

# Omega-3 rasvhapped DHA ja EPA tunnetus-, käitumis- ja meeleoluhäirete ravis: kliinilised andmed ja struktuuraal-funktsionaalne sünergia rakumembraani fosfolipiididega

Parris M. Kidd, PhD

## Kokkuvõte

Omega-3 rasvhapped dokosaheksaeenhape (DHA) ja eikosapentaeeenhape (EPA) on inimesele hädavajalikud toitained, mis tõstavad elukvaliteeti ja vähendavad enneaegse surma riski.

On leidnud kinnitust, et DHA on vajalik eelkõige aju arenguks nii enne kui pärast sündi ning et EPA mõjub põhiliselt käitumisele ja tujule. Nii DHA kui EPA genereerivad neuroprotektiivseid metaboliite. Kontrollitud topeltpimedates randomiseeritud uuringutes on EPA ja DHA kombinatsioonid näidanud kasu tähelepanupuudulikkuse /hüperaktiivsuse (AD/HD), autismi, düspraksia, düsleksia ja agressiivsuse puhul. Meta-analüüsid kinnitavad nende kasulikku mõju erinevate tunde-häirete nagu kliiniline depressioon (major depressive disorder MDD) ja bipolaarne meeleoluhäire (varasema nimetusega maniakaal-depressiivne psühhos) puhul. Paljulubavaid tulemusi on saadud skisofreenia puhul ning esialgset kasu nähakse ka piirialast tüüpi isiksushäire puhul. Kiirenendunud kognitiivsete võimete kahanemine ja dementsus seostuvad kudede madala DHA/EPA tasemega ja DHA/EPA juurde manustamine on parandanud kognitiivset funktsiooni. Huntingtoni tõbi on reageerinud EPA-le.

Omega-3 fosfolipiidide lisandid, mis seovad DHA/EPA ja fosfolipiidid ühte molekuli, on näidanud varajastes kliinilistes katsetes paljulubavaid tulemusi. Fosfatidüülseriin koos seotud DHA/EPA-ga (Omega-3 PS) näitab AD/HD sümptomite leevendamist. Krill Omega-3 fosfolipiidid, mis sisaldavad peamiselt fosfatidüülkoliini (PC) koos sellega seotud DHA/EPA-ga, edestas topeltpimedates uuringutes märkimisväärselt tavalise kalaõli DHA/EPA triglütseriide mõju PMS ja düsmenorröa ehk valuliku menstruatsiooni puhul ja vere lipiidide profiili normaliseerimisel. Krill Omega-3 fosfolipiidid näitasid pimetestides põletikuvastast toimet alandades C-reaktiivse proteiini (CRP) taset.

Kui kasutada DHA-t ja EPA-t koos fosfolipiidide ja membraani antioksidantidega, võib saavutada "rakumembraani kolmekordse sünergia". Nii võib edaspidi veelgi tõhustada nende juba praegu küllaltki laialdast kliinilist rakendust.

## Sissejuhatus

Praeguseks on teada, et pika ahelaga Omega-3 rasvhapped dokosaheksaeenhape (DHA) ja eikosapentaeeenhape (EPA) on oma põhiolemuselt asendamatud toitained, mis tõstavad elukvaliteeti ja vähendavad enneaegse surma riski. Need on ortomolekulid, mis toimivad rakumembraanides, kus nad on nii struktuuraalselt kui funktsionaalselt integreeritud fosfolipiidi molekulidega. Tõestused nende tõhusatest kardiovaskulaarsetest kaitseomadustest on innustanud teadlasi uurima nende kasulikkust inimese ajule. See artikkel keskendub DHA ja EPA kliinilisele rollile inimeste tunnetuses, käitumises ja meeleolus ning nende potentsiaalselt sünergilisele koostoimele rakumembraani fosfolipiidsete toitainetega.

DHA ja EPA piisav saadavus toidust on ajutegevuse aluseks. DHA/EPA on olulised kogu elu jooksul, eriti aga aju väga kiire arengu perioodidel enne ja pärast sündi. DHA-t ja EPA-t sisaldavad toidulisandid on osutunud kasulikuks paljude kõrgemate vaimsete talitluste jaoks.

DHA/EPA ajuga seotud tõestatud kasutegurite hulgas on perinataalne nägemise ja teiste aistingute areng; kognitiivsete funktsioonide tekkimine perinataalsel perioodil ja nende säilitamine kogu elu jooksul; käitumise juhtimine; ja kontroll meeolule üle (näiteks meeolumuutused bipolaarse häire puhul või kliinilise depressiooni (MDD) sümptomid). Järgnevates peatükkides käsitleme mahukaid kliinilisi tõestusi, mis toetavad eelpoolnimetatud seisukohti.

## Omega-3 lapse aju arengus

Raseduse viimasel trimestril ja lapse elu esimesel kahel aastal toimub aju eriti kiire areng – aju kasvu spurt<sup>1</sup>. Sellel perioodil võib toitainete puudus ajutegevusele pärssivalt mõjuda. DHA on see toitaine, mis on absoluutselt hädavajalik aistingute, taju, tunnetuse ja motoorse närvisüsteemi arenguks aju arengu spurdi ajal<sup>1,2</sup>. EPA tähtsus loote aju arengus on ebaselge, kuid ternes- ja rinnapiim sisaldavad mõlemad EPA-t, kuigi väiksemas koguses kui DHA-t.

DHA fundamentaalses tähtsuses aju arengu jaoks ei saa kahelda<sup>1</sup>. Neuronid moodustavad pidevalt aksoneid (närvilisi telgeid) ja dendriitide (neuroonide hargnev jätke) pikendusi koos kaasnevate raku membraanidega. Kasvav membraan peab olema küllaltki voolav (vedel) ja DHA on raku membraani kõige vedeldavam element (sellest tuleb juttu samas artiklis hiljem). Isegi sünaptsid, mis on aju ühenduste põhilised funktsionaalsed ühikud, koosnevad eelistatavalt DHA-ga rikastatud membraanidest<sup>5</sup>.

Silma võrkkest, mis toimib aju jätkuna, koosneb kepikestest ja kolvikestest, millel on keha kõige vedelamad rakumembraanid, milles on rikkalikult DHA-t. Laboratooriumi loomad (näärilised ja primaadid), kellel eksperimendi korras kutsuti esile Omega-3 defitsiit, olid nii võrkkesta struktuur ja nägemisteravus kui ka kognitiivne sooritus puudulikumad<sup>6-8</sup>.

### ***DHA ja EPA tähtsus perinataalsel perioodil***

DHA vajadus suureneb eksponentsiaalselt kui loote aju raseduse viimasel trimestril kiiresti suureneb ja jätkab kiiret kasvu peale sündi kui beebi puutub kokku uute keskkonna stiimulitega. Enneaegselt sündinud beebidel on eriti suur DHA puudulikkuse risk kuna nad pole saanud piisavalt osa ema lipiidide varudest. Enneaegsete imikute võime sünteesida ise lühikese ahelaga alfa-linoleenhappes (ALA; C18:3) DHA-t on väga piiratud.<sup>2</sup>

Pärast sündi sõltub imiku Omega-3 tase tema kaasasündinud lipiidide ainevahetusest ja toiduna saadavast rinnapiimast või piima-asendajast. Kui DHA ja EPA on rinnapiima olulised komponendid, siis paljud piima-asendajad neid ei sisalda. Ema dieedile ALA lisamine ei paranda DHA saadavust. Ühes uuringus anti imetavatele emadele linaseemneõliga ALA-d 10,7 g päevas 4 nädala jooksul. ALA, EPA ja DPA (dokosapentaehape; C22:5 omega-3) tase rinnapiimas suurenes kuid DHA oma mitte.<sup>9</sup>

Kõik imikud, nii ajalised kui enneaegsed, tunduvad vajavat toiduga saadavat DHA-t silma võrkkesta ja normaalse nägemise arenguks. Ühes meta-analüüsis hinnati tervete enneaegsete laste nägemisteravust, kellest osadele oli manustatud DHA-t ja teistele mitte.<sup>2</sup> Nelja erineva katsega koguti infot nii käitumisteravuse kui nägemise kohta. DHA manustamist seostati märkimisväärselt parema nägemisteravusega kahe kuni neljakuustel imikutel. Teises meta-analüüsis leidis sama uurimisrühm DHA manustamisest kasu kuni neljakuustel õigeaegselt sündinud imikutel.<sup>10</sup>

McCann ja Ames avaldasid mahuka ülevaate, mis tõestab DHA olulist rolli tunnetuse ja teiste aju normaalsete funktsioonide arengus.<sup>1</sup> Nende 258 viidet sisaldasid meta-analüüse, juhuvalikulisi kontrollitud teste (RCT) tunnetusliku ja käitumusliku sooritusvõime kohta, näriliste ja primaatidega tehtud katseid, ning rinnapiima kohta tehtud uuringuid. Niipalju kui on üldse võimalik imikute ja väikelaste sooritusvõimet uurida, järeldasid nad:

- Loomadel, kelle aju DHA kontsentratsiooni oli tõsiselt vähendatud, taastus sooritusvõime kontrollitase DHA toidulisandina manustamisel.
- Katsed imikutega näitavad, et DHA lisamine toidusegusse või rinnaga toitva ema DHA taseme tõstmine parandab neuromotoorika arengut.
- Laialdased testid kinnitavad positiivset seost rinnapiimaga toitmise ja imiku vaimse võimekuse vahel.

Kuigi väga keeruline on testida kuni aastaste laste kognitiivset sooritusvõimet, leidis tõestust, et kuni paarikuustel imikutel, keda toideti rinnapiimaga või DHA-ga rikastatud piimaseguga, oli ülekaalukalt parem nägemisteravus võrreldes nende beebidega, kes said toiduga vajalikust vähem DHA-d. Selline parem nägemisteravus püsib kogu esimese eluaasta<sup>11</sup> aga võibolla koguni seitsmenda eluaastani või kauemgi.<sup>12</sup>

### ***Arengulise koordineerimise häire (DCD) / düspraksia ravi***

DHA/EPA mõju üldisele aju ja motoorika arengule iseloomustab hästi düspraksia, mida tuntakse ka arengulise koordineerimise häire (DCD) nime all. Düspraksia ehk arenguline koordineerimise häire kujutab endast teatud motoorika hälvet ja see mõjutab umbes 5% kooliealistest lastest.<sup>13</sup> DCD'le iseloomulikele motoorika puudujääkidele lisanduvad tavaliselt õppimis-, käitumis- ja psühholoogilised kohandumisraskused, mis kattuvad düsleksia ja tähelepanuhäire/hüperaktiivsusega (AD/HD) ning mis tihti jääb püsima ka täiskasvanueas.

Topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus osales 117 last vanuses 5-12 aastat. Testis kasutati omega-3/omega-6 toidulisandit ja oliivõli platseebot.<sup>13</sup> Toidulisandis oli 80%kalaõli ja 20% kuningakepi õli, omega-3 ja omega-6 vahekorras 4:1. Päevane doos andis 174 mg DHA-t, 558 mg EPA-t ja 60 mg omega-6 gamma-linoleenhapet (GLA), lisaks 9,6 mg d-alfa tokoferooli. Kuigi katses ei tuvastatud kolme kuu möödudes märkimisväärset motoorse võimekuse arengut, märkasid uuringu korraldajad olulist paranemist teistes asjades.<sup>13</sup> Omega-3/omega-6 toidulisandit saanud lastel paranes lugemisoskus tervelt kolm korda ja kirjutamisoskus kaks korda oodatust rohkem, samuti paranes nende käitumine. Siis lülitati esmalt oliivõli platseebot söönud lapsed omega-3/omega-6 toidulisandile ja kolme kuu pärast olid nad esimesele grupile arengus järgi jõudnud.

Teised lastel esinevad arengulised aju häired nagu AD/HD ja düsleksia kattuvad DCD/düspraksiaga ja neid seostatakse samuti otseselt DHA/EPA defitsiidiga. Paljud lapsed reageerivad nende toitainete suukaudsele manustamisele üldise toitumiskava raamides.<sup>14,15</sup>

### ***Tähelepanupuudulikkuse/hüperaktiivsuse (AD/HD) ravi***

AD/HD on kõige tihemini esinev laste arenguline häire, mida esineb hinnanguliselt 4-15% kooliealistel lastel Ameerika Ühendriikides ja mujal maailmas (Richardsoni 2006 aasta ülevaate põhjal<sup>14</sup>). Tihti püsib AD/HD ka täiskasvanueas. AD/HD all kannatavate laste rasvhapete tasakaal on järjepidevalt normist kõrvale kaldunud.<sup>14</sup>

Mitmed uuringud on tõestanud AD/HD laste vere madalamat küllastamata rasvhapete taset võrreldes tervete laste kontrollgruppidega (Richardsoni ülevaade<sup>14</sup>). Tüüpiliselt on tuvastatud

madalat DHA taset ja kogu omega-3 taset ning omega-6 arahhidoonhappe (AA) taset,<sup>14</sup> mis võib püsida täiskasvanuikka jõudmiseni.<sup>17</sup> Ühes katses, milles vaadeldi AD/HD poisse ja terveid poisse, leiti madala omega-3 taseme seos erinevate käitumis- ja õppimiskustega sõltumata lapse kliinilisest diagnoosist.<sup>18</sup> Kui vere madal omega-6 tase seostub mõnede füüsiliste puudustega aga mitte kognitiivsete ja käitumislake probleemidega, siis omega-3 puudujääk seostub just laste käitumishäiretega (korrarikkumine, hüperaktiivsus, impulsiivsus, ärevus, tujukus, unehäired) ja õpiraskustega. Sellest järelduvalt rõhutab Richardson oma põhjalikus ülevaates, et "omega-3 tase on tõenäoliselt olulisem AD/HD ja sellega seotud käitumishäirete puhul".<sup>14</sup>

Kontrollitud testide, avatud uuringute ja juhtumite aruannete põhjal koostatud kliinilised tõendusmaterjalid näitavad segaseid tulemusi DHA/EPA toidulisandite toime kohta AD/HD ja sellega kaasnevate haiguslike seisundite ravis. 2001.aastal toimunud uuringus,<sup>19</sup> kus 6-12 aastastele AD/HD lastele anti tavapärasele ravile lisaks puhast DHA-t või platseebot, ei leitud 4 kuu möödudes mingeid muutusi käitumises, impulsiivsuses või tähelepanu puudulikkuses.

Samasuguse negatiivse tulemuse andis Jaapanis tehtud sarnane test<sup>20</sup>: lastele anti 2 kuu jooksul DHA ja EPA-ga rikastatud toitu (umbes 510 mg DHA ja 100 mg EPA päevas). Kuigi mitmed kognitiivsed testid ei andnud kontrollgrupist erinevaid tulemusi, leidsid lapsevanemad ja õpetajad ühiselt, et DHA grupi agressiivsus vähenes.<sup>21</sup>

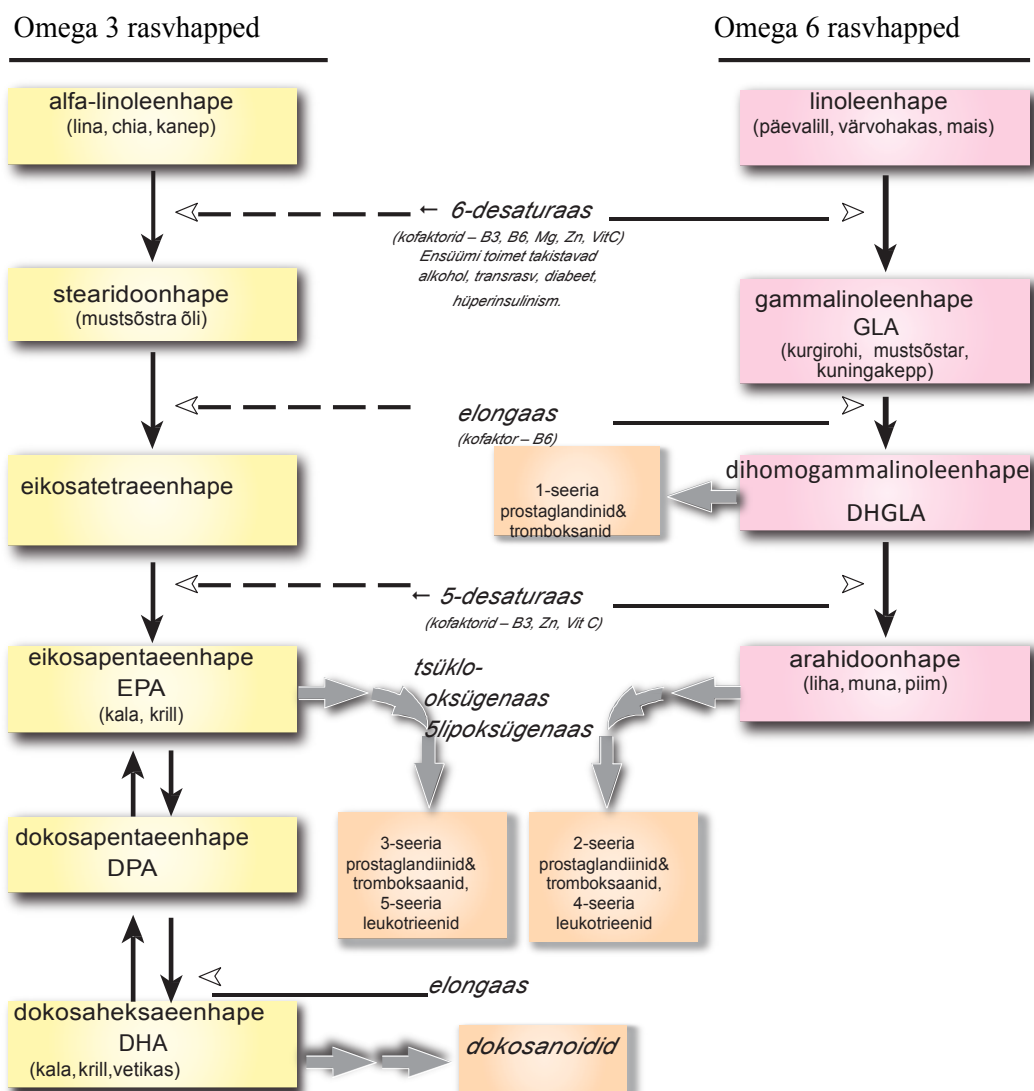
Kolmandas topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus USA-s<sup>22</sup> said 50 keskmiselt 10 aastast AD/HD probleemidega last 4 kuu jooksul kalaõli koos kuningakepi õliga (päevas 480 mg DHA, 80 mg EPA, 96 mg GLA, 40 mg AA, 24 mg alfa-tokoferüül atsetaati). Oliivõli saanud kontrollgrupiga võrreldes paranes lastel käitumine ja tähelepanuvõime ning vähenes allumatus ja vastuhakkamine.

2002. aastal avaldasid Puri ja Richardson uuringu tulemused 29 Suurbritannia düsleksia diagnoosi ja AD/HD sümptomitega lapse kohta.<sup>23</sup> Neile anti 3 kuu jooksul samasugust õlisegu nagu eelmises katses, kus oli 480 mg DHA-t ja 96 mg GLA-d, kuid rohkem EPA-t 186 mg, AA-d 42 mg, omega-6 cis-linoleen hapet 864 mg, 60 IU vitamiin E dl-alfa tokoferoolina ja 8 mg tüümiani õli. Õlisegu saanud lastel paranesid oliivõli söönud kontrollgrupiga võrreldes tähelepanuvõime, ärevus ja korrall allumatus. Autorid märkasid, et oliiviõli platseebo võis positiivselt mõjutada kontrollgrupi tulemusi ning täpsemate katsetulemuste saamiseks peaks kasutama täiesti neutraalset platseebot.

Lühikese ahelaga ALA ei pruugi olla nii efektiivne AD/HD puhul nagu DHA/EPA koos GLA-ga. Kolmekümnele täiskasvanud AD/HD patsiendile anti päevas suur doos (60g) linaseemne õli, oliivõli või kalaõli.<sup>24</sup> Rasvahapete tase seerumi fosfolipiidides määrati katse alguses ja 12 nädalase katse lõpus. Kuigi linaseemneõli söömine tõstis vere fosfolipiidide ALA taset, ei tõusnud EPA, DHA ja teiste omega-3 rasvahapete tase; kalaõli aga tõstis ootuspäraselt DHA, EPA ja üldist omega-3 taset.

Seega, DHA, EPA ja omega-6 rasvahapete (GLA ja AA) segu võib vähendada AD/HD all kannatavate inimeste tähelepanu, õppimise ja käitumise hädasid ning sellega kaasnevaid probleeme nagu ärevus, düsleksia, agressiivsus. On arvukalt uuringuid, mis näitavad AD/HD laste ja täiskasvanute madalat omega-3 taset. Hiljuti avastati geeni polümorfism, mis on seotud kliinilise AD/HD-ga ja rasvahappe desaturaasi ensüümiga.<sup>25</sup> Skeem 1 illustreerib esmaste omega-3 ja omega-6 rasvahapete biosünteesi.

Joonis1. Põhiliste polüküllastamata rasvhapete ja nende metaboliitide biosüntees



## ***Agressiivsuse vähendamine***

Hamazaki et al korraldasid kaks uuringut kliinilise agressiivsuse diagnoosiga õpilaste hulgas. 1996.aastal testiti 41 üliõpilast vanuses 21-30 andes neile DHA-rikast kalaõli.<sup>26</sup> Kolmekuuline katse lõppes stressirohkel lõpueksamite ajal. DHA grupi agressiivsus ei suurenenud vaimse stressi mõjul, kuid kontrollgrupi agressiivsus tõusis märkimisväärselt.

2005.aastal korraldas sama uurimisrühm kolmekuulise testi 166 lapsega vanuses 9-12.<sup>27</sup> Osad lapsed said HDA ja EPA-ga rikastatud toitu, kontrollgrupp söi soja- ja rapsiõli. Füüsiline agressiivsus suurenes kontrollgruppi kuulunud tüdrukutel aga mitte omega-3 grupis. Omega-3 grupi tüdrukute impulsiivsus langes olulisel määral. Samasuguseid muutusi ei täheldatud aga poiste hulgas.

## ***Kliinilised kogemused autismiga***

DHA/EPA seostamine autismi (ASD) ja teiste pervasiivsete arenguhäiretega (PDD) ulatub aastasse 2001. Juhtumite kirjeldusi sellest ajast on esitanud kaks sõltumatut uurimisrühma.<sup>28</sup> Vancassel et al raporti järgi on ASD lastel madal DHA tase (mõõdetud plasma fosfolipiidides), 20% normist madalam üldine omega-3 tase ning normaalne omega-6 tase.<sup>29</sup> Bradsheet ja Kartzinel leidsid omega-3 defitsiidi peaaegu kõigi ASD juhtumite puhul.<sup>30</sup> 2002. aastal Hardy ja Hardy väitsid, et uuritud 50-st PDD diagnoosiga lapsest 90%-l oli erütrotsüütide rakumembraanides liiga vähe DHA/EPA-t.<sup>31</sup> Paljud ASD ja PDD patsientide laiapõhjalist ravi pakkuvad arstid on lisanud DHA ja EPA nende igapäevasesse režiimi.<sup>28</sup>

Austria uurimisrühm korraldas 6-nädalase katse 13 ASD lapsega vanuses 5-17 aastat, kellel olid tõsised meeleoluhäired, kõrge agressiivsus ja ennast vigastav käitumine.<sup>32</sup> Sekkumine oli DHA/EPA 1,5 g päevas (700mg DHA ja 840 EPA). DHA/EPA taluvus oli hea ja platseeboga võrreldes oli tendents hüperaktiivsuse paranemisele märkimisväärselt. Arstid tõid välja, et uurimisaluste väike arv võis statistiliselt mõjutada DHA/EPA kliinilist efekti.

## ***Täiskasvanute kognitiivse võimekuse toetus***

Aju sõltub DHA-st/EPA-st kogu elu. Uuemates katsetes primaatide ja närilistega on dokumenteeritud ajukoore aktiivne sünaptiline uuenemine terve elu jooksul. See avastus on aidanud muuta arusaamist aju elastsusest. Uue paradigma kohaselt on aju väga elastne ja kohanemisevõimeline.<sup>33,34</sup> Kliiniliste kogemuste järgi taastub aju peale ajuvigastust tänu sellele, et sünaptilise uuenemise kiirus on lausa 350% aastas.<sup>33,34</sup> Näib, et DHA keskne roll imiku aju arengus jätkub ka täiskasvanud inimese täiesti terves ja dünaamilises ajus.

## ***DHA ja EPA parandavad tervete inimeste kognitiivset käitumist***

DHA ja EPA on Pauling'i<sup>35</sup> definitsiooni kohaselt ortomolekulid (kehaomased molekulid). On tõendeid, et täiesti terved inimesed saavad ortomolekulaarsest meditsiinist, k.a. DHA ja EPA, kognitiivset kasu.

Fontani et al viisid läbi katse, milles osales 33 vabatahtlikku tervet täiskasvanud inimest vanuses 22-51.<sup>36</sup> Katsealused manustasid 35 päeva jooksul 4 g kalaõli päevas (800 mg DHA ja 1600 mg EPA) ja toitusid vastavalt toitumiseõustaja soovitudele. Katse alguses ja lõpus tegid nad meeleolu testi ja tähelepanu testi, samuti tehti neile elektroentsefalogramm (EEG) ja elektromüogramm (EMG). DHA/EPA gruppi kuulunud inimestel paranesid võrreldes oliivõli söönud kontrollgrupiga märgatavalt mitmed meeleolu parameetrid: tarmukus ja elujõud, viha, ärevus, väsimus, depressioon ja otsustusvõime. Tähelepanuvõime ja reaktsioonikiirus paranesid samuti.

Märkimisväärselt paranesid osalejate füsioloogilised näitajad. EMG-ga mõõdetud reaktsioonikiirus paranes oluliselt. Elektroentsefalogrammid, mida on harilikult keerukas interpreteerida, näitasid kõrgsagedusliku beta-2 laineala olulist vähenemist ja madalsageduslike teeta ja alfa lainealade suurenemist. Uurijad järeldasid teatava ettevaatusega, et sellised muutused on püsivad omega-3 tarbimisel, mis avaldab "otsest mõju ... kesknärvisüsteemile", mis viib ajukoore funktsioonide paranemisele. Nad järeldasid, et DHA/EPA tarbimine toidulisandina võib parandada kõrgemaid aju funktsioone – heaolutunnet (tarmukust), reageerimisvõimet, tähelepanu, kognitiivset võimekust ja meeoleolu – noortel tervetel täiskasvanud inimestel.<sup>36</sup>

### ***DHA/EPA tarbimine võib vähendada dementsuse riski***

Viimase aastakümne jooksul toimunud epidemioloogilised uuringud on näidanud, et suhteliselt kõrge DHA ja EPA sissevõtmine on seotud suhteliselt madala dementsuse esinemissageduse ja selle progressiooni riskiga. 1997.aastal esitasid Kalmijn et al Rotterdami Uuringu tulemused.<sup>37</sup> Selles pikaajalises paneeluuringus täitsid 5386 üle 55-aastast inimest küsimustiku oma toitumise kohta. Osalejad täitsid sama küsimustiku 2,1 aastat hiljem. Kala söömine oli pöördvõrdelises seoses dementsuse esinemisega (RR=0.4, 95% CI=0.2-0.9) ning eriti just Alzheimeri (AD) kujunemise riskiga (RR=0.3, 95% CI=0.1-0.9).

Samal 1997.aastal lõppes samuti Hollandis Kalmijn'i grupi poolt läbi viidud kuid väiksemas koosseisus toimunud uuring Zutphen Elderly Study.<sup>38</sup> Nad testisid 476 mehe (vanuses 69-89) kognitiivsust ja võrdlesid seda nende toitumisharjumustega. Katse alguses oli vähene kala tarbimine võrdeline kognitiivse nõrkusega ning kolm aastat hiljem, samuti nagu Rotterdami katse puhulgi, oli kalasöömine pöördvõrdeline kognitiivsuse langusega (RR=0.5, 95% CI=0.2-1.2). Omega-3 manustamist ei seostatud kummalgi juhul.

Kuus aastat hiljem analüüsiti Rotterdami katse tulemusi uuesti ja jõuti järeldusele, et madalat omega-3 rasvhapete sissevõtmist ei saanud seostada suurenenud dementsuse riskiga.<sup>39</sup> Samas kui viis aastat peale Zutpheni katset toimunud täiendava analüüsi käigus leidis kinnitust eelnev katse tulemus, mille järgi kalasööjate kognitiivsete võimete langus vähenes statistiliselt olulisel määral.<sup>40</sup> DHA/EPA taseme ja kognitiivse mandumise vahel oli lineaarne seos – mida suurem DHA/EPA tarbimine, seda väiksem kognitiivne mandumine. Mehed, kes sõid keskmiselt 400 mg omega-3 kalaõli päevas, kogesid märkimisväärselt vähem kognitiivsete võimete vähenemist kui mehed, kes sõid seda keskmiselt ainult 20 mg päevas.

Selle avastuse baasil võib väita, et praegu südame-veresoonkonna tervise riskide maandamiseks soovitatav DHA/EPA päevane kogus võib olla piisav ka vaimse languse aeglustamiseks. Ameerika Südame Assotsiatsioon soovib praegu tervetele inimestele DHA/EPA minimaalselt 57 mg päevas (400 mg nädalas); minimaalselt 1000 mg päevas südame veresoonkonna haigusi põdevatele inimestele; ja 2000-4000 mg päevas kõrge triglütseriidide tasemega patsientidele.<sup>41</sup>

Isegi mõõdukas kala söömine võib ajule mõningast kaitset pakkuda. Ühes Chicago kogukonnas hinnati 815 elaniku (vanuses 65-94) toitumist nende enda ütluste põhjal ja jälgiti neid keskmiselt 3,9 aastat.<sup>42</sup> 131 osalejal arenes Alzheimeri tõbi. Nendel, kes sõid kala vähemalt korra nädalas, oli 60% väiksem AD risk kui neil, kes kala ei söönud või sõid väga harva (RR=0.4, 95% CI=0.2-0.9). Kogu omega-3 sissevõtmist koos DHA-ga aga mitte EPA eraldi sissevõtmist seostati Alzheimeri riski vähenemisega. Selle põhjal võib öelda, et isegi 30 mg kala süües saadud DHA/EPA-t päevas, pakub rohkem kaitset kognitiivse mandumise eest kui kala üldse mitte söömine.

Selle uuringu jätku-uuringus 6 aasta hiljem selgus, et kala söömine üks või rohkem korda nädalas

vähendas kognitiivse võimekuse langemise kiirust 10-13%. DHA ja EPA seostamiseks ei olnud veenvamat tõestust.<sup>43</sup>

Pikaajalised paneeluuringud on objektiivsemad siis kui verd või kudesid saab analüüsida teatud kindlate toitainete suhtes. U.S. Framingham Südame Uuringu raames jälgiti 899 inimesest (keskmine vanus 76), kes uuringu alguses ei olnud dementsed, kokku 9 aasta jooksul dementsuse ja Alzheimeri tõve tekke suhtes. Uuringu tulemused avaldati 2006.aastal.<sup>45</sup> Esines 99 uut dementsuse juhtu, nende hulgas 71 Alzheimeri tõbe. Uuringu alguses ja lõpus uuriti vereprooviga rasvhappeid plasma fosfolipiidide fraktsioonis. Plasma PC-DHA tasemelt esimesse kvartiili kuulunud isikutel oli umbes poole väiksem oht dementsuse arenguks (RR=0.53, 95% CI=0.29-0.97) võrreldes kolme madalamasse kvartiili kuulunud inimestega. Ülemise kvartiili (n=488) DHA tarbimine oli keskmiselt 180 mg päevas ja nad sõid kala keskmiselt 3 korda nädalas.

### ***Kognitiivse võimekuse languse aeglustamine keskealisel elanikkonnal***

Kiirenenud kognitiivse võimekuse langus keskeas võib muuta inimese vastuvõtlikumaks dementsusele hilisemas eas. Eksperdid on ühel meelel, et kui kognitiivse mandumise kiirenemine on usaldusväärsetl kindlaks tehtud, siis on soovitatav vahelesekkumine.<sup>46</sup> Järjest rohkem on kogunenud tõendeid selle kohta, et omega-3 rasvhapete defitsiit aitab kaasa kognitiivsete võimete vähenemise kiirenemisele.

Kalmijni juhtimisel viidi läbi uuring 1613 inimesega (vanus 45-70), kelle erinevaid kognitiivseid funktsioone testiti uuringu alguses ja viieaastase uuringu lõpus. Testi tulemusi võrreldi inimeste toitumisega vastavalt nende endi täidetud toitumist puudutavale ankeedile.<sup>47</sup> Kõige halvemate kognitiivsete funktsioonidega 10% osalejatest sõid kõige vähem DHA/EPA-t või rasvast kala. Üldine kognitiivne võimekus ja psühhomotoorne kiirus olid otseses seoses DHA/EPA tasemega. Kõrge kolesterooli ja küllastunud rasva tarbimine olid selles uuringus osalenud keskealistel inimestel seotud suurenenud kognitiivsete häiretega.

Aastatel 1987-1989 analüüsiti 2251 Minneapolise elanikul (keskmine vanus 57), kellel oli mõni südamehaigus, plasma rasvhapete sisaldust kolesterüül estrites ja fosfolipiidides.<sup>48</sup> Aastatel 1990-1992 ja 1996-1998 testiti osalejate sõnamälu, psühhomotoorset kiirust ja verbaalset soravust. Kõrgemad plasma omega-3 tasemed seostuvad parema verbaalse soravuse püsimisega, eriti kõrge vererõhuga (hüpertoonia) ja kõrge kolesterooliga (düslipideemia) patsientidel.

Selle uuringu põhjal kirjutati *American Journal of Clinical Nutrition*'i<sup>49</sup> juhtkiri, milles Connor ja Connor tõid välja, et AD patsientidel on madalam DHA sisaldus aju hallolluses kui nendel inimestel, kellel surres ei olnud Alzheimerit. Nad pakkusid välja, et toiduga või lisandina saadav DHA võib parandada ajukoore rakumembraanide DHA defitsiiti. Samuti püstitasid nad hüpoteesi, et toiduga või lisandina saadav EPA võib aidata vastu seista põletikuliste protsessidele, mis soodustavad neurodegenratsiooni. Autorid rõhutasid vajadust edasisteks omega-3 kliinilisteks uuringuteks vanemaealistel täiskasvanutel, kellel on risk kognitiivsuse alanemiseks ja edaspidiseks dementsuseks.

Eldementsus (kerge kognitiivne häire - MCI) on seisund, mis tõenäoliselt progresseerub dementsuseks. MCI iseloomustab tõsine mäluhäire ilma, et teised kognitiivsed funktsioonid oleksid häirunud. Keskmiselt 10-15% MCI diagnoosiga inimesel tekib aasta jooksul dementsus.<sup>46</sup> Kognitiivsete häiretega mitte dementsitel inimestel on ebanormaalselt madal vere DHA ja EPA tase.<sup>50</sup>

Jaapani uurimisrühm viis läbi kliinilised katsed MCI isikutega, et uurida rasvhapete teraapia mõju mälu puudulikkusega patsientidel. Eelnevalt olid Kotani et al leidnud, et katseloomadel (närilistel) lisandub vanusega peroksüdatiivseid jääkprodukte polüküllastamata rasvhapetest, mitte ainult



omega-3 DHA-st vaid ka omega-6 AA-st.<sup>51</sup> Uuringu käigus manustati neid mõlemaid rasvhappeid patsientide paneelile, kelle hulgas oli 21 MCI patsienti, 10 ajukahjustusega patsienti ja 8 Alzheimeri patsienti. 90 päeva jooksul manustati neile 240 mg DHA ja AA päevas või plateebona puhast oliivõli. DHA ja AA parandasid olulisel määral MCI patsientide tähelepanuvõimet ja mälu, ajukahjustusega patsientidel paranes ainult mälu. Alzheimeri grupil ei esinenud muutusi.

## ***Dementsuse ravi DHA/EPA abil***

Vaatamata sellele, et Alzheimerit ja dementsust põdevatel isikutel on kindlaks tehtud ebanormaalselt madal vere DHA tase,<sup>50</sup> on tehtud võrdlemisi vähe uuringuid DHA/EPA kasutamise kohta dementsuse ravis ning nende uuringute tulemused pole olnud veenvad.

2006.aastal tehti Stockhomi Karolinska haiglas kerge ja keskmise dementsusega patsientide peal uuring, kus testgrupile anti 6 kuu jooksul 1,7 g DHA ja 0,6 g EPA päevas ja kontrollgrupile platseebot.<sup>52</sup> Järgnenud 6-kuulise perioodi jooksul anti mõlemale grupile DHA/EPA-t. Pärast esimest 6 kuud keskmine kognitiivsete funktsioonide langus gruppides ei erinenud. Küll aga täheldati, et DHA/EPA-t saanud kergema dementsusega väiksemal grupil patsientidel oli kognitiivsete funktsioonide taandareng aeglasem. Sama võis täheldada ka kontrollgrupis, kes hakkasid 6 kuu pärast DHA/EPA lisandit tarvitama. Need faktid lubavad oletada, et kerge dementsusega patsientidele mõjub DHA/EPA kasulikult.

2007.aastal raporteeris Karolinska uurimisrühm selle uuringu neuropsühhiaatrilistest tulemustest. Uurijad ei leidnud üldist raviefekti neuropsühhiaatrilistele sümptomitele, igapäevase elu tegevustele või hooldusvajadusele. Nad leidsid aga märkimisväärse erutus seisundi paranemise apolipoproteiin E4 (APOE4) kandjates ning depressiooni paranemise mitte-APOE4 kandjates.

*Sclerosis Multiplex* (MS) patsientidel võib kaasneda dementsus, eriti haiguse progresseerudes. MS etioloogia ja väljavaated selle integreeritud raviks vaadati üle 2001 aastal.<sup>54</sup> 60 aastat tagasi koostas Swank piiratud rasvadega dieedi, mis sarnaneb tänapäevasele omega-3 rikastatud dieedile. Swank arendas oma ravidieedi välja pärast seda, kui ta märkas, et rannikualadel elavatel norralastel, kelle menüüs on rohkem kala kui liha, on väiksem MS risk. Alates 1948.aastast käskis Swank oma patsientidel piirata loomsete rasvade tarbimist ja võtta päevas 5 g tursamaksa õli; margariinid ja teised hüdrogeenitud rasvad olid keelatud. Swank soovitas süüa kala kolm korda nädalas ning enamus patsiente lisasid oma menüüsse rohkem puu- ja köögivilju. Järgnevate aastakümnete jooksul progresseerus Swanki patsientide dementsus vähem kui teistel.

1988.aastal tegi Swank ülevaate 150 patsiendist, keda ta oli jälginud 35 aasta jooksul.<sup>56</sup> Tema patsientide suremus oli 35% võrrelduna 80%-se eeldatava suremusega neil, kes sarnast dieeti ei pidanud. 95%-l patsientidest, kes alustasid dieediga enne puude väljakujunemist, haigus ei progresseerunud kolmekümne ja enama aasta vältel.

## **Huntingtoni tõbi: paljulubav EPA mõju**

Huntingtoni tõve (HD) puhul esineb ebanormaalne teatava DNA jada kordumine neljandas kromosoomis: tsütosiin-adeniin-guaaniin (CAG). Tervetel inimestel on ainult üks CAG jada selles punktis; HD patsientidel on mitu tosinat CAG jada. Reeglina, mida rohkem on CAG jadasid, seda tõsisem HD haigus on. Patogenees genoomist kuni sümptomatoloogiani on siiani küllaltki arusaamatu. Arvates, et teatud omega-3-le vastavad rajad võivad olla HDga seotud, on Briti teadlased kasutanud puhastatud EPA-t etüül-estri vormis ("etüül-EPA") kui potentsiaalset teraapiat HD puhul.<sup>58</sup>

Puri et al viis läbi katse seitsme kolmanda astme HD patsiendiga.<sup>58</sup> 6 kuu möödudes näitasid 4 etüül-EPA-t saanud patsienti paranemise märke suu ja näopiirkonna osas vastavalt Huntingtoni tõve üldisele hindamiskaalale kui samal ajal platseebot saanud patsientide seisund halvenes. Aju MRI näitas platseebo seost progresseeruva tserebraalse atroofiaga ja etüül-EPA seost tervislike muutustega.

Kolm aastat hiljem viis sama rühm läbi uuringu 135 Huntingtoni patsiendiga.<sup>59</sup> Neile anti 12 kuu jooksul 2 g etüül-EPA-t päevas või platseebot ning neid hinnati Total Motor Score 4 (TMS-4) skaala alusel. Etüül-EPA grupp tervikuna ei näidanud mingit paranemismärki TMS-4 skaala järgi. Alamgrupp, millesse kuulusid vähema CAG-ga patsiendid, näitasid oluliselt paremat TMS-4 paranemist.<sup>60</sup>

Teise järeldusena leiti, et kuna etüül-EPA grupi tulemused olid nii kehvad võrreldes kontrollgrupiga, tuleks edaspidi puhastatud EPA asemel kasutada EPA ja DHA segu.<sup>59</sup>

## Tõestatud kasu afektiivsete häirete puhul

DHA/EPA rasvhapete mõju afektiivsete häirete puhul on uuritud paljudes uuringutes ja on leitud, et nendest on meeleolu ohjamisel kasu. Meeleoluhäirete hulka, mille puhul DHA/EPA mõju on ilmne, kuuluvad raske depressiivne häire (MDD), maaniline depressioon (bipolaarne häire) ja võimalik, et ka skisofreenia, piirialast tüüpi isiksushäire ja *anorexia nervosa*.

### ***Omega-3 rasvhapped depressiooni ravis***

2007. aasta keskpaiga (juuli) seisuga oli kolleegide hinnatud kirjanduses avaldatud seitse topeltpimedat randomiseeritud kontrollitud uuringut omega-3 rasvhapete toimest raske depressiivse häire korral (MDD) (kokkuvõtte teinud Sontrop ja Campbell<sup>61</sup> ja Nemets *et al*<sup>62</sup>). Seitsmest uuringust kuues, sealhulgas uuring 6–12-aastastel depressiooniga lastel, täheldati kliiniliselt olulist kasu.<sup>62</sup> Need uuringud olid mõõndavasti heterogeensed ulatuselt, ülesehituselt ja põhjenduselt, kuid neis ilmnisid üksikud suundumused:

- DHA, kui seda võetakse ilma EPA-ta, võib olla ebapiisav raske depressiooni vähendamiseks.
- EPA kasu, kui seda võetakse ilma DHA-ta, ilmneb mõnikord.
- EPA puhul ei saadud suurimatest annustest tingimata suurimat kasu. Ühes topeltpimedas uuringus hindasid Peet ja Horrobin<sup>63</sup> eri annuseid, andes uuringus osalejatele ainult EPA-t (etüül-EPA-na) 1 g päevas, 2 g päevas või 4 g päevas 12 nädala jooksul, lisaks nende tavapärasele ravimile. 1 g päevas saanud uuringurühmas oli osalejate seisundi paranemine kõige märgatavam – rohkem kui pooltel (53%) vähenes Hamiltoni depressiooni hindamise skaala skoor 50%.

Sünnitusjärgset depressiooni on seostatud omega-3 rasvhapete puudusega. Freemani ülevaate<sup>64</sup> järgi näitas 23 riigis tehtud emapiima uuring, et madalam DHA tase või vähesem mereandide tarbimine oli seotud kõrgema sünnitusjärgse depressiooni määraga. Freeman märkis, et pilootuuringutes toidulisanditena manustatavate DHA- ja EPA-ga saadi erinevaid tulemusi, ja rõhutas vajadust ulatuslikumate ja parema ülesehitusega uuringutega järele, et leida lahendus sellele seisundile, mis on ohtlik nii emale kui ka lapsele.

### ***Paljulubavad tulemused bipolaarse häire ravis***

Kompleksse sümptomite spektriga bipolaarne häire on tõenäoliselt seotud närviraku membraani talitlushäirega, kõige tõenäolisemalt kõrvalekalletega signaali ülekandes. 2004. aastal tehtud ulatuslikus ülevaates bipolaarse häire integratiivsest ravist käsitleti suurt hulka andmeid membraaniga seotud kõrvalekallete kohta bipolaarse häire puhul ja tehti ettepanek manustada DHA-

d/EPA-t toidulisandina integratiivse raviskeemi raames.<sup>65</sup> Mitmed üksikjuhtumi teated annavad alust arvata, et linaseemneõli võib bipolaarse häirega patsiendil vallandada maania episoodi; esmakordselt teatas sellest eelsoodumusest Rudin 1981. aastal.<sup>66</sup>

Praeguseks on avaldatud neli topeltpimedat uuringut DHA/EPA kasutamise kohta bipolaarse häirega patsientidel. Esimene oli 1999. aastal tehtud uuring, kus leiti, et bipolaarse häire sümptomite remissioon on suure annuse DHA ja EPA segu (9,6 g päevas) manustamisel oluliselt pikem võrreldes platseeboga.<sup>67</sup> 2006. aastal avaldati veel kolm topeltpimedat uuringut, mille tulemused olid erinevad. Suurimas uuringus, kus osales 75 patsienti, täheldasid Frangou *et al* olulist paranemist, kasutades ainult EPA-t (etüül-EPA-t), kusjuures 1 g päevas mõjus sama hästi kui 2 g päevas.<sup>68</sup> Keck *et al* ei leidnud mingeid olulisi erinevusi platseebo ja EPA (6 g päevas) vahel (DHA-d ei manustatud) uuringus, kus osales 61 patsienti.<sup>69</sup> Marangell *et al* tegid väikese uuringu, kus osales 10 patsienti ja kasutati ainult DHA-d, ning täheldasid ainult seda, et DHA oli „hästi talutav“.<sup>70</sup>

Ühes 2005. aasta avatud uuringus, kus bipolaarse häirega patsientidel kasutati lisaravina EPA-t 1,5–2,0 g päevas, leiti, et kaheksal patsiendil kümnest paranes depressiooni skaala skoor vähemalt 50 protsenti.<sup>71</sup> See leid on kooskõlas Frangou' topeltpimedat uuringu tulemustega, millest oli eespool juttu.<sup>68</sup> Ühes teises avatud uuringus täheldati 6–17-aastastel lastel maania mõõdukat paranemist, kui DHA-d/EPA-t manustati 1,3–4,3 g päevas kaheksa nädalat järjest.<sup>72</sup> Kokkuvõttes näitavad tehtud uuringud, et DHA ja EPA kasutamine bipolaarse häire raviks on efektiivne, eelkõige depressiooni faasis, kusjuures neist kahest näib EPA olevat efektiivsem.

Mereandide tarbimise määr inimese kohta maailma eri riikides korreleerub ligikaudselt bipolaarse häire esinemise määraga vastavaid riike esindavates uuringurühmades.<sup>73</sup> Mida suurem on mereandide tarbimine inimese kohta riigis, seda väiksem on seal bipolaarse spektri häirete esinemissagedus. Riikides, kus tarbitakse üldiselt palju kala (nt Islandil, Koreas ja Taiwanil) on bipolaarse häire esinemissagedus suhteliselt väike, samal ajal kui riikides, kus tarbitakse väga vähe kala (nt Saksamaal, Šveitsis ja Ungaris), on see kuni seitse korda suurem kui palju kala tarbivates riikides. Noaghiul ja Hibbeln hindasid bipolaarse häire esinemise suurenemise „ohuläveks“, kui mereandide tarbimine jääb alla 50 naela (23 kilo) inimese kohta aastas.<sup>73</sup>

2006. aastal avaldasid Ameerika Psühhiaatriate Assotsiatsiooni psühhiaatriliste häirete ravi uurimise komitee kokku kutsutud omega-3 rasvhapete alakomisjoni liikmed omega-3 rasvhapete kliinilise kasutamise kohta psühhiaatriliste häirete ennetamises ja/või ravis olemasolevate andmete ulatusliku hindamise tulemused.<sup>74</sup> See aruanne hõlmas DHA ja/või EPA kasutamise kohta raske (unipolaarse) depressiooni ja bipolaarse depressiooni ravis tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringute metaanalüüse. Nendes metaanalüüsides leiti, et EPA-st ja EPA-st/DHA-st saadakse statistiliselt olulist kasu ( $p = 0,02$ ). Alakomisjoni arvates olid tõendid skisofreenia ravis saadava kasu kohta vähem veenvad.

### **Uuringud kasutamise kohta skisofreenia ravis**

Praeguseks on DHA-/EPA-ga tehtud kuus topeltpimedat randomiseeritud kontrollitud uuringut, kus osales 390 skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsienti. Neljas neist dokumenteeriti kliiniline kasu, mis saadi 2 g EPA manustamisest kord päevas kolme kuu jooksul.<sup>74–78</sup> Ühes uuringus leiti, et kõrge EPA-sisaldusega kalaõli toimis paremini kui kõrge DHA-sisaldusega kalaõli või platseebo.<sup>74</sup> Ühes eri annuste hindamise uuringus etüül-EPA-ga leiti, et 2 g päevas toimis paremini kui 1 g või 4 g päevas. Kahes sama rühma tehtud uuringus uuriti etüül-EPA mõju tardiivsele düskineesiale, mida seostatakse skisofreenia ravimraviga. 2002. aastal tehtud uuringus leidsid Emsley *et al*, et annusest 3 g päevas on kasu,<sup>76</sup> kuid 2006. aastal tehtud uuringus ei leidnud väiksema annuse, 2 g päevas, kasulikkust tõestust.<sup>78</sup>

1970. aastate lõpul kerkis esile hüpotees seosest membraani fosfolipiidide ja skisofreenia tekke vahel, mida 2000. aastal kirjeldasid Fenton ja tema kolleegid.<sup>79</sup> See hüpotees hõlmab kõrvalekaldeid pika ahelaga omega-6 rasvhapete, nagu arahidoonhape (AA), tasemes, ning samuti omega-3

rasvhapete DHA ja EPA tasemes. Fenton *et al* loetlevad mitmeid erütrotsüütide membraanide analüüse (asendamatute rasvhapete taseme tunnustatud markerid), mis kinnitavad järjekindlalt AA, DHA ja EPA varude ammendumist. Välja toodi ka uuringud, mis kinnitavad skisofreenia patsientidel rasvhapete varude ammendumist plasmas, trombotsüütides ja *post-mortem* ajukoos.<sup>79</sup>

Skisofreenia puhul on teatatud fosfolipaaside A2 suurenenud aktiivsusest membraanis (möödetud trombotsüütides), mis on kooskõlas suurenenud rasvhapete käibega membraanis.<sup>79</sup> Need leiud meenutavad süsteemseid kõrvalkaldeid membraanis, mida on täheldatud bipolaarse häire puhul.<sup>65</sup>

Praeguse seisuga võib-olla kõige veenvam tõend kõrvalekallete kohta membraanis skisofreenia korral on mitteinvasiivse tuumamagnetresonants-spektroskoopia (NMR) abil saadud tulemused (nendest on kokkuvõtte teinud Fenton *et al*<sup>79</sup>). Need andmed viitavad membraani fosfolipiidide lagunemisel tekkivate ühendite hulga suurenemisele ajus haiguse varajases järgus ja membraani fosfolipiidide prekursorite hulga vähenemisele. DHA ja EPA on esmatähtsad toitained kahjustatud membraanide parandamiseks ja esialgsete randomiseeritud kontrollitud uuringute tulemused näitavad, et neid tasub täiendavalt uurida seoses skisoafektiivsete häiretega.

Rakumembraani talitlushäire on ainult üks näide paljude tõendite hulgast, mis viitavad tugevalt sellele, et skisofreenia on seotud teiste afektiivsete häiretega patoloogilises kontiinumis. Silmatorkavad geneetilised, sümptomaatilised ja patofüsioloogilised kokkulangevused annavad alust arvata, et kontiinum on järgmine: unipolaarne (raske) depressioon → bipolaarne häire → skisoafektiivne häire → skisofreenia.<sup>65</sup> Kuigi kasulikkuse määr ja annustamise strateegia ei ole veel lõplikult kindlaks tehtud, õigustavad leiud DHA ja EPA kasulikkuse kohta raske depressiooni, bipolaarse häire ja skisofreenia korral nende lisamist afektiivsete häirete raviskeemi.

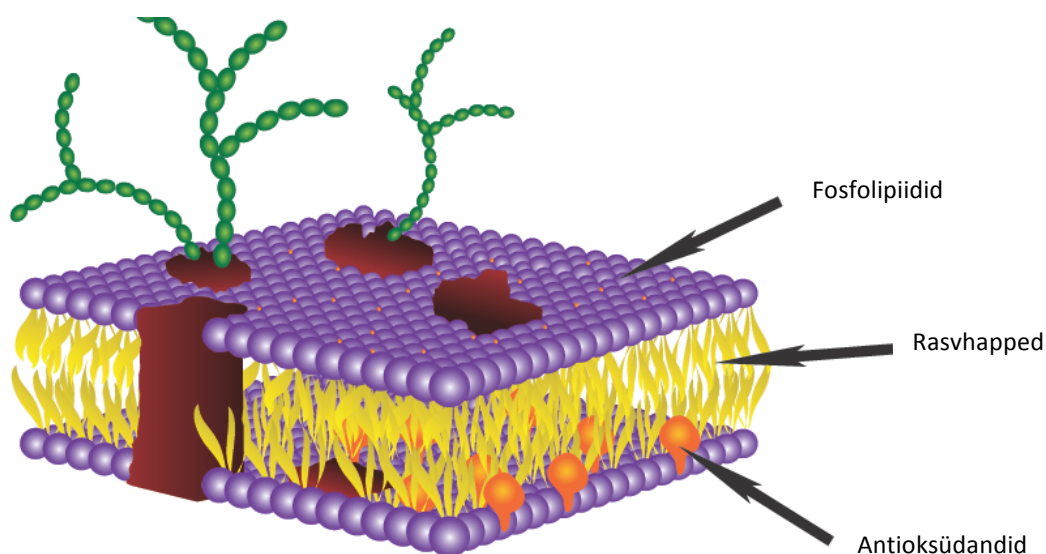
### **Piirialast tüüpi isiksushäire**

Piirialast tüüpi isiksushäire puhul võib samuti omega-3 toidulisandist kasu olla. Ühes topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus said 30 mõõdukalt raske piirialast tüüpi isiksushäirega naispatsienti ainult EPA-t (etüül-EPA-t) 1 g päevas või platseebot kaks kuud järjest. Etüül-EPA-t saanud patsientidel vähenes agressiivsus märgatavalt ja depressioon oli vähem raske.<sup>80</sup>

### **DHA/EPA toetavad rakumembraane, ainevahetuse reguleerijaid**

Millised mehhanismid on seotud omega-3 rasvhapete mitmesuguste raviotstarbeliste kasutusviisidega? DHA ja EPA sõna otseses mõttes toidavad rakumembraane, neid dünaamilisi struktuure, mis hoolitsevad suure osa eluprotsesside toimumise eest. Peaaegu kõik määrava tähtsusega eluprotsessid toimuvad rakumembraanide sees, peal või küljes.<sup>81</sup> Membraanid on sõna otseses mõttes ainevahetuse reguleerijad – selgroogsetel liikidel korreleerub kiire ainevahetus membraani kõrge küllastamatuse tasemega.<sup>82</sup> Küllastamatuse taseme tõus soodustab voolavuse paranemist ja võimaldab mitmekülgsemat koostööd membraanis paikneva lipiidide „mere“ ja sellesse imunud valkude vahel. Ainevahetust reguleeriva membraani sees mõjutab polüküllastamata rasvhapete sisaldus voolavust, mis omakorda võimaldab edasi liikuda arvutul hulgal membraaniga seotud ensüümidel, retseptoritel, transporteritel ja teistel katalüütilistel molekulidel.

Joonis 2. Skemaatiline pilt rakumembraanist, mis kirjeldab membraanisest rasvhapete, fosfolipiidide ja antioksüdantide struktuurilist sünergia („Kolmiksünergia rakumembraanis“)



Kahekihilise rakumembraani sees on DHA ja EPA estersidemetega seotud suuremate fosfolipiidide molekulide külge.<sup>81</sup> Fosfolipiidid koos nendega seotud rasvhapetega on rakumembraani molekulaarsed ehituskivid (joonis 2). Kahekihilise rakumembraani sees toimivad DHA ja EPA vastastikku teiste rasvhapetega – küllastunud, monoküllastumata (omega-9) ja polüküllastumata (omega-6, vähesel hulgal esinev omega-3) rasvhapetega – ja membraani voolavus oleneb nende kõikide elektrontihedustest. Süsinike kaksiksidemetel on suur elektrontihedus ja need lisavad membraanile voolavust. Selle omaduse tõttu on DHA (kuus kaksiksidet) ja EPA (viisi kaksiksidet) kõige rohkem voolavust suurendavad rasvhapped peamiste membraanis sisalduvate rasvhapete hulgas.<sup>82</sup>

Tavaliselt on nii, et mida voolavam on membraan, seda efektiivsemad on selles toimuvad biokeemilised reaktsioonid.<sup>82</sup> Eksperdid on üldiselt ühel meelel, et inimese täiskasvanud rakk saab olla ainult nii efektiivne kui on selle membraanisüsteem.<sup>81, 82</sup> See eluprintsiip annab alust arvata, et küllaldane DHA- ja EPA-sisaldus membraanisüsteemides on äärmiselt oluline inimese rakkude ellujäämiseks, kasvuks, uuenemiseks ja lugematuks arvuks funktsioonideks.

### **DHA, EPA ja ALA suhteline funktsionaalne tähtsus**

Rakumembraanide DHA- ja EPA-sisaldus peegeldab jooksvat toitumist. Toitumise muutudes muutub ka membraani profiil. Membraani sees korrigeerivad ensüümid (atsültransferaasid) pidevalt fosfolipiididega seotud rasvhapete mikrodistributsiooni, eemaldades neid teatavate fosfolipiidide „sabadest“ ja paigutades teiste „sabadesse“.<sup>83</sup>

Ilmselt seetõttu, et DHA ja EPA suurendavad oluliselt voolavust, leidub neid suurtes kontsentratsioonides kõige dünaamilisemates membraanides (nt silma võrkkestas, ajus ja spermatoosoidides). Lisaks membraani voolavuse suurendamisele on DHA ja EPA ortomolekulid, mis aitavad kaasa kudede talitluse, uuenemise ja taastekke homeostaatilisele reguleerimisele. Teisest küljest, rakumembraanides ei leidu suurtes kontsentratsioonides ALA-t.

DHA ja EPA pakuvad üksteisele teataval määral biokeemilist katet. Kuigi EPA-t ei saa hõlpsasti edasi konverteerida DHA-ks, saab DHA-d hõlpsasti tagasi konverteerida EPA-ks.<sup>84</sup> Piirangud, mida seab ALA halb konverteeritavus EPA-ks või DHA-ks ja EPA aeglane konverteeritavus DHA-ks, viitavad sellele, et

aju, südame-veresoonkonna ja teiste elundkondade küllaldase varustamise tagamiseks on vaja manustada preformeeritud DHA-d.

### ***DHA/EPA mõjutavad põletiku reguleerimist organismis***

Definitsiooni järgi on eikosanoidid rasvhapete metaboliidid. Eikosanoidide tervisliku, mittepõletikulise tasakaalu säilimiseks organismis on vajalik homeostaatiline tasakaal omega-3 ja omega-6 rasvhapete vahel rakumembraanides. Eikosanoidide tasakaal avaldab siis „allavoolu“ tasakaalustavat mõju tsütokiinidele (väikesed valgumolekulid, mis toimivad virgatsainena). Omega-3 rasvhapetest leidub rakumembraanides harva lühema ahelaga ALA-t ja sel ei ole identifitseeritavaid metaboliite, mis võiks homeostaatilise tasakaalu hoidmisele kaasa aidata. Nii DHA kui ka EPA on aga prekursoriteks metaboliitidest virgatsmolekulidele, millel on laiaulatuslik füsioloogiline toime.

Tänapäeva inimeste elustiili ja toitumise kontekstis on EPA eikosanoididel äärmiselt oluline põletikuvastane toime – need tasakaalustavad omega-6 rasvhappe AA potentsiaalselt põletikku soodustavaid eikosanoidide metaboliite. Tuleb rõhutada, et AA metaboliidid ei ole iseenesest tervisele ohtlikud, samuti ei ole need „halvad“ rasvhapped. Pigem võib öelda, et organism vajab rasvhapet AA süsteemseks homeostaasiks ja seda on vaja suuremal hulgal kui omega-3 rasvhappeid. Kahjuks on tänapäeva toitumismustrites omega-3 rasvhapete tarbimine alatähtsustatud, samal ajal kui omega-6 ja teiste homeostaasi ja üldtervise jaoks vähem oluliste rasvhapete tarbimine on ületähtsustatud.

Suhteliselt „halb“ tegur selles olukorras on Ameerika standardse toiduvaliku (SAD) krooniline tasakaalustamatus. SAD-i järgijat ohustab: 1) üldine looduslike rasvhapete puudus, mis on „madala rasvasisaldusega“ toitumise tagajärg; 2) hüdrogeenimise teel toodetud ja rakumembraanide jaoks ebaloomulike transrasvhapete üleküllus; või 3) suur nihe omega-6 rasvhapete ja omega-3 rasvhapete tarbimise tasakaalus, mis on tingitud rohkem nuumafarmides kasvatatud kui rohumaadel rohtu söönud loomade liha tarbimisest (rohtu söönud veiste liha omega-3 rasvhapete sisaldus on suurem). Seetõttu on SAD-i järgijatel suurenenud oht proinflammatoorsete protsesside tekkeks, mis omakorda soodustavad degeneratiivseid haigusi.

Simopoulos järeldas antropoloogiliste, epidemioloogiliste ja molekulaartasandil tehtud uuringute põhjal, et inimeste toitumises on läbi aegade olnud omega-6 ja omega-3 rasvhapete suhe peaaegu 1:1, tänapäeva läänemaailmas on see aga 15:1 kuni 17:1.<sup>85</sup> Simopoulos on üks paljudest SAD-i vastastest, kelle hulk üha suureneb, ja ta kinnitab, et omega-6 rasvhapete ülekaal toidus soodustab põletiku teket kudedes ja sellest tingitud patoloogilisi muutusi.

Lisaks sellisele „tekitatud“ toitumise tasakaalustamatusele, mille tõttu väheneb omega-3 rasvhapete tarbimine, suudab terve inimorganism üksnes piiratud hulgal toota pika ahelaga DHA-d ja EPA-t nende lühema ahelaga prekursoritest. Ainevahetust uurinud biokeemikud on välja arvutanud, et ainult viis protsenti või isegi vähem toiduga saadud ALA-st muudetakse EPA-ks ja vähem kui 0,5 protsenti toiduga saadud ALA-t muutub DHA-ks.<sup>86</sup> Üks võimalus sellest probleemist üle saada oleks suurendada märgatavalt toiduga saadava ALA kogust. Kuid ühes uuringus imetavate emadega leiti, et suur kogus toiduga saadavat ALA-t (10,7 g päevas neli nädalat järjest) ei suurendanud DHA-sisaldust rinnapiimas ega punalibledes.<sup>9</sup>

### ***Dokosanoidid: kaitsvad DHA metaboliidid***

Rakumembraanis leiduv DHA toodab metaboliite, mille uudne stereospetsiifilisus erineb tuntud eikosanoididest. Sobiva nimega dokosanoidid on tugeva põletikuvastase ja muu kaitsva toimega virgatsained.<sup>87</sup> Dokosanoidid, mida on kolm tuntud rühma – dokosatriinid, resolviinid ja protektiinid – tekivad peamiselt DHA kontrollitud oksüdatiivsel lagunemisel rakumembraani sees (võib-olla ka selle kõrval). Üht protektiini – neuroprotektiin D1 (NPD1) – toodetakse insuldi ajal ja see avaldab vastutoimet proinflammatoorsele geeniekspressioonile, mis on tavaliselt tingitud isheemilisest

kahjustusest. See virgatsaine avaldab vastutoimet ka potentsiaalsele oksüdatiivsele DNA kahjustusele võrkkesta epiteeli pigmentrakkudes.<sup>87, 88</sup>

Selles uuringus keskendutakse teisele dokosanoididest virgatsainete rühmale, resolviinidele. Nagu nimigi ütleb (*resolve* tähendab inglise keeles „lahendada“) aitavad need molekulid lahendada (lõpetada) organismis tekkinud põletikukaskaadid.<sup>88</sup> Õigeaegselt lõppev põletik on homeostaatiline – ja soovitatav. Sageli aga võivad ainevahetusreaktsioonid ja ainevahetuse tasakaalustamatus põletikku pikendada ja soodustada patoloogiliste muutuste teket. Hästi korraldatud põletikulise reaktsiooni füsioloogiline lahendamine on homeostaasi säilitamiseks väga oluline ning näib, et resolviinid osalevad selles protsessis.

Ulatuslik teaduskirjandus DHA kohta kinnitab, et see on äärmiselt oluline normaalseks neuroloogiliseks arenguks, õppimisvõime ja mälu säilitamiseks ning aju plastilisuse jaoks. DHA närvirakkude membraanides parandab sünaptilise membraani voolavust ja talitlust, reguleerib geeniekspressiooni, vahendab rakusignaale ja parandab mälu moodustumise aluseks olevaid elektrilisi protsesse.<sup>89</sup> Traumaatilise ajukahjustusega laborirottidel edendab eelnev DHA toidulisandi tarbimine paranemist ja soodustab aju neurotroofse faktori (BDNF), tähtsa aju kasvufaktori tootmist ajus.<sup>89</sup> See rida kaitsvaid ja homeostaatilisi toimeid, mis on kooskõlas EPA toimetega, aitab selgitada ulatuslikku kasu, mida kogu organism mõlema rasvhappe tarbimisest saab.

## Rakumembraani toitainete ortomolekulaarne sünergia

DHA-le ja EPA-le on omane ilmne ja prognoositav sünergia teiste rakumembraani toitainetega, eelkõige fosfolipiidide ja antioksidantidega. Olenevalt kõnealuse koe vajadustest võivad fosfolipiidid fosfatidüülseriin (PS), fosfatidüületanolamiin (PE) ja fosfatidüülkoliin (PC) kanda arvestatavat hulka DHA-d oma „sabas“, eelkõige 2. sabaasendis. Lisaks hoiavad need fosfolipiidide „vanemmolekulid“ EPA-t rakumembraanis kinni.<sup>81</sup>

Tervetel rakkudel on membraanis komplekt antioksidante, mis kaitsevad neid kahjustuste eest, mida põhjustavad rakusisesed oksüdandid, mis tekivad alati tavalise ainevahetuse käigus, ja välised oksüdandid, mille teke on tingitud elustiilist või keskkonnast.<sup>90</sup> Membraani antioksidandid paiknevad segamini rasvhapetega ja toimivad kaitse „eesliinina“.<sup>81</sup> Antioksidantide olemasolu korral on kõige suurema arvu küllastumata sidemetega rasvhapped, nimelt DHA ja EPA, kaitstud oksüdatiivsete (vabade radikaalide põhjustatud) kahjustuste eest. Niisiis eksisteerivad DHA ja EPA dünaamilises membraanis keskkonnas homeostaatilises sünergias nii oma „vanemfosfolipiidide“ kui ka lipiididest koosnevas kahekihilises membraanis laiali jaotunud antioksidantidega, nii et tekib „kolmiksünergia rakumembraanis“. Niisiis varustavad fosfolipiidide külge kinnitunud DHA-d ja EPA-t sisaldavad toidulisandid, nagu fosfatidüülseriini külge kinnitunud omega-3 rasvhapped ja fosfolipiidide külge kinnitunud omega-3 rasvhappeid sisaldav krilliõli, lisaks kaitsvatele antioksidantidele organismi ka materjaliga tervete rakumembraanide ehitamiseks.

## Omega-3 fosfatidüülseriin (omega-3 PS)

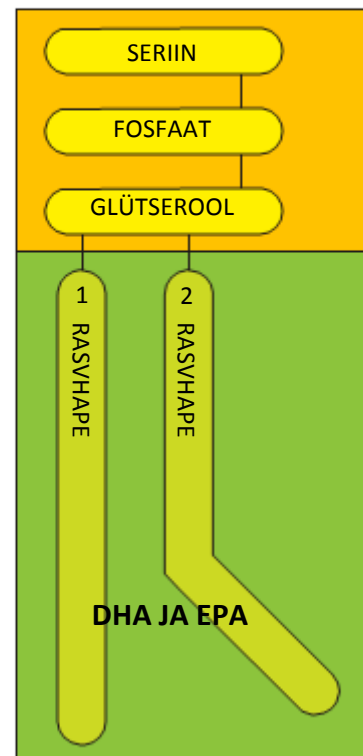
Fosfatidüülseriin on oluline aju toitaine. Vähemalt 25 rohkem kui kahe aastakümne jooksul tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringut (ülevaade avaldatud hiljuti ilmunud raamatus<sup>46</sup>) on kinnitanud PS-i kasulikkust mälu, õppimisvõime ja muude kognitiivsete funktsioonide halvenemise korral ning meeoleolu ja stressi ohjamisel. PS toetab ajuenergeetikat ja kudede tasandil paljude keemiliste ülekandesüsteemide retseptoreid. Närvirakkude membraanid, kus leidub eriti palju PS-i, sisaldavad DHA-d seotuna PS-i molekulidega (joonis 3).

## **Omega-3 PS-i kasulikkus tähelepanu puudulikkuse ja hüperaktiivsuse häire (AD/HD) korral**

Vaisman *et al* esitasid aruande topeltpimeda uuringu kohta, kus uuriti omega-3 PS-i mõju AD/HD korral.<sup>91</sup> Nad kaasasid uuringusse 60 ADHD-taoliste sümptomitega last (poiste ja tüdrukute suhe 3:1; keskmine vanus üheksa eluaastat). Lapsed randomiseeriti kolme rühma: 1) rapsiõli (kontrollrühm), 2) kalaõli (250 mg DHA-d ja EPA-t päevas) ja 3) omega-3 ja PS-i kombinatsioon (300 mg PS-i ja 250 mg DHA-d ja EPA-t päevas). Uuringu kestel (80–100 päeva, keskmine uuringu kestus 91 päeva) ei manustatud stimuleerivaid ravimeid ega muid toidulisandeid. Omega-3 PS-i saanud rühmas oli paranenud sümptomitega laste osakaal kõige suurem.

Laste püsivat visuaalset tähelepanu ja eristusvõimet hinnati tähelepanu muutujate testi (TOVA) abil. Kontrollrühmaga võrreldes paranes TOVA ADHD indeksi „z“ skoor rohkem nii omega-3 PS-i kui ka kalaõli rühmas, kusjuures PS-i rühmas paranes skoor kõige rohkem ( $p < 0,001$ ). Kontrollrühmaga võrreldes annab see alust arvata, et omega-PS parandas tähelepanuvõimet (palju suuremal määral kui kalaõli). Omega-3 PS-i rühmas ilmnes ka märkimisväärselt suurem sümptomite kadumise määr kui kontrollrühmas – sümptomid kadusid üheteistkümnelt kaheksateistkümnelt omega-3 PS-i rühma lastest võrreldes kolmega kahekümne ühest kontrollrühma laste hulgas ( $p < 0,05$ ). Kalaõli rühmas kadusid sümptomid seitsmel kahekümne ühest – see ei ole statistilises mõttes oluliselt erinev kontrollrühma näitajast. Omega-3 ja PS parandasid ADHD-ga kaasnevaid tähelepanematus sümptomeid suuremal määral kui teistest toiduallikatest saadud samaväärsed annused DHA-d/EPA-t.

Joonis 3. Skemaatiline pilt omega-3 fosfatidüülseriinist (omega-3 PS)



## **Krillist saadud omega-3 fosfolipiidid**

Krille, väikesed krevetitaolisi koorikloomi, leidub ookeanides kõikjal ja nad on ühed kõige vastupidavamad olendid meie planeedil. Krillid on toiduks paljudele mereloomadele ja see on ka traditsiooniline toit inimestele. Antarktika krillid (*Euphausia superba*) elavad maailma kõige külmemates meredes. Nende rakumembraanid sisaldavad suurt hulka DHA-d ja EPA-t, mistõttu membraanide voolavus on väga suur. See aitab neil funktsioneerida keskkonnas, mille temperatuur on alla vee külmumispunkti.

Erinevalt tavalistest kalaõli toidulisanditest, mis ei sisalda peaaegu üldse fosfolipiide, on suurem osa krilliõlis sisalduvast DHA-st ja EPA-st fosfolipiididega seotud, eelkõige fosfatidüülkoliini (joonis 4) ja vähemal määral fosfatidüületanolamiiniga. Ülejäänud DHA ja EPA esinevad triglütseriidide kujul. Krilli fosfolipiidide molekulaarne fraktsioon sisaldab ka potentset membraani antioksidanti astaksantiini.

Krillist tehtud omega-3 preparaate on uuritud kolmes topeltpimedas uuringus – premenstruaalse sündroomiga (PMS) seotud meeleolu ohjamise ja düsmenorröa osas, vere lipiididesisalduse reguleerimise osas ning artriidiga seotud põletiku sümptomite ja veremarkerite moduleerimise osas. Kahes uuringus võrreldi krilli kompleksi otseselt kalaõliga.



## Krilliõli PMS-i ja düsmenorröa korral

Arvatakse, et PMS-i ja düsmenorröat esineb 90 protsendil viljakas eas naistest. Selle põhjusena on nimetatud kõrvalekaldeid rasvhapete ainevahetuses (ülevaate teinud Sampalis *et al*<sup>92</sup>). Krilliõli omega-3 toidulisandiga (NKO®) tehti topeltpime randomiseeritud kontrollitud uuring 70 tervel vabatahtlikul, kes kannatasid PMS-i ja düsmenorröa all.<sup>92</sup> Üks rühm sai krilliõli toidulisandit ja teine rühm sai samaväärse koguse DHA-d ja EPA-t kalaõlina.

Krilli rühmas tarbisid 36 naist 2 g krilliõli päevas koos toiduga (saades sellest 800 mg fosfolipiide ja 600 mg omega-3 rasvhappeid). Kalaõli rühm tarbis 2 g kalaõli päevas koos toiduga (18:12; 18% EPA-t ja 12% DHA-d), saades sellest 600 mg DHA-d ja EPA-t. Mõlemad rühmad võtsid toidulisandit esimese 30 päeva jooksul iga päev, seejärel aga kaks kuud järjest üksnes 10 päeva kuus (alustades kaheksa päeva enne oodatavat menstruatsiooni). Naised jälgisid vaimseid ja füüsilisi sümptomeid Ameerika sünnitusabi ja günekoloogia kolledži koostatud küsimustiku abil.<sup>92</sup>

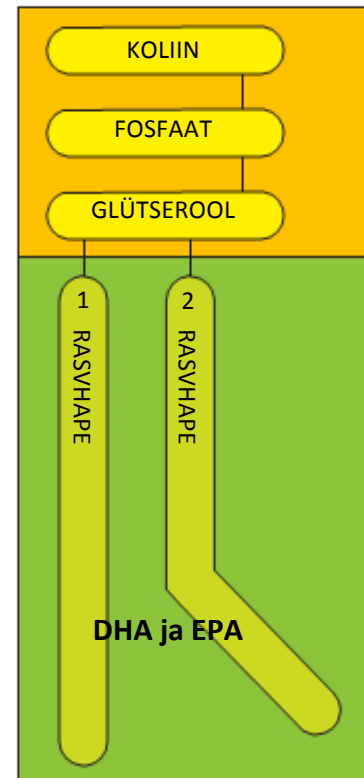
Nii kalaõli kui ka krilli rühma liikmetel paranesid sümptomid, mis olid seotud kehakaalu, ebamugavustundega kõhus ja paistetusega, aga selliste sümptomite nagu rindade tundlikkus, ebaadekvaatsuse tunne, stress, ärritus, depressioon, ebamugavustunde liigestes ja kõhupuhitus statistiliselt oluline paranemine ilmnis ainult krilli rühmas. Krilli rühm teatas ka erksuse, energia ja heaolutunde suurenemisest. Uuringus selgus, et krilli rühm tarbis kümne menstruatsioonieelse ja -aegse päeva jooksul märkimisväärselt vähem valuvaigisteid kui kalaõli rühm. Erinevalt krilli rühmast kurtis 64 protsenti kalaõli rühma liikmetest ebameeldiva refluksi üle.<sup>92</sup>

## Krilliõli toetab vereringeelundkonna tervist

Vereringeelundkonna tervis on aju tervise alus. Vere lipiidisisalduse kõrvalekalded (suurenenud LDL-i ja üldkolesterooli sisaldus, vähenenud HDL-i sisaldus ja suur triglütseriidide sisaldus) soodustavad mitte ainult südameveresoonekonna haigustega seotud haigestumust ja suremust, vaid ka kognitiivsete võimete kahanemist. Ühes topeltpimedas uuringus võrreldi krilliõli kalaõliga (18% EPA-t ja 12% DHA-d) hüperlipideemiaga meestel ja naistel (üldkolesterool üle 194 mg/dl; triglütseriidisisaldus üle 204 mg/dl).<sup>93</sup>

Selles 90-päevases uuringus said kaks osalejate rühma krilliõli kas 1–1,5 g päevas või 2–3 g päevas (olenevalt kehamassiindeksist (BMI)), kolmas rühm sai kalaõli 3 g päevas ja neljas rühm sai platseebot. Väikseima annuse manustamisel (1–1,5 g päevas) vähendas krilliõli märgatavalt üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli ning suurendas HDL-kolesterooli sisaldust võrreldes näitajatega uuringu alguses ning kalaõli ja platseebot saanud rühmadega. 2 g päevas manustamisel vähendas krilliõli lisaks kolesteroolile märgatavalt ka seerumi triglütseriidisisaldust, aga suurim krilliõli annus (3 g päevas) ei andnud lisaefekti võrreldes 2 g manustamisega päevas. Kalaõli vähendas kolesteroolisisaldust üksnes vähesel määral ja ei langetanud triglütseriidisisaldust uuringu alguse näitajatest allapoole.

Joonis 4. Skemaatiline pilt krillipreparaatides sisalduvast omega-3 ja PC-st



## **Põletikuvastane toime**

C-reaktiivne valk (CRP) on süsteemse põletiku marker ja võimaldab hästi prognoosida insuldi tekke või kognitiivsete võimete kahjustumise ohtu.<sup>94</sup> Ühes topeltpimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus leiti, et krilliõlil on põletikuvastane toime.<sup>95</sup> Uuringusse kaasati kokku 90 kardiovaskulaarse haiguse, reumatoidartriidi ja osteoartriidiga ning suurenenud C-reaktiivse valgu tasemega (> 1,0 mg/dl) patsienti. Patsiendid said väikese annuse krilliõli, 300 mg päevas, või platseebot ja nende seisundit hinnati uuringu alguses, 7. päeval, 14. päeval ja 30. päeval.

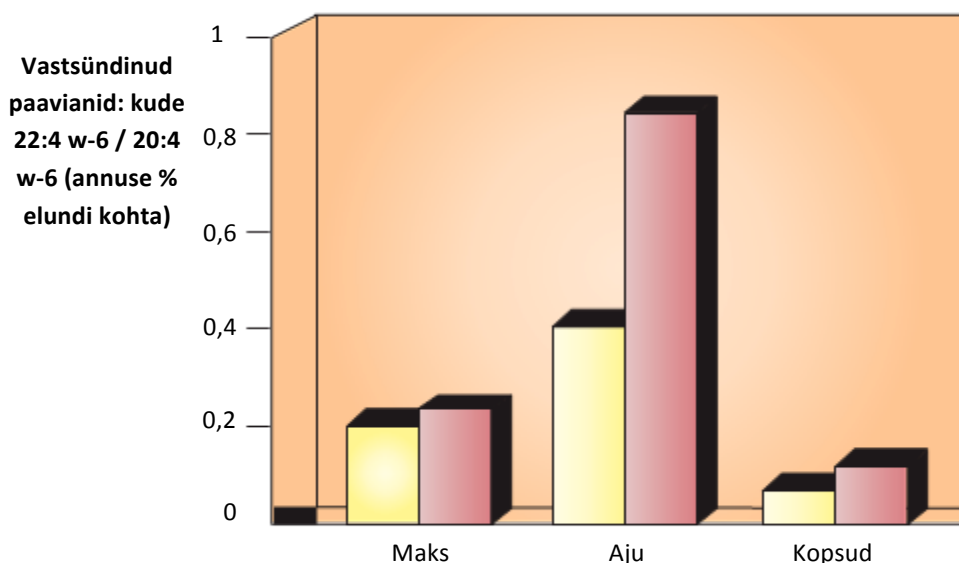
7. päevaks oli krilliõli märkimisväärselt vähendanud CRP taset (19%;  $p < 0,05$ ) võrreldes platseeboga. CRP vähenemine oli platseeboga võrreldes veelgi märgatavam 30. päevaks (30% vähenemine;  $p < 0,01$ ). Vähemalt neljas uuringus kalaõli CRP-d ei langetanud.<sup>96</sup>

## **Omega-3 fosfolipiidid mõjutavad aju**

Suur hulk loomadel (rottidel ja primaatidel) tehtud uuringutest saadud andmeid annab alust arvata, et rasvhapete biokättesaadavus on fosfolipiididena manustatuna parem kui manustatuna triglütseriidide või etülestritena. Ühes uuringus oli rasvhapete biokättesaadavus ajus rohkem kui kaks korda suurem, kui neid manustati fosfolipiididena, võrreldes manustamisega triglütseriididena. Selles uuringus võrreldi vastündinud paavianidele antud rasvhappe (arahidoonhappe) jaotumist kudedes, kui seda manustati triglütseriididena (nagu seda kalaõlis tihti leidub) või fosfolipiididena.<sup>97</sup>

Arahidoonhape (AA) on peamine polüküllastamata rasvhape ajus. Rakumembraani fosfolipiidide tähtsa komponendina on AA-l membraani talitluses äärmiselt oluline osa, samuti on see prekursor eikosanoididele, millel on oluline roll raku ja kudede talitluse reguleerimises. AA on prekursor ka pikema ahelaga dokosatetraeenhappele (C22:5; omega-6), mida ajus leidub samuti rohkelt. Paavianidega tehtud katses AA radiomärgistati, siis lisati see triglütseriididele (TG-AA) või fosfolipiididele (PL-AA) ja loomadele anti üks annus kas TG-AA-d või PL-AA-d.<sup>96</sup> Kümne päeva pärast analüüsiti radioaktiivsuse jaotumist. Nagu joonisel 5 näidatud, sai aju radioaktiivsust PL-AA-st peaaegu kaks korda rohkem kui TG-AA-st. See katse näitas, et fosfolipiidid parandavad rasvhapete imendumist primaatide aju.

Joonis 5. Vastsündinud paavianidele kas triglütseriidide (TG-AA) või fosfolipiididena (PL-AA) antud radiomärgistatud arahidoonhappe jaotumine kudedes<sup>97</sup>



## Järeldused

DHA ja EPA südame-veresoonkonda kaitsvad omadused on kliiniliselt tuntud. Hiljutises süstemaatilises ülevaates hinnati kalaõli tarbimise mõju kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esmasel ja teisesel ennetamisel.<sup>98</sup> Järeldati, et kalast ja kalaõli toidulisanditest – aga mitte ALA-st – saadavate omega-3 rasvhapete suurem tarbimine vähendab üldise suremuse, südamehaigustest tingitud ja äkksurmade ning võib-olla insuldi esinemise määrasid, kusjuures kõrvalnähud on minimaalsed. Käesoleva ülevaate tulemused annavad alust arvata, et DHA-st ja EPA-st saadav kasu ajule võib osutada sama märkimisväärseks kui nende kasulikkus südame-veresoonkonnale.

### ***Kuidas DHA-d/EPA-t võtta, et see oleks ajule kasulik?***

Tehniliselt võttes suudavad inimesed sünteesida EPA-t ja DHA-d lühema ahelaga ALA-st, aga konversiooni efektiivsus on madal isegi tervetel inimestel. Seepärast ei saa arvata, et linaseemneõli ALA allikana sobib asendama toiduga saadavat DHA-d/EPA-t. Tuleb süüa toitu, milles leidub rikkalikult omega-3 rasvhappeid, või tarbida toidulisandeid, mis sisaldavad preformeeritud DHA-d ja EPA-t.

Rääkides toidus leiduvast DHA-st/EPA-st, on ebatõenäoline, et Ameerika standardsest toiduvalikust saadakse rohkem kui 50–100 mg päevas. Turule on toodud mitmesuguseid „funktsionaalseid toite“, millele on lisatud DHA-d/EPA-t. Näiteks omega-3 munad võivad olla oluline omega-3 rasvhapete allikas, sisaldades rohkem kui 200 mg „omega-3“ muna kohta. Siiski tuleb kindlaks teha, milliseid omega-3 rasvhappeid toit sisaldab (nt DHA-d/EPA-t või ALA-t). Hoolega tuleb jälgida ka seda, et toidu teised koostisosad oleksid tervislikud. Näiteks sisaldab üks laialt reklaamitud omega-3 võie transrasvhappeid, mille toksiline toime võib omega-3 rasvhapetest saadava kasu olematuks teha.

Praeguste teadmiste alusel DHA/EPA kasulikkuse kohta ajutalitlusele ei ole põhjendatud soovituslikke päevaseid koguseid võimalik kindlaks määrata. Hibbeln esitas oma eri riikide mereandide tarbimise ja afektiivsete häirete esinemissageduse uuringu põhjal arvamuse, et rasedad naised võiksid tarbida

DHA-d ja EPA-t minimaalselt 650 mg päevas (DHA-d minimaalselt 300 mg päevas) ennetamiseks sünnitusjärgset depressiooni.<sup>99</sup> Teadaolevaid soovituslikke koguseid südame-veresoonkonna kaitseks võiks pidada minimaalseteks kogusteks aju kaitseks. Põhja-Ameerikas soovitab Ameerika Südameassotsiatsioon kardiovaskulaarsete haiguste esmaseks ennetuseks süüa nädalas vähemalt kaks korda kala ning teise südameinfarkti ennetamiseks manustada DHA-d/EPA-t 1000 mg päevas.

Toitumissoovitus tarbida DHA/EPA peamise allikana kala ei ole eriti praktiline, arvestades asjaolu, et sobivad kalad maksavad üha rohkem ja neid on raske leida.<sup>100</sup> Metsikult elava lõhe ja teiste kalaliikide varud, mis ei ole saastatud elavhõbeda ja teiste saasteainetega, üha vähenevad. Alternatiivne võimalus on võtta DHA-d/EPA-t sisaldavaid toidulisandeid, sealhulgas krilliõli omega-3 fosfolipiidide kompleksi.

Sellal kui metsikult elava lõhe varud vähenevad, on hakatud muretsema krilli üha ulatuslikuma kasutamise pärast akvakultuuris – lõhekasvatuses.<sup>101</sup> Krilli peetakse liigina suurimaks biomassiks meie planeedil ja see on põhitoit paljudele erinevatele mereloomadele. Antarktika krilli (*Euphausia superba*) varud on hinnanguliselt 50 kuni 500 miljonit tonni.<sup>100</sup> Rahvusvaheline organisatsioon Antarktika mere elusressursside kaitse komisjon (CCAMLR), osa Antarktika lepingu süsteemist, loodi 1982. aastal eelkõige krilli kaitsmise eesmärgil. Komisjoni kuulub 24 liikmesriiki, sealhulgas Euroopa Liit, Norra (suur krillipüüdja), Venemaa ja Ameerika Ühendriigid ning veel üheksa hääletusõiguseta liikmesriiki. CCAMLR on määranud krilli jätkusuutlikuks püügikoguseks Antarktikas 4,45 miljonit tonni. Selle piirini ei ole veel jõutud, aga hiigelsuurte krillipüügilaevade kasutusele võtmine on tohutult suurendanud Antarktika krilli püüdmise jõudlust ning CCAMLR tegeleb praegu krilli kaitset reguleeriva raamistiku täiendamisega.

Kultiveeritud mikrovetikad on hea DHA allikas. Kuigi suured ALA kogused võivad suurendada EPA-sisaldust kudedes, ei avalda ALA samasugust mõju DHA-sisaldusele,<sup>9</sup> nii et viimast tuleb lisaks võtta. Kuidas teada, kas omega-3 rasvhapete lisaks võtmine on vajalik? Nende puuduse füüsilised tundemärgid ja sümptomid on suur janu, sagedane urineerimine, juuste ja naha karedus ja kuivus ning follikulaarne keratoos.<sup>14, 18</sup> Erütrotsüütide membraani koostis on siiani tunnustatuim laborinäitaja. Harris töötas välja „omega-3 indeksi“ (DHA/EPA punalibledes) kasutamiseks südamepärgearteritõve markeri ja võib-olla ka riskifaktorina.<sup>102</sup> Tema hinnangul on DHA ja EPA tase tõenäoliselt küllaldane, kui need moodustavad üle kaheksa protsendi membraanis sisalduvatest rasvhapetest.

Olemasolev kliinilise meditsiini alane kirjandus DHA ja EPA kasulikkuse kohta ajutalitlusele on küll ikka veel suhteliselt vähemahukas võrreldes kirjandusega, mis käsitleb nende kasulikkust vereringele, aga olemasolevad tõendid on nii kaalukad, et toetavad kindlalt nende toitvate ortomolekulide kasutamist tunnetus-, käitumis- ja meeleoluhäirete vähendamiseks ning aju arengu soodustamiseks varajases eas ja üldise vaimse jõudluse suurendamiseks.

Käesolevas ülevaates esitatud andmed näitavad selgelt, et põhialus DHA/EPA kasutamiseks inimeste tervise heaks on asjaolu, et neid leidub rakumembraanides. Rakumembraaniga seotud põhjendus DHA/EPA kasutamiseks põhjendab ka kasutamist koos nende sünergistiliste fosfolipiididest „vanematega“, nagu PS ja PC. Täiendav sünergia rakumembraani tasandil on saavutatav rasvlahustuvate antioksüdantide, näiteks astaksantiini ja teiste karotenoidide, E-vitamiini ja koensüümi Q10 lisamisega. Selline kolmiksünergia rakumembraanis võib aidata integratiivsel meditsiinil jõuda lähemale ajutalitluse häirete ravimisele.

/.../

## VIITED

1. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brainfunction? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005;82:281-295
2. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, et al. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:1292-1298
3. Morgan C, Davies L, Corcoran F, et al. Fatty acid balance studies in term infants fed formula milk containing long-chain polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 1998;87:136-142
4. Young C, Hikita T, Kaneko S, et al. Fatty acid compositions of colostrum, cord blood, maternal blood and major infant formulas in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:299-304.
5. Breckenridge WC, Gombos G, Morgan IG. The lipid composition of adult rat brain synaptosomal plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1972;266:695-707.
6. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, et al. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4021-4025.
7. Reisbick S, Neuringer M, Gohl E, et al. Visual attention in infant monkeys: effects of dietary fatty acids and age. *Dev Psychol* 1997;33:387-395.
8. Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1993;57(suppl):703S- 710S.
9. Francois CA, Connor SL, Bolewicz LC, Connor WE. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr* 2003;77:226-233.
10. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, Colditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. *Early Hum Dev* 2000;57:165-188.
11. Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:540-553.
12. Bakker EC, Ghys AJ, Kester AD, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:89-95.
13. 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.
14. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:155-172.
15. Harding KL, Judah RD, Gant C. Outcome-based comparison of Ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. *Altern Med Rev* 2003;8:319- 330.

16. Kidd PM. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children: rationale for its integrative management. *Altern Med Rev* 2000;5:402-428.
17. 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.
18. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, et al. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav* 1996;59:915-920.
19. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139:189-196.
20. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effects 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.
21. Hamazaki T, Hirayama S. The 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;58:838.
22. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38:1007-1021.
23. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:233-239.
24. Young GS, Conquer JA, Thomas R. Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:549-558.
25. Brookes KJ, Chen W, Xu X, et al. Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:1053-1061.
26. Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M, et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest* 1996;97:1129-1133.
27. Itomura M, Hamazaki K, Sawazaki S, et al. The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem* 2005;16:163-171.
28. Kidd PM. Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 2: medical management. *Altern Med Rev* 2002;7:472-499.
29. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:1-7.
30. Bradstreet J, Kartzinel J. Biological interventions in the treatment of autism and PDD. In:

Rimland B, ed. DAN! (Defeat Autism Now!) Fall 2001 Conference. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2001.

31. Hardy PM, Hardy SM. Omega-3 fatty acids in the pathophysiology and treatment of autism. In: Rimland B, ed. DAN! (Defeat Autism Now!) Spring 2002 Conference. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2001.

32. Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo- controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551-553

33. Doidge N. *The Brain That Changes Itself*. New York: Viking Press; 2007.

34. Bower B. Grown-up connections. Mice, monkeys remake brain links as adults. *Sci News* 2006;169:165.

35. Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 1968;160:265-271.

36. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, et al. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005;35:691-699.

37. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42:776-782.

38. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997;145:33-41.

39. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002;59:1915-1921.

40. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1142-1147.

41. American Heart Association. Fish and omega-3 fatty acids: AHA recommendations. [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org) [Accessed July 22, 2007]

42. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-946.

43. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005;62:1849-1853.

44. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999;34:S245.

45. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006;63:1545-1550.
46. Kidd PM. *PS (PhosphatidylSerine), Nature's Brain Booster*. St. George, UT: Total Health Communications; 2005.
47. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;62:275-280
48. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, et al. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1103- 1111
49. Connor WE, Connor SL. The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:929-930.
50. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35:1305-1312
51. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006;56:159-164
52. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-1408.
53. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 Jun 21; Epub ahead of print
54. Kidd PM. Multiple sclerosis, an autoimmune inflammatory disease: prospects for its integrative management. *Altern Med Rev* 2001;6:540-566
55. Swank RL, Lerstad O, Strom A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *New Engl J Med* 1952;246:722-728
56. Swank RL, Grimsgaard L. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1387- 1393
57. Agranoff BW, Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet* 1974;2:1061-1066
58. Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, et al. MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment. *Neuroreport* 2002;13:123-126
59. Puri BK, Leavitt BR, Hayden MR, et al. Ethyl-EPA in Huntington disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2005;65:286-292



60. Murck H, Manku M. Ethyl-EPA in Huntington disease: potentially relevant mechanism of action. *Brain Res Bull* 2007;72:159-164
61. Sontrop J, Campbell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med* 2006;42:4-13
62. Nemets H, Nemets B, Apter A, et al. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1098- 1100
63. 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
64. Freeman MP. Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:291-297
65. Kidd PM. Bipolar disorder and cell membrane dysfunction. Progress toward integrative management. *Altern Med Rev* 2004;9:107-135
66. Rudin DO. The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry* 1981;16:837-850
67. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double- blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-412
68. Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:46-50
69. Keck PE, Mintz J, McElroy SL. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl- eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:1020-1022
70. Marangell LB, Suppes T, Ketter TA. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: clinical and research considerations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:315-321
71. Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:726-729
72. Wozniak J, Biederman J, Mick E, et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:440-447
73. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:2222-2227
74. Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:243-251

75. Peet M, Horrobin DF, E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res* 2002;36:7- 18
76. 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
77. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, et al. 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
78. Emsley R, Niehaus DJ, Koen L, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2006;84:112-120
79. Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:8-21
80. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167-169
81. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York, NY: Garland Science; 2002
82. Else PL, Hulbert AJ. Membranes as metabolic pacemakers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:559- 564
83. Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, et al. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. *Can J Physiol Pharmacol* 1993;71:531-555
84. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1467S-1476S
85. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502-507
86. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:619-634
87. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:115-121
88. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007;101:577-599
89. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J*

*Neurotrauma* 2004;21:1457-1467

90. Levine SA, Kidd PM. *Antioxidant Adaptation: Role in Free Radical Pathology*. San Leandro, CA: Biocurrents/Allergy Research Group; 1985

91. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, et al. Effect of phospholipids enriched with omega-3 fatty acids on symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in children. Pediatric Academic Societies' Meeting. Toronto, Canada; 2007

92. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, et al. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev* 2003;8:171-179

93. Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern Med Rev* 2004;9:420-428

94. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4:371-380

95. Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr* 2007;26:39-48

96. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30

97. Wijendran V, Huang MC, Diau GY, et al. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 2002;51:265-272

98. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:5-17

99. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998;351:1213

100. McMichael AJ, Butler CD. Fish, health, and sustainability. *Am J Prev Med* 2005;29:322-323

101. Antarctic Krill Conservation Project. [www.krillcount.org](http://www.krillcount.org) [Accessed August 7, 2007]

102. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res* 2007;55:217-223