

Praca poglądowa**Review**AGNIESZKA PIRÓG-BALCERZAK¹, JUSTYNA HOLKA-POKORSKA², FILIP RYBAKOWSKI¹**Skuteczność suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w zaburzeniach i chorobach psychicznych – praca poglądowa***The effectiveness of supplementation of polyunsaturated fatty acids in mental disorders and mental diseases: review*¹ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Instytut Psychiatrii i Neurologii² III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii**STRESZCZENIE**

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) w ostatnich dekadach stały się tematem wielu badań dotyczących wspomagania leczenia chorób i zaburzeń psychicznych. Wyniki badań sugerują, że niektóre choroby psychiczne mogą być związane ze zmniejszeniem zawartości WNKT w błonach komórkowych i/lub zmniejszonym poborem tych substancji z diety. Kwasy omega-3 najprawdopodobniej wpływają na przekaźnictwo dopaminergiczne i serotonergiczne, dzięki czemu ich zastosowanie w zespole nadruchliwości i deficytu uwagi czy depresji może być skuteczne. Przeprowadzono badania z udziałem WNKT w wielu schorzeniach – poczynając od zaburzeń neurorozwojowych okresu dzieciństwa, przez depresję, chorobę dwubiegunową, schizofrenię, otępienie i chorobę Alzheimera. Celem przeglądu literatury była ocena skuteczności kwasów omega-3 w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych. Podsumowano tylko badania randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby opublikowane przed sierpniem 2012 roku. Wyniki podsumowanych badań nie są spójne, a metodologiczne różnice pomiędzy badaniami, takie jak charakterystyka grup badanych osób, kryteria włączenia, dawka i czas suplementacji, typ podawanego WNKT, powodują, że rola WNKT w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych nadal pozostaje niejasna. Nie ustalono także dotychczas, które z WNKT należy stosować i w jakich proporcjach. Przeanalizowane badania sugerują, że najskuteczniejsza jest monoterapia kwasem eikozapentaenowym (EPA) lub w połączeniu z małą dawką kwasu dokozaheksaenowego.

SUMMARY

PUFA have become the subject of growing number of studies concerning supplementation in the treatment of mental disorders and diseases in recent years.

It is suggested that some mental illnesses are associated with cellular abundance of omega-3 PUFA or/and reduced dietary intake. PUFA probably affect dopaminergic and serotonergic neurotransmission so their use in attention deficit, hyperactivity disorder and depression might be effective. Researchers have explored the effect of n-3 PUFA in a range of different mental health problems from developmental disorders in childhood to depression, bipolar disorder, schizophrenia, cognitive decline and Alzheimer's disease. The aim of this review was to assess the role of n-3 PUFA and to determine whether n-3 PUFA are likely to be efficacious in these disorders. Only randomized, placebo-controlled trials published before August 2012 were analysed. Finding of clinical trials are inconsistent and methodological differences between studies, like sample size, selection criteria, dosage of supplement and length of supplementation, the type of fatty acids causes that the role of PUFA in psychiatry is still open. It is not determined what fatty acids and in what proportions should be applied. Analysed trials suggest that monotherapy with eicosapentaenoic acid (EPA) or in combination with small doses of docosahexaenoic acid (DHA) are most effective.

Słowa kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe, ADHD, autyzm, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia
Key words: omega-3 polyunsaturated fatty acids, ADHD, autism, depression, bipolar disorder, schizophrenia

WSTĘP

Ponad 50% suchej masy mózgu dorosłego człowieka stanowią lipidy, a około 35% tych lipidów to wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) omega-6 i omega-3. Kwasy te odgrywają główną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego, biorą udział w wielu procesach neuronalnych. Mają wpływ na płynność błony komórkowej, regulują ekspresję genów, uczestniczą w budowie błon mitochondrialnych i mikrosomów, biorą udział w syntezie prostaglandyn, prostacyklin, tromboksanów, leukotrienów i lipoksyn, ponadto obniżają poziom trójglicerydów w surowicy krwi.

Organizm człowieka ze względu na brak odpowiednich układów enzymatycznych nie jest w stanie syntetyzować wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, ich prekursorzy muszą więc być dostarczane z pożywieniem jako egzogenne kwasy tłuszczowe. Kwasami tymi są krótkołańcuchowy kwas linolowy (który tworzy rodzinę n-6 nienasyconych kwasów tłuszczowych) i alfa linolenowy (który tworzy rodzinę n-3) występujące w olejach jadalnych – kukurydzianym, lnianym, słonecznikowym, sojowym. Substancje te następnie ulegają w ustroju przebudowie w procesach wydłużania łańcucha węglowego i wprowadzania kolejnych wiązań podwójnych. Procesy te odbywają się przy udziale enzymów z grupy desaturaz i elongaz; powstają w ten sposób długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Należą do nich: kwas eikozapentaenowy (EPA, C20:5 omega-3) i dokozaheksaenowy (DHA, C22:6 omega-3) i arachidonowy (AA, C20:4 omega-6), dihomo-g-linolenowy (DGLA, C20:3 omega-6). Ponieważ jednak konwersja tych kwasów w organizmie jest na bardzo niskim poziomie, głównym ich źródłem jest pożywienie. WNKT uzyskiwane są wyłącznie z olei ryb morskich oraz tłuszczów jadalnych produktów morza (Newton 1996; Simopoulos 1999), których w diecie krajów zachodnich jest zbyt mało.

W ostatnich dekadach przeprowadzono wiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo suplementacji kwasami omega-3 w zaburzeniach neuropsychiatrycznych oraz chorobach somatycznych. Wydaje się to uzasadnione, gdyż w wielu schorzeniach obserwuje się obniżony poziom WNKT w błonach erytrocytów czy w osoczu.

METODA

Praca pogładowa omawiająca rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w leczeniu zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży została opublikowana w „Wiadomościach Psychiatrycznych” już w roku 2008 (Tyszkiewicz i Rybakowski 2008). Celem obecnego artykułu jest aktualizacja wiedzy na temat badań z tego zakresu opublikowanych i zamieszczonych w PubMed w okresie od czerwca 2008 do sierpnia 2012, a także ocena badań dotyczących skuteczności WNKT w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych u osób dorosłych, jakie ukazały się do sierpnia 2012 roku. Słowa kluczowe, które zostały użyte podczas wyszukiwania, to: ADHD, *adolescents, adults, anorexia, anxiety disorders, autism, bulimia, children, dyslexia, dyspraxia, mental retardation, mood disorders, personality disorders, psychosis, schizophrenia, Tourette syndrom* oraz: AA, ALA, DHA, EPA, GLA, LA, omega-3, omega-6, PUFA.

Analizowane były jedynie badania randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (30 badań) u osób z rozpoznaniem postawionym na podstawie kryteriów zawartych w DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed, 1994).

ADHD

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi charakteryzuje się trwałym wzorcem zachowania układających się w triadę objawów: nadmierna rozpraszalność uwagi, impulsywność oraz nadmierna ruchliwość. Jest to najczęstsze zaburzenie występujące u dzieci w wieku szkolnym.

Ponad 70% dzieci odpowiada pozytywnie na leczenie lekami psychostymulującymi (metylfenidat, pochodne dekstroamfetaminy) (Spencer i wsp. 1996). Inne leki, takie jak atomoksetyna, agonści receptorów α_2 -adrenergicznych i dezypramina, również wykazują skuteczność w leczeniu ADHD (Schachter i wsp. 2001; Cheng i wsp. 2007). Jednakże możliwość występowania objawów niepożądanych, a także niepewność co do długoterminowej skuteczności powyżej opisanego leczenia powodują, że część osób nie decyduje się na standardową farmakoterapię i wybiera leczenie alternatywne, polegające na podawaniu naturalnych suplementów diety (Chan i wsp. 2000), m.in. kwasów

omega-3. Podstawą takiego postępowania może być fakt, iż stężenie kwasów omega-3 w osoczu i błonach erytrocytów u pacjentów z ADHD jest mniejsze niż u osób zdrowych (Stevens i wsp. 1995; Chen i wsp. 2004; Laasonen 2009; Young i wsp. 2004; Colquhoun i Bunday 1981; Mitchell i wsp. 1987).

Przeprowadzono dotychczas kilka badań randomizowanych, w których oceniano skuteczność kwasów omega-3, omega-6 lub terapię łączoną WNKT u osób z rozpoznaniem ADHD lub u pacjentów częściowo spełniających kryteria ADHD (np. trudności w nauce, dysleksja).

Pierwsze badania wśród tej grupy pacjentów dotyczyły skuteczności suplementacji kwasami omega-6 (Arnold i wsp. 1989; Aman i wsp. 1987). Badani otrzymywali preparat zawierający olej z wiesiołka. Nie wykazano poprawy po zastosowaniu preparatu czynnego.

W literaturze istnieje także kilka badań randomizowanych z tego zakresu, jednak ich rezultaty nie są spójne. Prawdopodobnie wynika to ze stosowania różnych dawek WNKT w poszczególnych badaniach, czasu suplementacji, a także różnych kryteriów włączenia do badania czy kryteriów oceny.

Pierwsze z nich to badanie, w którym oceniano 54 osoby w wieku 6–12 lat (78% to byli chłopcy). Badanie trwało 16 tygodni, badani otrzymywali 345 mg DHA lub placebo. Oceny występowania i nasilenia objawów psychopatologicznych dokonywano za pomocą skal CPRS (Conners' Parent Rating Scales), CBCL (Child Behavior Checklist), TOVA (Test of Variables of Attention), CCT (Children's Color Trails Test). Badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą placebo i grupą otrzymującą substancję czynną we wszystkich ocenianych skalach (Voight i wsp. 2001).

W kolejnym badaniu podawano uczestnikom DHA i EPA lub placebo. Badanie trwało 8 tygodni, zbadano 40 osób w wieku 6–12 lat. Oceniano DTPV (Development Test of Visual Perception), STM (short-term memory), CPT (Conners' Continuous Performance Test). Tu również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach testów oceniających nasilenie objawów ADHD pomiędzy dwiema grupami, choć badacze zwracają uwagę, że prawdopodobną przyczyną mógł być zbyt krótki okres badania (Hirayama i wsp. 2004).

Kolejnych 5 badań wykazało poprawę w zakresie objawów w trakcie suplementacji kwasami omega-6 i omega-3.

Richardson i wsp. (2002) podawali przez 12 tygodni grupie 41 dzieci w wieku 8–12 lat WNKT w następujących ilościach: 186 mg EPA, 480 DHA, 864 mg LA, 42 mg. Kwasy te były ordynowane w po-

łączeniu z alfa-tokoferolem (witamina E). U dzieci rozpoznano trudności w nauce (dysleksja) i objawy podobne do ADHD (lecz bez formalnej diagnozy ADHD). Iloraz inteligencji badanych był w normie, ale ich umiejętności pisania były gorsze niż rówieśników, a porównywalne z dziećmi młodszymi o 3 lata. U osób otrzymujących WNKT uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie uwagi, impulsywności, nadaktywności, objawów psychosomatycznych. Wartość tego badania ogranicza jednak fakt, że nie oceniono stężenia kwasów tłuszczowych we krwi i że grupa osób badanych była niewielka.

Kolejne badanie, Stevensa i wsp. (2003), w którym pacjenci otrzymywali suplementację WNKT omega-3 i omega-6 (choć w innych proporcjach niż w poprzednim badaniu – zastosowano mniejsze dawki EPA i GLA zamiast ALA), przeprowadzone zostało na grupie 50 dzieci w wieku 6–13 lat. Wybrane zostały te dzieci, u których można było się spodziewać niskiego stężenia WNKT we krwi z powodu obserwowanych problemów skórnych i zwiększonego pragnienia. U osób, które otrzymywały substancję czynną, wzrosły stężenia DHA, EPA i witaminy E, a także zmalał wskaźnik kwasów omega-6 w stosunku do kwasów omega-3.

Różnicę znamioną statystycznie pomiędzy placebo i substancją czynną zaobserwowano jedynie w dwóch badanych parametrach – ocenie uwagi przez nauczycieli (DBD-attention) i ocenie rodziców w CONDUCT (DBD-CONDUCT). Inne badane parametry nie różniły się pomiędzy grupą otrzymującą placebo a grupą otrzymującą substancję czynną.

Słabą stroną tego badania była mała grupa pacjentów (N = 33) i fakt, że w grupie osób otrzymujących placebo także zaobserwowano wzrost stężenia kwasów omega-3, co może pozostawiać pewne wątpliwości co do metodologii badania.

Następnie Richardson i wsp. (2005) przeprowadzili duże badanie na 117 osobach z objawami dyspraksji. Dzieci te były w wieku 5–12 lat (77% to chłopcy) i miały opóźnienia w czytaniu i pisaniu około roku w stosunku do rówieśników. W przeszłości nie otrzymywały żadnego leczenia farmakologicznego.

Badanie trwało 12 tygodni, a jego uczestnicy byli oceniani za pomocą skal: MABS (Movement Assessment Battery for Children), WORD (Wechsler Objective Reading Dimensions), CTRS (Conners' Teacher Rating Scales). Grupa otrzymująca leczenie aktywne przyjmowała WNKT w postaci preparatu Eye-Q ze specyficzną proporcją poszczególnych kwasów tłuszczowych (EPA – 552 mg, DHA –168 mg). W grupie otrzymującej substancję czynną opisano poprawę w zakresie umiejętności pisania i czytania,

a także poprawę w zakresie niektórych podskal skali CTRS – zachowania, uwagi, nadaktywności, lęku, perfekcjonizmu, zachowań społecznych.

Z kolei australijscy badacze (Sinn i Bryan 2007; Sinn i wsp. 2008) zbadali 132 dzieci z rozpoznaniem ADHD w wieku 7–12 lat (74% to chłopcy). Dzieci te dotychczas nie otrzymywały leczenia farmakologicznego. Badanie trwało 15 tygodni, a osoby z grupy aktywnej otrzymywały, tak jak w poprzednim badaniu, preparat Eye-Q. Badani oceniani byli za pomocą skal CPRS (Conners' Parent Rating Scales), CTRS (Conners' Teacher Rating Scales), Test Stroopa. W badaniu tym również wykazano przewagę WNKT nad placebo, ale jedynie w kilku podskalach. W skali CPRS poprawa nastąpiła w podskalach – funkcje poznawcze, uwaga, kontrola uwagi, słownictwo, nadaktywność, zmniejszenie impulsywności. W zakresie parametrów występujących w skali wypełnianej przez nauczycieli (CTRS), jak również w testach poznawczych nie odnotowano żadnej poprawy.

Johnson i wsp. (2009) również podawali preparat Eye-Q dzieciom ze zdiagnozowanym ADHD. W I fazie badania 75 dzieci i adolescentów (85% chłopcy) w wieku 8–18 lat przez 3 miesiące otrzymywały preparat Eye-Q lub placebo. W drugiej fazie trwającej przez kolejne 3 miesiące wszyscy otrzymywali preparat Eye-Q. Oceniano zmiany w skali ADHD-RS-IV (Investigator-rated ADHD Rating Scale-IV) i CGI (Clinical Global Impression). Po zakończeniu I fazy obserwowano ponad 50-procentową redukcję objawów ADHD u 12% osób otrzymujących substancję czynną; wśród osób otrzymujących placebo nie obserwowano takiej poprawy. Z kolei redukcję objawów o 25% zaobserwowano u 26% osób przyjmujących substancję czynną i u 7% osób przyjmujących placebo. Po zakończeniu II fazy, czyli po 6 miesiącach, 47% badanych wykazywało 25-procentową poprawę, a wśród nich 7 badanych (12%) miało ponad 50-procentową redukcję objawów. W badaniu nie wykazano znaczącej statystycznie poprawy w całej grupie. Jedynie osoby, u których rozpoznano podtyp ADHD z dominującym brakiem koncentracji uwagi i współwystępujące zaburzenia neurorozwojowe (trudności z pisaniem i czytaniem, objawy autystyczne), zareagowały na substancję czynną.

Podsumowując badania oceniające skuteczność suplementacji WNKT w ADHD, wydaje się, że lepsze rezultaty osiągnęto w badaniach, w których stosowano kombinację kwasów omega-3 i omega-6, a nie tylko DHA lub GLA (który jest prekursorem DGLA). Jednakże różnice metodologiczne pomiędzy poszczególnymi badaniami, a także zbyt małe grupy bada-

nych nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu

Istnieją dowody sugerujące, że niedobór lub zaburzenia równowagi WNKT mogą brać udział w etiopatogenezie dziecięcych chorób neurorozwojowych. Wykazano redukcję kwasów omega-3 w erytrocytach i zwiększony poziom kwasów nasyconych u osób z autyzmem (Bell i wsp. 2000; Bell i wsp. 2004; Richardson i Ross, 2000). Pomimo to większość badań zgłębiających problem suplementacji kwasami omega-3 przeprowadzonych w tym zaburzeniu to badania otwarte, niekontrolowane, bez użycia placebo. Skuteczność kwasów omega-3 potwierdza opis przypadku chłopca otrzymującego 3 g EPA/dobę przez 4 tygodnie, u którego zaobserwowano poprawę w zakresie objawów autyzmu (Johnson i wsp. 2003). Poprawa ta utrzymywała się co najmniej 8 miesięcy (czas trwania *follow-up*). W kolejnym badaniu trwającym 3 miesiące, w którym podawano 274 mg kwasów omega-3 na dobę, obserwowano poprawę we wszystkich badanych parametrach mierzących uczenie się i rozwój umiejętności językowych u 22 dzieci z autyzmem (Patric i wsp. 2005). Niestety te zachęcające dane nie zostały potwierdzone w jedynym dotychczas przeprowadzonym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu u osób z autyzmem. Było to 6-tygodniowe badanie pilotażowe, w którym 13 dzieci z autyzmem oceniano za pomocą 5-elementowej skali ABC (Aberrant Behavior Checklist) i wykazano jedynie przewagę substancji czynnej nad placebo w zmniejszeniu nasilenia stereotypii i nadaktywności. W kolejnych trzech podskalach ABC nie wykazano poprawy, a skuteczność placebo była identyczna jak skuteczność WNKT (Amminger i wsp. 2007).

Dotychczasowe badania nie pozwalają zatem jednoznacznie ocenić skuteczności WNKT w terapii autyzmu, ale z uwagi na zróżnicowane efekty działania stosowanych substancji z grupy WNKT oraz teoretyczne i eksperymentalne podstawy uzasadniające ten rodzaj suplementacji celowe wydaje się kontynuowanie badań w tym kierunku.

Zespół Tourette'a (TD)

Przeprowadzono dotychczas tylko jedno randomizowane badanie oceniające wpływ kwasów omega-3 na poprawę objawów zespołu Tourette'a (Gabbay i wsp. 2012). 33 dzieci i adolescentów w wieku 6–18 lat z rozpoznaniem TD przez 20 tygodni otrzymywały kwasy omega-3 (kombinacja EPA i DHA) lub placebo (oliwa z oliwek). Ocenę przeprowadzono za po-

mocą poszczególnych podskal skali Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), czyli podskal YGTSS-Tics, YGTSS-Global i YGTSS-Impairment. Kwasy omega-3 nie zmniejszyły nasilenia tików, nie zaobserwowano także poprawy w zakresie nasilenia objawów obsesyjno-kompulsywnych, lękowych i depresyjnych. Jednakże suplementacja WNKT spowodowała zredukowanie upośledzeń związanych z występowaniem tików u niektórych dzieci i adolescentów z TD. Ograniczeniem tego badania była niewielka liczba badanych, jak również ewentualny pozytywny wpływ placebo czyli, oliwy z oliwek.

Schizofrenia

W wielu badaniach udowodniono, że u osób ze schizofrenią wykazano niskie stężenia kwasów omega-3, zarówno w diecie, jak i w erytrocytach oraz w błonach komórkowych badanych chorych w porównaniu z grupą kontrolną (Assies i wsp. 2001; Kale i wsp. 2010). Sugeruje to, że suplementacja WNKT w grupie chorych na schizofrenię może być skuteczna. Badań randomizowanych dotyczących zastosowania kwasów omega-3 i omega-6 u dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii dotychczas nie przeprowadzono. Były one wykonywane tylko wśród osób dorosłych. Wśród badań dotyczących dorosłych ze schizofrenią trzy kontrolowane placebo badania wykazały pozytywne działanie kwasów omega-3, ale w niewielkim zakresie (Emsley i wsp. 2002; Peet i wsp. 2001; Peet i wsp. 2002). Jedno badanie przeprowadzone przez Fentona i wsp. (2001) nie potwierdziło przewagi kwasów omega-3 nad placebo w potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej.

W badaniu Emsley i wsp. (2002) brało udział 40 pacjentów za w wieku 18–55 lat. Byli to pacjenci chorujący na schizofrenię, oporni na leczenie, z utrzymującymi się przewlekłe objawami psychopatologicznymi. Pacjenci otrzymywali etyl-EPA w ilości 3 g/dzień przez 12 tygodni, ponadto byli stale leczeni neuroleptykami. Skuteczność poprawy oceniano w skali PANSS i ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale). W badaniu wykazano przewagę substancji czynnej, gdyż uzyskano poprawę w zakresie redukcji objawów w skali PANSS i w podskali „dyskinezy” skali ESRS u osób otrzymujących etyl-EPA. Inne podskale ESRS nie różniły się w obu grupach pacjentów.

Peet i wsp. (2001) przeprowadzili badania na 45 osobach ze schizofrenią, u których przewlekłe występowały objawy choroby. Badani podzieleni byli na 3 grupy i oprócz dotychczasowych leków przeciwpsychotycznych otrzymywali dodatkowo przez 3 miesiące 2 g EPA lub 2 g DHA lub placebo. Poprawę oce-

niano za pomocą skali PANSS. Wykazano przewagę suplementacji EPA nad placebo i DHA – u pacjentów otrzymujących EPA obserwowano zmniejszenie objawów pozytywnych w skali PANSS. Nie zaobserwowano różnicy w objawach negatywnych PANSS pomiędzy substancjami czynnymi i placebo.

Późniejsze badania tego samego autora (2002) objęły większą grupę pacjentów. Przebadano wówczas 115 osób w wieku 20–62 lat, chorujących na schizofrenię oporną na leczenie. Pacjenci ci przez 12 tygodni otrzymywali 1 mg, 2 mg, 4 mg etyl-EPA lub placebo. Dodatkowo otrzymywali również leki przeciwpsychotyczne. Ocena prowadzona była za pomocą skal: PANNS, LUNTERS (Liverpool University Neuroleptic Side-Effects Rating Scale), MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), SARS (Simpson-Angus Rating Scale). Wykazano jedynie przewagę dawki 2 g nad placebo i to tylko u pacjentów otrzymujących równocześnie klozapinę. Ponadto obserwowano u tych pacjentów wzrost stężenia kwasu arachidonowego.

Badanie Fenton i wsp. (2001) nie wykazało żadnych różnic pomiędzy placebo a substancją czynną. Przez 16 tygodni u 87 osób z diagnozą schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych podawano 3 g etyl-EPA łącznie z witaminą E. Oceniano PANSS, CGI, MADRS, RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), AIMS, SARS – bez różnicy między grupami.

Z metaanalizy badań dotyczących potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej przy pomocy kwasów omega-3 i omega-6 u dorosłych chorych na schizofrenię wykonanej przez Freeman i wsp. (2007) wynika, iż kwasy omega-3 nie mają wpływu na poprawę przebiegu i objawów schizofrenii.

Przeprowadzono jednak kilka badań oceniających działanie WNKT u osób, u których istnieje bardzo wysokie ryzyko rozwoju psychozy. Niewiele z nich jednak to badania randomizowane. Amminger i wsp. (2010) oceniali, czy kwasy omega-3 mogą opóźnić wystąpienie pierwszego epizodu psychozy u młodzieży i młodych dorosłych. Badano osoby w wieku 13–25 lat, u których występowały objawy podprogowe psychozy. Ponieważ stosowanie w tych przypadkach leków przeciwpsychotycznych jest kontrowersyjne, kwasy omega-3 mogą być interesującą alternatywą. W badaniu wzięło udział 81 osób z ultra wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychotycznych. Aktywna część badania trwała 12 tygodni, w tym czasie badani otrzymywali WNKT w ilości 1,2 g/dobę lub placebo. Następnie wszyscy uczestnicy badania byli monitorowani przez kolejne 40 tygodni. W sumie

całe badanie trwało 12 miesięcy. Oceniano skuteczność zastosowanej terapii w zapobieganiu rozwojowi zaburzenia psychicznego, a także poziom funkcjonowania i zmiany w nasileniu objawów pozytywnych i negatywnych u badanych. Oceniano również stosunek kwasów omega-6 do kwasów omega-3, zarówno przed, jak i po zastosowaniu terapii. Wykazano, że w stosunku do grupy otrzymującej placebo w grupie otrzymującej substancję czynną istotnie rzadziej objawy podprogowe psychozy rozwijały się w pierwszy epizod psychiczny (2 osoby z 41 versus 11 osób spośród 40). W badaniu wykazano ponadto, że zastosowanie kwasów omega-3 spowodowało znaczącą redukcję objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych objawów psychopatologicznych w ocenie skalą PANSS, a także poprawę ogólnego poziomu funkcjonowania tych osób w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Depresja

Szereg badań potwierdziło, że u osób z depresją obserwuje się niższe stężenie kwasów omega-3 lub wyższy współczynnik AA/EPA niż u osób zdrowych (Adams i wsp. 1996; Edwards i wsp. 1998; Maes i wsp. 1999).

Prawidłowość tę wykazano również w badaniach pośmiertnych u 15 osób z depresją w porównaniu z 27 osobami, u których nie stwierdzono depresji – w korze czołowej u osób z depresją obserwowano niższe stężenie DHA (McNamara i wsp. 2007).

Większość badań dotyczących suplementacji kwasami omega-3 i omega-6 przeprowadzono z udziałem osób dorosłych. Dotychczas przeprowadzono tylko jedno randomizowane badanie, w którym oceniano wpływ kwasów omega-3 u dzieci z dużą depresją. W badaniu tym (Nemets i wsp. 2006) 20 dzieci w wieku 6–12 lat przez 16 tygodni otrzymywało 400 mg EPA i 200 mg DHA w porównaniu z placebo. Oceniano nasilenie depresji oraz ogólne wrażenie kliniczne z zastosowaniem narzędzi: CDRS (Childhood Depression Rating Scale), CDI (Childhood Depression Inventory), CGI (Clinical Global Impression). Obserwowano istotną statystycznie poprawę w wynikach we wszystkich trzech skalach w porównaniu z grupą kontrolną. Wadą badania był fakt, że u części spośród badanych dzieci (N = 5) współwystępowały inne zaburzenia psychiczne – OCD, ADHD, lęk separacyjny, tiki czy lęk napadowy, i z tego powodu otrzymywały one leki psychotropowe.

Pozostałe badania wykonane na osobach dorosłych wykazały zróżnicowane rezultaty. Peet i Horobin zbadali 70 osób z HDRS > 15, otrzymujących leczenie przeciwdepresyjne. Przez 12 tygodni otrzymywali oni

różne ilości EPA – 1 g, 2 g lub 4 gramy. Oceniano poprawę z zakresie skal HDRS, MADRS, BDI i wykazano przewagę substancji czynnej we wszystkich trzech ocenianych skalach tylko w grupie, która otrzymywała najmniejszą dawkę EPA, czyli 1 gram. Dwie pozostałe grupy, otrzymujące 2 lub 4 gramy EPA na dobę, nie wykazywały żadnej poprawy w zakresie ocenianych parametrów (Peet i Horobin 2002).

W większości badań w trakcie suplementacji nie oceniano stężenia poszczególnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. Jako jedni z niewielu zrobili to Su i wsp. (2003), którzy ocenili stężenie DHA we krwi osób badanych. Zespół zbadał 22 pacjentów z nasileniem depresji przekraczającym 18 punktów w pomiarze skalą HDRS. Badani przez 8 tygodni otrzymywali suplementację dużymi dawkami kwasów omega-3 (4,4 g EPA + 2,2 g DHA). Wykazano poprawę w skali HDRS w 2, 3 i 4 tygodniu badania. Ponadto po zakończeniu badania poziom DHA w organizmie osób otrzymujących substancję czynną wzrósł z 2,4% do 5,8%.

Kolejne badanie zespół ten (Su i wsp. 2008) przeprowadził na 24 kobietach ciężarnych, którym przez 8 tygodni podawano 2,2 g EPA z połączeniem z 1,2 g DHA. W badaniu wykazano poprawę w grupie otrzymującej substancję czynną we wszystkich ocenianych skalach, czyli HDRS, EPDS, GDI. Waga tego badania jest tym większa, iż wiadomo, że w trakcie wzrostu płodu WNKT są do niego transportowane w dużych ilościach, co znacznie zmniejsza zasoby kwasów w organizmie matki i może mieć wpływ na nasilenie depresji.

Wydaje się, że skuteczność potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych WNKT w ciężkim epizodzie depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub choroby afektywnej dwubiegunowej jest porównywalna z uznanymi metodami augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą litu czy lamotriginy. Polscy badacze wykazali (Krawczyk i Rybakowski 2012), że dodanie przez okres 4 tygodni wysokich dawek WNKT do leczenia przeciwdepresyjnego wenlafaksyną (do 300 mg/dobę) lub paroksetyną (do 60 mg/dobę) spowodowało istotną poprawę kliniczną u większości pacjentów z depresją lekooporną mierzoną za pomocą skali HDRS. W badaniu wzięło udział 40 osób, u których po 4 tygodniach leczenia wyżej wymienionymi lekami przeciwdepresyjnymi nie odnotowano poprawy stanu psychicznego. 21 osób z tej grupy otrzymywało preparat Eye-Q w dawce dobowej 2,2 g EPA, 700 mg DHA, 240 mg GLA, 40 mg witaminy E, pozostali pacjenci z grup porównawczych otrzymywali lit lub lamotriginę.

Większość badań z zakresu potencjalizacji terapii przeciwdepresyjnej przy użyciu WNKT nie wykazała jednak istotnej statystycznie przewagi WNKT nad placebo.

Marangel i wsp. (2003) zbadali 35 osób z depresją, podając im przez 6 tygodni 2 g DHA lub placebo. Skuteczność suplementacji oceniano za pomocą skal: MADRS, HDRS, GAFS – nie wykazując jednak przewagi substancji czynnej nad placebo w żadnym z badanych wymiarów objawowych.

Kolejnym badaniem, w którym nie wykazano korzyści ze stosowania WNKT, było trwające 12 tygodni badanie Silvers i wsp. (2005). Przez ten czas 77 badanych osobom podawano 8 gramów oleju z ryb lub oliwy z oliwek jako terapię dodatkową (wszyscy otrzymywali ponadto leki psychotropowe). W skalach BDI i HDRS nie odnotowano poprawy pod koniec badania, jedynie chwilową poprawę nastroju w pierwszych dwóch tygodniach u osób otrzymujących substancję czynną. Identyczne dawki stosowali Grenyer i wsp. (2007) w trwającym 16 tygodni badaniu na grupie 83 osób z dużą depresją. Po zakończeniu badania i ocenie skal HDRS, BDI, GAFS odnotowano poprawę w obu grupach pacjentów, czyli nie wykazano przewagi substancji czynnej. W badaniu Lucasa i wsp. (2009) brały udział kobiety w okresie pomenopauzalnym z objawami depresyjnymi. Trwało ono 8 tygodni, stosowano 1,5 g EPA łącznie z 0,5 g DHA, a poprawę wykazano tylko u kobiet, u których w dniu włączenia do badania nie postawiono diagnozy epizodu dużej depresji. U kobiet z dużą depresją przyjmujących substancję czynną nie wykazano poprawy w zakresie skal PGWB (Psychological General Well-Being Schedule), HSCL-D-20 (20-item Hopkins Symptom Checklist Depression Scale), HDRS.

Kolejne randomizowane badania przeprowadzono wśród osób, u których depresja występowała w przebiegu innych schorzeń – np. Freund-Levi przebadła 204 osoby z chorobą Alzheimera otrzymujące inhibitory cholinesterazy, i choć nie wykazano skuteczności WNKT dla poprawy funkcji poznawczych, to ujawniono poprawę nastroju u osób niebędących nosicielami allelu apoE-4, a także zmniejszenie pobudzenia psychoruchowego u nosicieli allelu apoE-4 (Freund-Levi i wsp. 2008).

Z kolei Carney i wsp. (2009) przeprowadzili badanie na 122 osobach z chorobą wieńcową, które otrzymywały 930 mg EPA i 750 mg DHA jako potencjalizację podstawowej terapii sertralina. Wynik badania nie wykazał przewagi kwasów omega-3 nad placebo.

Podsumowując, można stwierdzić, że poszczególne przytoczone tu badania różnią się znacznie długością obserwacji, doborem grup badawczych, współ-

występowaniem innych chorób, stosowaniem dodatkowych leków psychotropowych oraz dawką i proporcjami stosowanych WNKT. Trudno więc wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności WNKT w zaburzeniach depresyjnych. Skuteczność ta była najsilniej wyrażona w badaniach krótkoterminowych, w których brały udział osoby o znacznym nasileniu objawów depresyjnych na początku badania.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Badania pośmiertne wskazują na obniżony poziom DHA w korze czołowej pacjentów z dużą depresją i u pacjentów chorujących na CHAD w porównaniu z grupą kontrolną (McNamara i wsp. 2008). Dotychczas opublikowano 4 randomizowane, kontrolowane placebo badania przeprowadzone u osób chorujących na CHAD. Najwcześniejsze badania pochodzą z roku 1999, gdy opublikowano wyniki obserwacji 30 hospitalizowanych pacjentów w wieku 18–65 lat (Stoll i wsp. 1999). Pacjenci ci otrzymywali 6,2 g EPA i 3,4 g DHA lub placebo przez 4 miesiące. Pacjentów oceniano skalami HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), YMRS (Young Mania Rating Scale), CGI-S (Clinical Global Impression-Severity), GAS (Global Assessment Scale). Zanotowano znaczną poprawę w zakresie skal GAS, HDRS, CGI u 64% osób otrzymujących kwasy omega-3 w stosunku do grupy otrzymujących placebo (18,8%). Stosowanie kwasów omega-3 nie miało wpływu na nasilenie objawów manii w ocenie YMRS. Kolejne badanie kontrolowane placebo (Keck i wsp. 2006) wykonano na dużej grupie pacjentów (116 osób). Otrzymywali oni 6 g EPA lub placebo przez 4 miesiące. Porównano tu wpływ WNKT na IDS (Inventory for Depressive Symptomology), YMRS, CGI-BP (Clinical Global Impression- Bipolar), nie wykazując żadnych różnic pomiędzy substancją czynną i placebo.

W tym samym roku opublikowano wyniki badania, w którym obserwowano 75 osób leczonych ambulatoryjnie. Pacjenci otrzymywali suplementację WNKT przez 12 tygodni. Badanie było trzyramienne, a spośród dwóch grup substancji czynnej jedna otrzymywała 1 mg EPA, a druga 2 mg EPA w porównaniu do placebo. Wykazano przewagę substancji czynnej nad placebo w zakresie skal HDRS i CGI w obu grupach pacjentów otrzymujących substancję czynną. Z badanych skal jedynie w ocenie YMRS nie zaobserwowano poprawy (Frangou i wsp. 2007).

Jedyne badanie randomizowane przeprowadzone wśród osób poniżej 18 roku życia to badanie Gracious i wsp. (2010). Przebadali oni 51 dzieci w wieku 6–17 z CHAD typu I i II, stosując u nich ALA w dawce 550 mg/dobę przez okres średnio 11,8 tygodnia.

Objawy psychopatologiczne oceniano przy użyciu skal YMRS (Young Mania Rating Scale), Child Depression Rating Scale-Revised i CGI-BP. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy substancją czynną i placebo, ale stwierdzono negatywną korelację pomiędzy nasileniem objawów w ocenie klinicysty i końcowym stężeniem kwasów omega-3 w surowicy.

Otępienie i choroba Alzheimera

W badaniach pośmiertnych w hipokampie i płatach czołowych mózgow osób chorujących na chorobę Alzheimera stwierdzono większą zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych, a obniżoną zawartość WNKT (głównie DHA) niż u osób z grupy kontrolnej. Może to być efektem narastania stężenia cholesterolu w błonach komórkowych neuronów, upośledzonego metabolizmu fosfolipidów i obniżenia aktywności desaturaz (Yehuda i wsp. 2002). Stwierdzono również, że przede wszystkim stężenie DHA jest ponad dwukrotnie niższe u osób chorujących na AD niż u osób z grupy kontrolnej (Tully i wsp. 2003).

Przeprowadzono jedynie kilka badań randomizowanych wśród osób chorujących na AD.

Badanie Yehuda i wsp. (1996) przeprowadzono na 100 osobach. 60 osób otrzymywało substancję czynną w postaci 0,5 g ALA: LA w stosunku 1:4, a 40 osób otrzymywało placebo. Badanie trwało 4 tygodnie, oceniano badanych za pomocą 12-punktowego kwestionariusza wypełnianego przez opiekuna oceniającego jakość życia pacjenta, przeprowadzano także badanie kliniczne. Wykazano, że 49 z 60 osób otrzymujących substancję czynną uzyskało poprawę w wyżej wymienionej 12-stopniowej skali.

Następnie długoterminowym (12-miesięcznym) badaniem (Terano i wsp. 1999) objęto małą, dwudziestoosobową, grupę osób z otępieniem naczyniowym. Porównywano grupę otrzymującą substancję czynną, tj. 4,32 g/dobę DHA i grupę placebo. Ocenę psychopatologii prowadzono przy użyciu skali MMSE (Minimal Mental State Examination), przeprowadzono także badanie kliniczne. U osób otrzymujących substancję czynną stwierdzono poprawę we wszystkich mierzonych parametrach w ocenie po 3. i 6. miesiącu. U osób tych obserwowano także wzrost stężenia DHA w osoczu. Jednak wnioski z tego badania nie mogą być wiążące z powodu zbyt małej liczności grupy badawczej.

W kolejnym badaniu (Freund-Levi i wsp. 2006) grupa 178 osób z umiarkowanym nasileniem choroby Alzheimera przez 6 miesięcy otrzymywała 1,72 g DHA + 600 mg EPA dziennie lub placebo. W razie konieczności badani otrzymywali dodatkowo wymagane leki psychotropowe. Stan pacjentów oceniano za pomocą skal MMSE, ADAS-cog (cognitive portion

of the Alzheimer's Disease Assessment Scale), CDRS (Clinical Dementia Rating Scale). Tylko u tych pacjentów, którzy mieli małe nasilenie choroby, rozpoznawane jako łagodne zaburzenia poznawcze, (MCI) wykazano poprawę w skali MMSE.

Badanie van de Rest i wsp. (2008) na 302 osobach powyżej 65 roku z otępieniem nie wykazało żadnej skuteczności terapeutycznej WNKT. Badani przez 26 tygodni otrzymywali 1,8 g EPA + DHA lub 400 mg EPA + DHA lub olej słonecznikowy jako placebo. Wykazano jedynie poprawę w zakresie uwagi u osób będących nosicielami allelu apo-4 i u mężczyzn.

Powyższe badania wskazują, iż we wczesnych stadiach otępienia, gdy występują łagodne zaburzenia poznawcze, dołączenie kwasów omega-3 może mieć pozytywny skutek. Łagodne zaburzenia poznawcze uważane są za czynnik ryzyka choroby Alzheimera, ponad 60% osób, u których rozpoznano MCI, w przeciągu 2 lat rozwija chorobę Alzheimera. Suplementacja WNKT może opóźnić rozwój tej choroby.

Dotychczas nie wykonano badań randomizowanych z podwójną ślepą próbą u osób z zaburzeniami odżywiania się, zaburzeniami osobowości, niepełnosprawnością intelektualną czy uzależnieniem. Badania dotyczące tych grup pacjentów to badania otwarte lub opisy przypadków.

WNIOSKI

Przegląd literatury wskazuje, że istnieje zdecydowanie mniej danych z badań klinicznych dotyczących korzyści z zakresu suplementacji WNKT u chorych z zaburzeniami osobowości, autyzmem i zaburzeniami lękowymi niż zaburzeniami nastroju, ADHD czy schizofrenią. Niestety nadal nie można wysnuć wiążących konkluzji dotyczących skuteczności terapeutycznej kwasów omega-3 nawet w zakresie wskazań do stosowania WNKT w schizofrenii, ADHD czy zaburzeniach nastroju. Badania sugerują jednak prewencyjną rolę WNKT w zapobieganiu rozwojowi psychozy u osób z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy, a także korzystne efekty kliniczne wśród osób ze schizofrenią.

Najwięcej dowodów na pozytywny wpływ suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi wykazano w badaniach dotyczących zaburzeń nastroju (tu zresztą wykonano najwięcej badań). Metaanalizy badań, w których oceniano skuteczność WNKT u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i dwubiegunowymi wskazują, że suplementacja

WNKT redukuje objawy depresji, nie wpływając przy tym na objawy maniakalne.

W wypadku ADHD większość badań wskazuje na niewielką przewagę WNKT nad placebo, głównie w zakresie poprawy zaburzeń uwagi. Zbyt wiele jednak różnic metodologicznych pomiędzy badaniami powoduje, że konieczne jest wykonanie kolejnych badań potwierdzających te wyniki.

W wypadku otępienia wielonienasycone kwasy tłuszczowe wykazują umiarkowaną skuteczność tylko u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Ponieważ jednak jest to czynnik ryzyka rozwoju otępienia, prewencyjna suplementacja WNKT może opóźnić rozwój choroby Alzheimera.

Wydaje się, że suplementacja EPA jest bardziej skuteczna niż suplementacja DHA, aczkolwiek dalszych badań wymaga ocena, który z WNKT jest bardziej efektywny. Niektóre dowody wskazują, że preparaty zawierające tylko EPA są mniej skuteczne niż te, które zawierają mieszkankę EPA i DHA. Potrzebne są dalsze badania pozwalające na ustalenie odpowiednich proporcji WNKT w stosowanych suplementach.

W większości badań brała udział zbyt mała ilość uczestników, natomiast najczęściej były one dobrze skonstruowane. W przeważającej większości badań nie oceniano wyjściowego i końcowego stężenia kwasów omega-3 w osoczu i błonie komórkowej erytrocytów, przez co nie można było ocenić metabolizmu tych substancji.

Kwasy omega-3 w cytowanych badaniach były dobrze tolerowane zarówno przez dzieci, jak i dorosłych. Z objawów niepożądanych obserwowano jedynie skłonność do luźnych stolców. Należy jednak brać pod uwagę fakt, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe hamują agregację płytek krwi i zmniejszają lepkość krwi, wydłużając czas krwawienia. Nie należy więc stosować dużych dawek WNKT u osób z hemofilią, skazą krwotoczną, leczonych lekami przeciwzakrzepowymi czy w wypadku planowanych zabiegów chirurgicznych, gdyż zwiększają one ryzyko wystąpienia krwawienia.

Podsumowując, można stwierdzić, że na podstawie dotychczasowych badań nie można rekomendować WNKT jako podstawowej metody leczenia w chorobach i zaburzeniach psychicznych u dzieci, młodzieży czy dorosłych. Istnieje także wiele sprzeczności z zakresu efektów badań dotyczących skuteczności potencjalizacji podstawowej terapii przeciwdepresyjnej, przeciwpsychotycznej czy prokognitywnej przy pomocy WNKT. Z pewnością jednak badania te wskazują na potencjalnie ważną i nie w pełni oszacowaną jeszcze rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w terapii zaburzeń psychicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*. 1996;31: S157–S161
2. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J. Abnorm. Child Psychol.* 1987; 15: 75–90.
3. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol. Psychiatry*. 2007; 61: 551–553.
4. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM i wps. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb; 67 (2): 146–154.
5. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol. Psychiatry*. 1989; 25: 222–228.
6. Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJA, Dingemans PMJA, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol. Psychiatry*. 2001; 49: 510–522.
7. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR, MacDonald DJ, Boyle RM, Glen ACA. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2004; 71: 201–204.
8. Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR. Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2000; 63: 21–25.
9. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302: 1651–1657.
10. Chan E, Gardiner P, Kemper KJ. At least its natural: herbs and dietary supplements in ADHD. *Contemp Pediatrics*. 2000; 17: 116–130.
11. Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem*. 2004; 15: 467–472.
12. Cheng JY, Cheng RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007; 194: 197–209.
13. Colquhoun I, Bunday SA. Lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med. Hypotheses*. 1981; 7: 673–679.
14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 1994.
15. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin DF. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J. Affective Disord.* 1998; 48: 149–155.
16. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 1596–1598.
17. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms

- and cognitive impairment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158: 2071–2074.
18. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J. Psychopharmacol.* 2007; 21: 435–439.
 19. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M I *wsp.* Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J. Clin Psychiatry* 2006 Dec; 67 (12):1954–67. Review. Erratum in *J. Clin Psychiatry* 2007 Feb; 68 (2): 338.
 20. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M I *wsp.* Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008; 23: 161–169.
 21. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A I *wsp.* Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer Disease: OmegaAD study. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1402–1408.
 22. Gabbay V, Babb JS, Klein RG, Panzer AM, Katz Y, Alonso CM I *wsp.* A double-blind, placebo-controlled trial of ω -3 fatty acids in Tourette's disorder. *Pediatrics.* 2012 Jun; 129 (6):e1493–500.
 23. Gracious BL, Chiriac MC, Costeescu S, Fincane TL, Youngstrm EA, Hibbeln JR. Randomized, placebo-controlled trial of flax oil in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010 Mar; 12 (2): 142–154.
 24. Grenyer BFS, Crowe T, Meyer B, Owen A, Grigonis-Deane EM, Caputi P I *wsp.* Fish oil supplementation in the treatment of major depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31: 1393–1396.
 25. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder – a placebo-controlled double-blind study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58: 467–473.
 26. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J. Atten Disord.* 2009 Mar; 12 (5): 394–401.
 27. Johnson SM, Hollander E. Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J. Clin. Psychiatry.* 2003; 64: 848–849.
 28. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S I *wsp.* Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res.* 2010 Jan 30; 175 (1–2): 47–53.
 29. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA I *wsp.* Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60: 1020–1022
 30. Krawczyk K, Rybakowski J. Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 do leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej – badanie wstępne. *Farm w Psych i Neurol.* 2008; 3, 149–153.
 31. Krawczyk K, Rybakowski J. Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych kwasami tłuszczowymi omega -3 w depresji lekoopornej. *Psychiatria Polska*, 2012 tom XLVI, numer 4; 535–598.
 32. Laasonen M, Hokkanen L, Leppamaki S, Tani P, Erkkilä AT. Project DyAdd: fatty acids in adult dyslexia, ADHD, and their comorbid combination. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009; 81: 89–96.
 33. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin M J, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 641–651.
 34. Maes M, Christophe AB, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 1999; 85: 275–291.
 35. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Seung Kim HF, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160: 996–998.
 36. McNamara RK, Hahn C-G, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE I *wsp.* Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry.* 2007; 62: 17–24.
 37. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Hahn C-G I *wsp.* Deficits in docosahexaenoic acid and associated elevations in the metabolism of arachidonic acid and saturated fatty acids in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008; 160: 285–299.
 38. Newton IS. Long-chain fatty acids in health and nutrition. *J. FoodLipids*, 1993, 31, 233–249.
 39. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin. Pediatr.* 1987; 26: 406–411.
 40. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double blind pilot study. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163: 1098–1100.
 41. Newton IS. Long chain fatty acids in health and nutrition. *J. FoodLipids*, 1996, 31, 233–249.
 42. Patric L, Salik R. The effect of essential fatty acid supplementation on language development and learning skills in autism and Asperger's syndrome. *Autism Asperger's Digest* 2005 Jan-Feb: 36–37.
 43. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J. Psychiatr. Res.* 2002; 36: 7–18.
 44. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; 49: 243–251.
 45. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002; 59: 913–919.
 46. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics.* 2005; 115: 1360–1366.
 47. Richardson AJ, Puri BK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26: 233–239.
 48. Richardson AJ, Ross MA. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2000; 63: 1–9.
 49. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ.* 2001; 165: 1475–1488.
 50. Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomized double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2005; 72: 211–218.
 51. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70, 560S–569S.

52. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behavior. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2007; 28: 82–9162.
53. Sinn N, Bryan J, Wilson C. Cognitive effects of polyunsaturated fatty acids in children with attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A randomized controlled trial. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008; 78: 311–326.
54. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention – deficit hyperactivity disorder cross the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35: 409–432.
55. Stevens LJ, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon AK i wsp. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003; 38: 1007–1021.
56. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Lip SR. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 1995; 62: 761–768.
57. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E i wsp. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999; 56: 407–412.
58. Su K-P, Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 267–271.
59. Su K-P, Huang S-Y, Chiu T-H, Huang K-C, Huang C-L, Chang H-C i wsp. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2008; 69: 644–651.
60. Terano T, Fujishiro S, Ban T, Yamamoto K, Tanaka T, Noguchi Y i wsp. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids.* 1999; 34: S345–S346.
61. Tully A.M., Roche H.M., Doyle R., Fallon C., Bruce I., Lawlor B., Coakley D., Gibney M.J. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br. J. Nutr.* 2003; 89: 483–489.
62. Tyszkiewicz M, Rybakowski F. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe w leczeniu zaburzeń psychicznych u dzieci i młodzieży – praca pogładowa. *Wiadomości Psychiatryczne.* 2008; 12 (3): 131–138.
63. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Oudekerk MG i wsp. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: A randomized, controlled trial. *Neurology.* 2008; 71: 430–438.
64. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Pediatr.* 2001; 139 (2): 189–196.
65. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int. J. Neurosci.* 1996; 87: 141–149.
66. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol. Aging.* 2002; 23: 843–853.
67. Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids.* 2004; 39: 117–123.

Adres do korespondencji:
Agnieszka Piróg-Balcerzak
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
askapb@wp.pl
