

# Omega-3-fettsyror i fet fisk skyddar mot demens

Även tidiga symtom på lindrig alzheimer tycks kunna bromsas



**JAN PALMBLAD**, professor, överläkare, Hematologiskt centrum och institutionen för medicin, Karolinska institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

jan.palmlad@ki.se

**MARIA ERIKSDOTTER-JÖNHAGEN**, docent, överläkare

**YVONNE FREUND-LEVI**, doktorand, överläkare; båda geriatrika kliniken och institutionen för

neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS), Karolinska institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

**TOMMY CEDERHOLM**, professor, överläkare, geriatrika kliniken och institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet

Frågan om huruvida långkedjiga, fleromättade fettsyror med marint ursprung, omega( $\omega$ )-3-fettsyror, påverkar hjärnans utveckling har en lång historia. I P G Wodehouses böcker från mitten av 1920-talet uppnådde den smarte betjänten Jeeves oanad intellektuell kraft (i alla fall jämfört med sin minst sagt måttligt begåvade arbetsgivare B Wooster) genom att äta mycket fisk!

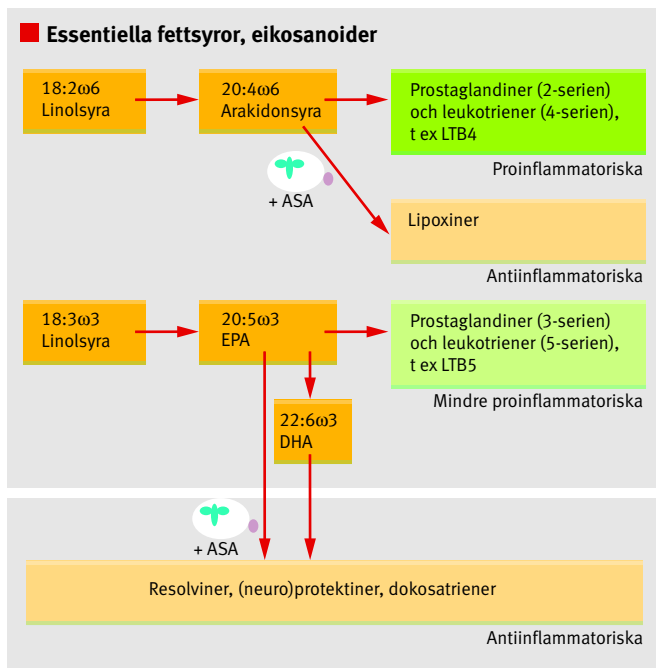
Dessa »fallbeskrivningar« följdes därefter av solid vetenskap. Det är nu cirka 75 år sedan forskarparet George och Mildred Burr beskrev att  $\omega$ 6-fettsyror linolsyra och arakidonsyra (som vi får i oss huvudsakligen från animaliska/vegetabiliska källor) är essentiella för livet och att de marina  $\omega$ 3-fettsyror är essentiella för många andra processer [1].

Idag har intresset fokuserats på flera aspekter på  $\omega$ 3-fettsyror och nervsystemet. Den första, även ur ett kronologiskt perspektiv, är att  $\omega$ 3-fettsyror, främst dokosaheksaensyra (DHA, 22:6 $\omega$ 3) är nödvändiga för utvecklingen av fostrets och det lilla barnets hjärna.

Den aspekt som vi vill belysa här är om hjärnans degeneration, exemplifierad av demens och särskilt Alzheimers sjukdom, beror på en utarmning av hjärnan på DHA och om det kan förebyggas eller behandlas med  $\omega$ 3-produkter, vare sig det är i form av fisk eller som ren fiskolja. Vi redovisar detta forskningsfält, eftersom allt fler data talar för att ökad konsumtion av (fet) fisk kan skydda mot alzheimer och att DHA kan lindra alzheimersymtom och hjärnförändringar i djurmodeller.

## Fettsyrorna

Ursprung, klassificering och omsättning av  $\omega$ 3- och  $\omega$ 6-syror, de två familjerna av essentiella fettsyror, förklaras i Figur 1. Linolsyra (18:2 $\omega$ 6) är kostens viktigaste  $\omega$ 6-fettsyra. Den meta-



**Figur 1.** Bildandet av fettsyror och eikosanoider tillhörande de två essentiella fettsyrafamiljerna  $\omega$ 3 och  $\omega$ 6. Från såväl arakidonsyra som EPA och DHA kan lipoxiner, dokosatriener, neuroprotektiner och resolviner bildas genom transcellulär metabolism, något som sker i t ex neutrofiler och trombocyter. Acetylsalicylsyra (ASA) påskyndar och öppnar vägen för att nya besläktade substanser bildas. Symbolerna i figuren (över ASA) står för en granulocyt och en trombocyt.

boliserar via flera enzymsteg till arakidonsyra (20:4 $\omega$ 6). Sedan kan den transformeras av cyklo- och lipoxygenaser till prostaglandiner av 2-serien och leukotriener av 4-serien (siffrorna anger antalet dubbelbindningar i kolkedjan).

$\omega$ 3-fettsyran alfa-linoleninsyra finns visserligen i vår kost, men långt viktigare är intaget av dess metaboliter eikosapentaensyra (EPA, 20:5 $\omega$ 3) och DHA. Nya rön talar för att denna väg är av ringa betydelse. EPA och DHA finns mest i fet fisk från de stora haven, som sill, lax, makrill och tonfisk (Tabell I).

EPA ger upphov till prostaglandiner och leukotriener (eikosanoider), alla med en dubbelbindning mer än de som härstam-

## SAMMANFATTAT

**Fleromättade fettsyror** av marint ursprung, främst omega-3-fettsyror eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA), har många medicinska effekter.

**De är** inflammationshämmande, mildrar symtomen vid reumatoid artrit, motverkar manifestationer av ateroskleros m m.

**Nyligen har intresset** fokuserats på om de motverkar neurodegeneration vid Alzheimers sjukdom.

**Epidemiologiska** longitudinella studier indikerar att regelbundet intag av fisk med mycket EPA och DHA, liksom

höga plasmanivåer av DHA, minskar risken att insjukna i alzheimer.

**I djurmodeller** av alzheimer förbättrar tillförd DHA minnesfunktioner.

**En prospektiv studie** av behandling med omega-3-fettsyra, mest DHA, till patienter med etablerad alzheimer visade dock inga entydiga effekter på kognition.

**Men hos patienter med** lindrig alzheimer verkar omega-3-fettsyror bromsa upp den fort-löpande kognitiva försämringen. Större studier behövs för att verifiera effekten. Flera internationella studier pågår.

mar från arakidonsyra. Det betyder att de har en lite annorlunda tredimensionell struktur än arakidonsyrabaserade fettsyror.

## Fettsyrornas biologi

Alla celler innehåller fettsyror. De utgör energidepåer i fettcellernas cytoplasma. Fettsyror är även byggstenar i alla cellmembran. Typen av fettsyra, antingen de mättade med rak kolkedja (som stearin- och palmitinsyror) eller de omättade, som har ett veck vid varje dubbelbindning i kolkedjan, har betydelse för membranets biologiska funktion och påverkar bl a receptortryck, jonkanaler och signaltransduktion samt kan frisättas för att bilda eikosanoider.

$\omega$ 3-seriens prostaglandiner och leukotriener är som regel mindre biologiskt potenta än  $\omega$ 6-seriens.  $\omega$ 3-seriens mer veckade tredimensionella struktur gör att de inte passar så väl in i cellytans receptorer, vilka huvudsakligen modellerats för att passa  $\omega$ 6-substanser. Även genuttryck regleras, bl a av fleromättade fettsyror, och det gäller inte bara gener av betydelse för energiomsättning utan också gener som är involverade i inflammationsreglering. Det är sannolikt av denna anledning som  $\omega$ 3-fettsyror är verksamma vid så många olika tillstånd.

Nyligen har Serhan och medarbetare vid Harvard, Boston, funnit att såväl arakidonsyra som EPA och DHA kan bilda eikosanoider som har antiinflammatorisk effekt (Figur 1). I en serie eleganta studier har de visat att det behövs två celler, t ex en trombocyt och en neutrofil granulocyt, som utbyter »halvfabrikat« av fettsyror mellan sig för att lipoxiner, resolviner, dokosatriener och neuroprotektiner m fl substanser ska bildas. Dessutom underlättar acetylsalicylsyra (ASA) denna process.

Serhan har föreslagit att ASAs antiinflammatoriska effekter beror på bildandet av dessa nya eikosanoider. Dessutom är de ofta biologiskt aktiva i nanomolära koncentrationer, vilket är fysiologiskt relevant. Några av deras effekter beskrivs i Figur 2 [2].

## Fettsyror och hjärnan

Det finns många faktorer som förklarar varför fettsyraintaget kan påverka kognitiva funktioner och risken att få alzheimer. Hjärnan är ett av kroppens fettrikaste organ. Drygt hälften av hjärnans torrsvikt utgörs av fett, företrädesvis i form av fosfolipider, glykolipider och kolesterol. Den vuxna hjärnan består till 20 procent av DHA och arakidonsyra (uppgifterna avser torrsvikt). De är viktiga för bl a synapsernas struktur och funktion.

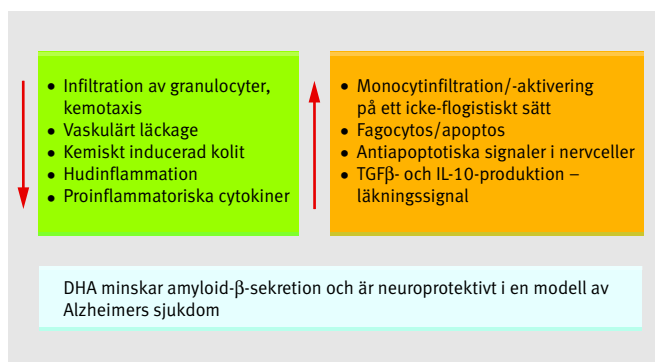
Obduktionsstudier visar att patienter med alzheimer har mindre mängd DHA i hjärnvävnaden än kognitivt intakta individer [3]. Dessutom är serumkoncentrationerna av DHA reducerade i relation till alzheimersjukdomens svårighetsgrad [4]. Vad som är orsak och verkan i denna process är dock oklart. Det kan vara så att DHA-minskningen är en följd av den hjärnatrofi som följer med alzheimer. Alternativt är DHA-reduktionen ett första steg i alzheimerprocessen. Man kan fråga sig om alzheimerpatienter har fått i sig mindre DHA med maten under ett antal år innan sjukdomen bröt ut, men vi har idag inga data om fiskkonsumtionen hos individer med etablerad alzheimer.

## Epidemiologiska fynd

År 1997 publicerades två oberoende nederländska epidemiologiska studier som menade att risken att insjukna i alzheimer är lägre hos individer som regelbundet äter fisk. I den ena, Zutphen Elderly Study [5], noterades man att kognitiv dysfunktion (dvs låga poäng mätta med skalan Mini Mental State Examination, MMSE) var relaterad till låg fiskkonsumtion. Så var det

**TABELL I.** Fettsammansättningen i fisk varierar avsevärt med fångst- och odlingsplats, årstid m m. Data från Livsmedelsverket ([www.slv.se](http://www.slv.se)) och Svensk Fisk ([www.svenskfisk.se](http://www.svenskfisk.se)).

Fisksort	Mängden fett i 100 g fisk, gram	Fettsyror tillhörande	
		$\omega$ 3-familjen, gram	$\omega$ 6-familjen, gram
Sill	14–18	3,0–3,5	0,2–0,5
Tonfisk	5–10	1,3–3,4	0,1–0,5
Makrill	15–16	2,9	0,4–0,5
Lax	5–19,5	2,3–4,3	0,5–0,9
Hälleflundra	5	1,2	0,1–0,2
Ål	33	4,7–4,8	1,4
Torsk	0,7	0,2–0,3	0–0,02

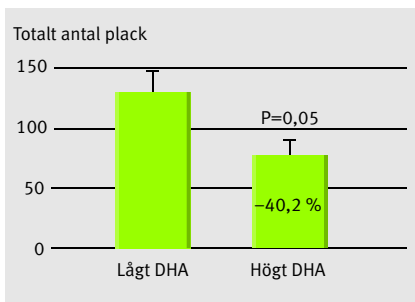


**Figur 2.** Några av de antiinflammatoriska effekterna av resolviner, (neuro)protektiner och dokosatriener. Baserat på Schwab och medarbetare [2] och Lukiw och medarbetare [23].

hos 150 av de 500 undersökta männen i åldersgruppen 69–89 år. Dessutom noterades en försämring med >2 poäng i MMSE under en treårsuppföljning hos 50 (av 340) män med låg fiskkonsumtion.

Samma år presenterades den andra, Rotterdamstudien [6], där matvanor undersöktes hos drygt 5 000 icke-dementa individer över 55 år. Efter två år undersöktes samtliga igen, och 58 (1,1 procent) bedömdes som dementa. Den relativa risken att insjukna i demens var 0,4 (95 procents konfidensintervall, CI, 0,2–0,9) hos dem som rapporterat ett intag av >18,5 g fisk per dag, jämfört med dem som åt <3 g fisk per dag. Denna relation kvarstod efter korrektion för rökning, alkoholkonsumtion och blodfetter. Dessa båda studier talar för att intag av fisk motsvarande två vanliga sillbitar dagligen minskar risken att bli dement. Nya data från Rotterdamstudien [7] har presenterats. Denna gång har individerna följts i sex år. Under den tiden utvecklade 200 demens. Men resultaten från den första rapporten kunde inte reproduceras! Författarna säger nu att säkra data angående fettintag och kognition ännu inte finns.

Men det finns fler studier som talar för samband mellan fiskintag och risk att få alzheimer. I ännu en holländsk studie [8] utfrågades först ca 1 600 individer över 45 år om sin kost. Cirka sex år senare testades samma individer med ett kognitivt testbatteri. Fiskkonsumtion och intag av EPA och DHA var omvänt relaterade till risk för nedsatt kognition, en relation som kvarstod efter korrektion för ålder, kön, utbildning, rökning, alkohol och energiintag. Dessutom finns en fransk och en amerikansk studie som rapporterat ytterligare epidemiologiska indicier på skyddande effekter av fiskintag. Drygt 1 600 individer äldre än 68 år i Bordeaux-trakten följdes under sju år, och 170 individer utvecklade demens [9]. Riskkvot för demens hos dem



**Figur 3.** Effekten av DHA-berikning av kosten på antalet alzheimerplack i hjärnan hos genmodifierade möss. Den DHA-berikade (0,6 procent) kosten (Högt DHA) som gavs under tre månader till mössen minskade signifikant antalet alzheimer-typiska plack i hjärnan i jämförelse med dieten utan extra DHA (Lågt DHA). Modifierad efter Lim och medarbetare [19].

som åt fisk åtminstone en dag i veckan var 0,66 (95 procents CI 0,47–0,93). I den studien fanns en tendens till att fiskens skyddseffekt slogs ut när utbildningsnivå togs in i den statistiska modellen. Sedan rapporterades från Chicago [10], där 130 personer av 815 över 65 år med risk för alzheimer utvecklade alzheimer efter tre år, att minst en fiskmåltid i veckan minskade risken att utveckla alzheimer med 60 procent. Skyddseffekten var relaterad till intag av fisk och DHA, men inte till EPA. Fler epidemiologiska studier finns nu [11, 12].

När Cochrane Collaboration sammanfattade läget 2006 sades att dessa studier tydde på en skyddande effekt av  $\omega$ 3-fettsyror mot demens. Men det behövs randomiserade studier innan man kan uttala sig om användandet av  $\omega$ 3-fettsyror för att förebygga kognitiv svikt och demens [13]. Sådana har inte publicerats ännu. Men efter Cochranerapporten kom en redovisning från Framinghamstudien. Den visar på ett utmärkt sätt att intag av fisk, som leder till höjda nivåer i serum av EPA och DHA, minskar risken att utveckla alzheimer under de följande åren [14]. Således finns nog så övertygande epidemiologiska indikationer för att ett intag av fet fisk har en preventiv effekt på insjuknandet i alzheimer. Däremot vet vi inte hur mycket DHA och EPA som behövs för denna förebyggande effekt.

### Experimentella studier

Det finns dessutom flera djurstudier som talar för att hög tillförsel av DHA förbättrar minnet, bl a förmågan att hitta i en labyrint [16, 17]. Så kallade APP-transgena möss, dvs möss som bildar amyloidliknande plack i hjärnan och uppvisar brister i inlärning och minne, utgör en intressant alzheimermodell. Ny-

ligen rapporterades att om DHA reducerades i dieten under fem månader visade dessa möss sänkt DHA-halt i kortext och förlust av postsynaptiska receptorer viktiga för kognition. En grupp djur fick i stället en diet med hög DHA-halt, vilket visade sig skydda mot sådan neurodegeneration [18]. Vidare visade Lim och medarbetare att antalet amyloida plack minskade hos åldrade APP-transgena möss som utfordrades med en DHA-berikad kost [19] (Figur 3). Dessa data talar för att DHA kan skydda mot plackproduktion och ackumulering av betaamyloid i djurmodell.

### Alzheimers sjukdom och inflammation

Mekanismerna bakom hur  $\omega$ 3-fettsyror skulle kunna skydda mot kognitiv svikt och demenssjukdom är ännu okända. Epidemiologiska data talar för en skyddande effekt (se ovan). Den skulle kunna vara relaterad till dessa fettsyror förmåga att bevara strukturen i nervers membran och modifiera aktiviteten av vissa membranbundna enzymer och receptorer och på så sätt reglera den neuronala transmissionen [20].

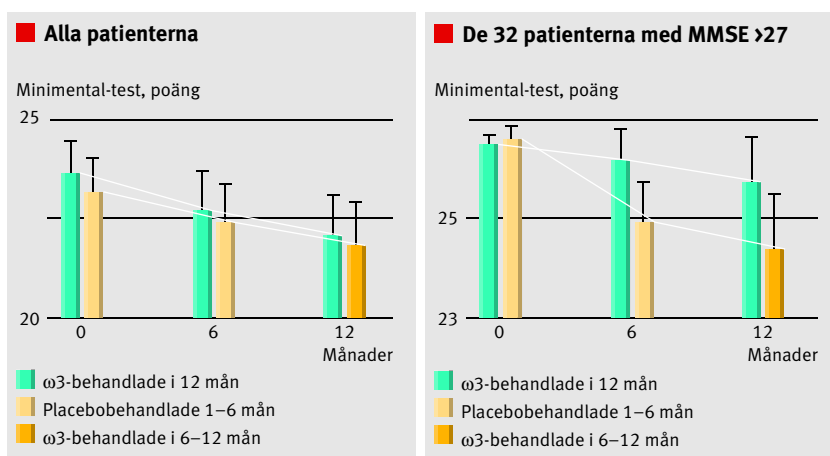
Inflammation i hjärnan är ett betydelsefullt inslag i sjukdomsprocessen vid alzheimer [21], vilket bl a avspeglas i förhöjda nivåer av proinflammatoriska cytokiner i likvor [22]. Systemisk inflammation, mätt som stegring av t ex C-reaktivt protein (CRP) eller andra akutfasproteiner, har däremot inte säkert påvisats. Om inflammationsaktiviteten vid alzheimer är primär, dvs en sjukdomsframkallande faktor, eller sekundär, dvs ett försvar för att bl a bryta ner de amyloidplack som inlagras i hjärnvävnaden, är idag oklart. Vi vet inte heller när i sjukdomsförloppet som inflammationen börjar eller slutar.

Nyligen kunde man koppla ihop inflammation i hjärnan med DHA på ett mer mekanistiskt sätt. Serhan och medarbetare visade att neuroprotektin D1 (Figur 1) bildas efter tillsats av DHA till cytokinstressade neuronala celler och att denna mediator ökar cellöverlevnad via igångsättning av antiapoptotiska och neuroprotektiva gensystem, något som ledde till minskning av amyloidsekretion och relaterad neurotoxicitet [23].

### OmegAD-studien

Till nyligen fanns en liten pilotstudie som belyste om människor med minnesstörningar kan bättra på sina kognitiva funktioner genom att öka intaget av fisk eller  $\omega$ 3-fettsyror [15].

För att undersöka hypotesen att tillförsel av DHA (och EPA) förbättrar kognitionen eller i alla fall försenar kognitionssvikten hos patienter med etablerad alzheimer startades vid Huddinge Universitetssjukhus (numera Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge) för sju år sedan den s k OmegAD-studien. I den inkluderades 204 patienter med lindrig till måttlig alz-



**Figur 4.** Fiskolja påverkar inte den gradvisa försämringen av kognitionen, mätt som antalet poäng i Minimaltestet (MMSE), hos alla alzheimerpatienterna som ingick i OmegAD-studien [24] (vänster bild). I denna placebokontrollerade studie randomiserades 204 patienter till 6 månaders behandling med en  $\omega$ 3-preparation (baserad huvudsakligen på DHA) eller med placebo. Efter sex månader fick alla patienterna  $\omega$ 3-preparationen under de följande sex månaderna. Höger bild visar att för de patienter som hade den lättaste formen av alzheimer (med MMSE >27 poäng) bromsade  $\omega$ 3-preparationen försämringen under de första sex månaderna. Samma sak skedde under 6–12-månadersperioden hos dem som först fick placebo.

heimer (MMSE  $\geq 15$ ). De randomiserades till antingen sex månaders dagligt intag av 1,7 g DHA och 0,6 g EPA ( $\omega 3$ -gruppen) eller till placebo. Mängden DHA/EPA motsvarade ett kvarts kilo fet fisk per dag. Efter sex månader fick samtliga patienter DHA/EPA-preparationen under de följande sex månaderna. Alla patienter genomgick ett omfattande batteri av kognitiva test (bl a ADAS-Cog och MMSE) vid 0, 6 och 12 månader. Fettsyramönstret i serum följdes för att bedöma följsamheten till behandlingen.

De första resultaten har just publicerats [24]. Vid sexmånaderskontrollen såg vi att värdena för MMSE och ADAS-cog försämrades lika mycket i de två grupperna (Figur 4, vänster bild). Men i en post hoc-analys visades att i en subgrupp med mycket lindrig alzheimer (MMSE  $> 27$  poäng) försämrades MMSE signifikant mindre ( $P < 0,05$ ) i  $\omega 3$ -gruppen än i placebogruppen. En liknande uppbromsning av försämringen sågs även i placebogruppen under tidsperioden 6–12 månader när gruppen fick byta till  $\omega 3$ -fettsyrapreparationen (Figur 4, höger bild). Vi tror därför att  $\omega 3$ -fettsyror inte har effekt på den nedgång i kognitiva funktioner som ses vid måttligt svår alzheimer, men att nya, större studier får visa om patienter med lindrig alzheimer kan få en långsammare sjukdomsutveckling med ett tillskott av  $\omega 3$ -fettsyror.

## REFERENSER

- Burr GO, Burr MM. Nutrition classics from The Journal of Biological Chemistry 82:345-67, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Nutr Rev.* 1973;31:248-9.
- Schwab JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6:414-20.
- Söderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids.* 1991;26:421-5.
- Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol.* 1997;145:33-41.
- Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 1997;42:776-82.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology.* 2002;59:1915-21.
- Kalmijn S, van Boven MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004;62:275-80.
- Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325:932-3.
- Lim WS, Gammack JK, Van Nierkerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005379.
- Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine do-

cosaehaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63:1545-50.

- Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Shahdat Hossain M, Hata N, Misawa Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience.* 1999;93:237-41.
- Lim S, Suzuki H. Changes in maze behavior of mice occur after sufficient accumulation of docosahexaenoic acid in brain. *J Nutr.* 2001; 131:319-24.
- Calon F, Lim G, Morihara T, Yang F, Ubeda O, Salem N Jr, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2005;22:617-26.
- Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005;25: 3032-40.
- Sofrizzi V, Dintrona A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Ger.* 2005; 40:257-70.
- Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* 2006;12:1005-15.
- Garlind A, Brauner A, Höjeberg B, Basun H, Schultzberg M. Soluble interleukin-1 receptor II-levels are elevated in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease patients. *Brain Res.* 1999;826:112-6.
- Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer

## Framtiden

För närvarande pågår flera randomiserade behandlingsstudier med  $\omega 3$ -fettsyror till alzheimerpatienter runt om i världen som vi förhoppningsvis kommer att kunna ta del av snart. Behandling med  $\omega 3$ -fettsyror prövas nu även vid andra (neuropsykiatriska sjukdomar, t ex schizofreni [25], bipolär sjukdom [26] och ADHD. Vi har heller inte här berört de studier som avser effekter på hjärt-kärlsjukdom, reumatoid artrit, migrän, astma, cystisk fibros, cancerkakexi och många andra tillstånd; PubMed, Cochrane Collaboration och andra evidensbaserade databaser ger snabbt uppdateringar om vad som gäller härvidlag och idag. Intresset för att behandla vitt skilda sjukdomar med EPA och DHA är stort, eftersom fettsyror ingriper i flera centrala mekanismer för cellers funktion och för att inflammation är en gemensam sjukdomsframkallande mekanism vid så många tillstånd. Dessutom återstår att definiera om det främst är EPA eller DHA som ska användas och i vilken dos.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: OmegAD-studien har till delar genomförts med ekonomiskt bidrag från Pronova A/S, Lysaker, Norge (gäller samtliga författare). Jan Palmblad och Yvonne Freund-Levi har erhållit resebidrag från Pronova A/S.*

disease. *J Clin Invest.* 2005;115: 2774-83.

- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al.

Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006;63:1402-8.

kvarts stående annons