, supplementation, PUFA, central nervous system

1. Uvod

Lipidi su heterogena skupina spojeva čije je zajedničko svojstvo slaba topljivost u vodi (1,2). Imaju različite biološke funkcije u organizmu, poglavito zbog svojih kemijskih svojstava (2). Glavni su oblik pohrane energije, važni strukturni elementi izgradnje membrana, djeluju kao toplinski i električni izolatori, imaju važne uloge kao kofaktori enzima i sudjeluju u regulaciji mnogih fizioloških procesa (1,2,3).

Lipidi se dijele na jednostavne i složene. Jednostavni lipidi su esteri masnih kiselina i različitih alkohola, a u njih ubrajamo masti, ulja i voskove. Složeni lipidi su esteri masnih kiselina i alkohola koji u sebi sadržavaju i dodatne skupine. U njih ubrajamo fosfolipide, glikolipide te druge lipide poput sulfatida (1).

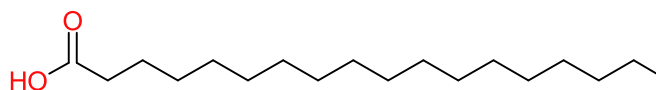
Masne kiseline su glavne sastavne komponente lipida. Krvlju se prenose ili u vezanom (esterificiranom) obliku u sastavu lipoproteina ili kao slobodne (neesterificirane) masne kiseline (FFA, *engl.* free fatty acids) vezane za albumine (4).

Ovisno o duljini ugljikovodičnog lanca, odnosno broju ugljikovih (C) atoma, dijele se u četiri skupine:

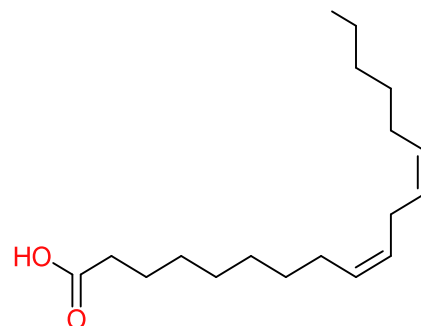
1. Kratkolančane masne kiseline (*engl.* short-chain fatty acids); 1-6 C-atoma
2. Srednje-lančane masne kiseline (*engl.* medium-chain fatty acids); 8-12 C-atoma
3. Dugolančane masne kiseline (*engl.* long-chain fatty acids); 14-18 C-atoma
4. Masne kiseline vrlo dugog lanca (*engl.* very long-chain fatty acids); ≥ 20 C-atoma

(5)

Lanac masnih kiselina može biti zasićen (bez dvostrukih veza) ili nezasićen (s jednom ili više dvostrukih veza) (1). Na temelju toga dijele se u zasićene i nezasićene masne kiseline (*engl.* saturated and unsaturated fatty acids) (Slika 1).



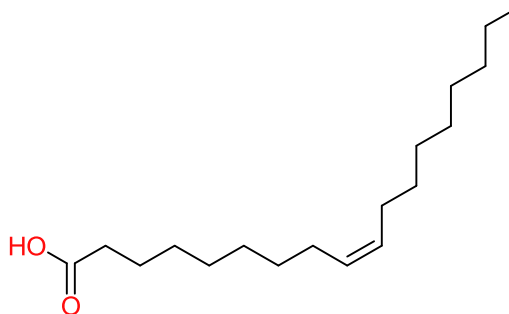
stearinska kiselina (18:0)



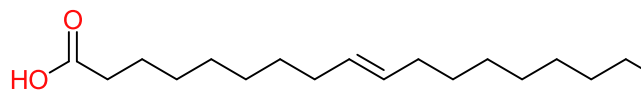
linolna kiselina (18:2 n-6)

Slika 1. Strukturni prikaz zasićene i nezasićene masne kiseline

Za razliku od zasićenih masnih kiselina kod kojih se dijelovi lanaca rotiraju oko jednostrukih veza, dvostruka veza u strukturi nezasićenih masnih kiselina ne dopušta rotaciju skupina koje povezuje. Međutim, moguća su dva prostorna rasporeda skupina oko osi dvostruke veze te je takav prostorni oblik nezasićenih masnih kiselina svojstven pojavi konfiguracione *cis-trans*-izomerije. Kod *cis*-izomera oba su ostatka lanca s iste strane dvostruke veze, dok su kod *trans*-izomera na suprotnim stranama (Slika 2).



cis-oktadekaenska (oleinska) kiselina
(*cis* 18:1-n-9)



trans-oktadekaenska (elaidinska) kiselina
(*trans* 18:1-n-9)

Slika 2. Strukturni prikaz *cis* i *trans* izomera oktadekaenske kiseline

U većini prirodno nastalih nezasićenih masnih kiselina, dvostruka veza je u *cis*-konfiguraciji (1,2). Što je veći broj *cis*-dvostrukih veza u strukturi masne kiseline, to je veća raznolikost prostornih oblika molekula (1).

Fizikalna svojstva masnih kiselina su određena duljinom i stupnjem nezasićenosti njihovog lanca. Napolarni ugljikovodični lanac objašnjava slabu topljivost masnih kiselina u vodi, dok polarna karboksilna skupina doprinosi topljivosti. To znači da što je ugljikovodični lanac duži, masna kiselina je slabije topljiva u vodi.

Talište masnih kiselina je također uvjetovano stupnjem nezasićenosti njihovog lanca – na sobnoj temperaturi zasićene masne kiseline (s brojem C atoma 12-24) su voštane konzistencije, dok su nezasićene masne kiseline (s istim brojem C-atoma) uljne tekućine.

Kod zasićenih masnih kiselina, slobodna rotacija oko jednostruke veze daje ugljikovodičnom lancu veliku fleksibilnost te se zasićene masne kiseline mogu čvrsto spojiti u nizove pod utjecajem hidrofobnih interakcija. *Cis*-dvostruka veza nezasićenih masnih kiselina dovodi do zakretanja lanca, zbog čega se nezasićene masne kiseline s više *cis*-dvostrukih veza ne mogu vezati tako čvrsto kao zasićene. Zbog toga što su veze između nezasićenih masnih kiselina slabije, potrebna je manja energija za razdvajanje, te su njihova tališta niža (2).

1.1 Nezasićene masne kiseline

Ovisno o broju dvostrukih veza u lancu nezasićene masne kiseline se dijele u sljedeće skupine:

1. Jednostruko nezasićene kiseline (MUFA, *engl.* monounsaturated fatty acids)
2. Višestruko nezasićene kiseline (PUFA, *engl.* polyunsaturated fatty acids) (1)

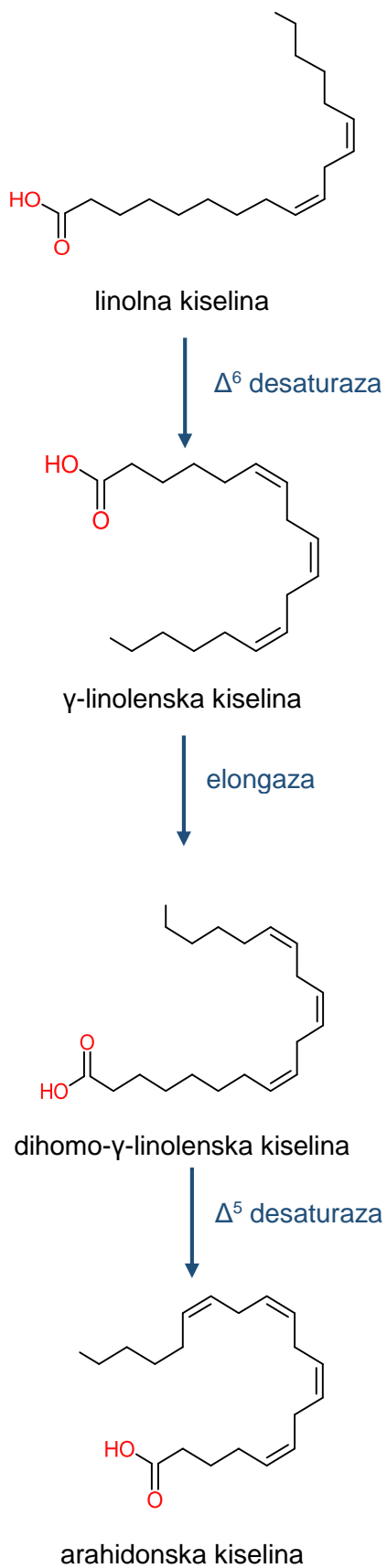
Višestruko nezasićene masne kiseline dodatno se razvrstavaju prema rednom broju ugljikovog atoma na kojem se nalazi prva dvostruka veza brojeći od metilnog kraja kiseline (n ili ω C-atom). Dvostruke veze u strukturu masne kiseline ugrađuju se

djelovanjem enzima desaturaza, a mjesto djelovanja desaturaze označava se simbolom Δ i brojem koji opisuje položaj dvostruke veze brojeći od karboksilnog ugljika (1).

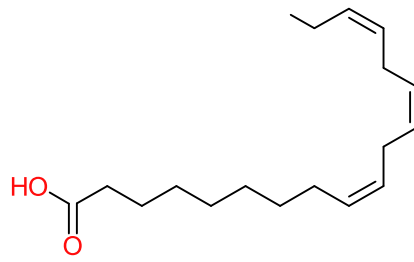
Međutim, ljudski organizam posjeduje enzime za desaturaciju samo do 9. C-atoma tj. ne posjeduje enzime Δ^{12} desaturazu i Δ^{15} desaturazu pa ne može endogeno sintetizirati linolnu i α -linolensku kiselinu (4,6,8). Zbog toga što su linolna i α -linolenska kiselina neophodne za sintezu ostalih višestruko nezasićenih masnih kiselina, a ljudski organizam ih ne može proizvesti *de novo*, neki autori ih nazivaju i „roditeljskim esencijalnim masnim kiselinama“ (5) (Slike 3 i 4).

Linolna kiselina (LA; 18:2 n-6) je prekursor n-6 višestruko nezasićenih kiselina i to arahidonske kiseline (AA; 20:4 n-6) te dokozapentaenske kiseline (DPA; 22:5 n-6), dok je α -linolenska kiselina (ALA; 18:3 n-3) prekursor n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina: eikozapentaenske kiseline (EPA; 20:5 n-3) i dokozaheksaenske kiseline (DHA; 22:6 n-3) (3,7) (Slika 5). Linolna i α -linolenska kiselina koriste iste metaboličke puteve pretvorbe te postoji kompeticija između tih puteva (3).

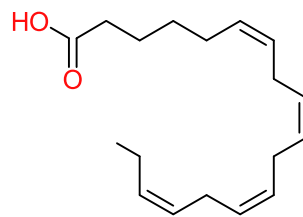
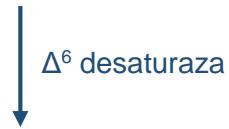
Smatra se da su višestruko nezasićene masne kiseline također esencijalne masne kiseline jer su neophodne za normalnu funkciju organizma, ali ih ljudi ne mogu sintetizirati u dovoljnim količinama te ih je potrebno osigurati prehranom (3,6). Preteče su brojnih fizioloških posrednika (7).



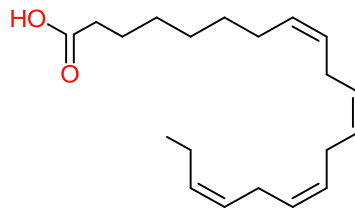
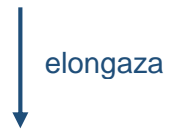
Slika 3. Strukturni prikaz pretvorbe od linolne do arahidonske kiseline



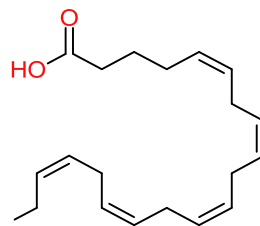
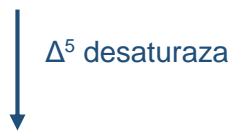
α -linolenska kiselina



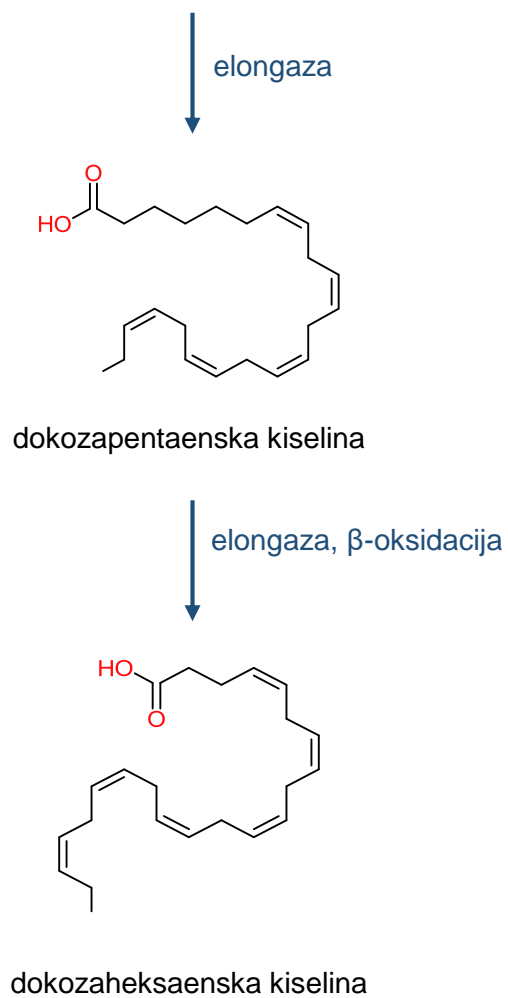
oktadekatetraenska kiselina



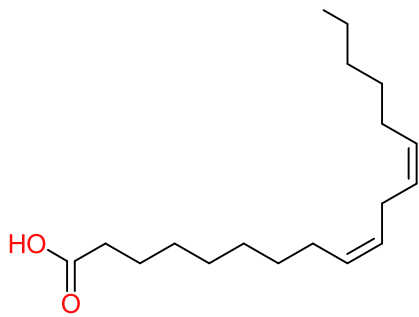
eikozatetraenska kiselina



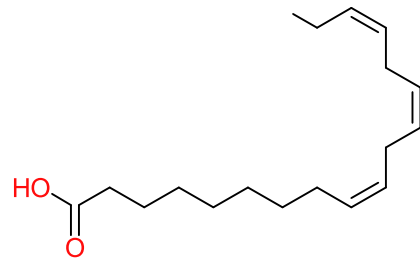
eikozapentaenska kiselina



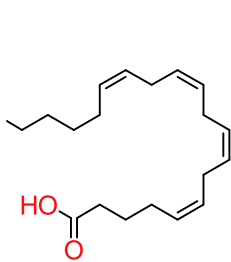
Slika 4. Strukturni prikaz pretvorbe od α-linolenske do dokozaheksaenske kiseline



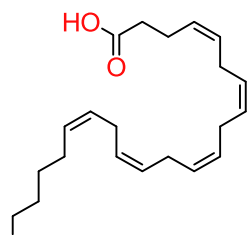
linolna kiselina



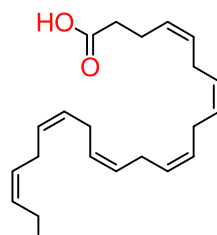
α -linolenska kiselina



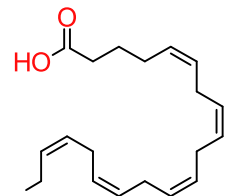
arahidonska kiselina
AA



dokozapentaenska kiselina
DPA



dokozaheksaenska kiselina
DHA



eikozapentaenska kiselina
EPA

Slika 5. Strukturni prikaz najvažnijih biokemijskih produkata linolne i α -linolenske kiseline

2. Uloge višestruko nezasićenih masnih kiselina

Membrane stanica izgrađene su od proteina i lipida koji sadrže i zasićene i nezasićene masne kiseline. Međutim, upravo su nezasićene masne kiseline, uz kolesterol, one koje omogućuju fluidnost membrana jer se zbog dvostrukih veza i iskrivljenog lanca ne mogu vezati čvrsto kao zasićene masne kiseline (2). Pretpostavlja se da povećanjem fluidnosti membrana nezasićene masne kiseline utječu i na funkcionalnost membrana (9,10). Velika količina DHA osobito je pronađena u membranama moždanog tkiva i mrežnice (3,6).

Povećani unos EPA i DHA hranom smanjuje razinu triacilglicerola i lipoproteina male gustoće (LDL, *engl.* low-density lipoprotein) u plazmi, a u isto vrijeme povećavaju razinu lipoproteina velike gustoće (HDL, *engl.* high-density lipoprotein) (11,12). Također doprinose normalizaciji krvnog tlaka i to sintezom prostaciklina, ali i inhibicijom sinteze tromboksana A₂ i prostaglandina E₂.

Višestruko nezasićene masne kiseline n-6 reda imaju važnu funkciju u upalnim stanjima. Naime, aktivacijom enzima fosfolipaze A₂ arahidonska kiselina (AA) se oslobađa iz membrane stanica te služi kao prekursor eikozanoida, fiziološki i farmakološki aktivnih spojeva. Djelovanjem ciklo-oksigenaze (COX) nastaju prostanoidi: prostaglandini E₂ (PGE₂), medijatori upale koji postoje u svim tkivima; prostaciklini (PGI₂), vazodilatatori; te tromboksani A₂ (TXA₂), vazokonstriktori i aktivatori agregacije trombocita. Djelovanjem lipo-oksigenaze (LOX) nastaju leukotrieni koji sudjeluju u upalnom odgovoru i bronhokonstrikciji, imaju kemotaktični učinak te povećavaju vaskularnu propusnost (1,6).

Međutim, i n-3 PUFA imaju važnu ulogu u upalnim procesima. Djelovanjem istih enzima, ciklo-oksigenaze i lipo-oksigenaze, na EPA također nastaju eikozanoidi, ali drugačijih svojstava: protuupalnih, antiagregacijskih i vazodilatativnih.

DHA se djelovanjem lipo-oksigenaze pretvara u protektine i marezine, molekule koje imaju važnu protuupalnu ulogu (6).

Osim što su bitne u inhibiciji upalnih procesa, n-3 PUFA imaju i druge značajne biološke uloge.

Zbog toga što inhibiraju sintezu tromboksana n-3 PUFA imaju važnu antitrombotsku aktivnost. Produljuju vrijeme krvarenja time što smanjuju agregaciju trombocita ne samo inhibicijom sinteze tromboksana, nego i čimbenika aktivacije trombocita (PAF *engl.* platelet activating factor), smanjuju koncentraciju fibrinogena, povećavaju razinu već navedenih prostaciklina te povećavaju aktivnost tkivnog aktivatora plazminogena (tPA, *engl.* tissue plasminogen activator) (6).

Također imaju važnu ulogu u prevenciji aritmija kod bolesnika s ishemičnom bolesti srca zato što kontroliraju otpuštanje kalcija u stanicama i time povisuju prag podražaja kardiomiocita (6).

3. Središnji živčani sustav

Mozak je organ bogat lipidima. Siva tvar sadrži 36-40% lipida, bijela tvar 49-66%, a mijelin 78-81% (13).

Kao što je već navedeno, višestruko nezasićene masne kiseline nalaze se u mozgu u velikim količinama. Većinu lipida mozga čine fosfolipidi, u čijem su sastavu višestruko nezasićene masne kiseline (8). Važno je napomenuti da dokozaheksaenska kiselina izgrađuje više od 30% svih fosfolipida neurona (14). Za razliku od DHA, eikozapentaenska kiselina se u moždanom tkivu ne nalazi u stabilnom stanju u velikim koncentracijama. EPA u središnji živčani sustav ulazi brzo u obliku slobodnih masnih kiselina, ali se ne ugrađuje u fosfolipide membrana već se brzo metabolizira. Zbog toga brzo postiže svoj učinak pretvorbom u eikozanoide (15).

Premda PUFA ne trebaju nužno proteine za prijelaz kroz staničnu membranu, poznato je nekoliko proteina koji olakšavaju njihov unos: proteini za prijenos masnih kiselina (FATP, *engl.* fatty acid transport proteins), CD36, Mfsd2a i proteini koji vežu masne kiseline (FABP, *engl.* fatty acid binding proteins) (3).

Mozak sadrži enzime koji su potrebni za sintezu višestruko nezasićenih masnih kiselina iz linolne i α -linolenske kiseline. Međutim, brzina te sinteze je nedovoljna pa se mozak uglavnom opskrbljuje višestruko nezasićenim masnim kiselinama iz plazme (3,16).

Kao što je već rečeno, nezasićene masne kiseline se u plazmi nalaze u esterificiranom ili neesterificiranom obliku. Iako se prvotno smatralo da je esterificirani oblik glavni izvor nezasićenih masnih kiselina, dokazano je da se mozak najviše opskrbljuje „slobodnim“ neesterificiranim nezasićenim masnim kiselinama (3). Nakon ulaska u središnji živčani sustav, većina se nezasićenih masnih kiselina esterificira u fosfolipide membrana i to pomoću enzima dugolančane acil-CoA ligaze (ACSL, *engl.* long chain fatty acid acyl-CoA ligase) (17). S obzirom na to da se n-3 i n-6 PUFA natječu za ugradnju u stanične membrane, potreban je njihov uravnotežen unos (18).

Višestruko nezasićene masne kiseline, poglavito DHA, važni su dijelovi sinapsi.

Mogu utjecati na moždanu funkciju putem modulacije endokanabinoidnog sustava. Endokanabinoidi su važni regulatori sinaptičke funkcije i vežu se za kanabinoidne receptore (CB1R i CB2R) na neuronima i glija stanicama. Inhibiraju otpuštanje neurotransmitora (glutamata, γ -amino-maslačne kiseline (GABA), monoamina, opioida i acetilkolina) djelujući kao retrogradni glasnici. U ljudskom se organizmu sintetiziraju iz esterificiranih produkata arahidonske kiseline. Endokanabinoidi imaju važnu ulogu u regulaciji različitih oblika sinaptičke plastičnosti, posebice dugoročnoj depresiji (LTD, *engl.* long-term depression). Endokanabinoidi djeluju kao neophodni retrogradni glasnici, ali i reguliraju mehanizme dugoročne depresije (19).

Kao dio fosfolipidnih membrana, višestruko nezasićene masne kiseline reguliraju membransku dinamiku (3,16).

Višestruko nezasićene masne kiseline aktiviraju različite stanične signalne puteve poput receptora aktiviranih proliferatorom peroksisoma (PPAR, *engl.* peroxisome proliferator-activated receptors) i nuklearnog čimbenika kappa B (*NF- κ B*, *engl.* nuclear factor kappa B). Različitim djelovanjem moduliraju mehanizme prijenosa signala u membranama neurona tj. sinapsama, primjerice povećanjem aktivnosti enzima adenilat-ciklaze, protein-kinaze A (PKA) te smanjenjem aktivnosti protein-kinaze C (PKC), kao i modulacijom ionskih kanala (Ca^{2+} i Na^{+} ionskih kanala) (9, 20). Također, indirektno sudjeluju u sintezi serotonina i dopamina (21).

n-3 PUFA izuzetno su važne molekule središnjeg živčanog sustava zato što ograničavaju neuroinflamaciju.

Dokozaheksaenska kiselina (DHA) blokira *NF- κ B* put aktiviran makrofazima i mikroglija stanicama (16). *NF- κ B* je kompleks od dvije podjedinice, koji se aktivacijom prebacuje u jezgru i veže za brojne genske promotore te posljedično aktivira transkripciju, i to gena koji su uključeni u upalni odgovor (1). Time se smanjuje proizvodnja proupalnih citokina poput IL-1, TNF- α te kemokina (3). De Smedt-Peyrusse i suradnici (22) su dinamičkim mjerenjem količine IL-1 i TNF- α u miševa kojima su povećali unos DHA u prehrani utvrdili da dolazi do statistički značajnoga smanjenja koncentracije ovih citokina u moždanom tkivu.

Već navedenom pregradnjom n-3 PUFA u različite medijatore poput protektina i marezina također se ograničava neuroinflamacija. Neuroprotektin D1 (NPD1) i marezin 1 (MaR1) najvažniji su DHA medijatori u središnjem živčanom sustavu (3).

n-3 višestruko nezasićene masne kiseline su i snažni modulatori funkcije stanica mikroglije, primarnih imunoloških stanica središnjeg živčanog sustava (23).

3.1 Razvoj središnjeg živčanog sustava

Ugradnja višestruko nezasićenih masnih kiselina u živčane stanice jedan je od procesa perinatalnog razvoja koji doprinosi funkcionalnom razvitku središnjeg živčanog sustava (24). Tijekom mijelinizacije, mozak nakuplja višestruko nezasićene masne kiseline. U zadnjem tromjesječu intrauterinog razvoja, ubrzava se nakupljanje PUFA, poglavito dokozaheksaenske kiseline (25).

Postmortalna istraživanja su pokazala da dojenčad koja nije hranjena majčinim mlijekom te u prehrani nije imala DHA, ima nižu moždanu razinu ove kiseline od dojenčadi koja je hranjena majčinim mlijekom (25).

Makrides i suradnici (26) su pokazali da je dojenčad hranjena majčinim mlijekom imala veći udio DHA u mozgu i eritrocitima u usporedbi s dojenčadi hranjenom umjetnim mliječnim pripravcima. Pretpostavili su da bi to mogao biti razlog boljeg razvoja središnjeg živčanog sustava djece hranjene majčinim mlijekom. U sklopu višegodišnjih istraživanja, Carlson i suradnici (27,28,29,30) su dokazali da je DHA u prehrani dojenčadi povezana s boljim rezultatima indeksa mentalnog razvoja (MDI, *engl.* mental development index), kraćim trajanjem pogleda na nove podražaje, boljom vidnom oštrinom, ali lošijim psihomotornim razvojem.

Kod glodavaca, kronični manjak PUFA u prehrani od začeca pa nadalje izaziva smanjenje DHA razine za čak 50-80% te posljedično pogoršanje moždanih funkcija (31,32,33).

Bitno je naglasiti da mozak odrasle osobe više ne nakuplja dokozaheksaensku i arahidonsku kiselinu, već samo nadoknađuje njihovu potrošnju iz plazme (34).

Iz svega navedenog može se zaključiti da je prehrana višestruko nezasićenim masnim kiselinama veoma važna za optimalan rast i razvoj središnjeg živčanog sustava.

4. Višestruko nezasićene masne kiseline u psihijatrijskim poremećajima

Višestruko nezasićene masne kiseline mogu utjecati na funkciju središnjeg živčanog sustava i nakon kritičnog perioda perinatalnog razvoja. Promjene statusa n-6 i n-3 PUFA povezane su s psihijatrijskim poremećajima u djece i odraslih (24).

Rudin (35) je 1981. godine pretpostavio da psihijatrijski poremećaji mogu nastati kao rezultat nedostatka n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina. Temeljeno na uspjehu terapije nekih psihijatrijskih bolesti uljem lana koje je bogato α -linolenskom kiselinom, Rudin je pretpostavio da bi n-3 PUFA mogle biti korisne u liječenju psihijatrijskih poremećaja. Međutim, njegovi su rezultati bili zanemareni, a interes za terapijske učinke n-3 PUFA se povećao tek 1994. godine, kada su različita istraživanja pokazala smanjenu koncentraciju tih kiselina u eritrocitnim membranama osoba s depresijom i shizofrenijom (36,37,38).

Smanjene koncentracije n-6 i n-3 PUFA u krvi nađene su u pacijenata s depresijom, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem, poremećajem pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, *engl.* attention deficit hiperactivity disorder) i autizmom. Jesu li te promjene povezane s etiologijom bolesti, tj. jesu li njihov uzrok ili posljedice, još je uvijek predmet rasprave (24).

4.1 Mehanizmi djelovanja višestruko nezasićenih masnih kiselina u psihijatrijskim poremećajima

4.1.1 Upala

Smatra se da je viša razina proupalnih citokina povezana s mikrostrukturnim poremećajima bijele tvari, manjim hipokampusom, manjim volumenom sive tvari temporalnog režnja i smanjenom funkcionalnom povezanošću mozga (39-49). Proupalni citokini, i to IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ i TNF- α , smanjuju dostupnost prekursora neurotransmitora i mijenjaju sam metabolizam neurotransmitora (50).

Kao što je već navedeno, n-6 i n-3 višestruko nezasićene masne kiseline imaju važne uloge u upalnim procesima. Manjak n-3 PUFA povećava proupalne procese i razinu proupalnih citokina. n-3 PUFA djeluju kao kompetitivni inhibitori sinteze n-6 PUFA, a time i smanjuju sintezu proupalnih medijatora (51). Obogaćenje tkiva n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama smanjuje razinu proupalnih citokina, oksidativni stres i apoptozu te štiti od oštećenja bijele tvari uzrokovanih upalom, regresije dendritičkih trnova i degeneracije hipokampusa (20). Stoga neuropatološki procesi mogu nastati ili zbog povećanja sinteze ili nedovoljne razgradnje proupalnih čimbenika u središnjem živčanom sustavu (20).

4.1.2 Sinaptička regresija

Postmortalne studije su pokazale smanjenu gustoću dendritičkih trnova i sinaptičkih markera u prefrontalnom korteksu pacijenata s psihijatrijskim poremećajima (52-60). Pojačana aktivnost enzima protein kinaze C u stanju povećanog stresa povezana je s gubitkom dendritičkih trnova u prefrontalnom korteksu (61), kao i s dendritičkom atrofijom te poremećajem pamćenja (62).

Zbog toga što n-3 PUFA, a posebice dokozaheksaenska kiselina, smanjuju aktivnost protein kinaze C, povećane razine DHA u mozgu povezane su s povećanom gustoćom dendritičkih trnova i obrnuto. Također, kod smanjene DHA razine dolazi to smanjenja protuupalne aktivnosti tj. n-6 PUFA uzrokuju povećanje upalne aktivnosti i posljedično sinaptičku regresiju (20).

4.1.3 Moždana perfuzija

Amen i suradnici (63) su pokazali da su povećane koncentracije EPA i DHA u eritrocitima povezane s boljom moždanom perfuzijom u pacijenata s depresijom, anksioznim poremećajima i ADHD-om. Već je navedeno da su n-3 PUFA važne za normalizaciju krvnog tlaka, inhibiciju agregacije trombocita i smanjenje koncentracije triacilglicerola. Smatra se da se tim mehanizmima smanjuje viskoznost krvi i tako povećava moždana perfuzija (20). Stoga kod nedostatka n-3 PUFA dolazi do povećanja viskoznosti krvi i smanjenja moždane perfuzije, što pridonosi patologiji određenih poremećaja.

4.1.4 Iskorištavanje glukoze

Premda su rezultati istraživanja različiti, neki autori poput Bertija i suradnika (64) su pokazali da je prehrana bogata n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama u korelaciji s boljim metabolizmom i iskorištavanjem glukoze u prefrontalnom korteksu. Smatra se da n-3 PUFA imaju ulogu u regulaciji unosa glukoze u mozgu (16).

5. Psihijatrijski poremećaji

Posljednjih godina porastao je interes za primjenu n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u psihijatriji. Istražuje se njihova uloga u liječenju nekoliko psihijatrijskih poremećaja: shizofrenija, anksiozni poremećaji, depresija, bipolarni afektivni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, ADHD, autizam, posttraumatski stresni poremećaj, različiti poremećaji ličnosti, ovisnosti i anoreksija (65).

5.1 Shizofrenija

Shizofrenija je kompleksna, kronična bolest s poremećajem funkcije mozga. Bolest je multifaktorijalne etiologije i među mogućim uzrocima se spominju genetska podloga, okolišni čimbenici, poremećaj razvoja središnjeg živčanog sustava, neuroinflamacija te poremećaj metabolizma neurotransmitora. Najčešće se javlja oko 24. godine te joj je ukupna prevalencija oko 1%. U shizofreniji postoje različite kognitivne, emocionalne i bihevioralne disfunkcije. Javljaju se karakteristični simptomi koji se dijele na tzv. „pozitivne“ i „negativne“. Pozitivni simptomi uključuju halucinacije, sumanutosti (deluzije) i poremećaje mišljenja, dok se pod negativnim simptomima misli na gubitak volje, bezosjećajnost, autizam (66).

Liječi se psihoterapijom i lijekovima (među kojima su antipsihotici primarna i najvažnija skupina lijekova), ali je liječenje uspješno u samo $\frac{1}{3}$ pacijenata. Antipsihotici su učinkoviti kod pozitivnih simptoma, ali imaju malen utjecaj na ostale simptome (66). Česte i teške nuspojave (poput ekstrapiramidnih simptoma), kao i ograničena učinkovitost antipsihotika, ozbiljna su ograničenja za korištenje tih lijekova. Također su i visoke cijene novih generacija antipsihotika još jedan razlog potrebe za novim metodama terapije (67).

Više se puta pokazalo da i u perifernim i centralnim tkivima u pacijenata sa shizofrenijom postoji povećana razgradnja fosfolipida i smanjene razine višestruko nezasićenih masnih kiselina, posebice AA (68).

Istraživanja su pokazala da se razina PUFA u moždanom tkivu smanjuje kod pacijenata sa shizofrenijom. Također je utvrđeno da su kod tih bolesnika smanjene razine višestruko nezasićenih masnih kiselina i u eritrocitima. (69,70) I u pacijenata liječenih antipsihoticima i u pacijenata koji nisu uzimali antipsihotike, nađene su niže razine n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (71,72).

Poznato je da su dopaminski D2 receptori povezani s pojavom shizofrenije. Dopaminski receptori su receptori spregnuti s G-proteinima (*engl.* guanine nucleotide-binding proteins). Suhara i suradnici (73) su uočili da je u pacijenata sa shizofrenijom smanjena sposobnost vezanja dopaminskih D2 receptora u cingularnom korteksu. Zaključili su da dolazi do smanjenog sinaptičkog prijenosa zbog inhibicije enzima adenilat ciklaze.

Zimmer i suradnici (74) su utvrdili da se u štakora, kojima je iz prehrane isključena α -linolenska kiselina, smanjuje broj presinaptičkih dopaminskih mjehurića.

Kao što je već navedeno, višestruko nezasićene masne kiseline moduliraju mehanizme sinaptičkog prijenosa signala. Između ostalog, to postižu povećanjem aktivnosti adenilat-ciklaze, što ukazuje na to da je reakcija vezanja neurotransmitora i dopaminskih D2 receptora posredovana višestruko nezasićenim masnim kiselinama.

5.2 Anksiozni poremećaji

Anksiozni poremećaji su među najčešćim psihijatrijskim poremećajima te se smatra da 25% ljudi u jednom trenutku života ispunjava kriterije anksioznog poremećaja (66). Definiraju se kao prisutnost prekomjernog, nekontroliranog straha koji se javlja kao odgovor na realnu ili nerealnu opasnost (75). Karakterizirani su neprimjerenim strahom, tjeskobom i panikom te izbjegavajućim ponašanjem. Liječe se psihoterapijom i lijekovima (antidepresivi, anksiolitici), ali je terapija uspješna u samo 70% bolesnika (66,75).

Istraživanja su pokazala da dodatak n-3 PUFA u prehrani može ublažiti simptome anksioznosti. Postoje dva mehanizma za koje se pretpostavlja da su povezana s n-3

višestruko nezasićenim masnim kiselinama tj. njihovim učinkom na anksiozne poremećaje.

5.2.1 Upalni odgovor

Anksioznost je povezana s povećanom proizvodnjom proupalnih citokina IL-6 i TNF- α (76). Već je objašnjen mehanizam kojim n-3 PUFA smanjuju proizvodnju proupalnih citokina. Li i suradnici (77) su u svojoj meta-analizi, koja je uključila 38 randomiziranih kliničkih pokusa s ukupno 4601 ispitanikom, uočili da je suplementacija n-3 PUFA rezultirala smanjenom razinom IL-6 i TNF- α .

Kako i n-3 PUFA i upalni odgovor imaju svoju ulogu u nastanku anksioznosti, to bi njihovo međudjelovanje mogao biti mehanizam kojim n-3 PUFA ublažavaju anksiozne simptome (75).

5.2.2 Neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla

Neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla (BDNF, *engl.* brain-derived neurotrophic factor) je protein koji ima ulogu u preživljavanju postojećih neurona te potiče rast i diferencijaciju novih neurona i sinapsi (78). Vrlo je važan u regulaciji plastičnosti središnjeg živčanog sustava (79). Budući da BDNF stimulira sinaptički razvoj serotoninergičkih neurona (80), njegova niska razina uzrokuje i nižu razinu serotonina što dovodi do simptoma anksioznosti i depresije.

U animalnim modelima je pokazano da EPA i DHA povišuju razne BDNF u moždanom tkivu (81,82,83,84).

Premda nije definitivno dokazano, djelovanje n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina na BDNF bi također mogao biti mehanizam kojim se ublažavaju simptomi anksioznosti.

5.3 Poremećaji raspoloženja

Poremećaji raspoloženja su najčešći psihijatrijski poremećaji u ljudi. Karakterizirani su poremećenim emocionalnim stanjem koje utječe na mišljenje, ponašanje i doživljaj svijeta oko sebe. Prevalencija depresije iznosi oko 11%, a bipolarnog afektivnog poremećaja 1-6% (66). Liječe se psiho i farmakoterapijom, od čega su antidepresivi najčešće korišteni lijekovi.

5.3.1 Depresija

Depresija se danas po učestalosti nalazi na četvrtom mjestu od ukupnog broja bolesti. Kod depresije se javljaju sniženo raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima, manjak energije, poremećaji spavanja, smanjena koncentracija, suicidalnost. Po jačini simptoma dijeli se na blagu, umjerenu i tešku depresiju. Kod teške depresije čak 30% bolesnika ne reagira na liječenje (66).

Tanasken i suradnici (85,86) su uočili da društva s većom konzumacijom ribljih proizvoda imaju manju prevalenciju depresije.

Metaanalitičkim pregledom 14 različitih istraživanja na ukupno 3318 ispitanika, od kojih je 648 bilo s depresijom, a 2670 zdravih, Lin i suradnici (87) su uočili blago, ali značajno smanjenje koncentracije eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline u krvi te umjereno smanjenje razine ukupnih n-3 PUFA. U koncentracijama arahidonske kiseline i ukupnih n-6 PUFA nije bilo značajnih razlika. Na temelju toga su zaključili da n-3 PUFA imaju važnu ulogu u depresiji.

Adams i suradnici (88) su istraživali povezanost jačine simptoma depresije i razine n-3 i n-6 PUFA u plazmi te pokazali da postoji negativna povezanost razine EPA i težine simptoma. Također su predložili proučavanje učinka suplementacije višestruko nezasićenim masnim kiselinama (smanjenje omjera AA/EPA) na smanjenje intenziteta simptoma.

U bolesnika s depresijom postoji smanjena aktivnost serotoninergičkog, dopaminergičkog i noradrenergičkog sustava te hipersenzitivnost njihovih receptora

(*engl.* up-regulation). Snižena razina serotonina dovodi do gubitka osjećaja sreće i zadovoljstva, do pesimizma i poremećaja spavanja (66).

Tri su mehanizma predložena kao objašnjenje povezanosti n-3 PUFA i depresije. Većina istraživanja podupire vezu između proupalnih citokina i depresije. Kod nedostatka n-3 PUFA dolazi do povećane proizvodnje proupalnih citokina. Još jedan mogući mehanizam je važnost n-3 PUFA u održavanju stabilnosti membrana. Treći predloženi mehanizam je djelovanje n-3 PUFA preko BDNF na sinaptičku plastičnost, neurotransmitorski sustav i neuroprotekciju (10). Naravno, postoji mogućnost interakcije sva tri predložena mehanizma.

5.3.2 Bipolarni afektivni poremećaj

Bipolarni afektivni poremećaj je poremećaj raspoloženja u kojem se mijenjaju epizode manije (hipomanije) tj. stanja povišenog raspoloženja s epizodama depresije. Manične ili hipomanične epizode su karakterizirane povišenim raspoloženjem, ubrzanim govorom, pojačanim nagonima i nekritičnim ponašanjem (66).

Smatra se da poremećaji u lipidnom sastavu imaju velik utjecaj u nastanku bipolarnog afektivnog poremećaja.

Schwarz i suradnici (89) su svojim istraživanjem na ukupno 45 ispitanika (od čega 15 s dijagnozom shizofrenije, 15 s bipolarnim afektivnim poremećajem i 15 zdravih) pronašli značajne promjene sastava masnih kiselina u ispitanika sa shizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

5.4. Posttraumatski stresni poremećaj

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je poremećaj koji se javlja kao posljedica traumatskog ili stresnog događaja. Najčešće se pojavljuje u ranoj odrasloj dobi. Karakterizira ga stalno ponovljeno proživljavanje traume, bilo u obliku deluzije, halucinacije ili disocijativnih epizoda, i to bez vanjskog podražaja. Često se javlja s komorbiditetima: depresija, anksiozni poremećaj, ovisnosti. Čak 80% bolesnika s

PTSP-om ima još barem jedan psihijatrijski poremećaj. Liječenje se provodi psihoterapijom i lijekovima, ali je kompleksno, dugotrajno i često neuspješno (66).

Više istraživanja je pokazalo promjene koncentracija serumskih lipida kod pacijenata s PTSP-om (90,91,92,93). Uočeno je značajno povećanje koncentracije kolesterola, triacilglicerola i LDL-a te smanjenje koncentracije HDL-a.

Kalinić i suradnici (94) su u svom presječnom istraživanju utvrdili inverznu korelaciju između razine EPA, AA/EPA i EPA/DHA te jačine simptoma PTSP-a. U istraživanje je bilo uključeno 62 ispitanika s PTSP-om kao posljedicom sudjelovanja u Domovinskom ratu. Zaključeno je da samo EPA ima značajnu povezanost sa simptomima PTSP-a odnosno smanjene koncentracije eikozapentaenske kiseline bile su povezane s težim simptomima.

Mehanizam nastanka PTSP-a nakon događaja opasnog po život često se objašnjava kao jačanje pamćenja straha zbog traume (95). Glavni mehanizmi pamćenja uključuju dugoročnu potencijaciju (LTP, *engl.* long term potentiation) i dugoročnu depresiju (19).

Već je objašnjeno kako endokanabinoidi imaju važnu ulogu u dugoročnoj depresiji. Zbog uske povezanosti PUFA s metabolizmom endokanabinoida, ali i uloge n-3 PUFA u poticanju neurogeneze u hipokampusu (96), suplementacija višestruko nezasićenim masnim kiselinama bi mogla ublažiti simptome PTSP-a.

5.5 Kognicija

Prefrontalni korteks je najrazvijenija regija mozga i sudjeluje u raznim višim kognitivnim funkcijama poput razmišljanja, zaključivanja, planiranja i odlučivanja (97). Bitan je za regulaciju pažnje, ponašanja, razumijevanja i emocija pomoću radne memorije (*engl.* working memory) (98). Radna memorija opisuje jedinstveni mehanizam kratkoročne aktivne pohrane koji se koristi za postizanje različitih kognitivnih aktivnosti, uključujući razmišljanje, zaključivanje, prosuđivanje, donošenje odluka i razumijevanje jezika (97).

Međutim, prefrontalni korteks je također regija mozga najosjetljivija na stres. Akutni stres narušava funkciju prefrontalnog korteksa kaskadom događaja. Postoji veliko oslobađanje kateholamina koje dovodi do visoke razine cikličkog adenozin monofosfata (cAMP, *engl.* cyclic adenosine monophosphate) i povećane aktivnosti protein-kinaze C, što dovodi do smanjenja aktivacije neurona prefrontalnog korteksa i brzog oštećenja radne memorije (98).

Ako stres traje više tjedana, dolazi do daljnjih promjena u prefrontalnom korteksu te posljedično povlačenja dendrita, smanjenja gustoće dendritičkih trnova i gubitka sive tvari (98). Lezije prefrontalnog korteksa izazivaju simptome impulzivnosti, rastresenosti i loše procjene. Visoka razina aktivnosti protein-kinaze C u prefrontalnom korteksu može pridonijeti simptomima poput disregulacije misli, afekta i ponašanja, a što su značajke mnogih psihijatrijskih poremećaja (99).

Smatra se da bi liječenje tvarima koje izravno inhibiraju aktivnost protein-kinaze C moglo pomoći u očuvanju prefrontalne sive tvari i kognitivnih funkcija (98).

Kao što je već navedeno, višestruko nezasićene masne kiseline smanjuju aktivnost protein-kinaze C te moduliraju Ca^{2+} i Na^{+} ionske kanale. To znači da u stanjima stresa, ako su razine PUFA u središnjem živčanom sustavu nedovoljne, dolazi do jače aktivacije protein-kinaze C i bržeg oštećenja prefrontalnog korteksa. Nasuprot tome, suplementacija višestruko nezasićenim masnim kiselinama mogla bi pomoći u očuvanju prefrontalnog korteksa.

6. Suplementacija višestruko nezasićenim masnim kiselinama

Zbog porasta učestalosti psihijatrijskih poremećaja, a istovremeno ograničene učinkovitosti i neželjenih nuspojava trenutno dostupnih lijekova, sve je veća potreba za novim metodama liječenja.

Posljednjih godina se povećao interes za istraživanje povezanosti višestruko nezasićenih masnih kiselina, posebice n-3 PUFA, i psihijatrijskih poremećaja. U zapadnim se zemljama tijekom prošlog stoljeća dramatično smanjio unos n-3 PUFA prehranom, a istovremeno je uočen porast broja različitih psihijatrijskih poremećaja. Zbog toga su provedena, i još se provode, različita istraživanja u svrhu dokazivanja pozitivne korelacije suplementacije n-3 PUFA i poboljšanja kliničke slike psihijatrijskih poremećaja.

6.1 Depresija

Hallahan i suradnici (100) su napravili meta-analizu čiji je cilj bio utvrditi razloge proturječnih rezultata različitih randomiziranih kliničkih istraživanja u svezi utjecaja n-3 PUFA na depresiju. Mnoga randomizirana klinička istraživanja su pokazala pozitivne učinke n-3 PUFA na simptome depresije, dok su neka pokazala da učinka nema.

Njihova primarna hipoteza bila je da će EPA-bogati pripravci pokazati bolju učinkovitost kod sudionika s depresijom u usporedbi s placeboom jer je ranije pokazano da samo EPA-bogati pripravci imaju pozitivan učinak na simptome depresije (101,102). Smatra se da EPA ima veće protuupalne učinke u središnjem živčanom sustavu od DHA i da je to razlog njezinog boljeg djelovanja na simptome depresije. Eikozapentaenska kiselina se brže ugrađuje u membranske fosfolipide mononukleara i tako dovodi do smanjene proizvodnje proupalnih citokina (103).

Autori su u svojoj meta-analizi postavili ukupno šest hipoteza:

Prvom hipotezom su procjenjivali pokazuju li EPA-bogati pripravci bolju učinkovitost na simptome depresije od DHA-bogatih pripravaka. Drugom hipotezom su pretpostavili da će EPA-bogati pripravci biti učinkoviti samo kod ispitanika s klinički dijagnosticiranom depresijom. Trećom su pretpostavili da će EPA pripravci imati bolju učinkovitost od EPA i DHA miješanih pripravaka. Četvrta hipoteza je pretpostavila da će dodatak višestruko nezasićenih masnih kiselina terapiji antidepresivima pokazati bolju učinkovitost od samo terapije antidepresivima. Petom hipotezom su pokušali dokazati da će dulje trajanje suplementacije n-3 PUFA imati bolji antidepresivni učinak. Zadnjom hipotezom su pretpostavili da suplementacija n-3 PUFA ima bolji učinak na ispitanike s depresijom od učinka na ispitanike s bipolarnim afektivnim poremećajem.

U svoju meta-analizu su uključili dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana istraživanja, provedena na odraslima i djeci između 1980. i 2014. godine, koja su istraživala učinkovitost n-3 PUFA na ispitanike s depresijom, bipolarnim afektivnim poremećajem i s povećanim rizikom za depresiju. Uključeno je 35 istraživanja.

Od ukupno postavljenih šest hipoteza, potvrdili su samo dvije, prvu i drugu. Točnije, potvrdili su da EPA-bogati pripravci imaju veću učinkovitost od DHA-bogatih pripravaka na depresiju i da su ti pripravci učinkoviti samo kod ispitanika s klinički dijagnosticiranom depresijom. Ostale hipoteze nisu uspjeli potvrditi. Svojim istraživanjem su zaključili da je potrebno provesti još istraživanja EPA-bogatim pripravcima i to dovoljno dugog trajanja.

Jahangard i suradnici (104) proveli su randomizirano, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirano istraživanje u kojem su ispitivali učinkovitost suplementacije n-3 PUFA na simptome depresije, spavanje i regulaciju emocija kod pacijenata s dijagnosticiranom depresijom. Ukupno su uključili 50 ispitanika.

Postavili su četiri hipoteze:

Prvom hipotezom su očekivali da će suplementacija n-3 PUFA u usporedbi s placebom poboljšati simptome depresije. Drugom hipotezom su pretpostavili da će suplementacija n-3 PUFA u usporedbi s placebom dovesti do smanjene anksiozne

osjetljivosti i netolerancije neizvjesnosti. Trećom hipotezom su pretpostavili poboljšanje spavanja nakon suplementacije u usporedbi s placeboom, dok su četvrtom hipotezom pretpostavili poboljšanje regulacije emocija.

Ispitanici su uzimali kapsule n-3 PUFA u dozi od 1000 mg/dnevno, ukupno 12 tjedana, kao i svoju redovnu terapiju antidepresivima.

Autori su potvrdili sve četiri hipoteze. U ispitanika koji su uz svoju redovnu terapiju primali i n-3 višestruko nezasićene masne kiseline došlo je do smanjenja simptoma depresije i anksioznosti, poboljšanja spavanja i bolje regulacije vlastitih emocija. Međutim, zaključili su da do poboljšanja spavanja dolazi zbog smanjenja simptoma depresije i anksioznosti.

Sánchez-Villegas i suradnici (105) proveli su presječnu analizu PREDIMED-Plus istraživanja. PREDIMED-Plus istraživanje je multicentrično randomizirano kliničko istraživanje koje procjenjuje učinke energijski ograničene mediteranske prehrane na kardiovaskularne bolesti i smrtnost.

Cilj presječne analize bio je utvrditi povezanost prehrane bogate ribom, unosom n-3 PUFA i prevalencije depresije. Analizirano je ukupno 6587 ispitanika, od kojih je 1333 imalo dijagnosticiranu depresiju.

Zaključili su da umjeren unos ribe i n-3 PUFA mogu štititi od depresije, ali je potrebno provesti još istraživanja kako bi se to i potvrdilo.

Od 30. lipnja 2015. do 13. listopada 2017. godine trajao je MoodFOOD projekt (*engl.* Multi-country collaborative project on the role of Diet, Food-related behaviour, and Obesity in prevention of Depression). Osnovni cilj projekta bio je doprinos prevenciji depresije građana Europske unije, i to konačnim boljim razumijevanjem povezanosti prehrane, nutritivnog statusa namirnica i pretilosti s depresijom te razvojem učinkovite nutritivne strategije za prevenciju depresije. Projekt se provodio u četiri države: Njemačka, Španjolska, Ujedinjeno Kraljevstvo i Nizozemska (106).

Thesing i suradnici (107) analizirali su podatke dobivene MooDFOOD projektom. U projektu je sudjelovalo 1025 ispitanika koji su bili pretili i imali simptome depresije. Ispitanici su jednu godinu uzimali ili 2 tablete dnevno suplemenata (1412 mg n-3 PUFA, selen, folna kiselina, vitamin D i kalcij) ili 2 placebo tablete.

Autori su analizirali podatke za samo 682 ispitanika, za koje su postojali podaci mjerenja koncentracije višestruko nezasićenih masnih kiselina.

Utvdili su da su multinutritivnom suplementacijom značajno povećane razine n-3 PUFA, ali povećane razine n-3 PUFA nisu bile povezane sa smanjenjem simptoma depresije.

Međutim, rezultati ovog istraživanja nisu uvjerljivi iz dva razloga.

Prvi je taj što je projekt rađen kod pretilih ispitanika te je moguće da je zbog njihovog promijenjenog lipidnog statusa drugačije djelovanje konzumiranih n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u središnjem živčanom sustavu. Drugi razlog je taj što su u projekt uključeni ispitanici kojima nije bila klinički dijagnosticirana depresija nego su samo imali subjektivne simptome depresije. Također, zato što nisu imali klinički dijagnosticiranu depresiju, nisu uzimali lijekove, a više istraživanja je pokazalo da n-3 PUFA imaju pozitivan učinak kao dodatak antidepresivima. Bitno je ponoviti da su Hallahan i suradnici (96) dokazali da je dodatak n-3 PUFA standardnoj terapiji učinkovit samo kod ispitanika s klinički dijagnosticiranom depresijom.

Dostupni rezultati ukazuju da dodatak n-3 PUFA u prehrani ima pozitivan učinak na depresiju. Najučinkovitijima su se pokazale suplementacije koje sadrže >60% eikozapentaenske kiseline (108).

Međutim, potrebno je provesti još istraživanja kako bi se utvrdile doze koje osiguravaju poboljšanje simptoma, kao i da bi se definirali mehanizmi djelovanja te odredile kategorije, odnosno težine depresije kod kojih je suplementacija učinkovita.

6.2 Shizofrenija

Christensen i Christensen (109) su analizirali podatke istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, *engl.* World Health Organization) u kojem su pratili tijek i ishod shizofrenije i opisali povezanost s podacima o količini masti u prosječnoj prehrani koje je objavila Organizacija za prehranu i poljoprivredu (FAO, *engl.* Food and Agriculture Organization).

Autori su uočili da je visok ukupan unos masti, i to posebice zasićenih masnih kiselina, povezan s lošijim tijekom i ishodom shizofrenije. Prehrana povrćem, ribom i morskim plodovima, bogata višestruko nezasićenim masnim kiselinama, nije bila značajno povezana s lošijim tijekom i negativnim ishodom bolesti. Također su uočili da je visok unos PUFA povezan s boljim tijekom i ishodom shizofrenije.

Zanimljivo je da su tijek i ishod shizofrenije nepovoljniji u razvijenim zemljama nego u zemljama u razvoju te su time zaključili da prehrana može imati utjecaj na shizofreniju.

Jamilian i suradnici (67) su proveli trostruko slijepo, placebo-kontrolirano istraživanje s ciljem istraživanja učinkovitosti dodatka n-3 PUFA u liječenju pacijenata sa shizofrenijom.

Ukupno je sudjelovalo 60 ispitanika. Istraživanje je trajalo 8 tjedana, tijekom kojeg vremena su ispitanici osim svoje standardne terapije (antipsihotici) uzimali 1000 mg n-3 PUFA dnevno. I ispitanici iz kontrolne skupine primali su placebo kapsule sličnog izgleda i okusa kao i n-3 kapsule.

I dodatna terapija n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama i standardna farmakoterapija bile su učinkovite u smanjenju simptoma u usporedbi s početnim rezultatima nakon 8 tjedana. Učinkovitost n-3 PUFA u smanjenju općih simptoma bila je značajna u odnosu na kontrolnu skupinu. Autori su zaključili da bi dodatak n-3 PUFA terapiji antipsihoticima mogao pomoći u liječenju, odnosno ublažavanju simptoma kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, što bi omogućilo smanjenje potrebne doze

antipsihotika. S obzirom na to da antipsihotici imaju česte i teške nuspojave, ovakva terapija bi mogla značajno poboljšati narušenu kvalitetu života.

Smatra se da n-3 PUFA pojačavaju učinkovitost antipsihotika djelujući na neurotransmisiju na način da utječu na povećanje aktivnosti adenilat-ciklaze, a što dovodi do povećanja sinaptičkog prijenosa.

6.3 Posttraumatski stresni poremećaj

Karlović i suradnici (110) proveli su istraživanje čiji je glavni cilj bio analizirati koncentracije kolesterola, triacilglicerola, HDL-a i LDL-a u serumu hrvatskih vojnika s dijagnozom PTSP-a u uspoređi s hrvatskim vojnicima bez PTSP-a.

Ukupno je sudjelovalo 102 ispitanika, od čega 53 s dijagnozom PTSP-a i 49 bez PTSP-a.

Osim već navedenog cilja, drugi je bio istraživanje povezanosti određenih simptoma PTSP-a, poput ponovnog proživljavanja traume, izbjegavajućeg ponašanja te pojačanog uzbuđenja s razinom lipida u serumu.

Rezultati su pokazali statistički značajno veće koncentracije kolesterola, triacilglicerola i LDL-a, kao i statistički značajno smanjenu koncentraciju HDL-a, u ispitanika s dijagnozama PTSP-a u usporedbi s ispitanicima bez poremećaja. Postojala je i pozitivna korelacija između koncentracije kolesterola i LDL-a sa simptomima pojačanog uzbuđenja.

Već je spomenuto kako n-3 višestruko nezasićene masne kiseline smanjuju koncentraciju triacilglicerola i LDL-a, a povećavaju razinu HDL-a. S obzirom na to da je u istraživanju dokazana pozitivna korelacija između razine kolesterola i LDL-a sa simptomima pojačanog uzbuđenja, moguće je da bi suplementacija n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama mogla utjecati na smanjenje tih simptoma.

Tae i suradnici (111) su proveli istraživanje odnosa između koncentracije lipida u serumu i simptoma PTSP-a u ispitanika koji su imali traumatični gubitak u obitelji.

Istraživanje je trajalo 30 mjeseci, a ukupno je sudjelovalo 64 ispitanika.

Postavljene su tri hipoteze.

Prvom hipotezom su pretpostavili da će ispitanici s PTSP-om pokazati promijenjene koncentracije lipida u krvi, i to posebno HDL-a. Drugom hipotezom su pretpostavili da će kod ispitanika s izraženijim simptomima PTSP-a biti i veća odstupanja u koncentraciji lipida, dok su trećom pretpostavili da je ozbiljnost simptoma PTSP-a povezana s opsegom promjena koncentracije lipida neovisno o mogućim promjenama drugih varijabli.

Utvrđeno je da ispitanici sa značajnim simptomima PTSP-a pokazuju manje razine HDL-a u usporedbi s ispitanicima bez simptoma PTSP-a. Ozbiljnost simptoma PTSP-a i spol mogu objasniti promjene u profilima lipida neovisno o drugim mogućim čimbenicima rizika.

Također je zaključeno da simptomi PTSP-a mogu pridonijeti povećanom riziku od razvoja metaboličkog sindroma.

Matsumura i suradnici (112) su proveli randomizirano, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirano istraživanje s hipotezom da uzimanje n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina nakon traume smanjuje posljedične psihofiziološke simptome PTSP-a.

Istraživanje je trajalo 12 tjedana, a ukupno je sudjelovalo 83 ispitanika. Ispitanici su uzimali 7 tableta n-3 PUFA dnevno. Ukupna dnevna doza DHA bila je 1470 mg, a EPA 147 mg. Ispitanici iz placebo skupine su uzimali mješavine različitih ulja u kapsulama (sojino, maslinovo, riblje te repičino).

Nakon 12 tjedana ispitanici su bili izloženi simulaciji njihovog traumatskog događaja te im je mjerena puls i provodljivost kože. Također su ispitanici opisivali svoje subjektivno emocionalno stanje.

Rezultati istraživanja su djelomično potvrdili hipotezu da posttraumatska suplementacija n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama smanjuje kasnije psihofiziološke simptome PTSP-a. Suplementacija je smanjila povećanje pulsa, ali ne i provodljivost kože te je kod ispitanika došlo do smanjenja simptoma PTSP-a.

Međutim, sami autori su naveli više ograničenja istraživanja. Istraživanje je provedeno u samo jednom centru, ispitanici nisu imali ozbiljne simptome PTSP-a te su ti simptomi ocijenjeni samo na kraju, a ne tijekom cijelog istraživanja.

Neovisno o ograničenjima, Matsumura i suradnici su zaključili da bi posttraumatska suplementacija n-3 PUFA mogla biti učinkovita u sekundarnoj prevenciji simptoma PTSP-a.

7. Prehrana

Unos hrane važan je za biološku funkciju čovjeka te za normalan fizički i psihički razvoj.

Dijetalna terapija, zajedno s tjelovježbom i farmakoterapijom koristi se za liječenje tjelesnih bolesti koje su prvenstveno povezane s načinom života. Međutim, u usporedbi s učincima farmakoterapije i psihoterapije, učinak prehrane na psihijatrijske poremećaje još uvijek nije adekvatno istražen (19).

Kako bi se postigli pozitivni učinci za očuvanje zdravlja, omjer n-6 i n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u prehrani bi trebao biti 4:1 (4).

Također se preporučuje da dnevni unos n-3 PUFA, točnije DHA i EPA, bude minimalno 500 mg dnevno (4).

n-6 višestruko nezasićene masne kiseline sastojci su većine životinjskih i biljnih masti (8). Govedina, piletina i jaja sadržavaju puno n-6 PUFA. Ulje šafranike, kukuruzno i bučino ulje primarni su izvor linolne kiseline (20).

Što se tiče n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, njihov najbogatiji prehrambeni izvor su ribe, školjke i plodovi mora (8). Također se nalaze u različitim algama (6). Lan, orasi te ulje soje, repice i perile bogat su izvor α -linolenske kiseline (8,20).

Unos n-3 PUFA prehranom dramatično se smanjio u zapadnim zemljama tijekom prošlog stoljeća. Prehranom se unosi sve manje ribljih proizvoda, ali prehrambeno meso i riba također sadržavaju sve manje n-3, a više n-6 PUFA nego u prošlosti. Razlog tome leži u činjenici da se životinje hrane komercijalnom hranom koja ima visok sadržaj n-6 PUFA (113). Nažalost, suvremeni način prerade hrane također doprinosi povećanju udjela n-6, a smanjenju udjela n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (10).

Masne kiseline unesene prehranom u konačnici određuju sastav masnih kiselina staničnih membrana čovjeka (10).

Kao što je opisano, višestruko nezasićene masne kiseline imaju važnu ulogu u psihijatrijskim poremećajima. Važno je naglasiti da je odnos prehranom unesenih PUFA i psihijatrijskih poremećaja dvosmjernan, što znači da promjene u unosu PUFA utječu na psihijatrijske poremećaje, ali i psihijatrijski poremećaji mogu dovesti do promjene u prehrani i posljedično samom unosu višestruko nezasićenih masnih kiselina (114).

Procjenjuje se da omjer n-6 prema n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u modernoj prehrani iznosi 20:1 (10). To pokazuje da današnja prehrana, posebice u zapadnim zemljama, nije odgovarajuća.

Zbog svega navedenog, potrebno je korigirati prehranu kako bi se prilagodila preporučenim omjerima n-6:n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina i preporučenim dozama n-3 PUFA za optimalnu funkciju organizma.

8. Zaključak

Višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA) imaju važne uloge u ljudskom organizmu. Izuzetno su važne za normalan razvoj i funkciju središnjeg živčanog sustava gdje se nalaze u velikim količinama. n-3 PUFA reguliraju membransku dinamiku, moduliraju mnoge mehanizme prijenosa signala, indirektno sudjeluju u sintezi neurotransmitora serotonina i dopamina, važan su sastavni dio sinapsi i reguliraju različite oblike sinaptičke plastičnosti, važne su u procesu pamćenja, moduliraju funkcije stanica mikroglije te ograničavaju neuroinflamaciju.

Tijekom prošlog stoljeća drastično se smanjio unos n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina zbog velikih promjena u prehrani, a u isto vrijeme je došlo do velikog porasta u incidenciji psihijatrijskih poremećaja.

Mnoga istraživanja su pokazala smanjene razine n-3 i n-6 višestruko nezasićenih masnih kiselina u različitim psihijatrijskim poremećajima. Još se uvijek ne zna jesu li promjene u sadržaju PUFA uzrok psihijatrijskih poremećaja ili njihove posljedice.

Dostupni lijekovi za različite psihijatrijske poremećaje su relativno neučinkoviti i povezani s brojnim nuspojavama pa postoji potreba za novim metodama terapije.

Suplementacija n-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama je isplativa i sigurna metoda terapije. Budući da n-3 višestruko nezasićene masne kiseline pokazuju povoljne učinke na simptome psihijatrijskih poremećaja te njihovu prevenciju, mogle bi se uvesti kao dodatak terapiji osnovnim lijekovima.

Zbog nedostatka rezultata, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila točna uloga n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina u psihijatrijskim poremećajima.

Također, zbog činjenice da se prehranom unosi sve manje n-3 PUFA trebalo bi se ukazati na njihovu važnost i potaknuti promjenu prehrane, bilo većom konzumacijom namirnica bogatih ovim kiselinama, bilo suplementacijom u obliku sintetskih pripravaka.

Zahvale

Prije svega se želim zahvaliti prof. dr. sc. Ivančici Delaš na mentorstvu, velikoj pomoći pri izradi rada i strpljenju. Hvala Vam na svom prenesenom znanju koje ću zauvijek imati.

Zahvaljujem se i članicama Stručnog povjerenstva izv. prof. dr. sc. Slavici Potočki i doc. dr. sc. Dragani Fabris na čitanju i ocjenjivanju ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti Franu, mojoj podršci, ljubavi i pomoći u svemu. Život ne bi bio to što je da se nismo upoznali i hvala ti što si tu. Ovaj rad posvećujem tebi.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji, mami, Bigiju i Aniti. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene i bili ponosni. Neizmjereno mi je puno to značilo.

Hvala Luciji, mojoj divnoj prijateljici, na svoj podršci i ljubavi. Znam da ću uskoro i ja čitati tvoj rad. Hvala Luciji, mojoj najdugovječnijoj prijateljici, na svemu što jesi. Hvala Mihaeli, mojoj izgubljenoj sestri, što smo se našle i tu smo jedna za drugu.

Zahvaljujem i svim svojim ostalim prijateljima i obitelji koji su dio moga života.

Naposljetku, hvala mome DM Milanu Ličini na svakoj našoj suboti i prenesenoj životnoj mudrosti.

Honeste vivere

Alterum non laedere

Suum cuique tribuere

Literatura

1. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwel VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija. 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6. izd. W. H. Freeman and Company; 2013.
3. Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: Physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2018;70(1):12-38.
4. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease - a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011;155(2):117-130.
5. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients.* 2018;10(11):1662.
6. Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, metabolism and functions. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(6):931-941. doi:10.17219/acem/31243
7. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur., Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
8. Perica MM, Delas I. Essential fatty acids and psychiatric disorders. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(4):409-425.
9. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry.* 2003;48(3):195-203.
10. 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):212-223.
11. Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8152-8160.
12. Strauss MH, Dorian P, Verma S. Fish oil supplementation and arrhythmias. *JAMA.* 2005;294(17):2165–2166.

13. O'Brien JS, Sampson EL. Lipid composition of normal human brain: gray matter, white matter, and myelin. *J Lipid Res.* 1965;6:537-544.
14. Salem N Jr, Kim H-Y, Yergey JA. Docosahexaenoic acid: membrane function and metabolism. In: Simopoulos AP, Kiter RR, Martin RE, eds. *Health Effects of Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods.* New York: Academic Press; 1986:263-317.
15. Chen CT, Domenichiello AF, Trépanier MO, Liu Z, Masoodi M, Bazinet RP. The low levels of eicosapentaenoic acid in rat brain phospholipids are maintained via multiple redundant mechanisms. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2410-2422.
16. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(12):771-785.
17. Watkins PA. Fatty acid activation. *Prog Lipid Res.* 1997;36(1):55-83.
18. Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:137-144.
19. Yonezawa K, Kusumoto Y, Kanchi N, et al. Recent trends in mental illness and omega-3 fatty acids. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(11):1491-1499.
20. McNamara RK, Almeida DM. Omega-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and progressive neuropathology in psychiatric disorders: a review of translational evidence and candidate mechanisms. *Harv Rev Psychiatry.* 2019;27(2):94-107.
21. Salem N Jr, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids.* 2001;36(9):945-959.
22. De Smedt-Peyrusse V, Sargueil F, Moranis A, Harizi H, Mongrand S, Layé S. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *J Neurochem.* 2008;105(2):296-307.
23. Nadjar A, Wigren HM, Tremblay ME. Roles of microglial phagocytosis and inflammatory mediators in the pathophysiology of sleep disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:250.
24. Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev.* 2004;44(6):509-538.
25. Kuipers RS, Luxwolda MF, Offringa PJ, Boersma ER, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Fetal intrauterine whole body linoleic, arachidonic and docosahexaenoic acid

- contents and accretion rates. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012;86(1-2):13-20.
26. Polozova A, Litman BJ. Cholesterol dependent recruitment of di22:6-PC by a G protein-coupled receptor into lateral domains. *Biophys J* 2000;79:2632–2643.
 27. Carlson SE. Growth and development of premature infants in relation to w3 and w6 fatty acid status. *World Rev Nutr Diet* 1990;75:63–9.
 28. Carlson SE, Werkman SH. A randomised trial of visual attention of preterm infants fed docosahexanoic acid for 2 months. *Lipids* 1996;31:85–90.
 29. Carlson SE, Tolley E. Effect of long-chain omega-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996;63:687–97.
 30. Carlson SE. Lipid requirements of very low birth weight infants for optimal growth and development. In: Dobbing J, editor. *Lipids, learning, and the brain: fats in infant formulas*. Columbus (OH): Ross Laboratories; 1993. p 188–207.
 31. Bourre JM, François M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, Durand G. The effects of dietary α -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rat. *J Nutr* 1989;119:1880–1892.
 32. Neuringer M, Connor WE, Van Petten C, Barstad L. Dietary ω -3 fatty acid deficiency and visual loss in infant Rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1984;73:272–276.
 33. Neuringer M, Connor W, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal n-3 fatty acid deficiency on retina and brain in Rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4021–4025.
 34. Carver JD, Benford VJ, Han B, Cantor AB. The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects.
 35. Rudin DO. The major psychosis and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry* 1981;16:837–850.
 36. Glen AL, Glen EM, Horrobin DF, et al. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res* 1994;12:53–61.
 37. Yao JK, van Kammen DP, Welker JA. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II: fatty acid composition. *Schizophr Res* 1994;13:217–226.

38. Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, et al. Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 1995;29:227–232.
39. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;202:1–9.
40. Prasad KM, Upton CH, Nimgaonkar VL, Keshavan MS. Differential susceptibility of white matter tracts to inflammatory mediators in schizophrenia: an integrated DTI study. *Schizophr Res* 2015;161:119–25.
41. Bettcher BM, Wilhelm R, Rigby T, et al. C-reactive protein is related to memory and medial temporal brain volume in older adults. *Brain Behav Immun* 2012;26:103–8.
42. Frodl T, Carballedo A, Hughes MM, et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2012;13:e88.
43. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry* 2008;64:484–90.
44. Marsland AL, Gianaros PJ, Kuan DC, Sheu LK, Krajina K, Manuck SB. Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. *Brain Behav Immun* 2015;48:195–204.
45. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology* 2012;78:720–7.
46. Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, et al. Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and brain gray matter volume in healthy elderly subjects. *Hum Brain Mapp* 2013;34: 2418–24.
47. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009;66:407–14.
48. Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, Taylor SE. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14817–22.

49. Felger JC, Li Z, Haroon E, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Mol Psychiatry* 2016;21: 1358–65.
50. Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev.* 2003;8(4):410-425.
51. Ergas D, Eilat E, Mendlovic S, Stoecker ZM. n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(1):34-38.
52. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, et al. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:742–4.
53. Broadbelt K, Byne W, Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res* 2002;58:75–81.
54. Eastwood SL, Harrison PJ. Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a Western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. *Brain Res Bull* 2001;55:569–78.
55. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, et al. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:446–53.
56. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:65–73.
57. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med* 2012;18:1413–7.
58. Licznarski P, Duman RS. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience* 2013;251:33–50.
59. Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162: 1200–2.
60. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1323–31.

61. Hains AB, Vu MA, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AF. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:17957–62.
62. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 2004;306:882–4.
63. Amen DG, Harris WS, Kidd PM, Meysami S, Raji CA. Quantitative erythrocyte omega-3 EPA plus DHA levels are related to higher regional cerebral blood flow on brain SPECT. *J Alzheimers Dis* 2017;58:1189–99.
64. Berti V, Murray J, Davies M, et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging* 2015;19:413–23.
65. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data. *J Clin Med*. 2016;5(8):67.
66. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
67. Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. *Glob J Health Sci*. 2014;6(7 Spec No):103-108.
68. Skosnik PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia?. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69(6):367-384.
69. Horrobin D. F, Manku M. S, Hillman H, Iain A, Glen M. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biological psychiatry*. 1991;30(8):795–805.
70. Peet M, Laugharne J. D, Horrobin D. F, Reynolds G. P. Arachidonic acid: a common link in the biology of schizophrenia? *Archives of general psychiatry*. 1994;51(8):665–666.
71. Evans DR, Parikh VV, Khan MM, Coussons C, Buckley PF, Mahadik SP. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003;69(6):393-399.

72. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83(3):131-136.
73. Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, et al. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(1):25-30.
74. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, et al. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*. 2000;41(1):32-40.
75. Polokowski AR, Shakil H, Carmichael CL, Reigada LC. Omega-3 fatty acids and anxiety: A systematic review of the possible mechanisms at play. *Nutr Neurosci*. 2020;23(7):494-504.
76. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2006;185(2):320–6.
77. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(2):1–28.
78. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10(3):381–91.
79. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
80. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;27(10):589–94
81. Pudell C, Vicente BA, Delattre AM, Carabelli B, Mori MA, Suchecki D, et al. Fish oil improves anxiety-like, depressivelike and cognitive behaviors in olfactory bulbectomised rats. *Eur J Neurosci* 2014;39(2):266–74.
82. Levant B, Ozias MK, Davis PF, Winter M, Russell KL, Carlson SE, et al. Decreased brain docosahexaenoic acid content produces neurobiological effects associated with depression: interactions with reproductive status in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(9):1279–92.

83. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, DeMar Jr JC, Arnold JT, Rapoport SI, Bazinet RP. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007;12(1):36–46.
84. Vines A, Delattre AM, Lima MMS, Rodrigues LS, Suchecki D, MacHado RB, et al. The role of 5-HT 1A receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism. *Neuropharmacology* 2012;62(1):184–91.
85. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv.* 2001;52(4):529-531.
86. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamäki H. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(5):512-513.
87. Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry.* 2010;68(2):140-147.
88. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids.* 1996;31 Suppl:S157-S161.
89. Schwarz E, Prabakaran S, Whitfield P, et al. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides. *J Proteome Res.* 2008;7(10):4266-4277.
90. Dzubur Kulenovic A, Kucukalic A, Malec D. Changes in plasma lipid concentrations and risk of coronary artery disease in army veterans suffering from chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2008;49(4):506-514.
91. Karlovic D, Martinac M, Buljan D, Zoricic Z. Relationship between serum lipid concentrations and posttraumatic stress disorder symptoms in soldiers with combat experiences. *Acta Medica Okayama.* 2004;58(1):23-27.
92. Solter V, Thaller V, Karlovic D, Crnkovic D. Elevated serum lipids in veterans with combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2002;43(6):685-689.
93. Kagan BL, Leskin G, Haas B, Wilkins J, Foy D. Elevated lipid levels in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45:374-377.

94. Kalinić D, Borovac Štefanović L, Jerončić A, Mimica N, Dodig G, Delaš I. Eicosapentaenoic acid in serum lipids could be inversely correlated with severity of clinical symptomatology in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder. *Croat Med J*. 2014;55(1):27-37.
95. Wilensky AE, Schafe GE, Kristensen MP, LeDoux JE. Rethinking the fear circuit: the central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of Pavlovian fear conditioning. *J Neurosci*. 2006;26(48):12387-12396.
96. Matsuoka Y. Clearance of fear memory from the hippocampus through neurogenesis by omega-3 fatty acids: a novel preventive strategy for posttraumatic stress disorder?. *Biopsychosoc Med*. 2011;5:3.
97. Funahashi S. Working Memory in the Prefrontal Cortex. *Brain Sci*. 2017;7(5):49.
98. Hains AB, Vu MA, Maciejewski PK, van Dyck CH, Gottron M, Arnsten AF. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17957-17962.
99. Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase C overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science*. 2004;306(5697):882-884.
100. Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2016;209(3):192-201.
101. Martins JG, Bentsen H, Puri BK. Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1144-1167.
102. 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):1577-1584.
103. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(1):116-122.
104. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, et al. Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among

- outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2018;107:48-56.
105. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E, 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.
 106. Moodfood 2017 Cabout M, Brouwer I, Visser M. The MoodFOOD project: Prevention of depression through nutritional strategies. *Nutrition Bulletin.* 2017;42:94-103.
 107. Thesing CS, Milaneschi Y, Bot M, et al. Supplementation-induced increase in circulating omega-3 serum levels is not associated with a reduction in depressive symptoms: Results from the MoodFOOD depression prevention trial. *Depress Anxiety.* 2020;37(11):1079-1088.
 108. Liao Y, Xie B, Zhang H, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):190.
 109. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:587-591
 110. Karlović D, Martinac M, Buljan D, Zorčić Z. Relationship between serum lipid concentrations and posttraumatic stress disorder symptoms in soldiers with combat experiences. *Acta Med Okayama.* 2004 Feb;58(1):23-7.
 111. Tae H, Huh HJ, Hwang J, Chae JH. Relationship between serum lipid concentrations and posttraumatic stress symptoms in the bereaved after the Sewol ferry disaster: A prospective cohort study. *Psychiatry Res.* 2018;266:132-137.
 112. Matsumura K, Noguchi H, Nishi D, Hamazaki K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on psychophysiological symptoms of post-traumatic stress disorder in accident survivors: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord.* 2017;224:27-31.
 113. Young C, Martin A. Omega-3 fatty acids in mood disorders: an overview. *Braz J Psychiatry.* 2003;25(3):184-187.
 114. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients.* 2020;12(8):2428.

Životopis

Rođena sam u Zagrebu 06.11.1996. godine. Završila sam Osnovnu školu Matka Laginje i X. gimnaziju „Ivan Supek“.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisala 2015. godine. Za vrijeme studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, Katedri za histologiju i embriologiju te Katedri za internu medicinu u sklopu predmeta Klinička propedeutika. Za postignut uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. dobila sam Dekanovu nagradu.

Tijekom studija sam bila član Ženske nogometne sekcije. Također sam se uključila u znanstveni rad na Odjelu za molekularnu dijagnostiku i genetiku u Kliničkoj bolnici Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Rajka Kušeca.

Kao studentica sam 2016. godine radila u TUO Antin Gaj. Od prosinca 2016. godine do srpnja 2018. godine radila sam u odvjetničkom uredu Milana Ličine, a od srpnja 2018. godine, i danas, radim u odvjetničkom uredu Jasminke Trubelja.

Služim se engleskim, njemačkim i švedskim jezikom.

U slobodno vrijeme volim putovati, družiti se i čitati knjige. Također se bavim ručnim radom od čega najviše volim heklanje.