

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Profil lipidique et statut des acides gras chez les  
patients avec trouble de déficit  
d'attention/hyperactivité (TDAH)**

par

Schohraya Spahis

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

Avec mémoire

Février 2008



© Schohraya Spahis, 2008

Université de Montréal  
Faculté des Études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Profil lipidique et statut des acides gras chez les patients avec  
trouble de déficit d'attention/hyperactivité (TDAH)**

Présenté par :  
Schohraya Spahis

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Olivier Receveur, président-rapporteur  
Dr Emile Levy, directeur de recherche  
Dr Victor Gavino, membre du jury



## RÉSUMÉ

Le trouble de déficit d'attention/Hyperactivité (TDAH) est le désordre de comportement le plus souvent diagnostiqué chez l'enfant. On estime que 5-10% des enfants en sont atteints avec une persistance de 40% à l'âge adulte. Il semble clair que le patrimoine génétique et l'environnement jouent un rôle dans l'étiologie du TDAH. Les nutriments et particulièrement les composantes lipidiques, représentant 50 à 60% du poids sec du cerveau, peuvent selon certaines études influencer l'émergence de la maladie. L'objectif de notre étude est de déterminer si des anomalies se retrouvent au niveau du profile lipidique, de la composition des acides gras et des vitamines dans le plasma chez les patients TDAH Canadien-français. Des patients (11 Filles vs 26 Garçons), âgés entre 6 et 12 ans, ont été inclus dans le protocole expérimental. Ils se distinguent par un  $QI > 85$  et un déficit d'attention de type inattentif, impulsif-hyperactif se basant sur les critères DSM-IV.

Des changements ont été remarqués entre les patients ( $n=37$ ) et les contrôles ( $n=35$ ), appariés pour l'âge et le sexe quant à leur lipidogramme: les triglycérides et les phospholipides étaient diminués alors que le cholestérol (C), le HDL-C et l'apolipoprotéine (A-I) étaient augmentés. Aussi, des différences significatives ont été notées dans la composition des acides gras: 1) une diminution des monoinsaturés (C18 :1n-9) ( $p < 0.0001$ ), des polyinsaturés, (ALA,

$p < 0.04$ ) ; et 2) une augmentation de l'EPA et du DHA ( $p < 0.04$ ). Ces altérations ont résulté en un amoindrissement des ratios polyinsaturés/saturés ( $p < 0.02$ ), ALA/EPA ( $p < 0.02$ ) et ALA/LA ( $p < 0.01$ ) ainsi qu'en une élévation du DHA/AA ( $p < 0.04$ ), indiquant une élongation et désaturation marquées.

On peut déduire que le patron de distribution des lipides et des acides gras est altéré et que des changements au niveau des acides gras n-3 surviennent chez les TDAH, d'où la nécessité d'entamer des études supplémentaires pour en élucider les mécanismes.

### **MOTS-CLÉS :**

Acides gras polyinsaturés, lipides, apolipoprotéines, TDAH, antioxydants

## **ABSTRACT**

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common cognitive and behavioral disorder diagnosed among school children. Awareness has increased in recent years that this highly prevalent disorder estimated to affect 5-10% of children persists into adulthood, leading to 40% prevalence among adults. Genetic background and environmental factors have been proposed as risk factors for ADHD. Changes in nutrients and especially lipids, which represent 50-60% of brain dry weight, may influence the apparition of the disease. The aim of our study was to determine whether irregularities in lipid and lipoprotein profiles, as well as fatty acid composition and oxidants/antioxidants, were detectable in the plasma of young French-Canadian subjects with ADHD. Thirty seven patients (11 girls and 26 boys), aged 6 to 12 years old, were included in the experimental protocol. They met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, diagnostic criteria for attention-deficit/hyperactivity disorder, were characterized with an IQ > 85, and compared to 35 healthy control subjects.

Our results show that plasma triacylglycerols and phospholipids were lower whereas free cholesterol, high-density cholesterol and apolipoprotein A-I were higher in ADHD patients compared to controls. The proportion of plasma EPA and DHA was higher, but that of oleic (C18 :1n-9) ( $p < 0.0001$ ) and  $\alpha$ -

linolenic (ALA) ( $p < 0.04$ ) acids were lower. As expected from these findings, the proportions of both total saturates and polyunsaturated fatty acids (PUFA) were higher and lower, respectively, in ADHD patients than in controls, which led to a significant decrease in the PUFAs/saturates ratio ( $p < 0.02$ ). On the other hand, the ratios of eicosatrienoic acid to arachidonic acid and of palmitoleic acid to linoleic acid, established indexes of essential fatty acid (EFA) status remained unchanged revealing that EFA did not affect ADHD patients. Similarly, the activity of  $\Delta 6$  desaturase, estimated by the ratio of 18:2(n-6)/20:4(n-6), was found unaffected, whereas ALA/EPA ( $p < 0.02$ ) and ALA/LA ( $p < 0.01$ ) were diminished.

Overall, significant changes occur in the lipid and lipoprotein profiles of ADHD patients. Disorders in n-3 FA distribution require further investigation to delineate the mechanisms

## **KEYWORDS**

Lipids, apolipoproteins, Fatty acid, ADHD, antioxidants, PUFA

# TABLE DES MATIÈRES

<b>PAGE DE TITRE</b> .....	<i>i</i>
<b>PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY</b> .....	<i>ii</i>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<i>iii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>v</i>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<i>vii</i>
<b>LISTE DES TABLES</b> .....	<i>ix</i>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<i>x</i>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<i>xi</i>
<b>DÉDICACE</b> .....	<i>xiii</i>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<i>xiv</i>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
1. TROUBLE DE DÉFICIT D'ATTENTION/HYPERACTIVITÉ .....	1
1.1 Définition du TDAH .....	1
1.2 Classification du TDAH.....	2
1.3 Symptômes et diagnostic du TDAH.....	2
1.4 Facteurs de risque du TDAH.....	4
1.5 Comorbidité et complications du TDAH .....	5
1.6 Traitement du TDAH .....	6
2. ACIDES GRAS.....	8
2.1 Introduction .....	8
2.2 Nomenclature et classification des acides gras .....	9
2.3 Équilibre AGPI (n-3) / AGPI (n-6) dans l'alimentation .....	18
2.4 Apports nutritionnels et recommandations.....	21
2.5 Désaturation-Élongation des AGPI .....	24



2.6 Médiateurs résultant du métabolisme des AGPI .....	25
2.7 AGPI et stress oxydatif.....	27
3. MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL .....	29
3.1 AGPI : Physiologie cérébrale et fonctions membranaires.....	29
3.2 AGPI : développement cérébral et sensoriel .....	31
3.3 AGPI et désordres neurologiques.....	33
4. MÉTABOLISME DES LIPIDES ET LIPOPROTÉINES .....	39
4.1 Transport des lipides par les lipoprotéines .....	39
4.2 Chylomicrons .....	40
4.3 Lipoprotéines de très faible densité (VLDL) .....	43
4.4 Lipoprotéines de densité intermédiaires (IDL) .....	44
4.5 Lipoprotéines de faible densité (LDL) .....	45
4.6 Lipoprotéines de haute densité (HDL) .....	46
<b>PROJET DE RECHERCHE.....</b>	<b>48</b>
HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS .....	48
<b>ARTICLE.....</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>91</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>105</b>

## LISTE DES TABLES

<b>Table 1</b> : Critères diagnostiques du TDAH selon les symptômes.....	p. 3
<b>Table 2</b> : Acides gras saturés.....	p. 10
<b>Table 3</b> : Acides gras mono-insaturés.....	p. 13
<b>Table 4</b> : Acides gras polyinsaturés (n-6).....	p. 14
<b>Table 5</b> : Acides gras polyinsaturés (n-3).....	p. 18
<b>Table 6</b> : Ratio n-3/n-6 recommandé selon les pays et les organismes de santé.....	p. 22
<b>Table 7</b> : Apport nutritionnel recommandé en AGPI (n-3), selon l'âge, le sexe et l'état physiologique.....	p. 23
<b>Table 8</b> : Composition des lipoprotéines dans le plasma humain.....	p. 42
<b>Table 9</b> : Composition des apolipoprotéines dans le plasma humain.....	p. 47
<b>Table 10</b> : Lipoprotéines et apolipoprotéines plasmatiques chez les sujets TDAH.....	p. 94

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Structure biochimique d'un acide gras polyinsaturé (n-6)..... p. 8
- Figure 2** : Structure biochimique d'un acide gras polyinsaturé (n-3)..... p. 9
- Figure 3** : Formes isométriques (*Cis et Trans*) des acides gras mono insaturés..... p. 12
- Figure 4** : Conversion des AGPI (n-6) en eicosanoïdes ..... p. 15
- Figure 5** : Conversion des AGPI (n-3) en eicosanoïdes de série 3 ..... p. 17
- Figure 6** : Élongation et désaturation des AGPI (n-6) et (n-3)..... p. 19
- Figure 7** : Voies de la cyclooxygénase et lipoxygénase: formation des  
eicosanoïdes.....p. 26
- Figure 8** : Quantité de DHA chez l'enfant de 0 à 6 mois au niveau du cerveau et  
des autres tissus.....p. 30
- Figure 9** : Processus d'absorption intestinale des lipides et formation des  
chylomicrons.....p. 39
- Figure 10** : Structure d'un chylomicron.....p. 40
- Figure 11** : Métabolisme du chylomicron.....p. 42
- Figure 12** : Structure du VLDL.....p. 43
- Figure 13** : Structure du IDL.....p. 44
- Figure 14** : Structure du LDL.....p. 45
- Figure 15** : Structure du HDL.....p. 46

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA	:	Acide arachidonique
AG	:	Acides gras
AGE	:	Acides gras essentiels
AGL	:	Acides gras libres
AGPI	:	Acides gras polyinsaturés
ALA	:	Acide alpha-linolénique
Apo	:	Apolipoprotéine
CL	:	Cholestérol libre
CM	:	Chylomicron
CT	:	Cholestérol total
DHA	:	Acide docosahexaénoïque
EC	:	Ester de cholestérol
EFA	:	Essential fatty acids
EPA	:	Acide eicosapentaénoïque
FA	:	Fatty acid
FABP	:	Fatty acid binding protein
HDL	:	Lipoprotéines de haute densité
IDL	:	Lipoprotéine de densité intermédiaire
LA	:	Acide linoléique

LDL	:	Lipoprotéine de faible densité
LPL	:	Lipoprotéine lipase
LT4	:	Leucotriènes 4
LT5	:	Leucotriènes 5
MG	:	Monoacyl-glycérol
MM	:	Masse moléculaire
MTP	:	Microsomal triglyceride transfer protein
PGD2	:	Prostaglandine D2
PGE2	:	Prostaglandine E2
PGE3	:	Prostaglandine E3
PGF2 $\alpha$	:	Prostaglandine F2 $\alpha$
PGI2	:	Prostacycline I2
PGI3	:	Prostacycline I3
PL	:	Phospholipides
PUFA	:	Polyunsaturates fatty acids
RE	:	Réticulum endoplasmique
TDAH	:	Trouble de déficit d'attention/hyperactivité
TG	:	Triglycérides
TXA2	:	Thromboxane A2
TXA3	:	Thromboxane A3
VLDL	:	Lipoprotéines de très faible densité

*«Nul ne peut atteindre l'aube sans passer par le chemin de la nuit»*

***-Gibran Khalil Gibran-***

*À toi mon frère Azarias qui me protège de  
la haut, je te dédie ce mémoire*

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères s'adressent avant tout à mon Directeur de thèse et Patron, le Dr Emile Levy, pour avoir cru en moi, m'avoir donné la chance de pousser au loin ma curiosité scientifique et m'avoir donné le goût d'explorer le domaine de la nutrition. Le Dr Levy est un être exceptionnel, de par sa sagesse, son écoute et son humanisme. Il a accentué la confiance en moi et m'a poussé à persévérer avec ténacité dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je lui suis très reconnaissante pour son soutien moral tant au niveau académique que personnel.

Je remercie aussi le corps professoral du département de nutrition pour leur soutien académique et particulièrement, le Dr Olivier Receveur qui m'a convaincue de poursuivre mes études supérieures.

Je remercie tous les membres de l'équipe de l'Unité de Lipidologie et Nutrition, pour leurs encouragements et leur amitié, particulièrement Valérie, Emilie, Geneviève «ma fofolle», Simona et Monika.

Je voudrais remercier ma famille et mes amis (es) qui, de près ou de loin, m'offrent leur soutien moral et leur amour inconditionnel.

Un grand merci à toi maman pour m'avoir armée de courage et d'espoir pour affronter les obstacles de la vie.

Finalement, je réserve un merci particulier à ceux qui sont au quotidien ma source d'inspiration et ma joie de vivre : mes deux amours, Inès et Elias.

# INTRODUCTION

## 1. TROUBLE DE DÉFICIT D'ATTENTION/HYPERACTIVITÉ

### 1.1 Définition du TDAH

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est une affection neurobiologique, causée par un déséquilibre de certains neurotransmetteurs, qui se caractérise par des comportements hyperactifs et impulsifs, et/ou par des problèmes de déficit de l'attention (1). C'est en 1902 que ce syndrome a été défini par Georges Still comme une anomalie de contrôle en soi, non-conforme à une conduite normale (1, 2). Tout au début de cette période, on définissait le syndrome comme un trouble de déficit d'attention uniquement, mais depuis 1987, on l'identifie comme le TDAH étant donné son association avec les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité. Le TDAH est un des désordres parmi les plus fréquents relatifs à l'enfance et à l'adolescence. On estime que 4-12% des enfants d'âge scolaire présentent le TDAH (3, 4). Il est diagnostiqué entre 4 et 6 ans, avec une prépondérance de 1 pour 9 chez les garçons et de 1 pour 2 chez les filles; les symptômes persistent à l'adolescence (5) et à l'âge adulte. On note que 50% des enfants porteurs de TDAH véhiculent les mêmes symptômes plus tardivement (6). La sévérité de la pathologie et l'handicap sont variables selon le cas et se manifestent avec ou sans hyperactivité/impulsivité.



## 1.2 Classification du TDAH

Grâce à l'évolution de la technologie et à l'imagerie nucléaire du cerveau, le syndrome du TDAH se classe maintenant selon 6 types et, à chaque catégorie, est associée une approche thérapeutique :

<u>Type 1 (classique) :</u>	Inattentif, distrait, hyperactif, impulsif, agité
<u>Type 2 (inattentif) :</u>	Peu d'attention et facilement distrait; non hyperactif. Souvent apathique et mou
<u>Type 3 (hyper vigilant) :</u>	Inquiet, argumentatif et compulsif. Souvent pris dans une spirale de problèmes négatifs.
<u>Type 4 (lobe temporal) :</u>	Impulsif et violent; connaît des périodes de panique et peur; modérément paranoïaque
<u>Type 5 (limbique) :</u>	De mauvaise humeur, avec peu d'énergie, isolé socialement, dépressif et fréquemment désespéré
<u>Type 6 (fougueux) :</u>	Colère, agressivité, sensibilité au bruit, à la lumière, aux vêtements et au toucher ; souvent inflexible, périodes de méchanceté, comportement imprévisible, esprit de grandeur.

## 1.3 Symptômes et diagnostic du TDAH

Les symptômes du TDAH se classent en trois catégories : inattention, hyperactivité et impulsivité. Il n'existe pas de test universel ni de test pleinement fiable, permettant de diagnostiquer le TDAH. La pratique médicale actuelle, basée principalement sur les évaluations neurologiques et psychométriques, se réfère aux grilles du «questionnaire» de Conners, de Swan-F et au Manuel Diagnostique et

Statistique des Troubles Mentaux (DSM IV-TR) pour identifier les enfants atteints de TDAH, chez qui les symptômes doivent persister, s'étendre sur une longue période de six mois et se manifester plus fréquemment et plus sévèrement que chez des enfants d'un stade de développement comparable. Il faut noter, néanmoins, le chevauchement clinique avec d'autres pathologies neurologiques ou comportementales, rendant difficile le diagnostic du TDAH qui ne constitue qu'une étiquette descriptive (7).

**Table 1: Critères diagnostiques du TDAH selon les symptômes**

<u>Inattention</u>	<u>Hyperactivité/impulsivité</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ne parvient pas à prêter attention au détail, commet des fautes d'étourderie à l'école, au travail ou dans d'autres activités parascolaires</li> <li>❖ A du mal à maintenir son attention pour exécuter une tâche ou participer aux jeux</li> <li>❖ A de la difficulté à écouter quand on s'adresse à lui</li> <li>❖ Ne suit pas les consignes et ne finit pas ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (ce qui n'est dû ni à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes).</li> <li>❖ A du mal à organiser ses travaux ou ses activités</li> <li>❖ Évite, déteste ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (travail scolaire ou devoirs à la maison)</li> <li>❖ Perd les objets nécessaires à ses tâches ou activités (jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres, outils)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Remue les mains et les pieds et se tortille sur son siège</li> <li>❖ Se lève en classe ou dans d'autres situations quand il devrait rester assis</li> <li>❖ Court ou grimpe partout, dans des situations inappropriées (chez les adolescents et les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience)</li> <li>❖ A du mal à se tenir tranquille dans des jeux ou des activités de loisir</li> <li>❖ Est «sur la brèche» ou agit comme s'il était «monté sur ressorts»</li> <li>❖ Parle trop</li> <li>❖ Laisse échapper la réponse à une question avant qu'on ait fini de la poser</li> <li>❖ A du mal à attendre son tour</li> <li>❖ Interrompt les autres ou impose sa présence (fait irruption dans les conversations ou dans les jeux, par exemple)</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Se laisse facilement distraire par des stimuli sans importance</li> <li>❖ Oublie ce qu'il a à faire dans ses activités quotidiennes.</li> </ul> |  |
|--|--|

*Adapté de «American Psychiatric Association, Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux», (DSM IV), 1994*

## 1.4 Facteurs de risque du TDAH

Les causes principales du TDAH se traduisent par des différences cérébrales structurelles et fonctionnelles (1). Les origines de ces dissemblances sont reliées à un ensemble de mutations génétiques dans plus de 90% des cas (8, 9) et à des accidents prénataux ou acquis dans 10% de cas (8-11). Il faut noter que de nombreuses études se sont penchées sur les causes possibles du TDAH qui se traduisent par des problèmes physiques (troubles auditifs ou visuels), environnementaux (12, 13) (allergies, exposition à des substances toxiques durant la vie fœtale), ou psychologiques (anxiété, difficultés d'apprentissage, milieu familial perturbé). D'autres recherches ont établi l'association direct entre le TDAH et les complications reliées à la naissance telles que la prématurité, le manque d'oxygène (14) et l'hérédité (15, 16) qui joue un rôle important dans le TDAH. De nombreux travaux rapportent que le TDAH possède une composante génétique importante où les membres d'une même famille avec des antécédents de TDAH ont des enfants qui en sont atteints à leur tour (17).

## **1.5 Comorbidité et complications du TDAH**

Le TDAH est une maladie complexe et est associée généralement à d'autres pathologies neurobiologiques (18). On estime qu'un tiers des enfants atteints du TDAH souffrent d'autres troubles, ce qui complique les démarches d'intervention et de traitement. Parmi les troubles connexes, on note le syndrome de la Tourette qui se caractérise par des tics et des mouvements involontaires et de sons (19, 20); les troubles d'apprentissage estimés à environ 20% des enfants atteints du TDAH (21); la dépression qui se manifeste autant chez l'enfant que chez l'adulte avec TDAH, et est héréditaire (22, 23); le manque de confiance en soi et qui se traduit par une difficulté d'adaptation au milieu scolaire (18, 24); des tempéraments anxieux et nerveux qui se traduisent généralement, chez les TDAH, par les vertiges (25), des troubles de sommeil (26), la transpiration excessive et la tension artérielle élevée (27); le désordre oppositionnel avec provocation et attitudes hostiles et négatives, particulièrement face à l'autorité (22).

Au niveau des mécanismes neurobiologiques, il faut noter que la pathophysiologie est encore méconnue et peu d'études ont tenté de les explorer. Outre les facteurs génétiques, certains auteurs impliquent un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs dans le cerveau et plus spécifiquement dans le cortex frontal (28), alors que certains investigateurs ont suspecté la voie des catécholamines, qui possiblement, ne sont pas induites dans le cas du TDAH (29). D'autres scientifiques se sont concentrés sur la voie hypoactive de la dopamine et de la

noradrénaline chez les TDAH. Plusieurs d'entre eux ont ciblé les gènes des transporteurs, des récepteurs et des polymorphismes de la dopamine dans le syndrome du TDAH (30-34). En se basant sur ces connaissances bien fragmentaires, on administre des psychostimulants pour atténuer les effets de la pathologie sans pour cela évaluer la cible exacte. Il faut préciser que les outils d'exploration des mécanismes sous-jacents demeurent peu développés.

## **1.6 Traitement du TDAH**

Un progrès a été enregistré dans le traitement du TDAH quoique notre compréhension de l'étiologie soit restreinte. Les chercheurs ont eu recours à plusieurs méthodes pour identifier les agents thérapeutiques efficaces. Actuellement, de nombreux patients en bénéficient.

Pour atténuer les troubles liés au TDAH, parents comme médecins ont recours à différents types de médicaments mais gardent l'espoir de voir apparaître l'agent pharmacologique de choix (35-38), en plus des médecines alternatives et des avis psychologiques favorisant le comportement optimal (24, 39, 40). On espère également que la nutrition (41, 42) et l'homéopathie (43-45) prendront leur place. Pour l'instant, les psychostimulants demeurent l'avenue la plus utilisée et aussi la plus efficace. Une fois le TDAH diagnostiqué, le médecin prescrit du méthylphénidate (Ritalin®), le traitement le plus répandu chez les enfants d'âge scolaire, atteints de TDAH avec une

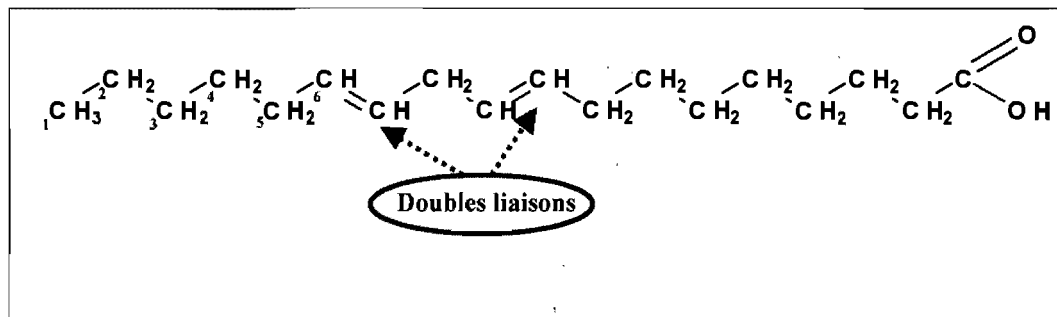
portée d'efficacité de court terme. Le constituant principal de ce médicament, l'amphétamine, stimule le système nerveux central et agit sur l'enfant en améliorant sa concentration mentale tout en l'apaisant. L'enfant est alors moins agité, plus calme, plus attentif et il démontre de meilleures performances scolaires. Les effets à long terme, sont par contre moins documentés. De façon surprenante, peu d'études se sont attardées sur les mécanismes d'action du méthylphénidate dans le système nerveux central. C'est probablement ce qui explique le recours, depuis quelques années, à des traitements non pharmacologiques et à des interventions nutritionnelles requérant des acides gras essentiels (AGE) oméga 3, des micronutriments et des vitamines antioxydantes.

## 2. ACIDES GRAS

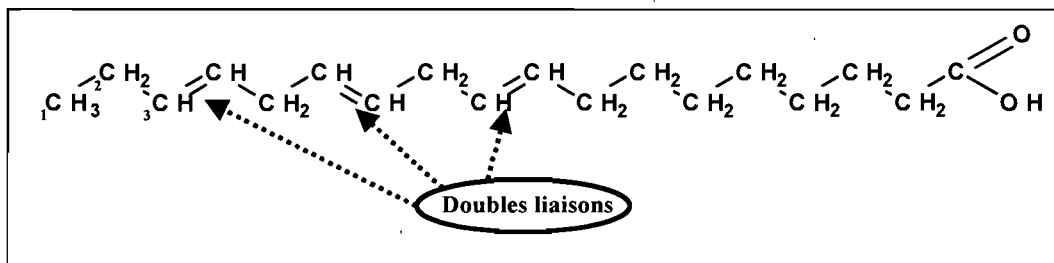
### 2.1 Introduction

Les lipides sont classés selon 6 catégories : les triglycérides (TG), les glycérophospholipides, les sphingolipides, les terpénoïdes, les stérols, les stéroïdes et finalement les acides gras (AG). Ces derniers sont des molécules carboxyliques aliphatiques constitués de 4 à 28 atomes de carbone. Les AG se répartissent en trois grandes classes selon les insaturations qu'ils renferment : les AG saturés, n'ayant aucun double lien, et exhibant la structure moléculaire générale  $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}]$  ; les AG mono insaturés avec une seule double liaison  $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_y-\text{COOH}]$  et les acides gras polyinsaturés (AGPI) avec plus d'un double lien. Parmi les AGPI, nous distinguons les deux classes majeures (n-6) et (n-3), distinctes sur le plan physiologique et biochimique.

**Figure 1. Structure biochimique d'un acide gras polyinsaturé (n-6)**



**Figure 2. Structure biochimique d'un acide gras polyinsaturé (n-3)**



Les AG jouent plusieurs rôles dépendamment de leur nature : (i) structurale puisqu'ils servent à la synthèse d'autres lipides comme les phospholipides (PL) et peuvent altérer les propriétés membranaires, à savoir l'élasticité, la fluidité et la viscosité; (ii) métabolique étant donné leur potentiel à fournir de l'énergie durant la  $\beta$ -oxydation en plus de moduler plusieurs sentiers métaboliques; (iii) messenger en vertu de la communication avec le matériel génétique dans le noyau ; et (iv) précurseur en raison de leur capacité de se convertir en eicosanoïdes ou hormones telles que les prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes (46) .

## 2.2 Nomenclature et classification des acides gras

### 2.2.1 Acides gras saturés

Ces derniers sont saturés en hydrogène et ne possèdent pas de liaison carbone-carbone. Ils proviennent essentiellement des lipides d'origine animale. Ils sont les principaux constituants alimentaires responsables de l'augmentation du



cholestérol sanguin et peuvent augmenter les risques de maladies cardiovasculaires (47, 48).

Parmi les AG les plus répandus dans la nature, nous trouvons l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide myristique et l'acide laurique.

**Table 2 : Acides gras saturés**

Symbole	Nom commun	Structure chimique	MM (g)
1:0	Formique	CHOOH	Non disponible
2:0	Acétique	CH <sub>3</sub> COOH	Non disponible
3:0	Propionique	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	74.08
4:0	Butyrique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	88.11
5:0	Valérique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	102.4
6:0	Caproïque	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	116.16
7:0	Énanthique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH	130.19
8:0	Caprylique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	144.21
9:0	Pélargonique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	158.24
10:0	Caprique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	172.27
11:0	Hendécanoïque	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> COOH	186.30
12:0	Laurique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	200.35
13:0	Tridécanoïque	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> COOH	214.35
14:0	Myristique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH	228.38
15:0	Pentadécanoïque	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> COOH	242.41
16:0	Palmitique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	256.43
17:0	Margarique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> COOH	270.48
18:0	Stéarique	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	284.48
19:0	Nonadécanoïque	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> COOH	298.51

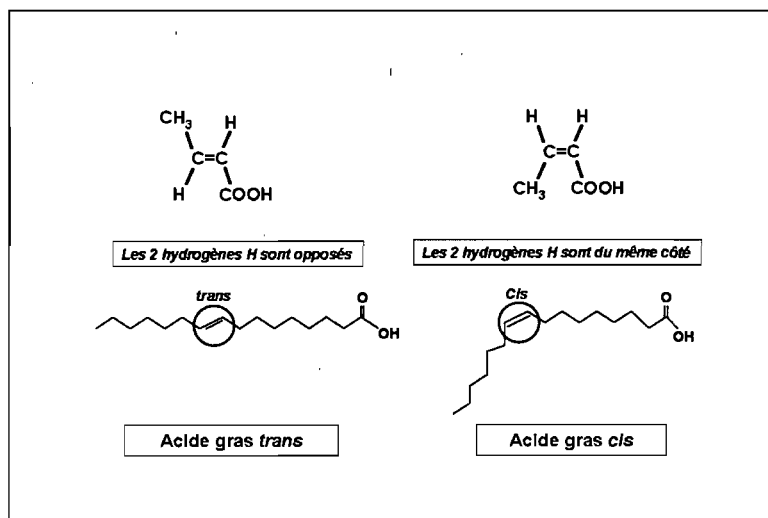
<b>20:0</b>	Arachidique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	312.54
<b>21:0</b>	Hénicosanoïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{19}\text{COOH}$	326.57
<b>22:0</b>	Béhénique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	340.59
<b>23:0</b>	Tricosanoïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{21}\text{COOH}$	354.61
<b>24:0</b>	Lignocérique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	368.64
<b>26:0</b>	Cérotique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$	Non disponible
<b>28:0</b>	Montanique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{COOH}$	Non disponible
<b>30:0</b>	Mélistique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{28}\text{COOH}$	Non disponible
<b>32:00</b>	acide lacéroïque	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{30}-\text{COOH}$	Non disponible

MM : masse moléculaire

### 2.2.2 Acides gras insaturés

Ce sont des molécules qui comportent une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. On parle d'AG mono-insaturés lorsqu'il n'y a qu'une seule double liaison et d'AGPI lorsqu'il y en a plusieurs. La double liaison carbone-carbone- $\text{HC}=\text{CH}$ - peut déployer les deux formes isomériques *cis* et *trans* dans l'espace qui modifient la structure tridimensionnelle des AG : la double liaison *cis*, majoritairement trouvée dans la nature, produit un coude dans la chaîne carbonée alors que la double liaison *trans* exhibe une structure étendue. La concentration naturelle des AG *trans* se trouve dans les produits laitiers (2.5 à 6%), dans les graisses d'origine animale (4.5%) et dans les viandes d'origine bovine (2%) alors qu'ils sont plus répandus dans les produits industriels, variant ainsi de 10 à 40%.

**Figure 3 : Formes isométriques (*Cis* et *Trans*) des acides gras mono-insaturés**



De nombreuses études (49-53) et recommandations (54-58) ont alerté quant à la consommation de gras *trans*, même à faible dose et, leur impact sur l'augmentation des maladies cardiovasculaires. Depuis les dernières années, de nombreux pays occidentaux sont plus sensibilisés à l'abolition de ces AG dans la production industrielle par l'entremise de législations et contrôle des procédés d'étiquetage alors que d'autres pays comme ceux en voie de développement sont encore loin de cette prise de conscience.

Les AG mono-insaturés les plus répandus sont l'acide oléique qui représente 30% des AG apportés par l'alimentation (huile d'olive, huile de colza, amandes etc.). Ses vertus ont été longuement documentées que ce soit dans des

études humaines (59-63) ou animales (64, 65), par son rôle de protecteur contre l'athérosclérose et l'agrégation plaquettaire. Quant aux AGPI, qui sont notamment d'origine végétale, ils jouent un rôle primordial dans la santé. L'alimentation est une source importante d'AGPI. Cet apport est vital puisque le corps humain n'est nullement capable de synthétiser les AG essentiels.

**Table 3 : Acides gras mono-insaturés**

Symbole	Nom commun	Structure chimique	MM (g)
<b>12:1n-3</b>	Lauroleïque	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	198.35
<b>14:1n-5</b>	Myristoleïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	226.38
<b>16:1n-7</b>	Palmitoleïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	254.43
<b>18:1n-7</b>	Vaccénique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	282.48
<b>18:1n-9</b>	Oléique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	282.48
<b>20:1n-9(<math>\Delta</math> 11cis)</b>	Eicosénoïque	Non disponible	310.54
<b>20:1n-11(<math>\Delta</math> 9cis)</b>	Gondoléïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	310.54
<b>22:1n-9</b>	Erucique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$	338.59
<b>22:1n-11</b>	Cétoléïque	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	Non disponible
<b>24:1n-9</b>	Nervonique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$	366.63

MM : masse moléculaire

### 2.2.3 Acides gras polyinsaturés : n-6

Ils sont extrêmement importants dans le fonctionnement des systèmes cardiovasculaires, nerveux, immunitaires, ainsi que dans divers processus

allergiques et inflammatoires. Cependant, lorsque l'apport est excessif, les AGPI (n-6) deviennent délétères. On note alors la dissipation de l'impact favorable sur l'appareil cardiovasculaire et on assiste à la manifestation de douleurs et de maladies inflammatoires comme l'athérosclérose, l'asthme ou l'arthrite (66-68).

Dans la série des n-6, l'acide linoléique (LA, 18 :2n-6) est considéré comme l'unique AG essentiel puisque, par élongation et désaturation, notre organisme possède l'habileté de produire les autres AG de la famille n-6 y compris les eicosanoïdes. Notons que le LA est largement présent dans notre alimentation, incluant les huiles de maïs, tournesol, soya, carthame, pépins de raisin, et autres huiles.

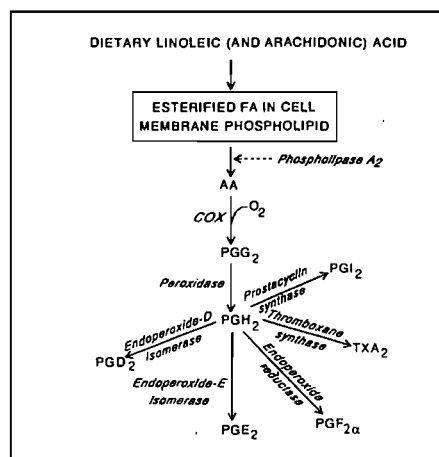
**Table 4 : Acides gras polyinsaturés (n-6)**

Symbole	Nom commun	Structure chimique	MM (g)
<b>18 :2n-6 (LA)</b>	Linoléique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	280.48
<b>18 :3n-6</b>	Gamma-linolénique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	278.48
<b>20 :2n-6</b>	Eicosadiénoïque	Non disponible	308.53
<b>20 :3n-6</b>	Homo-gamma-linolénique	Non disponible	306.53
<b>20 :4n-6 (AA)</b>	Arachidonique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	304.52
<b>22 :2n-6</b>	Docosadiénoïque	Non disponible	336.59
<b>22 :4n-6</b>	Docosatétraénoïque	Non disponible	332.57

MM : masse moléculaire

L'acide arachidonique (AA, 20 :4n-6) est un des dérivés dans la chaîne de conversion du LA. Il se retrouve dans plusieurs aliments tels que le jaune d'œuf et le gras des animaux comme source directe. Sa fonction est primordiale dans plusieurs voies métaboliques, et comme exemple, mentionnons la production d'eicosanoïdes de série 2 (69). L'AA est impliqué dans la cicatrisation, la guérison des blessures et contribue aux mécanismes des réactions allergiques. Néanmoins, il faut noter que la synthèse du AA diminue avec l'âge: cet AG est donc considéré comme essentiel chez les personnes âgées (70, 71) mais un surcroît de sa consommation peut se traduire par l'amplification des symptômes de l'arthrite, l'eczéma, le psoriasis et plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires (72-74).

**Figure 4 : Conversion des AGPI (n-6) en eicosanoïdes de série 2**



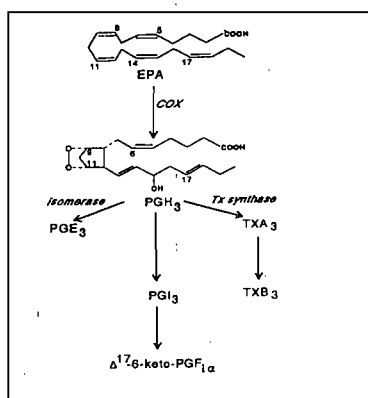
AA, acide arachidonique; PGI<sub>2</sub> : prostacycline I<sub>2</sub>;  
 TXA<sub>2</sub>: thromboxane A<sub>2</sub>; PGD<sub>2</sub>: prostaglandine D<sub>2</sub>;  
 PGE<sub>2</sub>: prostaglandine E<sub>2</sub>; PGF<sub>2</sub>α : prostaglandine F<sub>2</sub>α

#### **2.2.4 Acides gras polyinsaturés : n-3**

Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique s'est penchée sur l'effet bénéfique d'une diète riche en produits marins sur les accidents athérosclérotiques. On a bien remarqué leurs effets bénéfiques sur des populations consommant le poisson en quantités considérables tels que les Inuits ou les Eskimos (47, 52, 60, 75-79) et les Japonais (47, 52, 60, 76-80) qui sont moins affectés par les maladies cardiovasculaires, inflammatoires et oncologiques. Les n-3 sont utilisés dans la production d'AG hautement insaturés et de prostanoides. Ils ont une influence favorable sur les caractéristiques physico-chimiques des membranes cellulaires ainsi que sur divers processus se déroulant dans notre organisme. Notons en particulier leurs effets sur les réactions immunitaires et anti-inflammatoires, pour ne citer que quelques exemples, leur impact sur le syndrome métabolique et, particulièrement, la modulation de la glycémie et la dyslipidémie chez les sujets résistants à l'insuline et diabétiques de type 2 (81-89), les cancers de prostate, de sein ou de colon (90-101), leur effet sur la dégénérescence maculaire (102) ou l'ostéoporose chez la femme et les personnes âgées (103, 104); leur mécanisme d'action sur la régulation de la tension artérielle, l'élasticité des vaisseaux, l'agrégation plaquettaire, l'athérosclérose (78, 105-112); et finalement leurs conséquences biologiques sur la fonction du système nerveux central par l'amélioration des fonctions cognitives et visuelles du nouveau-né, leur effet protecteur contre les affections

neurologiques et psychiatriques (113-119), une section qui sera développée subséquemment dans ce mémoire.

**Figure 5 : Conversion des AGPI (n-3) en eicosanoïdes de série 3**



*EPA*: acide eicosapentaénoïque; *PGI<sub>3</sub>* : prostacycline I<sub>3</sub>; *TXA<sub>3</sub>*: thromboxane A<sub>3</sub>; *PGE<sub>3</sub>*: prostaglandine E<sub>3</sub>; *PGF<sub>1α</sub>* : prostaglandine F<sub>1α</sub>

Parmi les AGPI (n-3), seul l'acide alpha-linolénique (ALA, 18:3n-3) est qualifié d'essentiel étant donné le potentiel de l'organisme humain à élaborer les autres AG de la famille des n-3. Il est d'origine strictement végétale et est particulièrement présent dans les huiles de lin, chanvre, canola (colza) et soya.

Les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3) peuvent théoriquement être synthétisés à partir du précurseur ALA. Néanmoins, plusieurs travaux scientifiques ont rapporté le faible taux de conversion, ce qui a amené à la recommandation de consommer des aliments



riches en EPA et DHA, de provenance marine, tels que le maquereau de l'Atlantique, le saumon, le hareng, le thon blanc ou les sardines.

**Table 5 : Acides gras polyinsaturés (n-3)**

Symbole	Nom commun	Structure chimique	MM (g)
<b>18:3n-3 (ALA)</b>	Alpha-linolénique	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	278.48
<b>20:3n-3</b>	Homo-alpha-linolénique		306.53
<b>20:5n-3 (EPA)</b>	Eicosapentaénoïque	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	302.52
<b>22:3n-3</b>	Docosatriénoïque		334.58
<b>22:5n-3 (DPA)</b>	Cuplanodonique	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2)_3\text{COOH}$	330.57
<b>22:6n-3 (DHA)</b>	Docosahexaénoïque	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	328.57

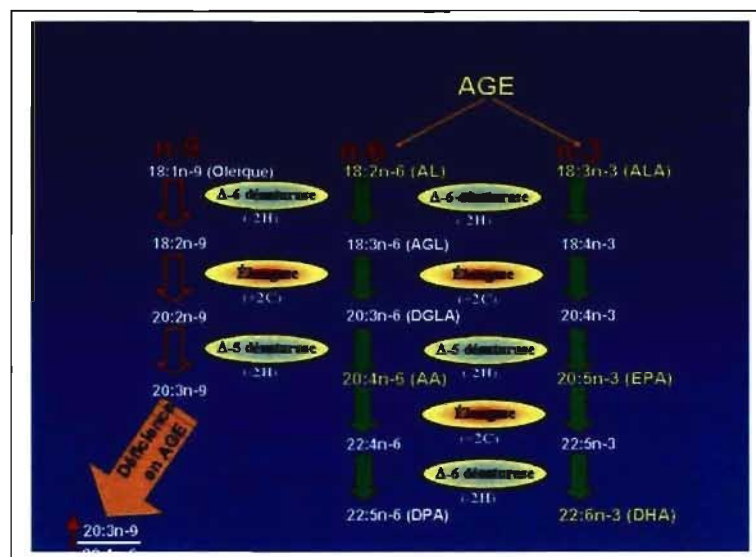
MM : masse moléculaire

### 2.3 Équilibre AGPI (n-3) / AGPI (n-6) dans l'alimentation

Les végétaux peuvent transformer le LA, précurseur de la famille des AGPI (n-6), en ALA, précurseur des AGPI n-3. Chez l'homme et chez l'animal, ces deux précurseurs, le LA et l'ALA, ne peuvent être fournis que par l'alimentation et les mêmes enzymes vont être mis à contribution pour augmenter le nombre de doubles liaisons (désaturation) et la longueur de la chaîne carbonée (élongation) en vue de former l'EPA et le DHA à partir du ALA ou l'AA à partir

du LA, entraînant ainsi une compétition entre ces deux familles pour le développement de leurs dérivés métaboliques. De ce fait, c'est l'apport équilibré en AGPI des familles n-3 et n-6 qui assure santé et bien-être (70, 120-125).

**Figure 6 : Élongation et désaturation des AGPI (n-6) et (n-3)**



*En absence des AG LA et ALA, seule la voie des n-9 reste fonctionnelle produisant ainsi un ratio 20:3n-9/20:4n-6 élevé, un marqueur de déficience en AG essentiels.*

Toutefois, l'avènement de l'ère industriel, le développement de l'agriculture céréalière, la production bovine [principale source d'AGPI (n-6)] et leur influence dans nos habitudes de vie ont fortement contribué à augmenter l'apport en n-6 au détriment des AGPI (n-3). Dans les pays industrialisés, le

rapport n-3/n-6 est estimé à 1/15-1/30. Toutefois, il n'existe aucun consensus universel sur l'apport optimal en n-3 ou l'équilibre adéquat du ratio n-3/n-6. À la base, on s'est inspiré beaucoup des Inuits (126) et des Japonais (127) pour instaurer les recommandations, mais eux aussi présentent un ratio n-3/n-6 différent, à savoir 1/3 et 3/1, respectivement. Par ailleurs, la magnitude de conversion de l'ALA en EPA et DHA demeure non consensuelle, car à l'évidence certains investigateurs proposent un taux de moins de 1% (128-130) alors que d'autres l'ont évalué entre 5 et 10% pour l'EPA et de 2 à 5% pour le DHA (131, 132) et finalement, malgré l'évolution des techniques analytiques dans la détermination des compositions et le dosage des AG, la quasi totalité des tableaux alimentaires sont divergents. Pour ne citer que quelques exemples, certains auteurs se basent sur l'apport énergétique ou calorique, d'autres se concentrent sur soit la teneur en ALA, EPA ou DHA, soit sur le pourcentage des lipides contenus dans les produits marins ou végétaux (121, 133-135).

Toutefois, un consensus scientifique, non contestable, met en évidence la relation étroite entre un ratio n-3/n-6 réduit et la diminution des complications émergeant de certaines pathologies. De nombreuses études ont montré qu'un ratio de n-3/n-6 équivalent à 1/4 réduit de 70% la mortalité chez les sujets suspectés de maladies cardiovasculaires (136, 137), alors qu'un ratio de 1/2.5-1/3 réduirait la prolifération cellulaire chez des patients atteints de cancer colorectal et entraînerait la diminution des complications chez les femmes diagnostiquées avec

un cancer du sein (138), une diminution de l'inflammation due à l'arthrite rhumatoïde (139). Finalement, une comparaison chez des sujets atteints d'asthme, un ratio de 1/5 avait un effet bénéfique comparativement à ceux avec un ratio de 1/10 (140).

Par conséquent, malgré les preuves scientifiques sur les bienfaits des AGPI (n-3), leur compétition avec les AGPI (n-6) pour la conversion des précurseurs en dérivés et les recommandations nutritionnelles des experts à optimiser notre apport alimentaire en n-3, le rapport n-3/n-6 reste élevé alors qu'il devrait atteindre au plus 1/5 (141, 142).

## **2.4 Apports nutritionnels et recommandations**

L'apport quotidien en AGPI (n-3) et la balance du ratio n-3/n-6 subissent des changements et des variations constants au niveau des recommandations établies par plusieurs comités et agences dans les différents pays selon le cas, l'environnement (pays industrialisé vs en voie de développement), le type de nourriture, la catégorie d'âge (nourrisson, enfant, adulte et personne âgée), le sexe (femme vs homme), l'état physiologique (femme enceinte, allaitante) ou pathologique (sujet sain vs sujet malade).

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) recommande un ratio de 5 LA pour 1 ALA. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a de son côté émis des recommandations de ALA: de 0,8 g à 1,1 g/jour et l'EPA + DHA : de 0,3 g à 0,5 g/jour. Des experts en lipides, *l'International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids* (ISSFAL) recommandaient en 2004 un apport minimal de 500 mg par jour d'EPA+DHA. Pour mieux se situer et bénéficier de tous les apports recommandés, nous avons compilé la majorité de ces données dans les tableaux suivants.

**Table 6 : Ratio n-3/n-6 recommandé selon les pays et les organismes de santé**

<b>Pays, Organismes</b>	<b>n-3/n-6</b>	<b>Pays, Organismes</b>	<b>n-3/n-6</b>
Allemagne	1/5	Suède	1/2-1/5
Angleterre	1/5-1/8	Suisse	1/4-1/10
Australie	1/5	USA	1/10
Canada	1/6	ISSFAL, 2004	1/2-1/3
France	1/5	NIH, 2000	1/2
Japon	1/2-1/4	OMS, 2003	1/5-1/10

**Table 7 : Apport nutritionnel recommandé en AGPI (n-3), selon l'âge le sexe et l'état physiologique**

<b>Pays, Organismes</b>	<b>Apport journalier recommandé en g/2000 kcal</b>
<b>American Heart Association (USA), 2000</b>	DHA+EPA : 0.3 g
<b>NIH (USA), 2000</b>	LA : 4.44 g (2% d'énergie) pour un Max de 6.67 g ALA : 2.22 g (1% d'énergie) DHA+EPA : 0.65 g (0.3% d'énergie) Femme enceinte ou qui allaite : DHA : 0.3 g
<b>Instituts de Médecine (USA), 2002</b>	Total n-3: 1.1-1.6 g dont 10% de (EPA+DHA) Femme enceinte et qui allaite : ALA : 1.4 g; DHA+EPA : 1.3 g ALA (1-3 ans) : 0.7 g ALA (4-8 ans): 0.9 g ALA (9-13 ans) homme:1.2 g; femme : 1.0 g ALA (14 -19+ ans) homme: 1.6 g; femme : 1.1 g ALA femme enceinte : 1.4 g ALA femme qui allaite : 1.3 g
<b>Dietary Reference Intakes (USA, Canada), 2002</b>	De 0-12 mois : 0.5 g ALA De 1-3 ans: 0.7 g EPA+DHA (0.6 à 1.2% d'énergie) LA : 14.2 g ALA: 1.3 g
<b>Australie (Nouvelle Zélande), 1999-2001</b>	LA : 1.17-2 g (0.5-1 % d'énergie) DHA+EPA : 0.3 g
<b>Experts des lipides (ISSFAL), 2004</b>	LA: 2% d'énergie ALA : 0.7% d'énergie EPA+DHA : 500 mg
<b>France (ANC), 2001</b>	ALA (homme): 2 g; (femme) : 1.6 g; femme enceinte : 2 g; femme qui allaite : 2,2 g; personne âgée : 1.5 g DHA (homme) : 120 mg; (femme) : 100 mg; femme enceinte ou qui allaite: 250 mg; personne âgée : 100 mg SATURÉS : 15-20 g MONOINSATURÉS : 38-50 g AGPI : 0.4-1 g LA (homme): 10 g; (femme) : 8 g; femme enceinte : 10 g; femme qui allaite : 11 g; personne âgée : 7.5 g
<b>Japon, 1999</b>	ALA >2.08 g
<b>Royaume Uni, 1999</b>	LA : 1% d'énergie ALA : 2.2 g (2% d'énergie) DHA+EPA : 1.25 g

<b>Suisse, 2004</b>	LA : 6.5 g Total (n-3): 1.5 g ALA : 1.1 g
<b>Belgique, 2003</b>	SATURÉS : max 22 g MONOINSATURÉS : min 22 g AGPI : 11.8-22.2 g Total n-6 : 8.8-17.8 g LA: min 4.4 g Total n-3 : 2.8-4.4 g ALA : min 2.2 g EPA+DHA : min 0.67 g
<b>Pays Bas, 2001</b>	0-5 mois : total (n-3) : 80 mg/kg/j DHA : 20 mg/kg/j 5 mois et + : total (n-3) : 1% d'énergie DHA : 150-200 mg/ j

## 2.5 Désaturation-Élongation des AGPI

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les AGPI sont requis au bon fonctionnement des cellules de l'ensemble des tissus. Ces AG à chaîne longue peuvent provenir de l'alimentation ou sont dérivés des précurseurs tels que le LA (n-6) et l'ALA (n-3) à partir des élongases et des désaturases. Les différents types de désaturases ( $\Delta 4$ ,  $\Delta 5$ ,  $\Delta 6$ ,  $\Delta 9$ ) ont des fonctions distinctes, mais parfois similaires. Par exemple, la  $\Delta 6$  et la  $\Delta 9$  assurent la conversion de l'acide palmitique en acide palmitoléique et l'acide stéarique en acide oléique. Il a été démontré que la  $\Delta 6$  insère d'autres insaturations dans les AG dotés de 18 atomes de carbone : 18:2(9,12) et 18:3(9, 12,15) (143). Cependant, le métabolisme des AGE fait surtout intervenir successivement la  $\Delta 6$  et la  $\Delta 5$  désaturase. Dans les situations pathologiques, comme le diabète et le cancer, la déficience en  $\Delta 6$

désaturase conduit à un déficit de synthèse en dérivés supérieurs tels que le  $\gamma$ LA, l'AA et le EPA ou le DHA (144). Comme certaines évidences associent des défauts génétiques des désaturases au TDAH (144-146), nous avons évalué l'activité des désaturases en calculant certains ratios à partir de la composition des acides gras obtenus par la chromatographie gazeuse.

## 2.6 Médiateurs résultant du métabolisme des AGPI

L'AA, AG de la famille des AGPI (n-6) et précurseur des prostaglandines de la série 2 et des leucotriènes de la série 4, exerce une fonction régulatrice importante au niveau des artères. Il est le précurseur de :

- La prostacycline I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) qui agit comme vasodilatatrice et antiagrégante dans les cellules endothéliales ;
- La thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) qui contribue à l'agrégation plaquettaire et à la contraction des fibres musculaires lisses ;
- La prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) qui inhibe l'agrégation plaquettaire, libère la noradrénaline dans le système cérébral et agit à titre de vasoconstrictrice au niveau du poumon.
- La prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) qui exerce un effet inflammatoire dans les macrophages.
- la prostaglandine F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) qui agit en tant que broncho constrictrice et qui déclenche l'ovulation au niveau utérin.

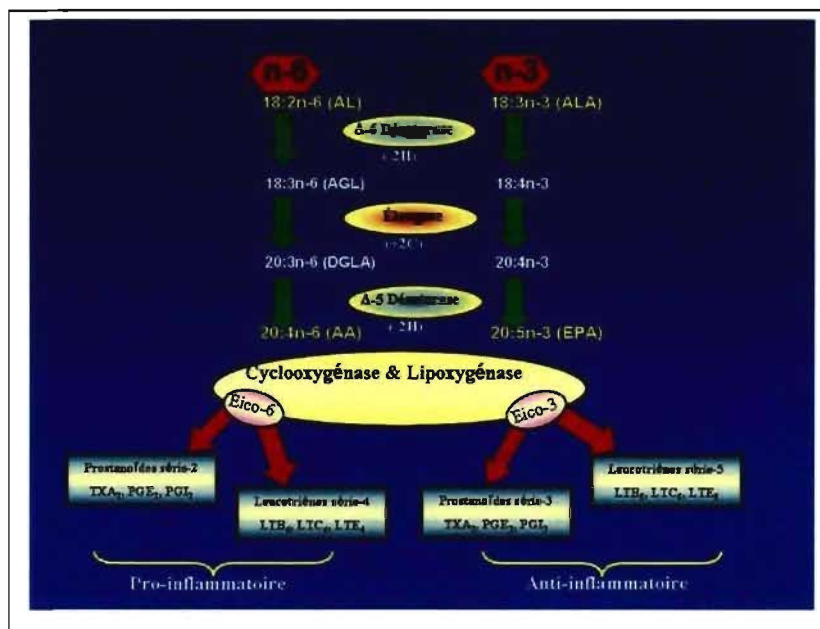


- les leucotriènes 4 (LT4) en intervenant dans certains phénomènes inflammatoires ou dans des réactions immunitaires

L'EPA, dérivé des AGPI (n-3), le précurseur des prostaglandines de la série 3 et des leucotriènes de la série 5, joue un rôle important d'anti-inflammatoire au niveau des tissus. Il est le précurseur de :

- La prostacycline I3 (PGI3), considérée comme un puissant antiagrégant
- La thromboxane A3 (TXA3) avec un faible pouvoir d'agrégation
- La prostaglandine E3 (PGE3) qui est peu agrégante
- Les leucotriènes T5 (LT5), possédant un effet anti-inflammatoire

**Figure 7 : Voies de la cyclooxygénase et lipoxygénase: formation des eicosanoïdes**



Notons que les PL constituent la partie majeure de la structure membranaire de la cellule. La mobilisation des PL membranaires, particulièrement par la phospholipase A2, pour la libération de certains AG, est importante dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes). L'action de la cyclooxygénase et de la 5-lipoxygénase initie la synthèse des thromboxanes, des prostaglandines et des leucotriènes. La nature précise des composés formés dépend essentiellement du substrat initial, provenant soit des AGPI (n-3), soit des AGPI (n-6), alors que la lyso-phosphatidylcholine, un PL plasmatique lié à l'albumine, serait un transporteur des AGPI dans le cerveau (147).

## **2.7 AGPI et stress oxydatif**

Les radicaux libres et leurs dérivés sont continuellement et physiologiquement produits dans la plupart des cellules de notre organisme. Plusieurs études ont mis en évidence leur rôle dans l'immunité (148) et les voies de signalisation (149, 150). En excès, les radicaux libres issus du stress oxydatif deviennent toxiques (151) et c'est la raison pour laquelle ils sont rigoureusement contrôlés par les antioxydants (152-154). Si l'équilibre entre pro oxydants et antioxydants est rompu, on assiste à l'amplification du stress oxydatif qui occasionne des dommages significatifs aux cellules, allant jusqu'à entraîner la mort cellulaire (155-157).

Les radicaux libres attaquent les AGPI localisés sur les membranes cellulaires ou nichés dans les lipoprotéines circulantes. Conséquemment, on remarque la désorganisation de la structure membranaire et des particules lipoprotéïniques. Par ailleurs, les radicaux libres non seulement endommagent les lipides, mais aussi les protéines et l'ADN (158). Souvent, l'excès des radicaux libres concourt au développement de nombreuses maladies telles que le diabète (159), l'athérosclérose (160), l'Alzheimer (161), la maladie de Parkinson (162) et les maladies inflammatoires de l'intestin (163). Il est donc impératif d'éviter la déplétion intracellulaire des antioxydants endogènes et de veiller à une nutrition adéquate en antioxydants exogènes.

Dans le désordre du TDAH, des suggestions ont été émises quant à l'implication du stress oxydatif dans l'étiologie ou en tant que facteur de complication (164, 165). Cependant, peu de travaux ont été effectués pour tester cette hypothèse. Dans notre projet, nous avons évalué la peroxydation des lipides par le marqueur biologique malondialdéhyde (MDA). Par ailleurs, nous avons tenté de déterminer si la défense antioxydante est défaillante en mesurant le taux de concentration de la vitamine E, du rétinol et de la  $\beta$ -carotène.

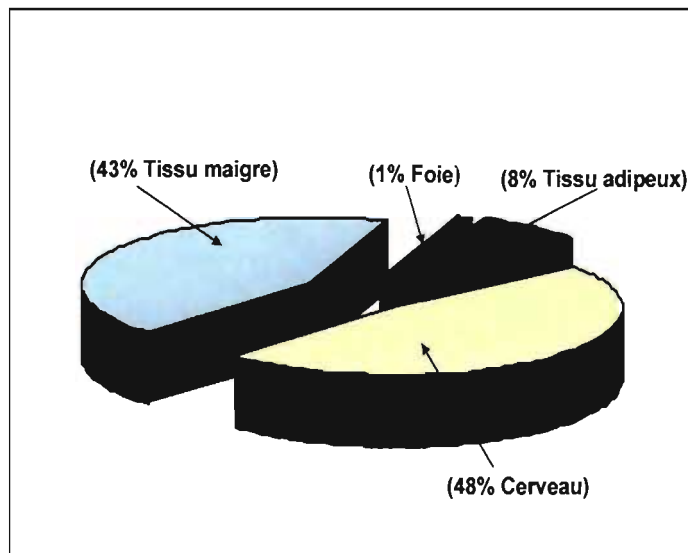
### **3. MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

#### **3.1 AGPI : Physiologie cérébrale et fonctions membranaires**

Les lipides sont les principaux constituants du cerveau et participent activement à l'architecture de ses membranes cellulaires (166). Les AGPI, principalement l'AA et le DHA, sont des composantes structurales des membranes neuronales. Ils forment 15 à 30% de la masse sèche du cerveau et plus de 30% de celle de la rétine (7). L'AA est crucial pour la croissance du cerveau alors que le DHA est impliqué dans le développement visuel et rétinien. Ils contribuent donc au développement du cerveau et des organes sensoriels du nourrisson, mais leurs carences entraînent des répercussions graves sur la structure du système nerveux central. Par exemple, une déficience du DHA dans le cortex frontal produirait une diminution importante de la taille (167) et du comportement (7). D'autres travaux démontrent que la déficience en ALA conduit à des perturbations électro-physiologiques au niveau du cerveau, compte tenu de l'altération de l'hypophyse ainsi que du métabolisme des PL, de la mélatonine et des lipoxgénases (2, 168).

Le DHA est reconnu aussi pour son implication étroite dans les bonnes performances visuelles et cognitives, ce qui explique sa concentration extrêmement élevée dans les membranes des cellules cérébrales et rétiniennes.

**Figure 8 : Quantité de DHA chez l'enfant de 0 à 6 mois au niveau du cerveau et des autres tissus**



Adapté de Vancassel S. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*. 2004; 11:58-65

Lors d'une déficience alimentaire chronique en AGPI (n-3), le déclin en DHA dans les membranes des cellules cérébrales et rétiniennes se trouve associé à des capacités limitées d'apprentissage et de discrimination visuelle chez l'homme et dans plusieurs espèces animales, notamment chez le rongeur et le singe (116) et davantage chez les nouveau-nés (169, 170). On suggère, comme mécanismes, des changements du fonctionnement neuronal sous-jacents à la réduction de l'activité métabolique et à des dérangements de la transmission et de la propagation synaptique. En d'autres mots, le «message nerveux» n'est pas régulier entre les différents centres nerveux concernés (171). Certains auteurs

stipulent que la concentration du DHA conditionne l'activité des neurotransmetteurs, les transporteurs  $Na^+K^+ATPase$  et la protéine rhodopsine impliquée dans le processus physiologique rétinien (172, 173). D'autres investigateurs associent plutôt les AGPI (n-3) et leurs produits, les eicosanoïdes, à la modulation de la sécrétion des neurotransmetteurs, leur captation et la transmission synaptique (174). À titre d'exemple, l'installation d'une déficience en DHA chez des animaux s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de la dopamine, un neurotransmetteur qui intervient dans le contrôle de la motricité, le traitement cognitif de l'information et la régulation des émotions. Ces observations et d'autres données émanant de la littérature laissent entrevoir la possibilité d'employer les AGPI (n-3) dans le traitement de certains syndromes neurologiques tels que la dépression, la schizophrénie, le trouble bipolaire et le TDAH (7, 175-177). Dans l'ensemble de ces désordres, on convient que le rapport des n-3/n-6, qui joue un rôle primordial dans le fonctionnement du système nerveux central, doit être des plus équilibré.

### **3.2 AGPI : développement cérébral et sensoriel**

Les tissus nerveux et sensoriels sont très riches en AGPI avec une forte concentration en AA, AG prépondérant durant les premières semaines de développement du fœtus alors que les AGPI (n-3) deviennent essentiels à partir de la 26<sup>e</sup> semaine de gestation (178). Plus spécialement. Le DHA joue un rôle très

important dans le développement du cerveau et de la rétine à partir de la 33<sup>e</sup> semaine, un phénomène qui se poursuit jusqu'à l'âge de 18 mois (113, 172, 178-181). Durant cette période de développement cérébral et de maturation sensorielle, le DHA participe activement à la synthèse et à la formation des membranes neuronales et à la formation des synapses et des astrocytes (182). Cet apport doit obligatoirement être assuré par le transfert placentaire durant la grossesse et subséquemment durant l'allaitement, car même après la naissance, les AGPI (n-3) ne peuvent être synthétisés par le nouveau-né et doivent provenir obligatoirement de la mère (183-190), ce qui la force, par conséquent, à un bon apport nutritionnel riche en AGPI pour un développement optimal et sain de l'enfant durant la grossesse (191-199). Des évidences ont aussi montré l'importance de l'allaitement maternel durant les deux premières années de vie de l'enfant puisqu'il conditionnera la vie future de l'organisme par un développement optimal du système immunitaire, de la croissance osseuse, des processus psychomoteurs et neuronaux, et des performances scolaires (200-211). D'autre part, peu d'études ont approfondi l'effet possible des AGPI (n-3) sur l'approvisionnement du cerveau en glucose (212) et les mécanismes de modulation de certaines activités des enzymes ou des transporteurs dans les membranes hémato-encéphaliques (213).

### 3.3 AGPI et désordres neurologiques

Incontestablement, une chute du contenu en AGPI n-3 dans le cerveau risque de provoquer des désordres d'ordre neurologique. Entre autres, la détérioration cognitive accompagnant le vieillissement semble être reliée à la diminution des n-3, ce qui ralentirait le renouvellement des membranes cérébrales. Une autre hypothèse concernant le rôle des n-3 dans le maintien de l'humeur veut que la déficience en AGPI de la famille n-3 favorise la génération abondante des cytokines dans les cellules nerveuses, ce qui intensifie l'inflammation et finit par aboutir à la destruction des messagers chimiques tels que le tryptophane. Ce dernier est le principal précurseur de la sérotonine qui intervient dans la bonne humeur tout en écartant la mélancolie et la dépression (214). D'autre part, des études épidémiologiques suggèrent qu'une déficience en AGPI de la famille des n-3, et particulièrement l'EPA et le DHA, conditionne la sévérité d'un grand nombre de désordres neuropsychiatriques, tels que la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la dépression, l'autisme et le TDAH ou les facteurs comportementaux (le stress, les troubles d'humeur et l'anxiété). Un survol de la littérature pertinente permet de bien saisir l'essentialité de ces macronutriments à la santé mentale, tout en faisant un constat sur ce qui a été démontré scientifiquement et sur ce qui reste à élucider, notamment dans les interactions et mécanismes d'action des AGPI.



### 3.3.1 AGPI : stress et troubles d'humeur

Relativement, peu d'études ont évalué la relation entre le statut en n-3 et les facteurs comportementaux (76). Silvers et *al.* ont montré que les AGPI (n-3) jouent un rôle de stabilisateur d'humeur (215). Grâce à un questionnaire relatif à l'état nutritionnel des sujets néo-zélandais, ils ont décelé qu'un meilleur état d'âme est étroitement lié à une forte consommation de poisson (215). D'autres chercheurs ont émis l'hypothèse que le DHA contrôlerait l'agressivité (216) ou le stress des étudiants en pleine période d'examen (217, 218).

### 3.3.2 AGPI et Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale caractérisée par des perturbations cognitives et physiques. De nombreux travaux se sont penchés sur le lien possible entre la schizophrénie et le déficit en AGPI dans les PL des globules rouges (219) ou des fibroblastes endothéliaux (220). Leur déficience peut également affecter les membranes cérébrales et modifier le processus de neurotransmission neuronale induite par la dopamine, la glutamine et la sérotonine. D'autres auteurs ont établi un lien entre la teneur des AGPI et l'activité de la phospholipase A2, impliquée dans le catabolisme des PL dans le plasma et les globules rouges (221-225) ou de la prostaglandine E1 (226, 227). Par contre, une seule étude clinique assez récente a documenté une concentration élevée de DHA chez sept patients schizophrènes. Les tissus prélevés à l'autopsie

révèlent une composition aberrante en AG dans les PL du cortex frontal et du cervelet (228). Il est clair que des investigations sont nécessaires pour définir les mécanismes d'action des AGPI dans la complexité fonctionnelle cérébrale.

### **3.3.3 AGPI et dépression**

La dépression est une pathologie qui représente 79% de tous les diagnostics psychiatriques et qui se présente sous différentes formes (typique ou atypique, bipolaire, postnatale, saisonnière, psychotique, etc.), ce qui la rend très complexe et très difficile à diagnostiquer. Malgré la prise en charge par les intervenants de la santé, sa prévalence a augmenté dans les pays occidentaux (229, 230) et affecte plus de 30% de la population américaine (229) . Au Canada, selon L'Enquête sur la Santé dans les Collectivités Canadiennes - Santé Mentale et Bien-Être (ESCC 1.2), elle demeure encore bien élevée: près de 3 millions de Canadiennes et de Canadiens souffrent de dépression grave, affectant 5 à 12% des hommes et 10 à 25% des femmes.

Comme pour la schizophrénie, l'intérêt scientifique, depuis une cinquantaine d'années, a été porté sur le lien possible entre la déficience en AGPI et la dépression (176, 177, 231-234). Étant donné l'appauvrissement de la diète en AGPI (n-3) dans la population occidentale durant les 100 dernières années (229), on stipule que l'augmentation de la prévalence de la dépression est

étroitement liée aux modifications des comportements alimentaires (177, 235).

Une protection peut-être notée contre le suicide (236, 237) ou les troubles affectifs saisonniers (238, 239) chez la population qui consomme fréquemment le poisson.

La teneur inadéquate de DHA (234, 240-243) ou du total des AGPI (n-3) (244-246) a été ciblée dans plusieurs études sur la dépression. D'autres ont plutôt indiqué l'efficacité thérapeutique de l'EPA (247-249). Il faut noter néanmoins, qu'à travers tout le parcours de revue de la littérature sur ce syndrome, seules deux études étaient incapables de rapporter un effet bénéfique de l'EPA (250, 251). Ces observations suggèrent l'efficacité d'une thérapie nutritionnelle à base d'AGPI (n-3) dans le traitement et la prévention de la dépression quoique les mécanismes demeurent encore obscurs.

### **3.3.4 AGPI et autisme**

L'autisme est un désordre neuro-développemental très complexe causé par des facteurs environnementaux, neurobiologiques et génétiques, se traduisant par un trouble comportemental et une perturbation au niveau de la communication et l'interaction sociale. L'autisme s'accompagne dans la majorité des cas de plusieurs autres dysfonctions physiologiques (252-255) et métaboliques (256-258) qui, dans certains cas, suggèrent un lien possible avec le métabolisme des

AG. Il faut noter que peu d'études associatives ont été répertoriées jusqu'à date, malgré l'augmentation de l'incidence de l'autisme dans la population pédiatrique. Néanmoins, une seule étude a mis récemment en évidence l'altération de la composition des AG dans la pathophysiologie de l'autisme. Les investigateurs ont analysé la composition basale en AGPI des PL plasmatiques chez 16 jeunes males autistes, comparés à 22 sujets sains pour comprendre les dérangements métaboliques. Étonnamment, les résultats de cette étude ne montrent pas une déficience en AGPI, comme l'ont indiqué les études neuropsychiatriques antérieures, mais plutôt une concentration élevée du DHA et du ratio n-3/n-6, ce qui a suggéré une altération probable de la neurotransmission de la sérotonine ou de la voie liée au système de réponse immunitaire (259).

### **3.3.5 AGPI et TDAH**

Le TDAH est un trouble décrivant les enfants inattentifs, impulsifs et hyperactifs (260). Comme nous l'avons défini précédemment, les causes de cette pathologie demeurent encore méconnues et très complexes, impliquant à la fois des déterminants biologiques liés aux neurotransmetteurs et à des facteurs environnementaux.

Une multitude d'effets secondaires dans l'utilisation du Ritalin ont été rapportés et ont incité les intervenants de la santé et les parents à découvrir des

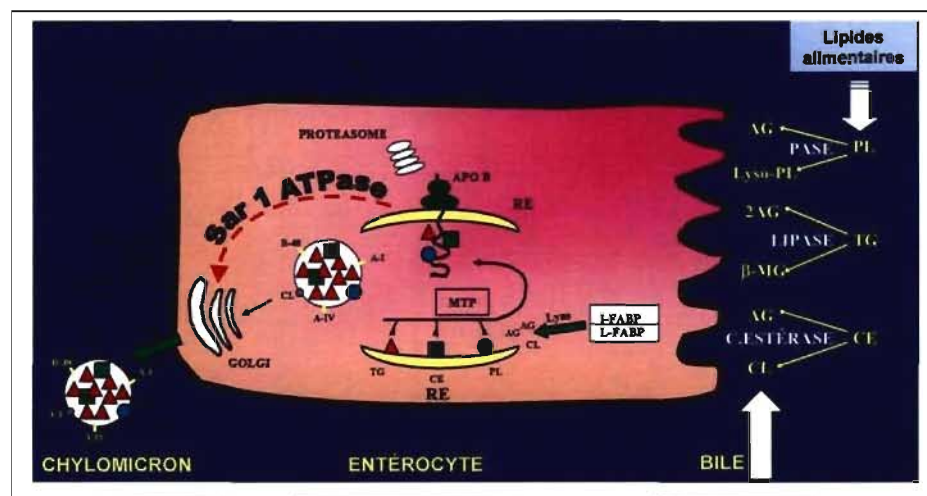
substituts ou au moins des alternatives thérapeutiques qui permettent de réduire les doses du médicament. Parmi les tentatives expérimentées, on retrouve l'homéopathie, le neurofeedback, la phytothérapie et la supplémentation alimentaire. Le neurofeedback aide généralement à améliorer la capacité d'attention et à contrôler les impulsions, et son utilisation chez les sujets avec TDAH a donné certains résultats (261), mais assez mitigés (262). Les essais cliniques avec le Ginkgo biloba, comme supplément de phytothérapie sont bien limités (263) et ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Quant à l'alimentation, on recommande le retrait de plusieurs aliments mis en cause (blé, maïs, levure, soja, agrumes, œufs, chocolat, arachides) et susceptibles de provoquer l'intolérance alimentaire et d'amplifier les symptômes de TDAH. Les résultats sont, toutefois, contradictoires (264, 265). Finalement, selon certains travaux, les AGPI (n-3) pourraient alléger les troubles de TDAH. En fait, depuis les années 80, des observations ont montré une association étroite entre la composition des AGPI et le TDAH (266). Une des premières études sur une population pédiatrique a établi l'association entre le TDAH et la déficience en DHA et AA révélée dans le plasma (267) et les globules rouges (268), et cela a été aussi confirmé chez les adultes (77). L'équipe de Burgess a noté aussi que les mêmes symptômes caractérisent les patients TDAH et les sujets porteurs d'une déficience en AGPI (260).

## 4. MÉTABOLISME DES LIPIDES ET LIPOPROTÉINES

### 4.1 Transport des lipides par les lipoprotéines

Que les lipides soient endogènes ou d'origine alimentaire, ils ne peuvent circuler librement dans la circulation sanguine à cause de leur caractère hydrophobe. Ils doivent être transportés par les lipoprotéines. Récemment, à travers deux revues scientifiques, nous avons élaboré en profondeur le processus de digestion et d'absorption des lipides, ainsi que leur transport par les lipoprotéines (269, 270).

**Figure 9 : Processus d'absorption intestinale des lipides et formation de chylomicrons**



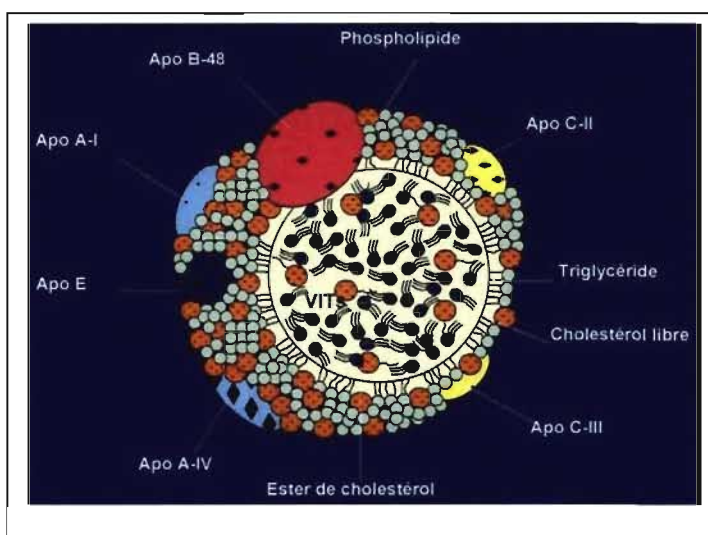
*AG : acide gras ; FABP : Fatty acid binding protein ; MG : monoacylglycérol ; MTP : Microsomal triglyceride transfer protein ; CL : cholestérol libre ; CE : ester de cholestérol ; RE : réticulum endoplasmique ; apo B : apolipoprotéine B*

## 4.2 Chylomicrons

Suite à la digestion des lipides diététiques dans la lumière de l'intestin, les produits lipolytiques traversent la bordure en brosse pour se retrouver dans l'entérocyte. C'est là qu'ils vont être estérifiés en TG, PL et esters de cholestérol (EC) sur la membrane du réticulum endoplasmique (RE). Ensuite, ils sont assemblés avec les apolipoprotéines (apo) (B-48, A-I, A-IV et C-III) grâce à la protéine «microsomal triglyceride transfer protein» (MTP) pour former les chylomicrons (CM) qui seront sécrétés dans la lymphe avant de rejoindre la circulation du sang.

Les CM, ainsi formés, sont principalement constitués de TG, de PL, de cholestérol libre (CL), d'EC et des apos (B-48, A-I, A-IV et C-III).

**Figure 10 : Structure d'un chylomicron**



L'intestin grêle a également la capacité de sécréter la plupart des autres classes de particules : les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Toutefois, les CM sont les lipoprotéines majoritairement et exclusivement sécrétées par les entérocytes, constituant ainsi les principaux véhicules des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles.

Dans l'endothélium des vaisseaux sanguins, les CM sont attaqués par la lipoprotéine lipase (LPL) qui hydrolyse une bonne quantité des TG, réduisant ainsi la taille des particules. Pour leur métabolisme, les CM fournissent à l'enzyme LPL son substrat ainsi que les PL et l'apo C-II qui agissent comme cofacteurs. L'hydrolyse se produit au moment où les CM sont rattachés à l'enzyme sur l'endothélium. Les TG sont alors hydrolysés en AG libres et en glycérol. Une petite fraction des AG libres retournent à la circulation, liés par l'albumine alors que la majorité sont distribués aux tissus périphériques.

La réaction de la LPL contribue à la perte de 90% des TG et de l'apo C contenus dans les CM alors que l'apo E est retenue dans des lipoprotéines de plus grande densité, dites résidus de CM et composés principalement de cholestérol et de EC. Les résidus de CM vont alors se lier à des récepteurs spécifiques à la surface des hépatocytes reconnaissant l'apo E nouvellement acquise par le CM à son entrée dans le sang. Les résidus sont en fin de compte captés par le foie.



Figure 11 : Métabolisme du chylomicron

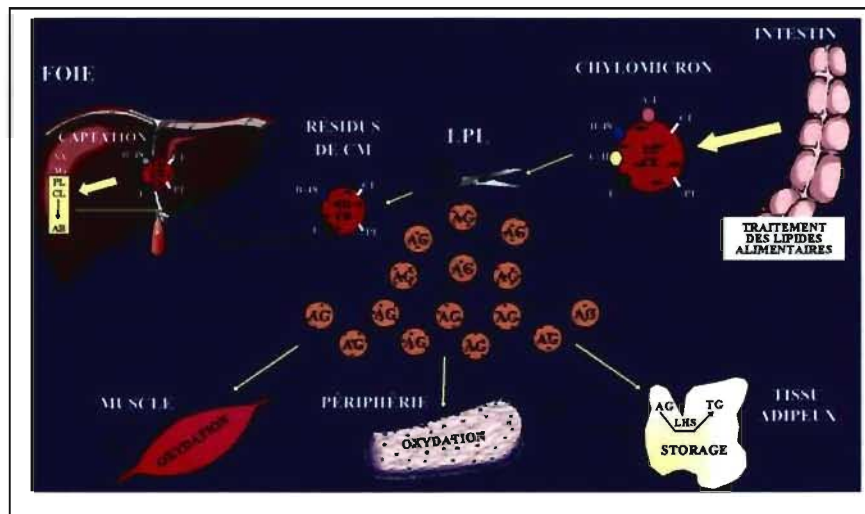


Table 8: Composition des lipoprotéines du plasma humain

Fraction	Taille (nm)	Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Protéine (%)	Composition en lipides totaux (%)				
				TG	PL	EC	CL	AGL
CM	100-1000	<0.95	1-2	88	8	3	1	-
VLDL	30-90	0.95-1.006	7-10	56	20	15	8	1
IDL	25-30	1.006-1.019	11	29	26	34	9	1
LDL	20-25	1.019-1.063	21	13	28	48	10	1
HDL2	10-20	1.063-1.125	33	16	43	31	10	-
HDL3	7.5-10	1.125-1.210	57	13	46	29	6	6

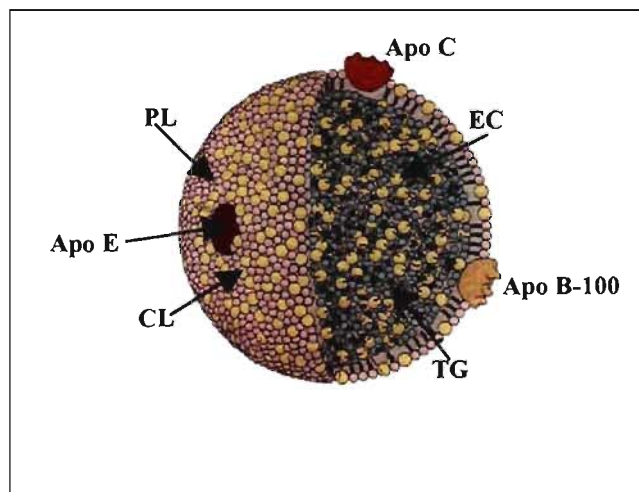
TG : triglycérides ; PL : phospholipides ; EC : ester de cholestérol ; CL : cholestérol libre ; AGL : acides gras libres ; CM : chylomicron ; VLDL : lipoprotéine de très faible densité ; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité

### 4.3 Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

En dehors des périodes postprandiales, le foie s'organise pour produire des VLDL à l'instar de l'intestin et pour les sécréter dans le sang permettant ainsi le transfert des lipides aux organes périphériques. Les VLDL présentent une structure sphérique exhibant un diamètre de 500 à 800 Å. Le cœur de la particule est chargé par les TG et les EC, alors que la surface est surtout garnie de CL, PL et apos (B-100, E, C-I, C-II et C-III).

Notons que l'apo B-100 est aussi important dans le catabolisme des VLDL que l'est l'apo B-48 pour le CM. Les deux formes sont codées par le même gène et diffèrent seulement par la longueur de leurs séquences.

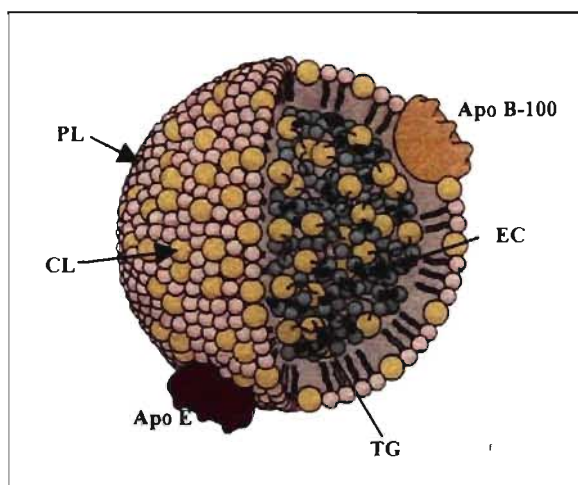
Figure 12 : Structure du VLDL



#### 4.4 Lipoprotéines de densité intermédiaires (IDL)

Les mécanismes de la formation des VLDL au niveau hépatique présentent des similitudes avec ceux des CM au niveau intestinal. Ils subissent une hydrolyse partielle sous l'action de la LPL et livrent leurs acides gras libres de la même façon que les CM, en se transformant en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) de taille réduite (272 à 300 Å) et de densité augmentée. Plus de 50% des IDL sont captées par le foie, par le récepteur de l'apo B-100. Par une étape supplémentaire d'hydrolyse des TG, le reste des lipoprotéines est transformé en LDL.

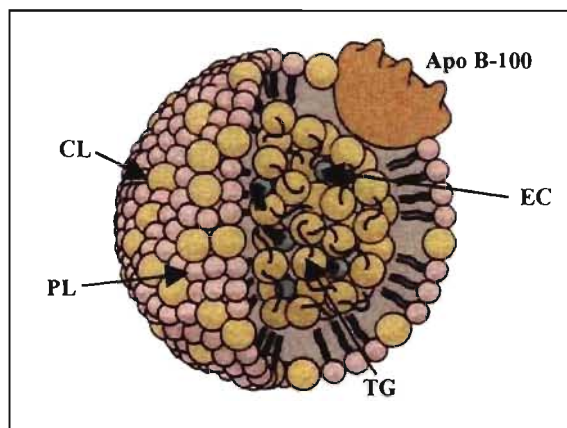
**Figure 13 : Structure du IDL**



## 4.5 Lipoprotéines de faible densité (LDL)

Sous l'action continue de la LPL, les IDL se convertissent graduellement en LDL dont le diamètre varie de 220 à 250 Å. Ce sont des lipoprotéines pauvres en TG, mais riches en EC. Grâce à l'apo B-100 à leur surface, elles vont être interceptées par des récepteurs spécifiques et internalisées dans les cellules des organes périphériques. Les LDL présentent un caractère athérogène et sont communément appelées «mauvais cholestérol». Les personnes dépourvues génétiquement de récepteurs de LDL (hypercholestérolémie familiale) vont voir la concentration de leurs LDL s'élever dans la circulation, ce qui augmentera significativement leur risque de développer l'athérosclérose.

Figure 14 : Structure du LDL

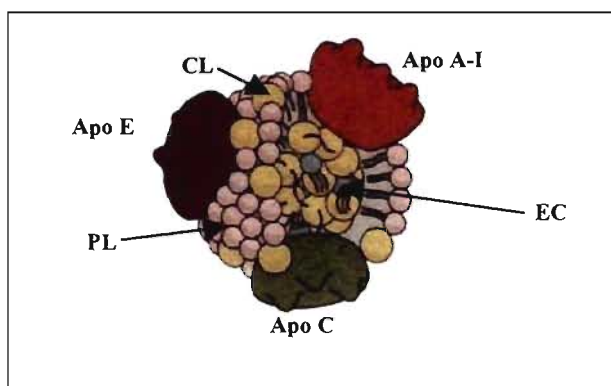


## 4.6 Lipoprotéines de haute densité (HDL)

La dernière classe des lipoprotéines est représentée par les HDL antiathérogènes ou dites « bon cholestérol ». Les HDL sont d'origine intestinale et hépatique, mais proviennent suite à l'hydrolyse des VLDL et des CM. Les HDL, d'un diamètre de 80 Å, sont constituées d'une double couche de PL contenant les apos (A-I, A-II et C).

Ce sont les HDL qui prennent en charge l'excédent de cholestérol dans les organes, déposé par les LDL ou produit localement pour le retourner au foie. Ce dernier est le seul organe à épurer le cholestérol via son élimination dans la bile et sa conversion en acides biliaires.

**Figure 15 : Structure du HDL**



**Table 9: Composition des apolipoprotéines dans le plasma humain**

	<b>Poids moléculaire (kDa)</b>	<b>Concentration (mg/dL)</b>	<b>Lipoprotéine</b>
<b>A-I</b>	28000	130	HDL, CM
<b>A-II</b>	17000	40	
<b>A-IV</b>	46000		Secrétée par les CM et transférée aux HDL
<b>B-48</b>	260000	Variable	CM, résidus de CM
<b>B-100</b>	550000	80	LDL, VLDL, IDL
<b>C-I</b>	7600	6	VLDL, HDL, CM
<b>C-II</b>	8916	3	
<b>C-III</b>	8750	12	
<b>D</b>	20000	10	Sous fraction des HDL
<b>E</b>	34000	5	VLDL, IDL, HDL, CM, résidus de CM

CM : chylomicron ; VLDL : lipoprotéine de très faible densité ; IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité

## **PROJET DE RECHERCHE**

### **HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS**

Le trouble de déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH) est bien caractérisé par plusieurs symptômes comportementaux dont les plus importants sont l'hyperactivité motrice, l'impulsivité et le défaut des fonctions attentionnelles. L'étiologie de ce syndrome demeure énigmatique quoique les causes soient considérées multifactorielles. Une hypothèse avancée durant la dernière décade implique des anomalies dans le métabolisme des acides gras. Certains investigateurs vont jusqu'à incriminer les enzymes désaturases dans l'étiopathogénèse, mais le poids de cette allégation dans la genèse du TDAH reste modeste étant donné le peu d'études réalisées et les observations assez controversées émanant de la littérature.

L'objectif de notre projet de recherche est d'évaluer le statut des acides gras chez des enfants avec TDAH, recrutés par le service de neurologie du CHU Ste-Justine.

Un recrutement de 37 patients âgés de 6 à 12 ans, avec un diagnostic TDAH (selon le DSM-IV), présentant un QI supérieur à 85 et acceptant de participer à l'étude a été effectué. L'article scientifique, inséré dans le présent mémoire, décrit les critères de sélection des patients.

Des examens biochimiques ont permis de faire face aux buts spécifiques suivants :

1. Déterminer le profil des lipides et la composition des lipoprotéines chez les patients avec TDAH ;
2. Caractériser la distribution des acides gras plasmatiques et érythrocytaires tout en scrutant les ratios des AG indicatifs de l'activité des enzymes désaturases et élongases ;
3. Évaluer le stress oxydatif ;
4. Établir le statut des antioxydants vitaminiques



# ARTICLE

## **Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder**

**Schohraya, Spahis MSc;<sup>1,2</sup> Michel, Vanasse MD;<sup>1,3</sup> Stacey A., Bélanger MD;<sup>1,3</sup>  
Parviz, Ghadirian PhD;<sup>2</sup> Emilie, Grenier MSc;<sup>1,2</sup> Emile, Levy MD/PhD<sup>1,2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine and Departments of <sup>2</sup>Nutrition and <sup>3</sup>Pediatrics,  
Université de Montréal, Montreal (Quebec), Canada

**Running Title:** Lipids and fatty acids in ADHD

**Address correspondence to:**

\*Dr. Emile Levy

Research Centre

Gastroenterology, hepatology and nutrition Unit


CHU-Sainte-Justine

3175 Côte Ste-Catherine

Montréal, Québec, Canada H3T 1C5

Tel.: (514) 345-7783

Fax: (514) 345-4999

E-mail: 

## **ABSTRACT**

**Objectives:** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most prevalent behavioral disorder in children and the pathophysiology remains obscure. In addition to the pharmacotherapy which is the primary treatment of ADHD, nutritional intervention may have a significant impact on ADHD symptoms. **Methods:** We studied lipid and lipoprotein profiles, fatty acid composition and oxidant-antioxidant status in 37 pediatric ADHD patients and 35 healthy control subjects. **Results:** Our results show that plasma triacylglycerols and phospholipids were lower whereas free cholesterol, high-density cholesterol and apolipoprotein A-I were higher in ADHD patients compared to controls. The proportion of plasma EPA and DHA was higher, but that of oleic and  $\alpha$ -linolenic (ALA) acids was lower. As expected from these findings, the proportions of both total saturates and polyunsaturates fatty acids (PUFA) were higher and lower, respectively, in ADHD patients than in controls, which led to a significant decrease in the PUFAs/saturates ratio. On the other hand, the ratios of eicosatrienoic acid to arachidonic acid and of palmitoleic acid to linoleic acid, established indexes of essential fatty acid (EFA) status remained unchanged revealing that EFA did not affect ADHD patients. Similarly, the activity of delta-6 desaturase, estimated by the ratio of 18:2(n-6)/20:4(n-6), was found unaffected, whereas ALA/EPA was diminished. Lessened lipid peroxidation was noted in ADHD subjects as documented by the diminished values of plasma malondialdehyde accompanied by increased concentrations of  $\gamma$ -tocopherol. **Conclusions:** Significant changes occur in the lipid and lipoprotein profiles, as well as in the oxidant-antioxidant status of ADHD patients, however, the FA distribution does not reflect omega-3 FA deficiency.

**Keywords:** Lipids, apolipoproteins, Fatty acid, ADHD, antioxidants, PUFA

## INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most prevalent psychiatric disorder of childhood.<sup>1</sup> It affects approximately 3–5% of children in primary school (ages 5-12) and approximately 50% of these young patients will maintain ADHD-related symptoms.<sup>2,3</sup> The latter, including inappropriate levels for the developmental age of inattention, impulsivity, hyperactivity, interfere and result in dysfunction in various domains including success in school, social competency, family function.<sup>4-9</sup> Gender-specific clinical manifestations have been noted and girls are less likely than boys to display the behavior problems associated with excessive hyperactivity and impulsivity.<sup>10,11</sup>

Among the different therapies used to treat ADHD, stimulant agents are the most recommended given their effectiveness.<sup>10,12</sup> However, in various patients, both diagnosis and treatment are challenging since the underlying etiology is unclear and given the extensive psychiatric, neurological and psychosocial comorbidities associated with ADHD and the absence of a biological marker.<sup>13</sup> Growing evidence suggests that the disorder is multifactorial and is in the majority of cases probably related to genetic factors which could be associated with neurotransmitter imbalances, lead toxicity, food sensitivities or nutritional abnormalities.<sup>14-18</sup> In the last category, compromised status for long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) has been implicated in ADHD patients. Available data have reported significant reductions in LCPUFA in ADHD subjects, particularly those of omega-3,<sup>19-21</sup> which are critical to brain development and function. However, conflicting observations concerning fatty acids (FA) deficiencies or imbalances in ADHD were apparent in the various studies. Furthermore, to our knowledge very little

information has been reported for the pediatric age group, especially the French-Canadian population, which is primarily and historically located in the province of Quebec and has the highest prevalence worldwide of certain metabolic and genetic defects.<sup>22-24</sup> These abnormalities are presumably related to a founder effect among the 8,000 ancestors of present-day French-Canadians, who have had relatively little cross-breeding with individuals from other national origin groups. Therefore, the present investigation was undertaken to examine whether abnormalities of FAs are associated with ADHD in a pediatric French-Canadian population. We also elected to define the plasma lipid profile and apolipoprotein (apo) concentrations in ADHD children. Finally, attempts were made to establish the pro- and anti-oxidant status in young ADHD subjects in view of the persisting assumption that oxidative stress represents a significant contributing factor in ADHD and in the alteration of FA pattern.<sup>25,26</sup>

## **METHODS**

### **Subjects**

A cohort study of 37 children (10 girls, 27 boys) aged from 6 to 12 years have participated in the study. Patients had an ADHD diagnosis based on DSM-IV criteria as assessed by structured interviews, the Diagnostic Interview Schedule for Children (version IV, DISC-4), and a Conners' rating scale obtained from parents and teachers. The young patients had a full-scale intelligence quotient (IQ) > 85 as evaluated by the WISC-III test. Importantly, young patients with specific learning disabilities (such as dyslexia), born from a pregnancy of less than 35 weeks or affected by chronic neurological, psychiatric problems other than ADHD or systemic diseases, were excluded. Additionally, subjects who had already consumed omega-3 supplements or foods enriched with n-3 FA were not included in the study. The children completed questionnaires of dietary habits (comprising questions on frequency of food and beverage intake) and of socio-demographic characteristics. The protocol was approved by the Ethical Committee of Ste-Justine Hospital.

### **Blood samples**

Blood samples were collected in tubes containing 1 g EDTA/L after subjects had fasted for 12 h overnight. Plasma was separated immediately by centrifugation (700 x g for 20 min) at 4°C.

### **Fatty acid analysis**

FAs in whole plasma were assayed by an improved method described by our unit previously.<sup>27</sup> Briefly, each sample to be analyzed was subjected to direct transesterification and then injected into a gas chromatograph by using a (90 m x 0,32

mm) WCOT fused silica capillary column VF-23ms coated with 0,25  $\mu\text{m}$  film thickness (Varian, Canada). We also assessed FA composition in red blood cell phospholipids (PL) following extraction<sup>28</sup> and separation by thin layer chromatography (TLC). Briefly, a mixture composed of 5.5 ml isopropanol and 3.5 ml chloroform in 0,9% NaCl was added to red blood cells and the resulting solution was then centrifuged at 2500 RPM for 30 min. The lower phase was collected and evaporated and the lipid fraction was solubilised in a mixture of isopropanol/chloroform (11:7; v:v). The fraction of PL isolated by TLC was evaluated for its FA composition as described above.

#### **Antioxidant vitamin measurements**

Vitamins were measured according to Levy et al.<sup>29</sup> Plasma samples were thawed in the dark and processed for analysis under subdued light. Aliquots (500  $\mu\text{L}$ ) of the different specimens were mixed for 30 s on a vortex mixer with 500  $\mu\text{L}$  of an internal standard (12  $\mu\text{g}$  tocopheryl acetate in anhydrous alcohol). After the addition of *n*-hexane (twice, 2.5 mL each), the tubes were shaken (10 min), sonicated (3 min), and centrifuged (5 min) at 1000 x *g* at 4 °C. The *n*-hexane layer was transferred to a tube and the pooled organic extracts of each sample were evaporated to dryness under a gentle stream of nitrogen at 20° C. After rapidly removing the tubes from the water bath, the residues were reconstituted with 150  $\mu\text{L}$  acetonitrile:methylene chloride:methanol (70:20:10, v:v:v). After the addition of 25  $\mu\text{g}$  ascorbic acid in 50  $\mu\text{L}$  ethanol, the tubes were mixed in a vortex mixer (30 s) and sonicated (3 min). Aliquots (20  $\mu\text{L}$ ) were injected into the HPLC system.

The chromatographic analyses were performed on a model 1090 HPLC system (Hewlett-Packard, Montreal) with a spherical 5- $\mu\text{m}$  C<sub>18</sub> octadesilsilane Hypersil column (20 cm x



2.1 mm internal diameter; Hewlett-Packard). A guard column from the same package preceded the main column. This reversed-phase octadesilsilane column was used for the simultaneous determination of the fat-soluble vitamins by using isocratic elution with acetonitrile:chloroform:isopropanol:water (79:16:3.5:2.5, by vol). The flow rate was 300  $\mu\text{L}/\text{min}$ . The light absorption of the compounds was measured with a photodiode-array detector at wavelengths of 282 nm for tocopheryl acetate, 290 nm for  $\alpha$ -tocopherol, 322 nm for retinol, and 446 nm for  $\beta$ -carotene. The amounts were calculated by using tocopheryl acetate as the internal standard. The areas under the curve of the chromatographic peaks were used for the calculations. All manipulations were carried out under subdued light to avoid photoisomerization of the compounds. The photodiode-array detector acquires chromatographic signals and spectra over the wavelength range of 190–600 nm.

#### **Malondialdehyde and glutathione measurement**

Plasma free malondialdehyde (MDA) concentrations were measured according to our method described previously.<sup>30</sup> Proteins were first precipitated with a 10%- $\text{NaSO}_4$  solution. The protein-free supernate was then reacted with an isovolume of a 0.5%–thiobarbituric acid solution at 95°C for 30 min. After the reactions were cooled to room temperature, pink chromagene was extracted with *n*-butanol and dried over a stream of nitrogen at 37°C. The dry extract was then resuspended in a mobile phase of  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ :methanol (70:30) before MDA detection by HPLC.<sup>30</sup>

#### **Lipid measurement, lipoprotein analysis and apolipoprotein determinations.**

Plasma concentrations of total cholesterol (TC), free cholesterol (FC), PL and triacylglycerols (TG) were measured enzymatically with a commercial kit (Boehringer

Mannheim, Montreal) as reported previously.<sup>31,32</sup> Apos A-I and B-100 were measured by nephelometry (Array Protein System; Beckman). High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) was measured after precipitation of very-low density lipoprotein and low density lipoprotein (LDL) with phosphotungstic acid.<sup>31,32</sup> The Friedewald equation was used to calculate LDL-C.

### **Statistical analysis**

All values are expressed as means  $\pm$  SEMs. Statistical differences were assessed by Student's two-tailed *t* test. *P* values  $<0.05$  were considered significant.

## **RESULTS**

We studied a total of 37 unrelated children with ADHD and 35 controls. Both groups were similar with respect to age (boys:  $8,95 \pm 1,65$  vs  $8,48 \pm 2,24$  years, respectively; girls:  $9,08 \pm 1,59$  vs  $8,59 \pm 1,9$  years, respectively). The other anthropometric characteristics of the ADHD patients are indicated in Table 1. No significant differences were noted between boys and girls nor between those with ADHD.

### **Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins.**

Several differences were noted between the plasma lipids, lipoproteins, and apos of the ADHD patients and control subjects (Fig 1). Mean TG and PL concentrations were lower in ADHD patients than in control subjects, whereas HDL-C, FC and apo A-I levels were higher. No significant changes were observed in TC, LDL-C and apo B-100. When subjects of the same gender were compared, lipids were similar between control girls and ADHD girls (except PL) (Fig 2A), whereas lower PL and higher FC and apo A-I were recorded in boys with ADHD than in control boys (Fig 2B).

### **Fatty acid status**

The plasma FA profiles of the ADHD patients showed several significant differences compared with those of the age-matched control subjects (Table 2A). The proportion of palmitic acid (16:00), eicosapentanoic acid (EPA;20:5n-3) and docosahexanoic acid (DHA;22:6n-3) was higher in ADHD subjects. In contrast, the % of oleic acid (18:n-9) and ALA (18:3n-3) was lower.

The overall percentages of the various species and the ratios of FA relevant for the assessment of essential FA deficiency are summarized in Table 2B. As expected from the aforementioned FA distribution, the proportions of both total saturates and PUFA were

higher and lower, respectively, in ADHD patients than in control subjects, which led to a significant decrease in the PUFAs/saturates ratio. The proportions of monounsaturated FA showed a declining trend. On the other hand, the ratios of eicosatrienoic acid (20:3n-9) to arachidonic acid (AA;20:4n-6) and of palmitoleic acid (16:1n-7) to linoleic acid (LA;18:2n-6), established indexes of essential FA status, remained unchanged, revealing that essential FA did not affect ADHD patients. Similarly, the activity of delta-6 desaturase, a key enzyme in the desaturation process, estimated by the ratio of 18:2(n-6)/20:4(n-6) was not affected. Moreover, the ratios of ALA/EPA and ALA/LA were diminished, whereas the ratio of DHA/AA was increased in ADHD patients (Table 2B). Similar trends in FA distribution were noted between ADHD boys vs control boys, as well as ADHD girls vs control girls (Data not shown).

Since erythrocytes appear as a better long-term marker for FA composition than plasma<sup>33-35</sup> because the turnover of erythrocytes (120-d lifespan)<sup>36</sup> is much slower than that of plasma lipids,<sup>37</sup> we have also scrutinized FA distribution in red blood cell PL. The results confirm our findings in plasma FA composition (Tables 3A and 3B).

### **Oxidant and antioxidant status**

To assess the antioxidant status of ADHD patients, their plasma retinol,  $\beta$ -carotene and vitamin E amounts were measured and compared with those in control subjects (Fig 3). The concentrations of the two forms of vitamin E,  $\alpha$ -tocopherol and  $\gamma$ -tocopherol, were observed to be significantly higher in ADHD patients, particularly the  $\alpha$ -tocopherol in ADHD boys (Fig 5A), whereas no modifications were noticed in retinol and  $\beta$ -carotene quantities. Additionally, decreased oxidative stress was observed in the ADHD patients, as evidenced by 20 % lower MDA concentrations than in the control subjects.

**Gender effect**

Since ADHD disorder is generally more prevalent in males but more severe in females<sup>38</sup> we analyzed the data according to gender. The lipid profile exhibits lower values in girls than in boys for FC, LDL-C and PL (Fig 4). Similarly, the EPA/DHA ratios were significantly lower in ADHD girls (Tables 4A and 4B). Finally, we could not observe significant changes in the values of MDA and vitamins between boys and girls with ADHD (Fig 6).

**Questionnaire of dietary habits**

Analysis of the data collected from parents did not show any variation in comparison with the French-Canadian pediatric population (Data not shown).

## **DISCUSSION**

The present study identified various alterations in the lipid profile as well as in the lipoprotein-cholesterol and apo concentrations, FA composition and oxidant/antioxidant status of pediatric patients with ADHD compared with controls.

Limited information is available concerning the lipid profile in ADHD patients although low levels of cholesterol have been repeatedly associated with violence in psychiatric patients,<sup>39</sup> including criminal offenders,<sup>40</sup> community samples,<sup>41</sup> depressed individuals,<sup>42;43</sup> and suicide completers.<sup>44</sup> In our study, ADHD patients had higher levels of FC along with elevated concentrations of HDL and apo A-I. Interestingly, boys with ADHD who have been described as having more disruptive behavior than girls displayed superior amounts of plasma TC. Additional studies with larger cohorts of ADHD patients are necessary to confirm these findings and to delineate the underlying mechanisms for the altered lipid composition. Further work is also required to investigate the relationship between circulating cholesterol and serotonin, the latter recognized as a neurotransmitter implicated in depression, aggression, and possibly in cases of suicide.<sup>45</sup> Previous studies have noted a significant increase in thirst, urination, and dry skin in ADHD subjects,<sup>46</sup> which represent indicators of essential FA deficiency. In the present investigation, essential FA impairment has not been observed. In particular, the most reported abnormalities in plasma of essential FA, such as decreased LA and AA were not detected in ADHD individuals. Additionally, the sensitive and reliable indices of essential FA deficiency, i.e. 20:3n-9/20:4n-6 and 16:1n-7/18:2n-6, were comparable to the triene/tetraene ratios of controls and did not disclose the ratio values above 0.2 reflecting the appropriate cut-off for the diagnosis of essential FA deficiency.<sup>27;47</sup> Since adequate

essential FA levels depend entirely on adequate dietary intake and absorption because mammalian cells cannot efficiently synthesize *de novo* essential FA, we believe that our French-Canadian patients have satisfactory n-6 FA consumption and intestinal fat absorption. Noteworthy is the information collected from the young patients and parents, which did not display any differences in their nutrient intake and dietary behaviour (Data not shown).

FA composition in blood samples of ADHD subjects was reported to be different from normal subjects. For example, Mitchell *et al.* and Stevens *et al.* found lower levels of DHA and AA acids in hyperactive children than controls.<sup>21;48</sup> Therefore, a small number of investigators initiated fish oil intervention studies with the expectation to reduce symptoms of ADHD, thereby avoiding potential side effects of long-term use of stimulant drugs. However, variable findings have been reported by different investigators who provided patients with fish oil supplementation. In most studies, no significant clinical amelioration was reported<sup>49-52</sup> with the exception of the study done by Richardson and Montgomery (2005) in which significant improvements were noted in reading, spelling, and behaviour in children receiving dietary fatty acid supplements.<sup>53</sup> At present it is not clear why mixed results characterized the randomized controlled trials that have been conducted so far. In our French-Canadian cohort, the assessment of baseline FA composition did not only reveal deficiency of n-3 FA, but, on the contrary, the proportions of EPA and DHA were significantly higher than the counterparts in healthy controls, at the expense of ALA. These divergent data may be explained by the population origin, dietary intake, genetic differences or FA metabolism. Indeed, in their recent publication, Antalis *et al.* noticed that plasma saturated FA were 30% higher in the

ADHD group, concomitantly with the decrease in EPA and DHA.<sup>54</sup> However, the authors did not ascribe the differences in n-3 FA to over-consumption of saturated fat, nor to suboptimal concentrations of important nutrients, such as magnesium, zinc, iron, and vitamin B<sub>6</sub> known to be implicated in ADHD.<sup>55-57</sup> Levels of FA in plasma although reported as being abnormal in many studies, may be confounded by dietary intake. For example, in association with low levels of n-3 FA, there was a decrease in the plasma levels of magnesium and zinc, which play a role in the conversion of essential FA to n-6 and n-3 LCPUFA, as critical cofactors in the desaturase enzymes and in hyperactive behavior.<sup>58-60</sup> In the study reported on here no evidence of abnormal desaturase activity was seen in considering the desaturase ratios. Oxidative stress might be responsible for the altered FA profile.<sup>25;26</sup> Some laboratories have uncovered lower vitamin E levels<sup>52</sup> or greater exhalation of ethane,<sup>26</sup> a specific marker of n-3 FA peroxidation. The biochemical analyses of the current investigation included MDA and antioxidant vitamins, but there was no evidence of increased oxidative stress, which may explain the variance in n-3 FA distribution monitored in various studies displaying decreased percentage of EPA and DHA.

In conclusion, the work presented here could not identify suboptimal proportions of EPA and DHA in blood erythrocytes and plasma of ADHD young French-Canadian patients. Accordingly, potential contributing factors to n-3 FA deficit were not observed, including oxidative stress and antioxidant vitamin status. Therefore, factors such as population origin warrant some caution in making comparisons across countries.



## REFERENCES

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: American Psychiatric Association; 2005.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics* 2005;115:1734-1746.
4. Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, et al. ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:457-477.
5. Tannock R. Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:65-99.
6. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:51-87.
7. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
8. Lijffijt M, Kenemans JL, Verbaten MN, et al. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol* 2005;114:216-222.

9. Escobar R, Soutullo CA, Hervas A, et al. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics* 2005;116:e364-e369.
10. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
11. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159:36-42.
12. Conners CK, Epstein JN, March JS, et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:159-167.
13. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-686.
14. Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:671-689.
15. Raskin LA, Shaywitz SE, Shaywitz BA, et al. Neurochemical correlates of attention deficit disorder. *Pediatr Clin North Am* 1984;31:387-396.
16. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979;300:689-695.

17. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, et al. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989;83:7-17.
18. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993;69:564-568.
19. Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, et al. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004;15:467-472.
20. 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.
21. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, et al. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:406-411.
22. Casaubon LK, Melanson M, Lopes-Cendes I, et al. The gene responsible for a severe form of peripheral neuropathy and agenesis of the corpus callosum maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1996;58:28-34.
23. Thiffault I, Rioux MF, Tetreault M, et al. A new autosomal recessive spastic ataxia associated with frequent white matter changes maps to 2q33-34. *Brain* 2006;129:2332-2340.
24. De BM, Dionne C, Gagne C, et al. Founder effect in familial hyperchylomicronemia among French Canadians of Quebec. *Hum Hered* 1991;41:168-173.

25. Burgess JR, Stevenson J. Essential Fatty Acids in Relation to Attention Deficit Hyperactivity Disorder: an update. In: Peet M, Glen I, Horrobin D eds. *Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry and Neurology*. Carnforth: Marius Press; 2003.
26. Ross BM, McKenzie I, Glen I, et al. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci* 2003;6:277-281.
27. Lepage G, Levy E, Ronco N, et al. Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis. *J Lipid Res* 1989;30:1483-1490.
28. Rose HG, Oklander M. Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res* 1965;6:428-431.
29. Levy E, Rizwan Y, Thibault L, et al. Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:807-815.
30. Brunet S, Guertin F, Thibault L, et al. Iron-salicylate complex induces peroxidation, alters hepatic lipid profile and affects plasma lipoprotein composition. *Atherosclerosis* 1997;129:159-168.
31. Levy E, Thibault L, Garofalo C, et al. Combined (n-3 and n-6) essential fatty deficiency is a potent modulator of plasma lipids, lipoprotein composition, and lipolytic enzymes. *J Lipid Res* 1990;31:2009-2017.

32. Levy E, Thibault LA, Roy CC, et al. Circulating lipids and lipoproteins in glycogen storage disease type I with nocturnal intragastric feeding. *J Lipid Res* 1988;29:215-226.
33. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr* 2003;133 Suppl 3:925S-932S.
34. Smedman AE, Gustafsson IB, Berglund LG, et al. Pentadecanoic acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr* 1999;69:22-29.
35. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113-1118.
36. Ebaugh FG, Jr., Emerson CP, Ross JF. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. *J Clin Invest* 1953;32:1260-1276.
37. Feunekes GI, Van Staveren WA, De Vries JH, et al. Relative and biomarker-based validity of a food-frequency questionnaire estimating intake of fats and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1993;58:489-496.
38. Biederman J, Faraone SV, Spencer T, et al. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994;53:13-29.
39. Mufti RM, Balon R, Arfken CL. Low cholesterol and violence. *Psychiatr Serv* 1998;49:221-224.

40. Gray RF, Corrigan FM, Strathdee A, et al. Cholesterol metabolism and violence: a study of individuals convicted of violent crimes. *Neuroreport* 1993;4:754-756.
41. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-314.
42. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, et al. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 1999;175:259-262.
43. Rabe-Jablonska J, Poprawska I. Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 2000;6:539-547.
44. Lalovic A, Levy E, Luheshi G, et al. Cholesterol content in brains of suicide completers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;1-8.
45. Hawthorn K, Cowen P, Owens D, et al. Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993;162:818-825.
46. Reisbick S, Neuringer M, Connor WE, et al. Increased intake of water and NaCl solutions in omega-3 fatty acid deficient monkeys. *Physiol Behav* 1991;49:1139-1146.
47. Holman RT. The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr* 1960;70:405-410.

48. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 1995;62:761-768.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003;38:1007-1021.
53. 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.

54. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, et al. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:299-308.
55. Zehaluk CM, Walker BL. Effect of pyridoxine on red cell fatty acid composition in mature rats fed an essential fatty acid-deficient diet. *J Nutr* 1973;103:1548-1553.
56. Guilarte TR. Vitamin B6 and cognitive development: recent research findings from human and animal studies. *Nutr Rev* 1993;51:193-198.
57. Tang FI, Wei IL. Vitamin B-6 deficiency prolongs the time course of evoked dopamine release from rat striatum. *J Nutr* 2004;134:3350-3354.
58. Galland L. Impaired essential fatty acid metabolism in latent tetany. *Magnesium* 1985;4:333-338.
59. Starobrat-Hermelin B, Kozielec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 1997;10:149-156.
60. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:619-627.



**Table 1: Characteristics of the study participants**

	<b>ADHD (n=37)</b>	
<b>Parameters</b>	<b>Boys (n=27)</b>	<b>Girls (n=10)</b>
<b>Age (y)</b>	8,95 ± 1,65	9,08 ± 1,59
<b>Weight (kg)</b>	32,33 ± 10,83	33,32 ± 11,67
<b>Height (cm)</b>	132,56 ± 11,75	135,00 ± 13,06
<b>Inattentive</b>	14	6
<b>Hyperactive</b>	13	4

**Table 2A: Plasma fatty acids composition in ADHD patients**

<b>Fatty Acids (%)</b>	<b>CTR (n=35)</b>	<b>ADHD (n=37)</b>
14:00	1,32 ± 0,07	1,34 ± 0,10
15:00	0,30 ± 0,02	0,31 ± 0,01
<b>16:00</b>	<b>23,87 ± 1,04</b>	<b>26,21 ± 0,27‡</b>
17:00	0,34 ± 0,01	0,33 ± 0,01
18:00	6,60 ± 0,15	6,64 ± 0,08
22:00	0,46 ± 0,02	0,42 ± 0,01
24:00	0,57 ± 0,12	0,50 ± 0,10
<b>18:3(n-3)</b>	<b>0,79 ± 0,06</b>	<b>0,61 ± 0,02**</b>
<b>20:5(n-3)</b>	<b>0,33 ± 0,02</b>	<b>0,41 ± 0,03 †</b>
<b>22:6(n-3)</b>	<b>0,94 ± 0,06</b>	<b>1,14 ± 0,07†</b>
18:2(n-6)	31,51 ± 0,73	31,99 ± 0,46
18:3(n-6)	0,41 ± 0,02	0,43 ± 0,02
20:3(n-6)	1,13 ± 0,05	1,17 ± 0,04
20:4(n-6)	5,48 ± 0,20	5,65 ± 0,17
<b>18:1(n-9)</b>	<b>19,23 ± 0,51</b>	<b>16,53 ± 0,22*</b>
24:1(n-9)	0,59 ± 0,03	0,63 ± 0,03

ADHD group consisted of 37 patients who were compared with a group of 35 healthy subjects (CTR). Fatty acid proportion is expressed as percentage of the total amount of fatty acids present. Fatty acids contributing less than 0,2% of the total have been omitted. Student's *t* test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $X \pm SEM$ ).

\* $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,004$ ; †  $p < 0,03$ ; ‡  $p < 0,02$

**Table 2B: Fatty acid classes and ratios of plasma fatty acid in ADHD patients**

<b>Fatty Acids</b>	<b>CTR (n=35)</b>	<b>ADHD (n=37)</b>
Total n-3	2,40 ± 0,08	2,47 ± 0,10
Total n-6	38,82 ± 0,75	39,43 ± 0,48
Total n-7	3,41 ± 0,13	3,12 ± 0,08
<b>Total n-9</b>	<b>20,39 ± 0,52</b>	<b>17,70 ± 0,22*</b>
Total unsaturated	65,02 ± 0,81	62,72 ± 0,36
Total saturated	34,09 ± 0,80	36,28 ± 0,35
<b>Total mono-unsaturated</b>	<b>24,10 ± 0,60</b>	<b>21,16 ± 0,27*</b>
Total PUFA	41,31 ± 0,75	41,99 ± 0,48
16:1(n-7)/18:2(n-6)	0,06 ± 0,00	0,06 ± 0,00
18:2(n-6)/20:4(n-6)	6,01 ± 0,27	5,89 ± 0,23
20:3(n-9)/20:4(n-6)	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00
24:0/22:0	1,35 ± 0,32	1,25 ± 0,26
24:0/20:0	3,28 ± 0,72	2,92 ± 0,58
<b>PUFA/Saturated</b>	<b>1,36 ± 0,08</b>	<b>1,17 ± 0,02‡</b>
EFA (LA+ALA)/Non-EFA	0,48 ± 0,02	0,49 ± 0,01
EPA/DHA	0,37 ± 0,02	0,38 ± 0,02
<b>DHA/AA</b>	<b>0,17 ± 0,01</b>	<b>0,21 ± 0,02†</b>
<b>ALA/EPA</b>	<b>2,95 ± 0,40</b>	<b>1,69 ± 0,11**</b>
<b>ALA/LA</b>	<b>0,03 ± 0,00</b>	<b>0,02 ± 0,00<sup>s</sup></b>
n-6/n-3	16,79 ± 0,65	16,86 ± 0,68

Total for the various species and families of fatty acids as well as ratios of relevant FA for the assessment of essential FA-deficiency and for calculation of desaturase index activities are included. Student's *t* test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $X \pm SEM$ ).

\* $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,002$ ; †  $p < 0,04$ ; ‡  $p < 0,02$ ; <sup>s</sup> $p < 0,01$

**Table 3A: Fatty acids composition in red blood cell phospholipids in ADHD patients**

<b>Fatty Acids (%)</b>	<b>CTR (n=17)</b>	<b>ADHD (n=24)</b>
14:0	0,46 ± 0,04	0,40 ± 0,02
15:0	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,01
16:0	25,07 ± 0,94	23,54 ± 0,33
17:0	0,46 ± 0,02	0,42 ± 0,01
18:0	16,68 ± 0,32	16,44 ± 0,12
<b>20:0</b>	<b>0,51 ± 0,04</b>	<b>0,42 ± 0,01</b>
22:0	2,24 ± 0,10	2,12 ± 0,07
24:0	4,26 ± 0,22	3,98 ± 0,10
16:1	0,24 ± 0,02	0,20 ± 0,01
18:3(n-3)	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01
20:3(n-3)	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01
<b>20 :5(n-3)</b>	<b>0,31 ± 0,03</b>	<b>0,46 ± 0,04**</b>
<b>22 :5(n-3)</b>	<b>1,54 ± 0,15</b>	<b>1,83 ± 0,06†</b>
<b>22:6(n-3)</b>	<b>2,29 ± 0,24</b>	<b>3,23 ± 0,20*</b>
18:2(n-6)	9,38 ± 0,47	10,19 ± 0,17
20:2(n-6)	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,00
20:3(n-6)	1,63 ± 0,10	1,86 ± 0,07
20:4(n-6)	11,55 ± 0,90	12,99 ± 0,26
22:4(n-6)	2,45 ± 0,21	2,51 ± 0,10
<b>18:1(n-7)</b>	<b>1,06 ± 0,03</b>	<b>0,98 ± 0,01‡</b>
18:1(n-9)	12,46 ± 0,35	12,03 ± 0,16
20:1(n-9)	0,39 ± 0,05	0,32 ± 0,03
22:1(n-9)	1,41 ± 0,64	0,71 ± 0,04
24:1(n-9)	3,39 ± 0,13	3,11 ± 0,08
18:1(n-12)	0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01

Fatty acids contributing less than 0,2% of the total have been omitted. Student's *t* test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $X \pm \text{SEM}$ ).

\* $p < 0,005$ ; \*\*  $p < 0,007$ ; †  $p < 0,04$ ; ‡  $p < 0,01$

**Table 3B: Fatty acid classes and ratios in red blood cell phospholipids in ADHD patients**

Fatty Acids	CTR (n=17)	ADHD (n=24)
<b>Total n-3</b>	<b>4,40 ± 0,40</b>	<b>5,79 ± 0,23**</b>
Total n-6	25,28 ± 1,56	27,82 ± 0,41
<b>Total n-7</b>	<b>1,30 ± 0,04</b>	<b>1,19 ± 0,02*</b>
<b>Total n-9</b>	<b>17,64 ± 0,70</b>	<b>16,17 ± 0,16†</b>
Total unsaturated	48,62 ± 1,49	50,98 ± 0,32
Total saturated	50,24 ± 1,46	47,80 ± 0,30
<b>Total mono-unsaturated</b>	<b>15,93 ± 0,64</b>	<b>14,64 ± 0,16†</b>
Total PUFA	29,74 ± 1,92	33,68 ± 0,37
Total trans	0,71 ± 0,04	0,76 ± 0,05
16:1(n-7)/18:2(n-6)	0,03 ± 0,00	0,02 ± 0,00
18:2(n-6)/20:4(n-6)	0,93 ± 0,10	0,79 ± 0,02
20:3(n-9)/20:4(n-6)	0,01 ± 0,00	0,00 ± 0,00
n-7/18:2(n-6)	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,00
<b>24:0/22:0</b>	<b>1,91 ± 0,04</b>	<b>1,90 ± 0,05†</b>
24:0/20:0	8,65 ± 0,31	9,61 ± 0,26
PUFA/saturated	0,61 ± 0,05	0,71 ± 0,01
EFA (LA+ALA)/Non-EFA	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,00
EPA/DHA	0,17 ± 0,02	0,14 ± 0,01
<b>DHA/AA</b>	<b>0,19 ± 0,01</b>	<b>0,25 ± 0,02**</b>
<b>ALA/EPA</b>	<b>0,48 ± 0,03</b>	<b>0,37 ± 0,03‡</b>
ALA/LA	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00
<b>n-6/n-3</b>	<b>6,31 ± 0,41</b>	<b>4,99 ± 0,23‡</b>

Student's *t* test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $X \pm$  SEM).

\* $p < 0,007$ ; \*\*  $p < 0,008$ ; †  $p < 0,02$ ; ‡  $p < 0,01$

**Table 4A: Plasma fatty acids composition in ADHD according to gender**

<b>Fatty Acids (%)</b>	<b>ADHD Boys (n=27)</b>	<b>ADHD Girls (n=10)</b>
14:00	1,40 ± 0,13	1,18 ± 0,10
15:00	0,32 ± 0,01	0,27 ± 0,02
16:00	26,34 ± 0,30	25,85 ± 0,57
17:00	0,33 ± 0,01	0,32 ± 0,01
18:00	6,62 ± 0,10	6,69 ± 0,15
22:00	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,02
24:00	0,47 ± 0,10	0,59 ± 0,25
18:3(n-3)	0,60 ± 0,02	0,66 ± 0,06
20:5(n-3)	0,44 ± 0,04	0,34 ± 0,03
22:6(n-3)	1,12 ± 0,08	1,20 ± 0,14
18:2(n-6)	31,74 ± 0,58	32,69 ± 0,67
18:3(n-6)	0,45 ± 0,02	0,38 ± 0,04
20:3(n-6)	1,16 ± 0,05	1,20 ± 0,07
20:4(n-6)	5,77 ± 0,19	5,32 ± 0,37
18:1(n-7)	1,19 ± 0,05	1,32 ± 0,04
18:1(n-9)	16,52 ± 0,23	16,55 ± 0,56
24:1(n-9)	0,62 ± 0,03	0,65 ± 0,06
18:1(n-12)	0,29 ± 0,04	0,29 ± 0,03

ADHD group consisted of 27 boys who were compared with 10 girls. Fatty acid proportion is expressed as percentage of the total amount of fatty acids present. Fatty acids contributing less than 0,2% of the total have been omitted. Student's *t* test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $X \pm SEM$ ). Fatty acids contributing less than 0,2% of the total have been omitted

**Table 4B: Plasma fatty acid classes and ratios according to ADHD gender**

<b>Fatty Acids</b>	<b>ADHD Boys (n=27)</b>	<b>ADHD Girls (n=10)</b>
Total n-3	2,45 ± 0,12	2,52 ± 0,17
Total n-6	39,32 ± 0,52	39,71 ± 1,12
Total n-7	3,16 ± 0,10	3,03 ± 0,17
Total n-9	17,72 ± 0,27	17,63 ± 0,35
Total unsaturated	62,65 ± 0,42	62,90 ± 0,75
Total saturated	36,37 ± 0,41	36,04 ± 0,73
Total mono-unsaturated	21,19 ± 0,33	21,08 ± 0,49
Total PUFA	41,86 ± 0,52	42,34 ± 1,14
16:1(n-7)/18:2(n-6)	0,06 ± 0,00	0,05 ± 0,00
18:2(n-6)/20:4(n-6)	5,66 ± 0,21	6,51 ± 0,59
20:3(n-9)/20:4(n-6)	0,01 ± 0,00	0,02 ± 0,00
n-7/18:2(n-6)	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,01
24:0/22:0	1,22 ± 0,30	1,32 ± 0,55
24:0/20:0	2,86 ± 0,67	3,08 ± 1,25
PUFA/Saturated	1,16 ± 0,03	1,19 ± 0,03
EFA (LA+ALA)/Non-EFA	0,48 ± 0,01	0,50 ± 0,02
<b>EPA/DHA</b>	<b>0,41 ± 0,02</b>	<b>0,30 ± 0,03*</b>
DHA/AA	0,20 ± 0,02	0,24 ± 0,04
ALA/EPA	1,54 ± 0,11	2,07 ± 0,26
ALA/LA	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00
n-6/n-3	16,94 ± 0,85	16,65 ± 1,02

Student's t test (two-tailed) was used to compare differences between means ( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ ). \*p<0,01



**FIGURES LEGENDS**

**Figure 1** Plasma lipids, lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein concentrations

Blood samples were obtained from fasting ADHD patients and controls. Lipids, lipoprotein-cholesterol and apolipoproteins were determined as described in the Methods section.

Values are means  $\pm$  SEM from 37 ADHD patients and 35 controls.

TG, triacylglycerols; TC, total cholesterol; FC, free cholesterol; PL, phospholipids; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; Apo A-I, apolipoprotein A-I; Apo B-100, apolipoprotein B-100.

\* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.03$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ; † $p < 0,002$ ; †† $p < 0,0001$

**Figure 2** Plasma lipids, lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein concentrations according to ADHD and controls gender

Analyses were carried out in the plasma of ADHD boys and control boys (2A) and ADHD girls and control girls (2B).

Values are means  $\pm$  SEM from 27 ADHD boys and 21 control boys; 10 ADHD girls and 17 control girls.

TG, triacylglycerols; TC, total cholesterol; FC, free cholesterol; PL, phospholipids; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; Apo A-I, apolipoprotein A-I; Apo B-100, apolipoprotein B-100.

\* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.02$ ; \*\*\* $p < 0.001$

**Figure 3** Plasma levels of vitamins and MDA

To assess the pro-and anti-oxidant status, retinol,  $\gamma$ -tocopherol,  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene and malondialdehyde (MDA) concentrations were assessed in the plasma of 37 ADHD patients and 35 controls.

\* $p < 0.04$ ; † $p < 0,0001$

**Figure 4** Plasma lipids, lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein concentrations according to ADHD gender.

Blood samples were obtained from fasting ADHD boys and ADHD girls. . Lipids, lipoprotein-cholesterol and apolipoproteins were determined as described in the Methods section.

Values are means  $\pm$  SEM from 27 boys ADHD patients and 10 girls ADHD.

TG, triacylglycerols; TC, total cholesterol; FC, free cholesterol; PL, phospholipids; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; Apo A-I, apolipoprotein A-I; Apo B-100, apolipoprotein B-100.

\* $p < 0.03$ ; \*\* $p < 0.04$ ; \*\*\* $p < 0.05$

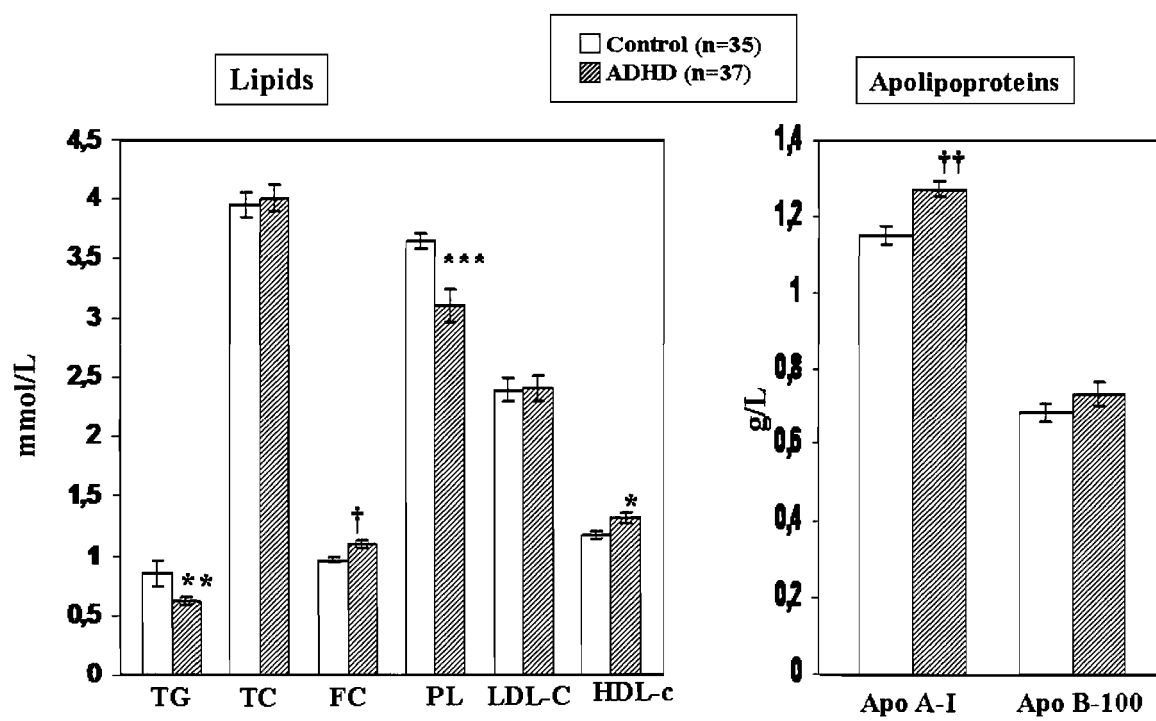
**Figure 5** Plasma levels of vitamins and MDA according to ADHD and controls.

Analyses were carried out in the plasma of ADHD boys and control boys (5A) and ADHD girls and control girls (5B).

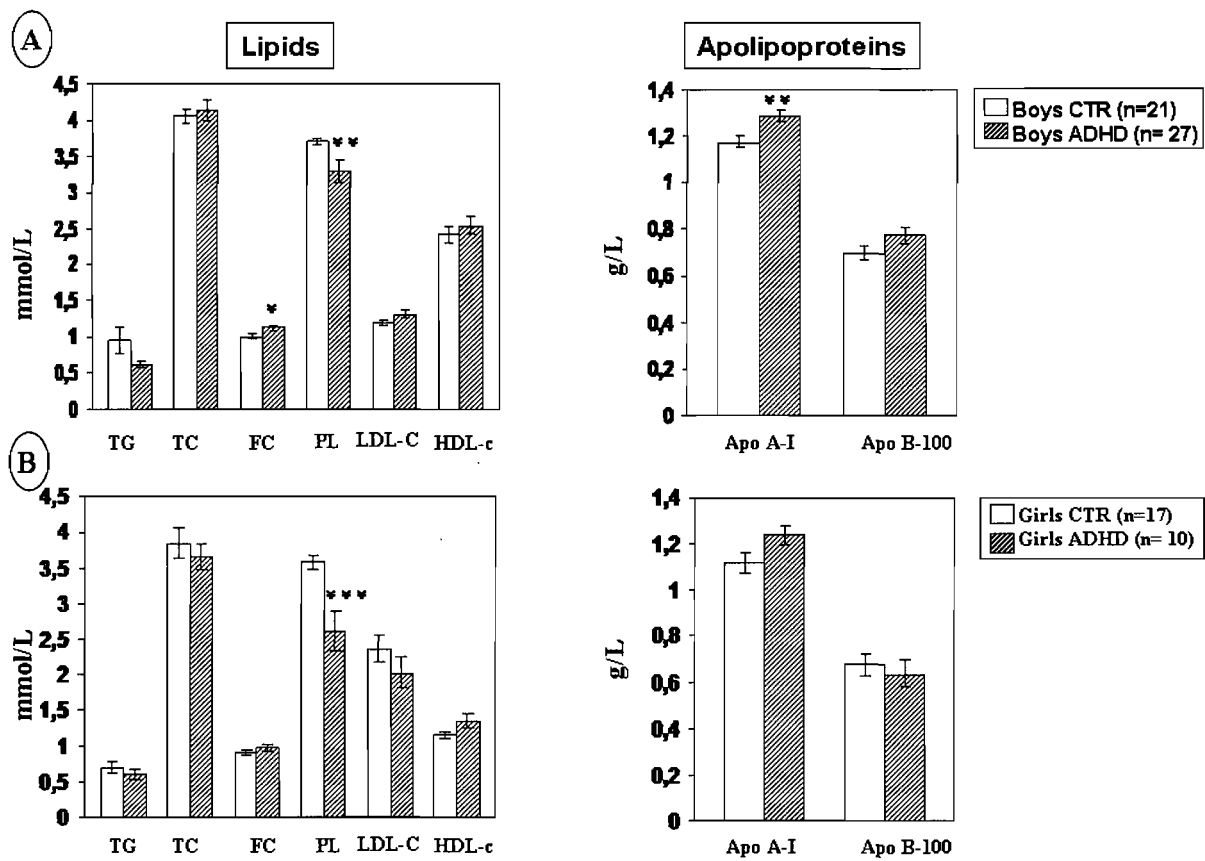
Values are means  $\pm$  SEM from 27 boys ADHD patients and 21 control boys; 10 ADHD girls and 17 control girls.

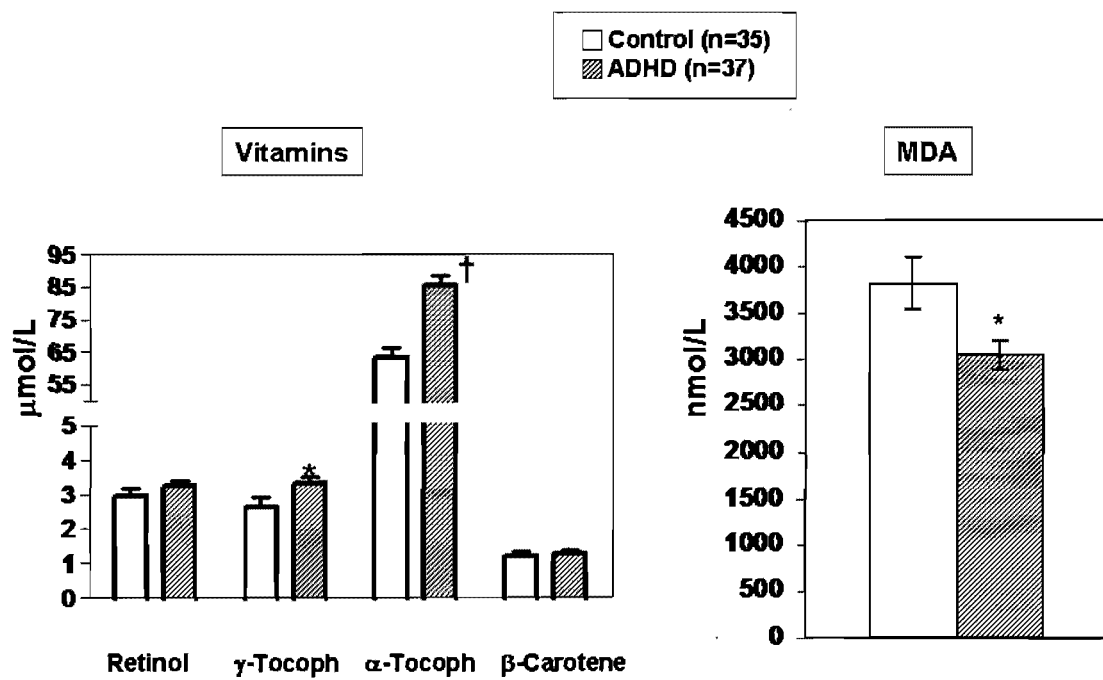
\* $p < 0,0001$ ; \*\* $p < 0.01$

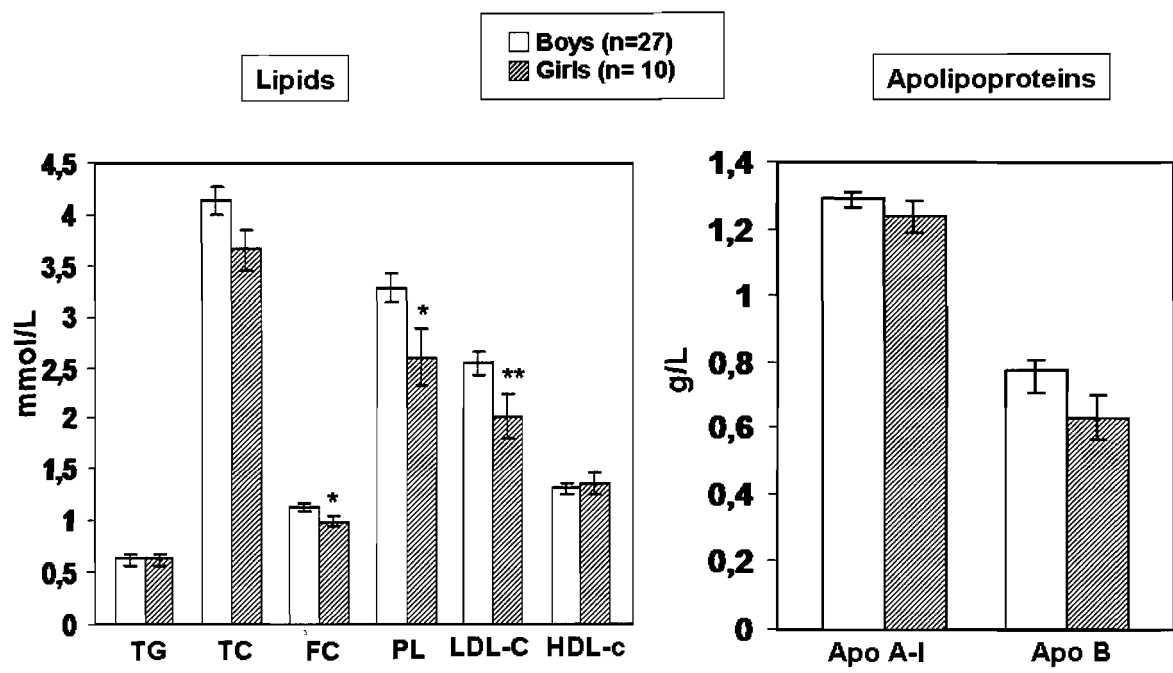
**Figure 6** Plasma levels of vitamins and MDA according to ADHD gender  
Analyses were carried out in the plasma of ADHD boys and ADHD girls  
Values are means  $\pm$  SEM from 27 ADHD boys and 10 ADHD girls.

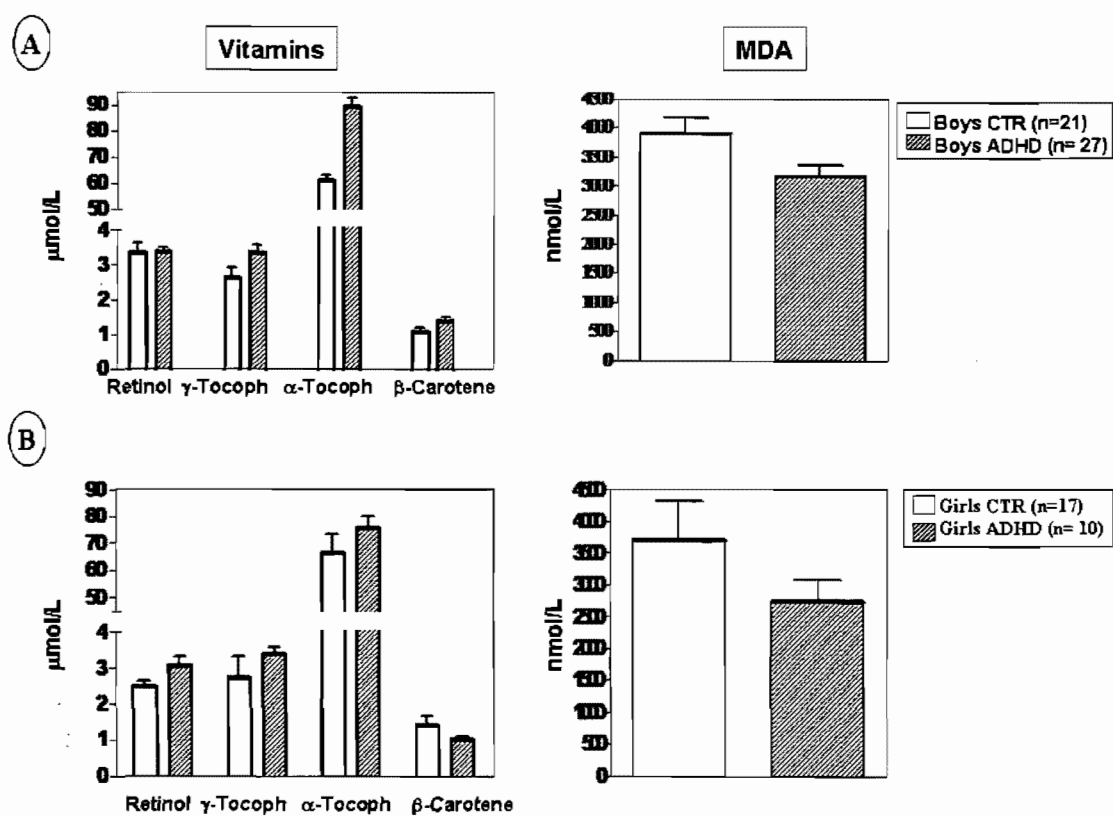
**Figure 1**

**Figure 2**

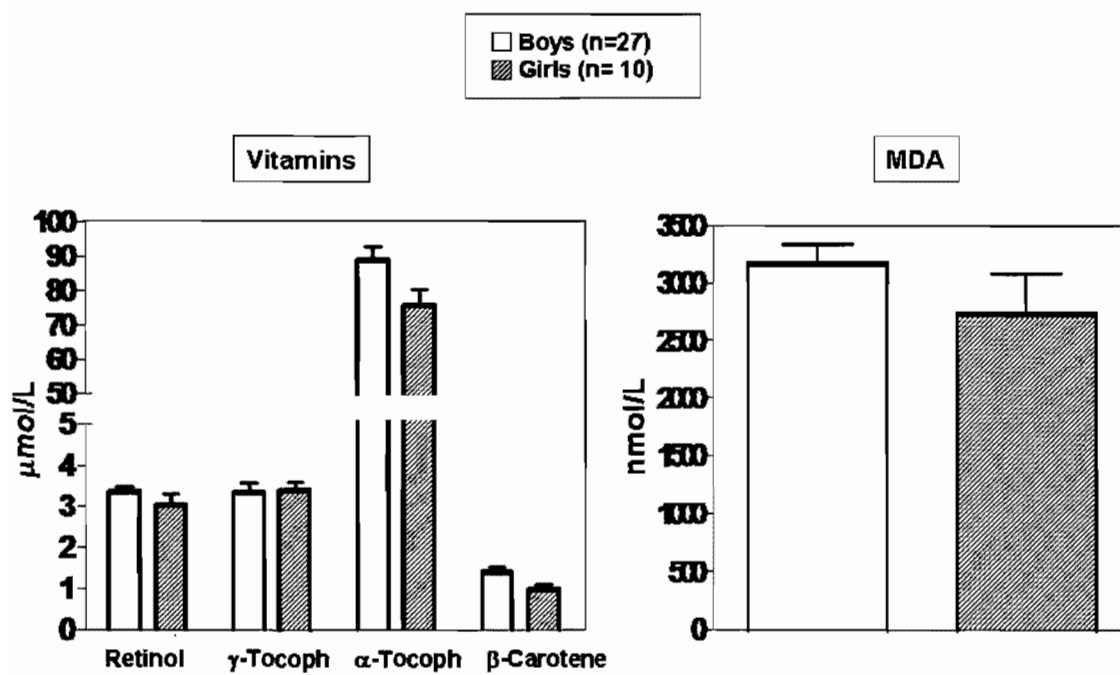


**Figure 3**

**Figure 4**

**Figure 5**



**Figure 6**

## DISCUSSION

Dans le cadre de cette étude, nous avons réussi à mettre en évidence, chez des patients pédiatriques souffrant de TDAH, diverses modifications relatives au profil lipidique, aux taux de cholestérol contenu dans les lipoprotéines, aux concentrations des apolipoprotéines, à la composition des AG et au statut oxydant/antioxydant.

Il existe très peu de données sur le profil lipidique chez les patients TDAH. Toutefois, les chercheurs ont découvert à plusieurs reprises un lien entre les niveaux bas de cholestérol et la violence chez les patients avec des troubles psychiatriques (271-273), notamment chez les malfaiteurs/criminels (274-276), les individus déprimés (274, 277, 278), les sujets anxieux (279, 280) et les personnes avec suicides accomplis (281). D'autres recherches se sont penchées sur la relation des neurotransmetteurs, particulièrement la sérotonine et les niveaux du cholestérol circulant, étant donné qu'ils sont étroitement liés aux désordres neuropsychiatriques (282-284).

Dans notre étude, les patients TDAH présentaient des niveaux d'AG, de CL, de HDL et d'apo A-I plus élevés que les témoins du même âge. Il est intéressant de noter que les garçons souffrant de TDAH, dont le comportement avait été qualifié de plus disruptif que celui des filles, exhibaient des taux de

cholestérol plasmatique total plus augmentés. Nous n'avons trouvé aucune étude qui s'est intéressée au profil lipidique de base des patients TDAH pour comparer et pouvoir commenter. Des études supplémentaires avec des cohortes de patients TDAH sont donc nécessaires afin de confirmer ces observations et d'élucider les mécanismes sous-jacents à la composition lipidique modifiée.

Dans des études antérieures, certains investigateurs ont noté, chez les patients TDAH, une augmentation significative de la soif, de la miction et de la peau sèche, tous de bons indicateurs de la carence en acides gras essentiels (AGE) (285). Par contre, dans notre étude, nous n'avons observé aucune déficience sévère des AGE. En particulier, nous n'avons pas détecté, chez nos patients souffrant de TDAH, les anomalies figurant le plus fréquemment au niveau d'AGPI plasmatiques, à savoir une concentration réduite des acides linoléique (LA) et arachidonique (AA). D'ailleurs, les indices fiables de la carence en AGPI, soit  $20:3n-9/20:4n-6$  et  $16:1n-7/18:2n-6$ , étaient comparables aux ratios triène/tétraène chez les contrôles. En fait, les valeurs des ratios étaient inférieures à 0,2 qui représente le seuil approprié pour diagnostiquer la carence en AGE (286, 287). La maintenance de taux adéquats d'AGE dans le sang dépend entièrement d'un apport quotidien approprié et d'une absorption intestinale optimale, car l'homme et les mammifères sont incapables de les synthétiser. Pour cette raison, nous croyons que nos patients Canadiens-français disposent d'un bon apport d'AGPI et que l'absorption intestinale de ces acides gras est suffisante.

Les premières études ont suggéré que le déficit en AGPI chez les TDAH pourrait contribuer à l'apparition des troubles du comportement. L'équipe de Mitchell (267) et par la suite celle de Stevens (268) ont signalé que des enfants avec TDAH présentent des proportions réduites de AA, EPA et DHA. Les niveaux faibles de ces derniers, et particulièrement ceux des AGPI n-3, étaient associés avec les scores de comportement anormal (288). Il faut noter que ces essais cliniques ont considéré seulement les patients garçons TDAH avec hyperactivité alors que le syndrome TDAH s'identifie avant tout par un déficit d'attention, suivi ou non d'hyperactivité, et il affecte autant les filles que les garçons, même si la prévalence est plus élevée chez les garçons. Dans le cadre de notre étude, nous avons distingué les sujets inattentifs/hyperactifs versus inattentifs/non hyperactifs et nous n'avons noté aucune différence, que ce soit dans le profil lipidique ou dans la composition des AG.

**Table 10 : Lipoprotéines et apolipoprotéines plasmatiques chez les sujets TDAH**

<b>Lipides</b>	<b>Inattentifs (n=19)</b>	<b>Hyperactifs (n=18)</b>	<b>P</b>
<b>TG</b>	0,66 ± 0,05	0,58 ± 0,05	0,30
<b>CT</b>	4,03 ± 0,13	3,98 ± 0,19	0,89
<b>CL</b>	1,10 ± 0,03	1,09 ± 0,05	0,88
<b>PL</b>	3,09 ± 0,18	3,11 ± 0,23	0,96
<b>LDL-C</b>	2,40 ± 0,14	2,41 ± 0,18	0,95
<b>HDL-C</b>	1,34 ± 0,08	1,31 0,05±	0,79
<b>ApoA1</b>	1,27 ± 0,04	1,28 ± 0,02	0,98
<b>ApoB</b>	0,73 ± 0,04	0,74 0,05±	0,89

TG : triglycérides; CT : cholestérol total; CL : cholestérol libre; PL : phospholipides; LDL : lipoprotéines à petite densité; HDL : lipoprotéines à haute densité; Apo; apolipoprotéine.

Des investigations subséquentes ont utilisé avec peu d'efficacité l'huile de primérose riche en AGPI (n-6) (289-291), ce qui a renforcé la conviction que les AGPI (n-3) en quantités insuffisantes dans le plasma étaient responsables des désordres notés chez les patients TDAH. Les résultats demeurent, à ce jour, ambigus. Pour ne citer que quelques exemples, les interventions avec Efamol, DHA et EPA n'ont pas résulté en une amélioration des symptômes du TDAH (292, 293), alors que certains essais cliniques employant le DHA et l'EPA ont été capables d'enregistrer des progrès dans les échelles d'attention, de comportement et les performances scolaires chez les sujets TDAH soumis à un régime alimentaire supplémenté en AGE (292, 294-296).

Bien que les résultats ne soient pas unanimes quant aux bénéfices réels de la supplémentation en AGPI, plusieurs investigateurs s'entendent pour

recommander la faisabilité d'études cliniques contrôlées sur de grandes cohortes de patients avec TDAH. Des propositions ont été avancées pour expliquer la déficience des AGPI (260), entre autres : (i) une consommation basse en AGPI ; (ii) une conversion anormalement limitée dans la conversion des AG précurseurs (ex. LA, ALA) en produits d'AG longs (AA, EPA, DHA) ; et (iii) un métabolisme exagéré des AG de longue chaîne. L'idée la plus retenue actuellement incrimine les enzymes de désaturation (désaturases) qui augmentent le nombre des doubles liaisons entre les carbones des AG. Il est possible que ces enzymes ralentissent leur activité à cause d'interférence dans le plasma ou à cause de polymorphisme génétique. Récemment, Brookes et collaborateurs ont examiné les variantes génétiques de ces enzymes dans un groupe d'enfants avec TDAH et ont détecté une corrélation significativement positive (145). Dans notre cohorte de patients Canadiens-Français, l'évaluation de la composition de base en AG a montré non seulement l'absence de carence en AGPI n-3, mais également des proportions d'EPA et de DHA significativement plus élevées (aux dépend du précurseur ALA) que celles de leurs contreparties chez les sujets témoins sains. Ces observations divergentes peuvent s'expliquer par l'origine de la population, les différences génétiques ou un métabolisme des AG tout à fait distinct.

Certains investigateurs évoquent le stress oxydatif comme facteur étiologique dans la pathologie TDAH (164, 297). Cette allégation a été avancée sur la base de la déficience en vitamine E observée chez les patients avec TDAH

(296) et sur la surproduction de l'éthane exhalé (164). On présume alors que si le stress oxydatif est élevé chez les patients avec TDAH, les AGPI seront attaqués dans leur double liaison, ce qui en causerait une déficience assez marquée. Dans ce contexte, l'administration combinée des n-3 avec la vitamine C, un puissant antioxydant, a amélioré la condition des patients avec hyperactivité (298). Les analyses biochimiques de notre étude incluaient le malondialdéhyde et les vitamines anti-oxydantes, mais il n'y avait aucun signe d'une augmentation du stress oxydatif, un facteur qui peut expliquer la variance détectée au niveau de la distribution des AGPI (n-3) dans diverses études présentant un pourcentage diminué des taux d'EPA et de DHA.

## CONCLUSIONS

Des proportions d'EPA et de DHA sous optimales dans les érythrocytes sanguins et dans le plasma des jeunes patients Canadiens-Français souffrant de TDAH n'ont pu être identifiées dans la présente étude. En outre, certains facteurs contribuant à la carence en AGPI n-3, incluant le stress oxydatif et le statut des vitamines antioxydantes, n'ont pas été observés. Pour ces raisons, l'extrapolation des résultats à d'autres pays doit se faire avec prudence.

D'autre part, comme nous l'avons documenté tout le long de ce mémoire, les connaissances objectives sur, soit les mécanismes d'interaction entre les AGPI, le rôle des désaturases et leurs effets sur les cellules cérébrales ou particulièrement le syndrome du TDAH sont encore très peu explorées. À travers ce mémoire et nos observations cliniques sur les patients TDAH étudiés, nous avons émis plusieurs hypothèses qui pourraient approfondir les connaissances sur la pathologie ;

(1) Explorer les activités des désaturases qui pourraient signifier leur rôle dans la conversion accélérée de l'ALA en DHA et EPA et la saturation de ces derniers dans la circulation, bloquant de ce fait leur intégration aux cellules cérébrales.



(2) Il serait nécessaire d'introduire d'une manière systématique chez les sujets TDAH, un profil lipidique et une composition des AG dès leur premier diagnostic neurologique afin de déterminer à la base les irrégularités métaboliques.

(3) Introduire la voie génétique comme outil complémentaire aux investigations cliniques chez les patients TDAH, et déterminer les polymorphismes susceptibles d'influencer les changements métaboliques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Spencer TJ, Biederman J, Mick E (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 32: 631-642.
2. Zhang H, Hamilton JH, Salem N, Jr., Kim HY (1998) N-3 fatty acid deficiency in the rat pineal gland: effects on phospholipid molecular species composition and endogenous levels of melatonin and lipoxygenase products. *J Lipid Res* 39: 1397-1403.
3. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML (2001) Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 107: E43.
4. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2: 104-113.
5. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 159: 36-42.

6. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T (1985) Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24: 211-220.
7. Richardson AJ (2004) Clinical trials of fatty acid treatment in ADHD, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 383-390.
8. Lasky-Su J, Lange C, Biederman J, Tsuang M, Doyle AE, Smoller JW, Laird N, Faraone S (2007) Family-based association analysis of a statistically derived quantitative traits for ADHD reveal an association in DRD4 with inattentive symptoms in ADHD individuals. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.
9. Lasky-Su J, Biederman J, Laird N, Tsuang M, Doyle AE, Smoller JW, Lange C, Faraone SV (2007) Evidence for an Association of the Dopamine D5 Receptor Gene on Age at Onset of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Ann Hum Genet*.
10. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchan V, Arango CP, Galvis AY, Gomez M, Aguirre DC, Lopera F, rcos-Burgos M (2007) Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder : Study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
11. Schmitz M, Denardin D, Laufer ST, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, Rohde LA (2006) Smoking during pregnancy and attention-

- deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 1338-1345.
12. Thomson GO, Raab GM, Hepburn WS, Hunter R, Fulton M, Laxen DP (1989) Blood-lead levels and children's behaviour--results from the Edinburgh Lead Study. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 515-528.
  13. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S (2002) Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 378-385.
  14. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A (2007) Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 7: 26.
  15. Xu X, Brookes K, Chen CK, Huang YS, Wu YY, Asherson P (2007) Association study between the monoamine oxidase A gene and attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese samples. *BMC Psychiatry* 7: 10.
  16. Kepley HO, Ostrander R (2007) Family characteristics of anxious ADHD children: preliminary results. *J Atten Disord* 10: 317-323.
  17. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I (1997) Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis

of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 737-744.

18. Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley S, McGough J, Loo S, Jarvelin MR, Moilanen I (2007) ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
19. Denckla MB (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) comorbidity: a case for "pure" Tourette syndrome? *J Child Neurol* 21: 701-703.
20. Erenberg G (2005) The relationship between tourette syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, and stimulant medication: a critical review. *Semin Pediatr Neurol* 12: 217-221.
21. Cavanaugh S, Tervo RC, Fogas B (1997) The child with attention deficit hyperactivity disorder and learning disability. *S D J Med* 50: 193-197.
22. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ (2007) The comorbid psychiatric symptoms of Internet addiction: attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. *J Adolesc Health* 41: 93-98.
23. Fishman PA, Stang PE, Hogue SL (2007) Impact of comorbid attention deficit disorder on the direct medical costs of treating adults with depression in managed care. *J Clin Psychiatry* 68: 248-253.

24. Chang HH, Chang CS, Shih YL (2007) The process of assisting behavior modification in a child with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Nurs Res* 15: 147-155.
25. Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavare E, Gringras P (2006) Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 32: 575-583.
26. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK (1987) Sleep disturbance in preschool-aged hyperactive and nonhyperactive children. *Pediatrics* 80: 839-844.
27. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M, Podolski A, Ditterline JW, Morris MC, Moore H (2005) Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 253-259.
28. Seidman LJ, Valera EM, Makris N (2005) Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57: 1263-1272.
29. Fan X, Hess EJ (2007) D2-like dopamine receptors mediate the response to amphetamine in a mouse model of ADHD. *Neurobiol Dis* 26: 201-211.
30. Lee SS, Lahey BB, Waldman I, Van Hulle CA, Rathouz P, Pelham WE, Loney J, Cook EH (2007) Association of dopamine transporter genotype with disruptive behavior disorders in an eight-year longitudinal study of

children and adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144: 310-317.

31. Gornick MC, Addington A, Shaw P, Bobb AJ, Sharp W, Greenstein D, Arepalli S, Castellanos FX, Rapoport JL (2007) Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144: 379-382.
32. Cheon KA, Kim BN, Cho SC (2007) Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. *Neuropsychopharmacology* 32: 1377-1383.
33. Kopeckova M, Paclt I, Goetz P (2006) Polymorphisms and low plasma activity of dopamine-beta-hydroxylase in ADHD children. *Neuro Endocrinol Lett* 27: 748-754.
34. Forssberg H, Fernell E, Waters S, Waters N, Tedroff J (2006) Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2: 40.
35. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Mayfield-Jorgensen ML, March JS, Kollins SH, Murray DW, Ravi H, Greenhill LL, Kotler LA, Paykina N, Biggins P, Stoner J (2007) A pilot study of atomoxetine in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 175-185.

36. Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, Posner K, Lerner M, Steinhoff K, Wigal T, Kapelinski A, Martinez J, Modi NB, Stehli A, Swanson J (2007) Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 153-164.
37. Kollins SH (2007) Abuse liability of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Addict* 16 Suppl 1: 35-42.
38. Brasic JR (2007) Does stimulant medication decrease the lower extremity response times of children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder? *Percept Mot Skills* 104: 67-68.
39. Kratochvil CJ, Faries D, Vaughan B, Perwien A, Busner J, Saylor K, Kaplan S, Buermeyer C, Swindle R (2007) Emotional expression during attention-deficit/hyperactivity disorders treatment: initial assessment of treatment effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17: 51-62.
40. Navalta CP, Goldstein J, Ruegg L, Perna DA, Frazier JA (2006) Integrating treatment and education for mood disorders: an adolescent case report. *Clin Child Psychol Psychiatry* 11: 555-568.
41. Busch B (2007) Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD? Fishy, fascinating, and far from clear. *J Dev Behav Pediatr* 28: 139-144.
42. Sinn N, Bryan J (2007) Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 28: 82-91.



43. Frei H, Everts R, von AK, Kaufmann F, Walther D, Schmitz SF, Collenberg M, Steinlin M, Lim C, Thurneysen A (2007) Randomised controlled trials of homeopathy in hyperactive children: treatment procedure leads to an unconventional study design. Experience with open-label homeopathic treatment preceding the Swiss ADHD placebo controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Homeopathy* 96: 35-41.
44. Jacobs J, Williams AL, Girard C, Njike VY, Katz D (2005) Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med* 11: 799-806.
45. Frei H, Everts R, von AK, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz SF, Collenberg M, Fuhrer K, Hassink R, Steinlin M, Thurneysen A (2005) Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr* 164: 758-767.
46. Innis SM (2007) Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev* 83: 761-766.
47. Zapolska-Downar D, Kosmider A, Naruszewicz M (2005) Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells. *J Physiol Pharmacol* 56: 611-625.
48. Mozaffarian D (2006) Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* 7: 29-32.

49. St-Onge MP, Aban I, Bosarge A, Gower B, Hecker KD, Allison DB (2007) Snack chips fried in corn oil alleviate cardiovascular disease risk factors when substituted for low-fat or high-fat snacks. *Am J Clin Nutr* 85: 1503-1510.
50. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC (1997) Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337: 1491-1499.
51. Colon-Ramos U, Baylin A, Campos H (2006) The relation between trans fatty acid levels and increased risk of myocardial infarction does not hold at lower levels of trans fatty acids in the Costa Rican food supply. *J Nutr* 136: 2887-2892.
52. Zaloga GP, Harvey KA, Stillwell W, Siddiqui R (2006) Trans fatty acids and coronary heart disease. *Nutr Clin Pract* 21: 505-512.
53. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E, Hall WL, Gerry AB, Leake DS, Grimble RF, Williams CM, Calder PC, Yaqoob P (2006) Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 83: 744-753.
54. Eckel RH, Borra S, Lichtenstein AH, Yin-Piazza SY (2007) Understanding the complexity of trans fatty acid reduction in the American diet: American Heart Association Trans Fat Conference 2006:

report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation* 115: 2231-2246.

55. Nijman CA, Zijp IM, Sierksma A, Roodenburg AJ, Leenen R, van den KC, Weststrate JA, Meijer GW (2007) A method to improve the nutritional quality of foods and beverages based on dietary recommendations. *Eur J Clin Nutr* 61: 461-471.
56. Katsilambros N, Liatis S, Makrilakis K (2006) Critical review of the international guidelines: what is agreed upon--what is not? *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 11: 207-218.
57. Olendzki B, Speed C, Domino FJ (2006) Nutritional assessment and counseling for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Am Fam Physician* 73: 257-264.
58. Cantwell MM, Flynn MA, Cronin D, O'Neill JP, Gibney MJ (2005) Contribution of foods to trans unsaturated fatty acid intake in a group of Irish adults. *J Hum Nutr Diet* 18: 377-385.
59. Williams CM (2001) Beneficial nutritional properties of olive oil: implications for postprandial lipoproteins and factor VII. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11: 51-56.
60. Zheng G, Li H, Zhang M, Lund-Katz S, Chance B, Glickson JD (2002) Low-density lipoprotein reconstituted by pyropheophorbide cholesteryl oleate as target-specific photosensitizer. *Bioconjug Chem* 13: 392-396.

61. Massaro M, De CR (2002) Vasculoprotective effects of oleic acid: epidemiological background and direct vascular antiatherogenic properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12: 42-51.
62. Bahrami G, Ghanbarian E, Masoumi M, Rahimi Z, Rezwan MF (2006) Comparison of fatty acid profiles of aorta and internal mammary arteries in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 370: 143-146.
63. Basu A, Devaraj S, Jialal I (2006) Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 995-1001.
64. Nicolosi RJ, Woolfrey B, Wilson TA, Scollin P, Handelman G, Fisher R (2004) Decreased aortic early atherosclerosis and associated risk factors in hypercholesterolemic hamsters fed a high- or mid-oleic acid oil compared to a high-linoleic acid oil. *J Nutr Biochem* 15: 540-547.
65. Bayindir O, Ozmen D, Mutaf I, Turgan N, Habif S, Gulter C, Parildar Z, Uysal A (2002) Comparison of the effects of dietary saturated, mono-, and n-6 polyunsaturated fatty acids on blood lipid profile, oxidant stress, prostanoid synthesis and aortic histology in rabbits. *Ann Nutr Metab* 46: 222-228.
66. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Porter K, Beversdorf DQ, Lemeshow S, Glaser R (2007) Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom Med* 69: 217-224.

67. Harbige LS (2003) Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids* 38: 323-341.
68. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB (2003) Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 108: 155-160.
69. St-Onge M, Flamand N, Biarc J, Picard S, Bouchard L, Dussault AA, Laflamme C, James MJ, Caughey GE, Cleland LG, Borgeat P, Pouliot M (2007) Characterization of prostaglandin E(2) generation through the cyclooxygenase (COX)-2 pathway in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta*.
70. Lauretani F, Bandinelli S, Benedetta B, Cherubini A, Iorio AD, Ble A, Giacomini V, Corsi AM, Guralnik JM, Ferrucci L (2007) Omega-6 and omega-3 fatty acids predict accelerated decline of peripheral nerve function in older persons. *Eur J Neurol* 14: 801-808.
71. Kearns RJ, Hayek MG, Turek JJ, Meydani M, Burr JR, Greene RJ, Marshall CA, Adams SM, Borgert RC, Reinhart GA (1999) Effect of age, breed and dietary omega-6 (n-6): omega-3 (n-3) fatty acid ratio on immune function, eicosanoid production, and lipid peroxidation in young and aged dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 69: 165-183.

72. Futaki N, Arai I, Sugimoto M, Honma Y, Hashimoto Y, Sakurai T, Nakanishi Y, Tanaka M, Nakaïke S (2007) Role of prostaglandins on mechanical scratching-induced cutaneous barrier disruption in mice. *Exp Dermatol* 16: 507-512.
73. Gorska A, Urban M, Pietrewicz E, Gorski S (2006) [Composition of linoleic and arachidonic acids in phosphatidylcholine of erythrocytes membrane and IL-6 and TNF-alpha in serum and C-reactive protein concentration in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Pol Merkur Lekarski* 21: 551-553.
74. Madland TM, Bjorkkjaer T, Brunborg LA, Froyland L, Berstad A, Brun JG (2006) Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil. A pilot study with double blind comparison to soy oil. *J Rheumatol* 33: 307-310.
75. Yoshida S, Sato A, Okuyama H (1998) Pathophysiological effects of dietary essential fatty acid balance on neural systems. *Jpn J Pharmacol* 77: 11-22.
76. Young G, Conquer J (2005) Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 45: 1-28.
77. Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA (2004) Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 39: 117-123.

78. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM (2007) Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 85: 385-391.
79. Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, Durand G, Chalon S (2002) The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 75: 662-667.
80. Yuhas R, Pramuk K, Lien EL (2006) Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids* 41: 851-858.
81. Levy E, Spahis S, Ziv E, Marette A, Elchebly M, Lambert M, Delvin E (2006) Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in *Psammomys obesus*: impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia* 49: 1937-1945.
82. MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld GR, Tu W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S, Shekelle P (2004) Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ )* 1-4.

83. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D (2004) N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 44: 289-299.
84. Zeman M, Zak A, Vecka M, Tvrzicka E, Pisarikova A, Stankova B (2006) N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin-fibrate combination. *J Nutr Biochem* 17: 379-384.
85. Todoric J, Loffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Zeyda M, Waldhausl W, Stulnig TM (2006) Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia* 49: 2109-2119.
86. Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgaas MR, Lydersen S, Grill V (2006) Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *Am J Clin Nutr* 84: 540-550.
87. Mustad VA, Demichele S, Huang YS, Mika A, Lubbers N, Berthiaume N, Polakowski J, Zinker B (2006) Differential effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on metabolic control and vascular reactivity in the type 2 diabetic ob/ob mouse. *Metabolism* 55: 1365-1374.
88. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME (2005) Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the



metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project.

Int J Circumpolar Health 64: 396-408.

89. De CR, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB (2007) n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. Diabetes Care 30: 1012-1026.
90. Schley PD, Brindley DN, Field CJ (2007) (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. J Nutr 137: 548-553.
91. Kato T, Kolenic N, Pardini RS (2007) Docosahexaenoic Acid (DHA), a Primary Tumor Suppressive Omega-3 Fatty Acid, Inhibits Growth of Colorectal Cancer Independent of p53 Mutational Status. Nutr Cancer 58: 178-187.
92. Kuriki K, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Suzuki T, Hiraki A, Saito T, Iwata H, Tatematsu M, Tajima K (2007) Breast cancer risk and erythrocyte compositions of n-3 highly unsaturated fatty acids in Japanese. Int J Cancer 121: 377-385.
93. Calviello G, Resci F, Serini S, Piccioni E, Toesca A, Boninsegna A, Monego G, Ranelletti FO, Palozza P (2007) Docosahexaenoic acid induces proteasome-dependent degradation of beta-catenin, down-regulation of survivin and apoptosis in human colorectal cancer cells not expressing COX-2. Carcinogenesis 28: 1202-1209.

94. Horia E, Watkins BA (2007) Complementary actions of docosahexaenoic acid and genistein on COX-2, PGE2 and invasiveness in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Carcinogenesis* 28: 809-815.
95. Courtney ED, Matthews S, Finlayson C, Di PD, Belluzzi A, Roda E, Kang JY, Leicester RJ (2007) Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces crypt cell proliferation and increases apoptosis in normal colonic mucosa in subjects with a history of colorectal adenomas. *Int J Colorectal Dis* 22: 765-776.
96. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ (2007) Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Support Care Cancer* 15: 301-307.
97. Khan NA, Nishimura K, Aires V, Yamashita T, Oaxaca-Castillo D, Kashiwagi K, Igarashi K (2006) Docosahexaenoic acid inhibits cancer cell growth via p27Kip1, CDK2, ERK1/ERK2, and retinoblastoma phosphorylation. *J Lipid Res* 47: 2306-2313.
98. Schley PD, Jijon HB, Robinson LE, Field CJ (2005) Mechanisms of omega-3 fatty acid-induced growth inhibition in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 92: 187-195.
99. Wu M, Harvey KA, Ruzmetov N, Welch ZR, Sech L, Jackson K, Stillwell W, Zaloga GP, Siddiqui RA (2005) Omega-3 polyunsaturated fatty acids

attenuate breast cancer growth through activation of a neutral sphingomyelinase-mediated pathway. *Int J Cancer* 117: 340-348.

100. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ropero S, Colomer R, Lupu R (2006) HER2 (erbB-2)-targeted effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid (ALA; 18:3n-3), in breast cancer cells: the "fat features" of the "Mediterranean diet" as an "anti-HER2 cocktail". *Clin Transl Oncol* 8: 812-820.
101. Koralek DO, Peters U, Andriole G, Reding D, Kirsh V, Subar A, Schatzkin A, Hayes R, Leitzmann MF (2006) A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 17: 783-791.
102. Lu M, Taylor A, Chylack LT, Jr., Rogers G, Hankinson SE, Willett WC, Jacques PF (2007) Dietary linolenic acid intake is positively associated with five-year change in eye lens nuclear density. *J Am Coll Nutr* 26: 133-140.
103. Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G (2003) Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 18: 1206-1216.
104. Sakaguchi K, Morita I, Murota S (1994) Eicosapentaenoic acid inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 50: 81-84.

105. Wang J, Ma H, Wang J, Li Q, Li Y, Li J (2007) Long-term n-3 polyunsaturated fatty acids administration ameliorates arteriosclerosis by modulating T-cell activity in a rat model of small intestine transplantation. *Clin Chim Acta* 381: 124-130.
106. Folador A, Hirabara SM, Bonatto SJ, Aikawa J, Yamazaki RK, Curi R, Fernandes LC (2007) Effect of fish oil supplementation for 2 generations on changes in macrophage function induced by Walker 256 cancer cachexia in rats. *Int J Cancer* 120: 344-350.
107. Gorjao R, Verlengia R, Lima TM, Soriano FG, Boaventura MF, Kanunfre CC, Peres CM, Sampaio SC, Otton R, Folador A, Martins EF, Curi TC, Portioli EP, Newsholme P, Curi R (2006) Effect of docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on human leukocyte function. *Clin Nutr* 25: 923-938.
108. Alessandri C, Pignatelli P, Loffredo L, Lenti L, Del BM, Carnevale R, Perrone A, Ferro D, Angelico F, Violi F (2006) Alpha-linolenic acid-rich wheat germ oil decreases oxidative stress and CD40 ligand in patients with mild hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2577-2578.
109. Denke MA (2006) Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Curr Atheroscler Rep* 8: 466-471.

110. Erkkila AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH (2006) Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res* 47: 2814-2819.
111. Baldassarre D, Amato M, Eligini S, Barbieri SS, Mussoni L, Frigerio B, Kozakova M, Tremoli E, Sirtori CR, Colli S (2006) Effect of n-3 fatty acids on carotid atherosclerosis and haemostasis in patients with combined hyperlipoproteinemia: a double-blind pilot study in primary prevention. *Ann Med* 38: 367-375.
112. Hjerkin EM, Abdelnoor M, Breivik L, Bergengen L, Ellingsen I, Seljeflot I, Aase O, Ole KT, Hjermann I, Arnesen H (2006) Effect of diet or very long chain omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis, evaluated by carotid plaques, intima-media thickness and by pulse wave propagation in elderly men with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 325-333.
113. Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, Piciotti M (1993) Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 48: 5-15.
114. Haag M (2003) Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 48: 195-203.

115. Horrocks LA ,Yeo YK (1999) Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 40: 211-225.
116. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF (2001) The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 40: 1-94.
117. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ (2005) Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 16: 11-18.
118. Wainwright PE (2002) Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 61: 61-69.
119. Siess W, Roth P, Scherer B, Kurzmann I, Bohlig B, Weber PC (1980) Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1: 441-444.
120. Wijendran V ,Hayes KC (2004) Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 24: 597-615.
121. Flood VM, Webb KL, Roachtchina E, Kelly B, Mitchell P (2007) Fatty acid intakes and food sources in a population of older Australians. *Asia Pac J Clin Nutr* 16: 322-330.
122. Burns T, Maciejewski SR, Hamilton WR, Zheng M, Mooss AN, Hilleman DE (2007) Effect of omega-3 fatty acid supplementation on the arachidonic acid:eicosapentaenoic acid ratio. *Pharmacotherapy* 27: 633-638.

123. Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA (2006) Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 84: 1290-1298.
124. Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, Griffin BA, Griffin M, Davies I, Millward DJ, Cooper JA, Miller GJ (2006) Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 45-70 y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr* 84: 513-522.
125. Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, Elashoff D, Reddy ST, Cohen P, Leung P, Hong-Gonzalez J, Freedland SJ, Said J, Gui D, Seeram NP, Popoviciu LM, Bagga D, Heber D, Glaspy JA, Aronson WJ (2006) Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clin Cancer Res* 12: 4662-4670.
126. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM (1980) The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 33: 2657-2661.
127. Okuda N, Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Nakagawa H, Rodríguez BL, Sakata K, Choudhury SR, Curb JD, Stamler J (2005) Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density

- lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study. *Atherosclerosis* 178: 371-379.
128. Burdge G (2004) Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 137-144.
129. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N, Jr. (2001) Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res* 42: 1257-1265.
130. Lin YH, Salem N, Jr. (2005) In vivo conversion of 18- and 20-C essential fatty acids in rats using the multiple simultaneous stable isotope method. *J Lipid Res* 46: 1962-1973.
131. Emken EA, Adlof RO, Duval SM, Nelson GJ (1999) Effect of dietary docosahexaenoic acid on desaturation and uptake in vivo of isotope-labeled oleic, linoleic, and linolenic acids by male subjects. *Lipids* 34: 785-791.
132. Gerster H (1998) Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 68: 159-173.
133. Meyer BJ, Mann NJ, Lewis JL, Milligan GC, Sinclair AJ, Howe PR (2003) Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 38: 391-398.



134. Ollis TE, Meyer BJ, Howe PR (1999) Australian food sources and intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Ann Nutr Metab* 43: 346-355.
135. Souci SW, Fachmann W, and Kraut H (1994): Food composition and nutrition tables, Medpharm - CRC Press, Stuttgart & Boca Raton.
136. de LM, Salen P (2003) Dietary prevention of coronary heart disease: focus on omega-6/omega-3 essential fatty acid balance. *World Rev Nutr Diet* 92: 57-73.
137. Zampelas A, Paschos G, Rallidis L, Yiannakouris N (2003) Linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. From clinical trials to inflammatory markers of coronary artery disease. *World Rev Nutr Diet* 92: 92-108.
138. Chajes V, Bougnoux P (2003) Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer. *World Rev Nutr Diet* 92: 133-151.
139. Cleland LG, James MJ, Proudman SM (2003) Omega-6/omega-3 fatty acids and arthritis. *World Rev Nutr Diet* 92: 152-168.
140. Oddy WH, de Klerk NH, Kendall GE, Mihrshahi S, Peat JK (2004) Ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids and childhood asthma. *J Asthma* 41: 319-326.
141. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106: 2747-2757.

142. Simopoulos AP (1999) Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 70: 560S-569S.
143. Qiu X, Hong H, MacKenzie SL (2001) Identification of a Delta 4 fatty acid desaturase from *Thraustochytrium* sp. involved in the biosynthesis of docosahexanoic acid by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae* and *Brassica juncea*. *J Biol Chem* 276: 31561-31566.
144. Horrobin DF (1981) Loss of delta-6-desaturase activity as a key factor in aging. *Med Hypotheses* 7: 1211-1220.
145. Brookes KJ, Chen W, Xu X, Taylor E, Asherson P (2006) Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 60: 1053-1061.
146. Richardson AJ, Ross MA (2000) Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63: 1-9.
147. Thies F, Pillon C, Moliere P, Lagarde M, Lecerf J (1994) Preferential incorporation of sn-2 lysoPC DHA over unesterified DHA in the young rat brain. *Am J Physiol* 267: R1273-R1279.
148. Ozer C, Gonul B, Ercan ZS, Take G, Erdogan D (2007) The effect of tryptophan administration on ileum contractility and oxidant status in mice. *Amino Acids* 32: 453-458.

149. vid-Dufulho M, Millanvoeye-Van BE, Topal G, Walch L, Brunet A, Rendu F (2005) Endothelial thrombomodulin induces Ca<sup>2+</sup> signals and nitric oxide synthesis through epidermal growth factor receptor kinase and calmodulin kinase II. *J Biol Chem* 280: 35999-36006.
150. Huttemann M, Lee I, Samavati L, Yu H, Doan JW (2007) Regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation through cell signaling. *Biochim Biophys Acta* 1773: 1701-1720.
151. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM (2007) Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 8: 766-775.
152. Khan GN, Merajver SD (2007) Modulation of angiogenesis for cancer prevention: strategies based on antioxidants and copper deficiency. *Curr Pharm Des* 13: 3584-3590.
153. Sirmagul B, Ozdener F, Gulbas Z, Erol K (2007) Calcium channel blockers increase the amount of nitrite production in rabbits without decreasing the responsiveness of platelets to collagen. *Clin Exp Med* 7: 142-148.
154. Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y (2007) Gastroprotective and antioxidant effects of amiodarone on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Arch Pharm Res* 30: 1426-1434.

155. Kim KW, Ha KY, Lee JS, Rhyu KW, An HS, Woo YK (2007) The apoptotic effects of oxidative stress and antiapoptotic effects of caspase inhibitors on rat notochordal cells. *Spine* 32: 2443-2448.
156. Agostini M, Di MB, Nocentini G, Delfino DV (2002) Oxidative stress and apoptosis in immune diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 15: 157-164.
157. Mosca L, Marcellini S, Perluigi M, Mastroiacovo P, Moretti S, Famularo G, Peluso I, Santini G, De SC (2002) Modulation of apoptosis and improved redox metabolism with the use of a new antioxidant formula. *Biochem Pharmacol* 63: 1305-1314.
158. Markov K (2005) [Oxidant stress and endothelial dysfunction]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 5-9.
159. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J (2000) Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab* 26: 163-176.
160. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T (2008) Role of oxidative stress in the development of vascular injury and its therapeutic intervention by nifedipine. *Curr Med Chem* 15: 172-177.
161. Shi Q, Gibson GE (2007) Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21: 276-291.
162. Nunomura A, Moreira PI, Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Smith MA, Perry G (2007) Neuronal death and survival under oxidative stress in

Alzheimer and Parkinson diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6: 411-423.

163. Damiani CR, Benetton CA, Stoffel C, Bardini KC, Cardoso VH, Di GG, Pinho RA, Dal-Pizzol F, Streck EL (2007) Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium. *J Gastroenterol Hepatol* 22: 1846-1851.
164. Ross BM, McKenzie I, Glen I, Bennett CP (2003) Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci* 6: 277-281.
165. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, Yuce M, Ekici G (2007) Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 32: 435-438.
166. Bourre JM (2004) [The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements]. *Rev Neurol (Paris)* 160: 767-792.
167. Ahmad A, Murthy M, Greiner RS, Moriguchi T, Salem N, Jr. (2002) A decrease in cell size accompanies a loss of docosahexaenoate in the rat hippocampus. *Nutr Neurosci* 5: 103-113.
168. Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada E (2002) Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res* 131: 193-203.

169. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG (2000) A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 42: 174-181.
170. Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR (1990) Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 28: 485-492.
171. Treen M, Uauy RD, Jameson DM, Thomas VL, Hoffman DR (1992) Effect of docosahexaenoic acid on membrane fluidity and function in intact cultured Y-79 retinoblastoma cells. *Arch Biochem Biophys* 294: 564-570.
172. Bourre JM, Dumont O, Piciotti M, Clement M, Chaudiere J, Bonneil M, Nalbone G, Lafont H, Pascal G, Durand G (1991) Essentiality of omega 3 fatty acids for brain structure and function. *World Rev Nutr Diet* 66: 103-117.
173. Sun GY, Sun AY (1974) Synaptosomal plasma membranes: acyl group composition of phosphoglycerides and (Na<sup>+</sup> plus K<sup>+</sup>)-ATPase activity during fatty acid deficiency. *J Neurochem* 22: 15-18.
174. Wolfe LS and Horrocks LA (1994) Eicosanoids, in *Basic Neurochemistry* (Siedel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., and Molinoff, P.B., eds.), pp. 475-492, Raven Press, USA.

175. Richardson AJ, Calvin CM, Clisby C, Schoenheimer DR, Montgomery P, Hall JA, Hebb G, Westwood E, Talcott JB, Stein JF (2000) Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63: 69-74.
176. Mischoulon D, Fava M (2000) Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am* 23: 785-794.
177. Bourre JM (2005) Dietary omega-3 Fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging. *J Nutr Health Aging* 9: 31-38.
178. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW (1980) Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 4: 121-129.
179. Svennerholm L (1968) Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. *J Lipid Res* 9: 570-579.
180. Martinez M (1992) Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 120: S129-S138.
181. Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, Uauy R (1992) Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 3242-3253.
182. Bourre JM, Pascal G, Durand G, Masson M, Dumont O, Piciotti M (1984) Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons,

- astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J Neurochem* 43: 342-348.
183. Parra-Cabrera S, Moreno-Macias H, Mendez-Ramirez I, Schnaas L, Romieu I (2007) Maternal dietary omega fatty acid intake and auditory brainstem-evoked potentials in Mexican infants born at term: Cluster analysis. *Early Hum Dev*.
184. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL (2006) Cognitive assessment at 21/2 years following fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
185. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H (2007) Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 35 Suppl 1: S5-11.
186. Ozias MK, Carlson SE, Levant B (2007) Maternal parity and diet (n-3) polyunsaturated fatty acid concentration influence accretion of brain phospholipid docosahexaenoic acid in developing rats. *J Nutr* 137: 125-129.
187. Tofail F, Kabir I, Hamadani JD, Chowdhury F, Yesmin S, Mehreen F, Huda SN (2006) Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *J Health Popul Nutr* 24: 48-56.



188. Tam O, Innis SM (2006) Dietary polyunsaturated fatty acids in gestation alter fetal cortical phospholipids, fatty acids and phosphatidylserine synthesis. *Dev Neurosci* 28: 222-229.
189. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Schellenberg J, McCloy U, Veitch R, Kovacs H, Kohut J, Kin YC (2005) Maternal and cord blood long-chain polyunsaturated fatty acids are predictive of bone mass at birth in healthy term-born infants. *Pediatr Res* 58: 1254-1258.
190. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA (2005) A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med* 29: 366-374.
191. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, Hoster E, Demmelmair H, Jimenez M, Gil A, Rivero M, Veszpremi B, Decsi T, Koletzko BV (2007) Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr* 85: 1392-1400.
192. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J (2007) Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 369: 578-585.

193. Hosli I, Zanetti-Daellenbach R, Holzgreve W, Lapaire O (2007) Role of omega 3-fatty acids and multivitamins in gestation. *J Perinat Med* 35 Suppl 1: S19-S24.
194. Williams MA, Frederick IO, Qiu C, Meryman LJ, King IB, Walsh SW, Sorensen TK (2006) Maternal erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids, and plasma lipid concentrations, are associated with habitual dietary fish consumption in early pregnancy. *Clin Biochem* 39: 1063-1070.
195. Helland IB, Saugstad OD, Saarem K, Van Houwelingen AC, Nylander G, Drevon CA (2006) Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19: 397-406.
196. Burdge GC, Sherman RC, Ali Z, Wootton SA, Jackson AA (2006) Docosahexaenoic acid is selectively enriched in plasma phospholipids during pregnancy in Trinidadian women--results of a pilot study. *Reprod Nutr Dev* 46: 63-67.
197. Leary SD, Ness AR, Emmett PM, Davey SG, Headley JE (2005) Maternal diet in pregnancy and offspring blood pressure. *Arch Dis Child* 90: 492-493.
198. Innis SM (2005) Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 26 Suppl A: S70-S75.

199. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ (2007) Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomised clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr.*
200. Innis SM (2007) Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc* 66: 397-404.
201. Hanson LA (2007) Session 1: Feeding and infant development Breast-feeding and immune function. *Proc Nutr Soc* 66: 384-396.
202. Ferguson M ,Molfese PJ (2007) Breast-fed infants process speech differently from bottle-fed infants: evidence from neuroelectrophysiology. *Dev Neuropsychol* 31: 337-347.
203. Scholtens S, Gehring U, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Kerkhof M, Gerritsen J, Wijga AH (2007) Breastfeeding, weight gain in infancy, and overweight at seven years of age: the prevention and incidence of asthma and mite allergy birth cohort study. *Am J Epidemiol* 165: 919-926.
204. Dee DL, Li R, Lee LC, Grummer-Strawn LM (2007) Associations between breastfeeding practices and young children's language and motor skill development. *Pediatrics* 119 Suppl 1: S92-S98.
205. Oddy WH, Scott JA, Graham KI, Binns CW (2006) Breastfeeding influences on growth and health at one year of age. *Breastfeed Rev* 14: 15-23.

206. Erkkila AT, Isotalo E, Pulkkinen J, Haapanen ML (2005) Association between school performance, breast milk intake and fatty acid profile of serum lipids in ten-year-old cleft children. *J Craniofac Surg* 16: 764-769.
207. Lauritzen L, Jorgensen MH, Olsen SF, Straarup EM, Michaelsen KF (2005) Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on developmental outcome in breast-fed infants. *Reprod Nutr Dev* 45: 535-547.
208. Jensen CL, Voigt RG, Prager TC, Zou YL, Fraley JK, Rozelle JC, Turcich MR, Llorente AM, Anderson RE, Heird WC (2005) Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr* 82: 125-132.
209. Hoffman DR, Theuer RC, Castaneda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, Morale SE, Wiedemann LE, Birch EE (2004) Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr* 134: 2307-2313.
210. Agostoni C, Marangoni F, Giovannini M, Galli C, Riva E (2001) Prolonged breast-feeding (six months or more) and milk fat content at six months are associated with higher developmental scores at one year of age within a breast-fed population. *Adv Exp Med Biol* 501: 137-141.
211. Uauy R, De A, I (1995) Human milk and breast feeding for optimal mental development. *J Nutr* 125: 2278S-2280S.

212. Ximenes da SA, Lavalie F, Gendrot G, Guesnet P, Alessandri JM, Lavalie M (2002) Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 81: 1328-1337.
213. Hodayoun P, Durand G, Pascal G, Bourre JM (1988) Alteration in fatty acid composition of adult rat brain capillaries and choroid plexus induced by a diet deficient in n-3 fatty acids: slow recovery after substitution with a nondeficient diet. *J Neurochem* 51: 45-48.
214. Shishkina GT, Kalinina TS, Dygalo NN (2007) Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect. *Neuroscience* 150: 404-412.
215. Silvers KM, Scott KM (2002) Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 5: 427-431.
216. Hamazaki T, Thienprasert A, Kheovichai K, Samuhaseneetoo S, Nagasawa T, Watanabe S (2002) The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects--a placebo-controlled double-blind study. *Nutr Neurosci* 5: 37-41.
217. Hamazaki T, Itomura M, Sawazaki S, Nagao Y (2000) Anti-stress effects of DHA. *Biofactors* 13: 41-45.
218. Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DR, Jr., Schreiner PJ, Daviglius M, Hibbeln JR (2004) Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish:

relationship with hostility in young adults--the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr* 58: 24-31.

219. Fox H, Ross BM, Tocher D, Horrobin D, Glen I, St CD (2003) Degradation of specific polyunsaturated fatty acids in red blood cells stored at -20 degrees C proceeds faster in patients with schizophrenia when compared with healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 291-297.
220. Mahadik SP, Mukherjee S, Horrobin DF, Jenkins K, Correnti EE, Scheffer RE (1996) Plasma membrane phospholipid fatty acid composition of cultured skin fibroblasts from schizophrenic patients: comparison with bipolar patients and normal subjects. *Psychiatry Res* 63: 133-142.
221. Berger GE, Smesny S, Amminger GP (2006) Bioactive lipids in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 18: 85-98.
222. Law MH, Cotton RG, Berger GE (2006) The role of phospholipases A2 in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 11: 547-556.
223. Peet M (2003) Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 477-485.
224. Ross BM (2003) Phospholipid and eicosanoid signaling disturbances in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 407-412.

225. Doris AB, Wahle K, MacDonald A, Morris S, Coffey I, Muir W, Blackwood D (1998) Red cell membrane fatty acids, cytosolic phospholipase-A2 and schizophrenia. *Schizophr Res* 31: 185-196.
226. Kaiya H (1991) Prostaglandin E1 suppression of platelet aggregation response in schizophrenia. *Schizophr Res* 5: 67-80.
227. Ofuji M, Kaiya H, Nozaki M, Tsurumi K (1989) Platelet prostaglandin E1 hyposensitivity in schizophrenia: reduction of prostaglandin E1- or forskolin-stimulated cyclic AMP response in platelets. *Life Sci* 45: 2135-2140.
228. Yao JK, Leonard S, Reddy RD (2000) Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res* 42: 7-17.
229. Logan AC (2003) Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 8: 410-425.
230. Logan AC (2004) Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis* 3: 25.
231. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY (1999) Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 85: 275-291.

232. Ross BM (2007) Omega-3 fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. *Med Hypotheses* 68: 515-524.
233. Conklin SM, Harris JI, Manuck SB, Yao JK, Hibbeln JR, Muldoon MF (2007) Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behavior in hypercholesterolemic community volunteers. *Psychiatry Res* 152: 1-10.
234. Fraiss AT (2007) Depression and the causal role of specific memory system degenerations: link may be supported by reported therapeutic benefits of Omega 3 fatty acids. *Med Hypotheses* 69: 67-69.
235. Bourre JM (2005) [Omega-3 fatty acids in psychiatry]. *Med Sci (Paris)* 21: 216-221.
236. Hirayama T (1990): *Life-Style and Mortality: a large census-based cohort study in Japan*, Basel, Switzerland: Karger.
237. Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamaki H (2001) Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 58: 512-513.
238. Magnusson A, Axelsson J, Karlsson MM, Oskarsson H (2000) Lack of seasonal mood change in the Icelandic population: results of a cross-sectional study. *Am J Psychiatry* 157: 234-238.



239. Ozaki N, Ono Y, Ito A, Rosenthal NE (1995) Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry* 152: 1225-1227.
240. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G (2003) Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 237-243.
241. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Richtand NM (2007) Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 62: 17-24.
242. Levant B, Ozias MK, Carlson SE (2007) Specific brain regions of female rats are differentially depleted of docosahexaenoic acid by reproductive activity and an (n-3) fatty acid-deficient diet. *J Nutr* 137: 130-134.
243. Mamalakis G, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N, Hatzis C, Kromhout D, Moschandreas J, Kafatos A (2006) Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. *Eur J Clin Nutr* 60: 882-888.
244. De V, Sr., Christophe AB, Maes M (2004) In humans, the seasonal variation in poly-unsaturated fatty acids is related to the seasonal variation in violent suicide and serotonergic markers of violent suicide. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 71: 13-18.

245. Huan M, Hamazaki K, Sun Y, Itomura M, Liu H, Kang W, Watanabe S, Terasawa K, Hamazaki T (2004) Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol Psychiatry* 56: 490-496.
246. Frasere-Smith N, Lesperance F, Julien P (2004) Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 55: 891-896.
247. Peet M, Horrobin DF (2002) 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* 59: 913-919.
248. Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH (2005) Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *J Clin Psychiatry* 66: 726-729.
249. Frangou S, Lewis M, McCrone P (2006) Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 188: 46-50.
250. Keck PE, Jr., Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Kupka R, Nolen WA, Leverich GS, Denicoff KD, Grunze H, Duan N, Post RM (2006) Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar

depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 60: 1020-1022.

251. Fux M, Benjamin J, Nemets B (2004) A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res* 38: 323-325.
252. Tharpe AM, Bess FH, Sladen DP, Schissel H, Couch S, Schery T (2006) Auditory characteristics of children with autism. *Ear Hear* 27: 430-441.
253. Allik H, Larsson JO, Smedje H (2006) Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 36: 585-595.
254. Hallett M, Lebedowska MK, Thomas SL, Stanhope SJ, Denckla MB, Rumsey J (1993) Locomotion of autistic adults. *Arch Neurol* 50: 1304-1308.
255. Scharre JE, Creedon MP (1992) Assessment of visual function in autistic children. *Optom Vis Sci* 69: 433-439.
256. Clark-Taylor T, Clark-Taylor BE (2004) Is autism a disorder of fatty acid metabolism? Possible dysfunction of mitochondrial beta-oxidation by long chain acyl-CoA dehydrogenase. *Med Hypotheses* 62: 970-975.
257. Aldred S, Moore KM, Fitzgerald M, Waring RH (2003) Plasma amino acid levels in children with autism and their families. *J Autism Dev Disord* 33: 93-97.
258. Kahne D, Tudorica A, Borella A, Shapiro L, Johnstone F, Huang W, Whitaker-Azmitia PM (2002) Behavioral and magnetic resonance

spectroscopic studies in the rat hyperserotonemic model of autism.

*Physiol Behav* 75: 403-410.

259. Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, Deboutte D, Maes M (2006) Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism? *Neuro Endocrinol Lett* 27: 465-471.
260. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 71: 327S-330S.
261. Thompson L ,Thompson M (1998) Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: effectiveness in students with ADD. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 23: 243-263.
262. Brue AW ,Oakland TD (2002) Alternative treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: does evidence support their use? *Altern Ther Health Med* 8: 68-4.
263. Kleijnen J ,Knipschild P (1992) Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 34: 352-358.
264. Boris M ,Mandel FS (1994) Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 72: 462-468.
265. Cruz NV ,Bahna SL (2006) Do food or additives cause behavior disorders? *Pediatr Ann* 35: 744-754.

266. Colquhoun I, Bunday S (1981) A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* 7: 673-679.
267. Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M (1987) Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila)* 26: 406-411.
268. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR (1995) Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 62: 761-768.
269. Levy E, Spahis S, Sinnett D, Peretti N, Maupas-Schwalm F, Delvin E, Lambert M, Lavoie MA (2007) Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. *Curr Opin Lipidol* 18: 310-318.
270. Levy E, Lavoie MA, Delvin E, Seidman E, Lambert M, Sinnett D, Sane T, Leblond F, Spahis S, Roy CC (2007) [Teasing out the various actors associated with the digestive and absorptive phases of intestinal transport.]. *Med Sci (Paris)* 23: 1014-1020.
271. Mufti RM, Balon R, Arfken CL (1998) Low cholesterol and violence. *Psychiatr Serv* 49: 221-224.
272. Golomb BA, Stattin H, Mednick S (2000) Low cholesterol and violent crime. *J Psychiatr Res* 34: 301-309.
273. Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezova H (2003) Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *Eur Psychiatry* 18: 23-27.

274. Gray RF, Corrigan FM, Strathdee A, Skinner ER, van Rhijn AG, Horrobin DF (1993) Cholesterol metabolism and violence: a study of individuals convicted of violent crimes. *Neuroreport* 4: 754-756.
275. Chakrabarti N, Sinha VK (2006) A study of serum lipid profile and serum apolipoproteins A1 and B in Indian male violent criminal offenders. *Crim Behav Ment Health* 16: 177-182.
276. Repo-Tiihonen E, Halonen P, Tiihonen J, Virkkunen M (2002) Total serum cholesterol level, violent criminal offences, suicidal behavior, mortality and the appearance of conduct disorder in Finnish male criminal offenders with antisocial personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252: 8-11.
277. Rabe-Jablonska J, Poprawska I (2000) Levels of serum total cholesterol and LDL-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission. *Med Sci Monit* 6: 539-547.
278. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lonnqvist J (1999) Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 175: 259-262.
279. Agargun MY, Dulger H, Inci R, Kara H, Ozer OA, Sekeroglu MR, Besiroglu L (2004) Serum lipid concentrations in obsessive-compulsive disorder patients with and without panic attacks. *Can J Psychiatry* 49: 776-778.

280. Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, Nakazato M, Iyo M (2005) Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 658-663.
281. Lalovic A, Levy E, Luheshi G, Canetti L, Grenier E, Sequeira A, Turecki G (2006) Cholesterol content in brains of suicide completers. *Int J Neuropsychopharmacol* 1-8.
282. Marcinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Muck-Seler D (2007) Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 150: 105-108.
283. Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Pivac N, Jakovljevic M, Muck-Seler D (2007) Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *J Affect Disord* 97: 247-251.
284. Buydens-Branch, Branche M, Hudson J, Fergeson P (2000) Low HDL cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity. *Psychiatry Res* 93: 93-102.
285. Reisbick S, Neuringer M, Connor WE, Iliff-Sizemore S (1991) Increased intake of water and NaCl solutions in omega-3 fatty acid deficient monkeys. *Physiol Behav* 49: 1139-1146.

286. Holman RT (1960) The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr* 70: 405-410.
287. Lepage G, Levy E, Ronco N, Smith L, Galeano N, Roy CC (1989) Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis. *J Lipid Res* 30: 1483-1490.
288. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR (1996) Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav* 59: 915-920.
289. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH (1987) The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 15: 75-90.
290. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K (1989) Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry* 25: 222-228.
291. Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N (2000) Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10: 111-117.
292. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K (2004) Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 58: 467-473.



293. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 139: 189-196.
294. Gesch CB, Hammond SM, Hampson SE, Eves A, Crowder MJ (2002) Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 181: 22-28.
295. Richardson AJ, Puri BK (2002) 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* 26: 233-239.
296. Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR (2003) EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 38: 1007-1021.
297. Ross MA (2000) Could oxidative stress be a factor in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63: 61-63.
298. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, Chaudhary A, Bhave S, Pandit A (2006) Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74: 17-21.