



## اثر مکمل اسید ایکوزاپنتانویک بر بهبود افسردگی: یک کار آزمایشی بالینی تصادفی دوسو بی خبر

سیده الهه شریعتی بافقی<sup>۱</sup>، حسن مظفری خسروی<sup>۲\*</sup>، سید مجتبی یاسینی اردکانی<sup>۳</sup>، محسن کرامتی<sup>۴</sup>، حسین فلاح زاده<sup>۵</sup>

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۲- دانشیار گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۳- دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
- ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۵- دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201010054873N1

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۵/۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۱۹

### چکیده

مقدمه: شواهد موجود حاکی از ارتباط اسیدهای چرب امگا-۳ با افسردگی است. هدف این مطالعه مقایسه اثر اسید ایکوزاپنتانویک (EPA) با دارونما در افسردگی خفیف تا متوسط است. روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی خبر، ۵۴ بیمار سرپایی مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط شرکت داشتند که به صورت تصادفی به دو گروه گیرنده مکمل و دارونما تقسیم شدند. گروه مکمل (EPA) و دارونما (روغن نارگیل) روزانه دو کپسول ۵۰۰ میلی گرمی هم شکل به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند. شدت افسردگی با استفاده از مقیاس ارزیابی افسردگی همیلتون (HRSD) در آغاز مداخله و هفته‌های ششم و دوازدهم تعیین شد. نتایج: ۴۲ نفر (۷۷/۸٪)، مداخله ۱۲ هفته‌ای را به پایان رساندند. اختلاف آماری معناداری از نظر میانگین نمره HRSD در پایان مطالعه بین گروه مکمل و دارونما مشاهده شد ( $P = 0/001$ ). میانگین نمره HRSD با گذر زمان در هر دو گروه کاهش یافت، به طوری که در آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های مکرر، اثر زمان معنادار شد ( $F = 50/55$ ,  $df = 1/32$ ,  $P < 0/0001$ ). همچنین، اثر معنی‌دار بهبود با EPA نسبت به دارونما با گذر زمان مشاهده شد (تعامل گروه  $\times$  زمان،  $F = 12/67$ ,  $df = 1/32$ ,  $P < 0/0001$ ). نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل EPA در بهبود افسردگی موثر است و می‌توان از آن به عنوان مکمل الحاقی به داروهای ضد افسردگی در درمان افسردگی خفیف تا متوسط استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، EPA، اسیدهای چرب امگا-۳

\* (نویسنده مسئول): تلفن ۰۳۵۱-۷۲۴۹۳۳۳، پست الکترونیکی: mozaffari.kh@gmail.com

- این مقاله حاصل کار پایان نامه دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می باشد.

## مقدمه

افسردگی یک اختلال روانی رایج است که شیوع آن در طول عمر ۱۶-۸٪ بوده (۱،۲) و در زنان شایع تر از مردان است (۳). این اختلال اغلب با بیماری‌های قلبی عروقی (۴)، اختلالات عروق مغزی و بیماری‌های التهابی مزمن مرتبط است (۵،۶). شیوع اختلالات روانی و افسردگی اساسی در جمعیت بالای ۱۸ سال در ایران به ترتیب ۱۰/۸٪ و ۲/۹۸٪ است و برآوردها نشان می‌دهد که نزدیک به ۷ میلیون ایرانی حداقل از یک اختلال روانی رنج می‌برند. این موضوع اهمیت اجرای برنامه‌های پیش‌گیری و کنترل این اختلالات را در ایران نشان می‌دهد (۷).

شیوع افسردگی خفیف تا متوسط نیز قابل ملاحظه است (۸) و از ریسک فاکتورهای ایجاد افسردگی اساسی به شمار می‌رود (۹). با این وجود، شواهد کافی از مطالعات کنترل شده برای ارائه توصیه‌های مناسب دارویی در اختلالات افسردگی با شدت کم موجود نیست (۱۰).

درمان‌های دارویی موجود در افسردگی علاوه بر ایجاد عوارض جانبی، از کارایی محدودی برخوردارند (۱۱) به طوری که ۶۰ درصد از بیماران دریافت کننده داروهای ضد افسردگی، بهبودی را تجربه نمی‌کنند (۱۲). با افزایش هزینه‌های اقتصادی اجتماعی افسردگی نیاز به یافتن جایگزینی برای داروهای ضد افسردگی با اثرات جانبی کمتر احساس می‌شود. اسیدهای چرب امگا-۳ موجود در روغن ماهی به عنوان یک جایگزین مناسب پیشنهاد شده‌اند (۱۳). اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) (Docosahexaenoic Acid) و اسید ایکوزاپنتانوئیک (EPA) (Eicosapentaenoic Acid) دو اسید چرب امگا-۳ بسیار فعال از لحاظ بیولوژیکی هستند که در ماهی و غذاهای دریایی به وفور یافت می‌شوند (۱۴، ۱۵). مطالعات مختلف حاکی از روابط بین دریافت پایین اسیدهای چرب امگا-۳ یا ماهی در رژیم غذایی و شیوع افسردگی در کشورهای مختلف است (۱۶، ۱۷، ۱۴). با توجه به اینکه بر اساس گزارش سازمان غذا و کشاورزی سازمان ملل (FAO)، میزان سرانه مصرف ماهی و غذاهای دریایی در کشورهای توسعه یافته ۲۳ کیلوگرم

می‌باشد و این رقم در ایران ۶/۱ کیلوگرم است (۱۸)، اهمیت بررسی این موضوع در کشور، دوچندان می‌شود.

مطالعات بالینی انجام گرفته در مورد افسردگی نشان دهنده رابطه بین وضعیت اسیدهای چرب خون با شدت افسردگی و تفاوت وضعیت خونی اسیدهای چرب بین افراد افسرده و سالم است (۲۱-۱۹). تا به حال کارآزمایی‌های بسیاری به بررسی اثرات ضد افسردگی روغن ماهی یا مواد تشکیل دهنده آن (EPA یا DHA) در افسردگی اساسی تک قطبی یا دو قطبی پرداخته‌اند و نتایج متفاوت مثبت (۳۰-۲۲) یا منفی (۳۸-۳۱) را گزارش کرده‌اند. نتایج مطالعات اندک انجام شده در افسردگی خفیف تا متوسط نیز حاکی از اثرات مثبت (۳۹، ۱۸) یا منفی (۴۲-۴۰) است که علت این نتایج متفاوت می‌تواند تفاوت‌های متدولوژیک و استفاده از ترکیب‌های مختلف اسیدهای چرب امگا-۳ باشد. با این وجود، مطالعه مستقل اثرات EPA و DHA می‌تواند نقش‌ها و مکانیسم‌های مختص آنها را در درمان افسردگی مشخص سازد (۲۹).

نتایج یک متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۹ حاکی از آن است که احتمالاً EPA نسبت به DHA در درمان افسردگی موثرتر است (۴۳)، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعات بررسی شده، نیاز به انجام کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده بزرگتر، با طراحی مناسب و مدت زمان کافی برای تایید این یافته‌ها احساس می‌شود. از آنجایی که اکثر کارآزمایی‌های قبلی بر افراد مبتلا به افسردگی اساسی تمرکز داشته یا از مقادیر بالای اسیدهای چرب امگا-۳ استفاده کرده‌اند، مطالعه حاضر به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویی خبر با هدف مقایسه اثر ۱ گرم در روز EPA به عنوان مکمل الحاقی به داروهای ضد افسردگی نسبت به دارونما در افراد مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط طراحی و انجام شد.

## روش بررسی

طرح مطالعه و افراد شرکت کننده در آن: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویی بی‌خبر کنترل شده با دارونما که با مشارکت بیماران مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط انجام

شد، تمامی شرکت کنندگان از بیماران سرپایی مراجعه کننده به کلینیک اعصاب و روان بهمن یزد انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل قرار داشتن در محدوده سنی ۱۸-۷۵ سال، نمره ویرایش دوم پرسشنامه افسردگی بک (BDI-II: Beck Depression Inventory-II) بین ۱۰-۲۸، نمره مقیاس ارزیابی افسردگی همیلتون (HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression) بین ۸-۱۸، عدم تغییر دوز یا نوع داروی ضد افسردگی مصرفی در ۴ هفته اخیر، عدم مصرف مکمل‌های روغن ماهی یا امگا-۳ در ۶ ماه گذشته یا مصرف بیش از ۳ بار ماهی در هفته و تشخیص اختلال افسردگی بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR (۴۴) با مصاحبه بالینی ساختار یافته توسط روانپزشک بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: (۱) هرگونه اختلال روانی همزمان غیر از افسردگی، افکار مرتبط با خودکشی یا اقدام به قتل، (۲) تغییر دوز یا نوع داروهای مصرفی در طی مطالعه یا مصرف داروهای روان گردان، ضد تشنج، تثبیت کننده خلق، ضد انعقاد، (۳) حجامت مداوم یا اختلالات انعقاد خون، اختلالات جذب گوارشی، اختلالات خوردن (۴) آلرژی به غذاهای دریایی یا مکمل تجویز شده، سابقه واکنش‌های دارویی مضر چندگانه، (۵) سابقه درمان با شوک الکتریکی یا اختلالات پزشکی شدید ثبت شده در سابقه پزشکی که بتواند موجب افسردگی شود از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، کبدی، کلیوی، تنفسی نوروئودیک و اندوکراین (۶) مصرف دخانیات، الکل یا مواد مخدر، (۷) بارداری یا شیردهی، (۸) بروز اثرات جانبی شدید و عدم رعایت پروتوکل مطالعه. ملاحظات اخلاقی: این مطالعه در کمیسیون اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد مورد تایید قرار گرفت. از تمامی افراد قبل از شروع مداخله، رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. تمامی افراد در هر مقطع از مداخله، آزادانه اجازه داشتند از مطالعه خارج شوند. اطلاعات افراد به صورت محرمانه حفظ شد. مقدار و محتوای مکمل‌ها و مدت مداخله: بیماران به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مکمل و

دارونما تقسیم شدند. گروه مکمل روزانه دو کپسول مکمل ساخت شرکت Minami Nutrition بلژیک هرکدام حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم EPA، ۰/۱۵ گرم پروتئین، ۱۶ میلی‌گرم سایر اسیدهای چرب امگا-۳، ۱۶ میلی‌گرم اسیدهای چرب امگا-۶ و ۱۱ میلی‌گرم مخلوطی از توکوفرول‌ها و گروه دارونما، دو کپسول هم وزن و هم شکل هر کدام حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم روغن نارگیل دریافت کردند که توسط شرکت دارویی Viva کانادا تولید شده بود. مدت مداخله ۱۲ هفته بود.

انتخاب مدت مطالعه و دوز مصرفی EPA بر اساس برخی مطالعات مشابه بود (۲۴،۴۵). انتخاب روغن نارگیل به عنوان دارونما به این علت بود که فاقد اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه است و اثری بر متابولیسم اسیدهای چرب امگا-۳ ندارد.

تمامی کپسول‌ها از نظر شکل، رنگ و بسته بندی مشابه بودند. جهت دوسویی خبر کردن مطالعه، در زمان شروع کپسول‌های مربوطه توسط فردی غیر از پژوهشگر در قوطی‌های یکسان قرار گرفت و بصورت A و B کدگذاری شد. از تمامی بیماران خواسته شد تا در هر ویزیت، قوطی کپسول‌های قبلی خود را همراه داشته باشند. پیگیری بیماران، بررسی اثرات جانبی احتمالی و نیز پایبندی به پروتوکل مطالعه از نظر دریافت مکمل یا دارونما از طریق مراجعه آنها به کلینیک اعصاب و روان بهمن یزد و هر هفته به صورت تلفنی صورت گرفت. میزان پایبندی بصورت مصرف بیش از ۹۰ درصد از کپسول‌های داده شده تعریف و با شمارش تعداد کپسول‌های باقیمانده در پایان هفته دوازدهم مطالعه ارزیابی شد. بیماران و پژوهشگران تا انتهای مطالعه نسبت به نوع مداخله اختصاص یافته بی‌اطلاع بودند. مقدمات مطالعه از تیر ماه سال ۱۳۸۹ آغاز و در خرداد ماه ۱۳۹۰ پایان یافت ولی شروع مصرف مکمل یا دارونما و پایان آن در تمام شرکت کنندگان در فصل زمستان بود.

متغیرهای مورد بررسی: در این مطالعه شدت افسردگی در تمامی بیماران از طریق تکمیل نسخه فارسی BDI-II و HRSD در آغاز مطالعه تعیین شد. معیار پیامد اصلی در این مطالعه

کردند. آنالیزهای آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

جهت مقایسه متغیرهای کیفی بین گروه‌ها از آزمون مجذور کای یا تست دقیق فیشر استفاده شد. پیش از انتخاب آزمون آماری برای ارزیابی نرمال بودن توزیع تمام متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از جمله میانگین نمره HRSD و میانگین تغییرات نمره آن در هفته‌های مختلف بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل یا من ویتنی استفاده شد. از آزمون آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های مکرر نیز برای بررسی و مقایسه اثرات مداخله بر نمره HRSD با گذر زمان استفاده شد.  $p$ value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌داری تلقی گردید.

### نتایج

از ۵۴ فرد مورد مطالعه، در هر گروه ۱ نفر به علت تغییر دوز داروی ضد افسردگی از مطالعه کنار گذاشته شد. همچنین، از هر گروه ۲ نفر به علت عوارض جانبی (ناراحتی گوارشی، سردرد یا سرگیجه) و ۳ نفر به علل نامعلوم مطالعه را ترک کردند. در مجموع ۴۲ نفر (۷۷/۸٪) مداخله ۱۲ هفته‌ای را به پایان رساندند. نسبت افرادی که مداخله را ناتمام گذاشتند، در هر دو گروه یکسان بود (۲۲/۲٪،  $P=1/0$ ) و اختلاف آماری معناداری از نظر متغیرهای اندازه‌گیری شده این افراد در آغاز مطالعه بین دو گروه و نیز بین این افراد و آنهایی که مداخله را تکمیل کردند، وجود نداشت.

مقایسه ویژگی‌های دو گروه در آغاز مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ‌گونه اختلاف آماری معناداری در آغاز مطالعه از نظر میانگین سن، مدت زمان دوره افسردگی کنونی، سن آغاز اولین دوره افسردگی، نمره BDI-II، نمره HRSD، BMI و دریافت‌های غذایی روزانه (انرژی، EPA، اسیدهای چرب امگا-۳، امگا-۶ و نسبت اسیدهای چرب امگا-۶ به امگا-۳) بین گروه مکمل و دارونما مشاهده نشد. همچنین اختلاف آماری معناداری بین گروه‌ها در آغاز مطالعه از نظر جنس، وضعیت تاهل، سطح تحصیلات، وضعیت اشتغال، مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای و نوع آنها و نوع داروهای ضد افسردگی مصرفی یافت نشد.

نمره HRSD بود. BDI-II و HRSD به طور گسترده‌ای در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شوند و روایی و پایایی هر دو تایید شده است (۴۶،۴۷). HRSD در آغاز مطالعه و هفته‌های ششم و دوازدهم توسط روانپزشک در کلینیک اعصاب و روان بهمن یزد تکمیل شد. کسب نمره HRSD کمتر یا مساوی هفت در انتهای مطالعه به عنوان بهبودی و کاهش بیشتر یا مساوی پنجاه درصد در نمره HRSD به عنوان پاسخ‌دهی به درمان تعریف شد (۲۹،۳۶).

اطلاعات مورد نیاز در مورد سن، جنس، وضعیت تاهل، سطح تحصیلات، وضعیت اشتغال، مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای و نوع آنها، مدت زمان دوره افسردگی کنونی، سن آغاز اولین دوره افسردگی و نوع داروهای ضد افسردگی مصرفی با تکمیل پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک در آغاز مطالعه جمع‌آوری شد. برای محاسبه دریافت انرژی و مواد مغذی هر فرد در ابتدای مطالعه، یک پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی معتبر و قابل اطمینان تکمیل شد (۴۸). همچنین در آغاز و پایان مطالعه یک یادآمد خوراک ۲۴ ساعته به منظور پایش انرژی و مواد مغذی دریافتی در طی مدت مداخله از تمامی افراد جمع‌آوری شد. اطلاعات به دست آمده از طریق این پرسشنامه‌ها با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای 4 Nutritionist مورد آنالیز قرار گرفت. وزن و قد هر فرد در آغاز مطالعه اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی (BMI: Body Mass Index) آنها محاسبه شد. انجام مصاحبه و تکمیل پرسشنامه‌های اطلاعات دموگرافیک، بسامد خوراک و اندازه‌گیری شاخص‌های تن سنجی در مورد کلیه افراد توسط یک کارشناس تغذیه آموزش دیده انجام شد که نسبت به نوع گروه افراد بی اطلاع بود.

حجم نمونه و آنالیز داده‌ها: حجم نمونه با استناد به انحراف معیارهای به دست آمده از یکی از مطالعات قبلی (۳۹) و برای تشخیص حداقل تفاوت ۶ نمره HRSD بین گروه‌ها با  $\alpha=0/05$  و توان ۸۰٪ ( $\beta=0/20$ )، در هر گروه ۱۶ بیمار محاسبه شد که با احتساب ریزش احتمالی نمونه‌ها و به منظور افزایش دقت مطالعه، در هر یک از گروه‌ها ۲۷ بیمار در نظر گرفته شد. تنها داده‌های بیمارانی آنالیز و گزارش گردید که مداخله را تکمیل

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های گروه گیرنده مکمل EPA و دارونما در آغاز مطالعه

P-value	گروه دارونما (۲۱ نفر) تعداد (درصد)	گروه مکمل (۲۱ نفر) تعداد (درصد)	متغیرهای کیفی
۱/۰۰*	۸ (۳۸/۱)	۸ (۳۸/۱)	جنس
	۱۳ (۶۱/۹)	۱۳ (۶۱/۹)	مرد
			زن
۰/۳*	۸ (۳۸/۱)	۵ (۲۳/۸)	وضعیت تاهل
	۱۳ (۶۱/۹)	۱۶ (۷۶/۲)	مجرد
			متاهل
۰/۸۰*	۹ (۴۲/۹)	۸ (۳۸/۱)	سطح تحصیلات
	۶ (۲۸/۶)	۵ (۲۳/۸)	ابتدایی
	۶ (۲۸/۶)	۸ (۳۸/۱)	دیپلم
			دانشگاهی
۰/۳۲*	۵ (۲۳/۸)	۸ (۳۸/۱)	وضعیت اشتغال
	۱۶ (۷۶/۲)	۱۳ (۶۱/۹)	شاغل
			غیر شاغل
۰/۷۴*	۱۴ (۶۶/۷)	۱۵ (۷۱/۴)	مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای
	۷ (۳۳/۳)	۶ (۲۸/۶)	بلی
			خیر
۱/۰۰**	۵ (۳۵/۷)	۴ (۲۶/۷)	نوع مکمل‌های تغذیه ای مصرفی
	۴ (۲۸/۶)	۵ (۳۳/۳)	ویتامین‌ها
	۵ (۳۵/۷)	۶ (۴۰)	املاح
			ویتامین- املاح
۰/۳۳**	۴ (۱۹)	۱ (۴/۸)	نوع داروهای ضد افسردگی مصرفی
	۷ (۳۳/۳)	۸ (۳۸/۱)	ضد افسردگی سه حلقه‌ای
	۳ (۱۴/۳)	۱ (۴/۸)	مهار کننده‌های انتخابی برداشت سروتونین
			مهار کننده‌های مونو آمینو اکسیداز یا
			هتروسیکلیک‌ها
	۷ (۳۳/۳)	۱۱ (۵۲/۴)	ترکیبی از داروهای فوق
P-value	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	متغیرهای کمی
۰/۳۰***	۳۳/۸۱ ± ۹/۹۰	۳۷/۵۲ ± ۱۲/۳۹	سن (سال)
۰/۷۴***	۴۰/۶۴ ± ۴۹/۰۵	۴۵/۴۵ ± ۴۵/۸۶	مدت زمان دوره افسردگی کنونی (ماه)
۰/۳۶***	۳۰/۴۰ ± ۱۱/۱۹	۳۳/۷۶ ± ۱۲/۴۲	سن آغاز اولین دوره افسردگی (سال)
۰/۱۸****	۱۵/۷۱ ± ۴/۸۱	۱۳/۷۶ ± ۳/۶۹	نمره BDI-II
۰/۵۷***	۱۵/۵۲ ± ۲/۳۲	۱۵/۹۰ ± ۱/۹۷	نمره HRSD
۰/۵۴***	۲۵/۹۶ ± ۳/۶۲	۲۵/۰۷ ± ۵/۵۰	نمایه توده بدن (Kg/m2)
			دریافت‌های غذایی روزانه
۰/۲۷***	۱۸۸۸ ± ۵۱۱	۲۱۶۷ ± ۱۰۰۴	انرژی (Kcal)
۰/۳۲****	۰/۰۴ ± ۰/۰۷	۰/۰۳ ± ۰/۰۵	EPA (g)
۰/۱۳****	۴/۹۱ ± ۸/۶۵	۴/۴۷ ± ۱۱/۹۸	اسیدهای چرب امگا-۳ (g)
۰/۴۶***	۲۱/۹۷ ± ۱۰/۳۱	۲۴/۸۰ ± ۱۴/۰۲	اسیدهای چرب امگا-۶ (g)
۰/۱۰***	۳۱/۳۸ ± ۲۵/۶۶	۵۲/۹۳ ± ۵۲/۶۶	نسبت اسیدهای چرب امگا-۶ به امگا-۳

Mann-Whitney: \*\*\*\*, Student's t test: \*\*\*, Fisher's exact: \*\*, Chi-square: \*

اگرچه میانگین نمره HRSD در هفته ۶ بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ( $P=0/09$ )، اما اختلاف آماری معناداری در هفته ۱۲ بین گروه‌های مکمل و دارونما مشاهده شد ( $P=0/001$ ). میانگین تغییرات نمره HRSD نیز در هفته‌های ۶ و ۱۲ بین گروه‌های مکمل و دارونما اختلاف آماری معناداری را نشان داد (به ترتیب  $P = 0/001$  و  $P = 0/02$ ). همچنین، درصد تغییرات نمره HRSD در هفته‌های ۶ و ۱۲ بین دو گروه اختلاف آماری معناداری داشت (به ترتیب  $P=0/01$  و  $P=0/001$ ). پاسخ‌دهی به درمان در ۶ نفر ( $28/6\%$ ) از گروه مکمل در انتهای مطالعه مشاهده شد، که از این میان ۵ نفر ( $23/8\%$ ) بهبودی را تجزیه کردند. هیچ یک از افراد گروه دارونما بهبودی یا پاسخ‌دهی به درمان را نشان ندادند. میزان بهبودی و پاسخ‌دهی به درمان بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری داشت (به ترتیب  $P = 0/048$  و  $P = 0/02$ )، اما بین مردان و زنان چنین نبود (به ترتیب  $P = 1/00$  و  $P = 0/66$ ).

میزان پایبندی در این مطالعه مناسب بود و شمارش کپسول‌های باقی مانده در انتهای مطالعه نشان داد که ۲۰ نفر ( $95/2\%$ ) از گروه مکمل و ۱۹ نفر ( $90/5\%$ ) از گروه دارونما بیش از ۹۰٪ کپسول‌های داده شده را مصرف کرده‌اند. در مجموع ۱۱ نفر ( $26/2\%$ ) عوارض جانبی خفیف را گزارش کردند. اختلاف آماری معنی‌داری در میزان پایبندی و عوارض جانبی گزارش شده بین گروه‌های مکمل و دارونما مشاهده نشد (به ترتیب  $P = 1/00$  و  $P = 0/73$ ). میزان پایبندی بین مردان و زنان تکمیل‌کننده مداخله نیز اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ( $P=1/00$ ). همچنین، میانگین دریافت انرژی و مواد مغذی از جمله کربوهیدرات، پروتئین، چربی، EPA، اسیدهای چرب امگا-۳، امگا-۶ و نسبت اسیدهای چرب امگا-۶ به امگا-۳ در انتهای مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری با آغاز مطالعه نشان نداد. نتایج ارزیابی افسردگی با HRSD در هفته‌های ۶ و ۱۲ در گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

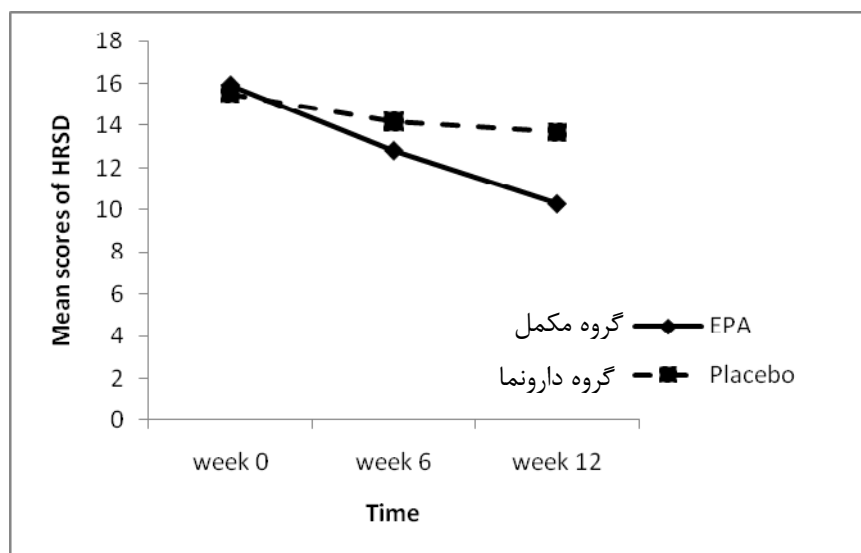
جدول ۲: مقایسه میانگین، میانگین تغییرات و درصد تغییرات نمره HRSD در آغاز مطالعه و هفته‌های ۶ و ۱۲ پس از آن بین گروه‌های مورد مطالعه

P-value	گروه دارونما	گروه مکمل	نمره HRSD
	(۲۱ نفر) انحراف معیار $\pm$ میانگین	(۲۱ نفر) انحراف معیار $\pm$ میانگین	
			آغاز مطالعه
$0/57^*$	$15/52 \pm 2/32$	$15/90 \pm 1/97$	هفته ششم
$0/09^*$	$14/19 \pm 2/68$	$12/81 \pm 2/54$	هفته دوازدهم
$0/001^*$	$13/67 \pm 2/96$	$10/29 \pm 3/12$	P-value
	$< 0/0001^{***}$	$< 0/0001^{***}$	
			تغییرات نمره HRSD نسبت به آغاز مطالعه
$0/02^{**}$	$-1/33 \pm 1/93$	$-3/10 \pm 2/49$	هفته ششم
$0/001^{**}$	$-1/86 \pm 2/37$	$-5/62 \pm 3/76$	هفته دوازدهم
	$0/041^{****}$	$0/001^{****}$	P-value
			درصد تغییرات نمره HRSD نسبت به آغاز مطالعه
$0/01^{**}$	$-8/36 \pm 12/04$	$-18/93 \pm 15/07$	هفته ششم
$0/001^{**}$	$-11/73 \pm 14/47$	$-34/04 \pm 21/95$	هفته دوازدهم
	$0/043^{****}$	$0/001^{****}$	P-value

Student's t-test\*, Mann-Whitney\*\*, Friedman\*\*\*, Wilcoxon\*\*\*\*

اثر معنادار بهبود با EPA نسبت به دارونما با گذر زمان مشاهده شد (تعامل گروه  $\times$  زمان،  $P < 0.0001$ ،  $df = 1/32$ ،  $F = 12/67$ ) اثر گروه نیز در این مطالعه معنادار شد ( $F = 4/54$ ،  $df = 1/00$ ،  $P = 0/04$ ).

شکل شماره ۱، تغییرات میانگین نمره HRSD را با گذر زمان در گروه‌های مکمل و دارونما نشان می‌دهد. میانگین HRSD با گذر زمان در هر دو گروه کاهش یافت، به طوری که در آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های مکرر، اثر زمان معنادار شد ( $F = 50/55$ ،  $df = 1/32$ ،  $P < 0/0001$ ) همچنین،



شکل ۱: تغییرات میانگین نمره HRSD با گذر زمان در گروه گیرنده مکمل و شاهد

### بحث

نکردند و در مطالعه Rogers و همکاران (۴۱) نیز اسیدهای چرب امگا-۳ بر درمان افسردگی خفیف تا متوسط موثر نبودند. با این وجود در مطالعه حاضر و نیز مطالعه Tajalizadekhoob و همکاران، اثرگذاری اسیدهای چرب امگا-۳ بر درمان افسردگی خفیف تا متوسط در نمونه‌ای از بیماران سرپایی ایرانی نشان داده شد (۱۸). نتایج ما به طور کلی با مطالعات موجود که بیانگر اثر بخشی یک گرم در روز EPA خالص یا ترکیبی از EPA و DHA بر کاهش علائم افسردگی است، سازگار است (۵۲-۵۰). در مطالعه حاضر نمره HRSD در هر دو گروه با گذر زمان کاهش یافت، اما میزان کاهش نمره HRSD در گروه دریافت کننده مکمل بیشتر بود. یکی از مواردی که کاهش نسبی شدت افسردگی در گروه دارونما را توجیه می‌کند، خود اثر گول دارو یا همان دارونما می‌باشد که طبق برخی مطالعات میزان آن از ۷۰-۳۰٪ بسته به نوع و شدت علائم

در این کارآزمایی بالینی تصادفی، تجویز مکمل EPA به میزان ۱ گرم در روز به مدت ۱۲ هفته در مقایسه با دارونما در بیماران سرپایی مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط که تحت درمان روتین با داروهای ضد افسردگی بودند، اثر بخش بود. داده‌های بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژیک و مورد شاهدهی به طور کلی نشان دهنده مزایای اسیدهای چرب امگا-۳ در افسردگی است (۴۳). همچنین نتایج متاآنالیز Martins در سال ۲۰۰۹ حاکی از آن است که احتمالاً EPA نسبت به دوکوزاهگزانوئیک (DHA) در درمان افسردگی موثرتر است (۴۳). اگرچه بر طبق نتایج متاآنالیز Appleton و همکاران در سال ۲۰۱۰، اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اثرات ضد افسردگی در افراد دارای تشخیص اختلال افسردگی می‌باشند (۴۵)، اما وی و همکاران (۴۹) رابطه‌ای بین غلظت‌های پلاسمایی اسیدهای چرب امگا-۳ و خلق افسرده در جمعیت غیرکلینیکی مشاهده

بالا (تا ۹/۶ گرم در روز) استفاده کرده‌اند که بیش از مقادیری است که به راحتی بتوان از رژیم غذایی به دست آورد (۶۵). یکی دیگر از نقاط قوت این مطالعه استفاده از مقادیری از اسید چرب امگا-۳ بود که به راحتی با تغییرات رژیمی مناسب مانند افزایش دریافت ماهی‌های چرب و یا استفاده از مکمل‌های روغن ماهی رایج قابل دستیابی است.

مدت مکمل یاری نسبتاً طولانی در این کارآزمایی نیز با مطالعات قبلی بر روی سلامت روانی سازگار است (۲۴، ۲۸، ۳۳، ۳۸، ۳۹، ۴۱، ۱۳).

بی‌خبرسازی در مطالعات قبلی با طعم ماهی موجود در مکمل‌ها به خطر افتاده بود اما از آنجایی که مکمل‌های ما حاوی طعم دهنده‌های طبیعی بودند، کسی مزه ماهی را گزارش نکرد. این موضوع نشان‌دهنده بی‌خبرسازی مناسب در این مطالعه است. علاوه بر این، مطالعه حاضر با مشارکت بیماران سرپایی انجام شد و نتایج آن نسبت به مطالعات انجام شده با مشارکت بیماران افسرده کلینیکی، ارتباط بیشتری با جمعیت عمومی دارد.

محدودیت اصلی مطالعه حاضر عدم اندازه‌گیری غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در غشای گلبول‌های قرمز بیماران بود. بنابراین تشخیص وضعیت بیماران از نظر کفایت اسیدهای چرب امگا-۳ و نیز بررسی تغییرات غلظت آنها در غشای گلبول‌های قرمز با دریافت مکمل‌های تجویز شده میسر نبود. با این وجود، میزان پایبندی که با شمارش کپسول‌های باقی مانده در انتهای مطالعه ارزیابی شد در هر گروه بیش از ۹۰٪ بود.

به طور کلی، با توجه به نتایج مختلف به دست آمده از مطالعات مختلف، لازم است ویژگی‌های بیماران افسرده‌ای که ممکن است از اسیدهای چرب امگا-۳ به تنهایی یا به عنوان مکمل الحاقی به داروهای ضد افسردگی سود ببرند، مشخص شود و سپس کارآزمایی‌های بالینی آینده نگر بر روی این افراد صورت گیرد.

### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، نتایج این مطالعه از اثر بخشی EPA به عنوان مکمل الحاقی به داروهای ضد افسردگی در افراد مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط حمایت می‌کند و می‌توان پیشنهاد

افسردگی متغیر است (۵۴، ۵۳).

از آنجایی که مداخله حاضر در فصل زمستان انجام شد، کاهش نمره HRSD نمی‌تواند در ارتباط با تغییرات خلق مرتبط با فصل باشد، زیرا ویژگی عمده تغییرات خلق مرتبط با فصل، بروز دوره‌های افسردگی در پاییز یا زمستان و بهبودی آنها در بهار یا تابستان است (۵۶، ۵۵).

همچنین، اختلاف آماری معنی‌دار میزان بهبودی و پاسخدهی به درمان بین دو گروه، از لحاظ بالینی قابل ملاحظه بود. از آنجایی که تمامی بیماران دوزهای کافی داروی ضد افسردگی دریافت می‌کردند، عدم بهبودی یا پاسخ دهی به درمان در گروه دارونما نشان دهنده درجاتی از مقاومت به درمان استاندارد با داروهای ضد افسردگی است.

مکانیسم دقیق اثرات EPA بر خلق افسرده نامعلوم است. اگرچه تغییر فارماکوکینتیک داروهای ضد افسردگی مصرفی توسط EPA را نمی‌توان به کلی نادیده گرفت اما به نظر می‌رسد که EPA بر غشاهای سلولی و سیستم‌های انتقال پیام اثر می‌گذارد. حداقل چند مکانیسم وجود دارد که نشان دهنده چگونگی تاثیر EPA بر درمان افسردگی است.

اما بسیاری از مطالعات افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک به وسیله سیستم سیکلواکسیژناز را در افسردگی گزارش کرده‌اند (۶۱-۵۷). EPA یک سوپسترای موثر برای سیستم سیکلواکسیژناز است و می‌تواند در این نقطه با اسید آراشیدونیک رقابت کند. همچنین ورود EPA به غشاهای سلولی می‌تواند موجب مهار عملکرد فسفولیپاز A2 (آنزیمی مهم در تولید مولکول‌های پیامبر ثانویه از قبیل اسید آراشیدونیک) شده (۶۳، ۶۲) یا به طور مستقیم مولکول‌های پیام رسان مانند پروتئین کیناز C را مهار کند (۶۴). این اثرات می‌توانند نقش مهمی در سیکل فیزیولوژیک افسردگی داشته باشد (۲۴).

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به ریزش نسبتاً پایین، اندازه‌گیری‌های مکرر و طراحی دوسویی خبر کنترل شده با دارونما اشاره کرد.

اکثر کارآزمایی‌هایی که اثرات مثبت اسیدهای چرب امگا-۳ را بر افراد دارای تشخیص افسردگی نشان داده‌اند، از دوزهای



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد و نیز معاونت محترم تحقیقات و فناوری این دانشگاه به خاطر تامین هزینه‌های این مطالعه تشکر می‌نماییم. از پرسنل و مدیریت محترم کلینیک اعصاب و روان بهمن یزد و نیز آقایان دکتر رضا راست منش، دکتر بهرام رشیدخانی، پیمان پورنقشبند و کلیه عزیزانی که در مراحل مختلف اجرای این مطالعه ما را مدد نمودند کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نمود از این مکمل در فرآیند درمان اختلالات عاطفی مثل افسردگی استفاده شود.

### سیاسگزاری

اینک که مطالعه حاضر به پایان رسیده است، شایسته است از کلیه افراد و دستگاه‌هایی که ما را در انجام آن یاری داده‌اند کمال سپاس و قدردانی داشته باشیم. نخست از کلیه بیماران که با صبر شکیبایی همکاری نزدیکی با محققین داشته‌اند سپاسگزاری می‌نماییم. از مدیریت محترم دانشکده بهداشت

### منابع:

- 1- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication(NCS-R)*. JAMA 2003; 289(23): 3095-105.
- 2- Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH. *A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study*. Archives of General Psychiatry 2000; 57(3): 209-15.
- 3- Bland RC. *Epidemiology of affective disorders: a review*. Canadian Journal of Psychiatry 1997; 42(4): 367-77.
- 4- Frasure-Smith N, Lespérance F. *Recent evidence linking coronary heart disease and depression*. Canadian Journal of Psychiatry 2006; 51(12): 730-7.
- 5- Rao R. *Cerebrovascular disease and late life depression: an age old association revisited*. International Journal of Geriatric Psychiatry 2000; 15(5): 419-33.
- 6- Mingo CA, Mellvane JM, Baker TA. *Explaining the relationship between pain and depressive symptoms in African-American and white women with arthritis*. Journal of the National Medical Association 2008; 100(9): 996-1003.
- 7- Mohammadi MR, Davidian H, Noorbala AA, Malekafzali H, Naghavi HR, Pouretamad HR, et al. *An epidemiological survey of psychiatric disorders in Iran*. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health 2005; 1(1): 16.
- 8- Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. *The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—initial findings from the household survey*. Psycholo Medicine 1997; 27(04): 775-89.
- 9- Cuijpers P, Smit F. *Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies*. Acta Psychiatrica Scandinavica 2004; 109(5): 325-31.
- 10- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guideline for Schizophrenia. *World federation of societies of Biological Psychiatry(WFSBP) Guidelines for biological*

- treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions.* World Journal of Biological Psychiatry 2002; 3(2): 69-86.
- 11- Bech P, Cialdella P, Haugh M, Hours A, Boissel J, Birkett M, et al. *Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression.* The British Journal of Psychiatry 2000; 176(5): 421-8.
- 12- Fagiolini A, Kupfer DJ. *Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression?* Biological Psychiatry 2003; 53(8): 640-8.
- 13- Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. *Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression.* Prostaglandins leukot Essential Fatty Acids 2005; 72(3): 211-8.
- 14- Hibbeln JR, Salem N. *Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy.* The American Journal of Clinical Nutrition 1995; 62(1): 1-9.
- 15- Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Rasanen P. *Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study.* J Affect Disord 2004; 82(3): 447-52.
- 16- Noaghiul S, Hibbeln JR. *Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders.* American Journal of Psychiatry 2003; 160(12): 2222-7.
- 17- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukkala A, Viinamaki H, et al. *Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland.* Psychiatric Services 2001; 52(4): 529-31.
- 18- Tajalizadekhoob Y, Sharifi F, Fakhrzadeh H, Mirarefin M, Ghaderpanahi M, Badamchizade Z, et al. *The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011; 11: 191-9.
- 19- Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. *Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression.* Lipids 1996; 31(1): 157-61.
- 20- Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. *Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients.* Biological Psychiatry 1998; 43(5): 315-9.
- 21- Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. *Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study.* Am J Clin Nutr 2003; 78(1): 40-6.
- 22- Stoll AL, Severus E, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. *Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial.* Archives Gen Psychiatry 1999; 56(5): 407-16.
- 23- Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. *Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder.* Am J Psychiatry 2002; 159(3): 477-9.

- 24- Peet M, Horrobin DF. *A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs.* Archives of General Psychiatry 2002; 59(10): 913-20.
- 25- Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. a preliminary double-blind, placebo-controlled trial.* Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13(4): 267-71.
- 26- Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. *Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study.* Am J Psychiatry 2006; 163(6): 1098-100.
- 27- Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, et al. *Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder.* Aust N Z J Psychiatry 2008; 42(3): 192-8.
- 28- da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss A, Andreatini R, et al. *Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation.* J Affect Disord 2008; 111(2-3): 351-9.
- 29- Mischoulon D, Best-Popescu C, Laposata M, Merens W, Murakami JL, Wu SL, et al. *A double-blind dose-finding pilot study of docosahexaenoic acid(DHA) for major depressive disorder.* European Neuropsychopharmacology 2008;18(9): 639-45.
- 30- Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G, et al. *Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial.* J Am Coll Nutr 2010; 29(1): 55-64.
- 31- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. *A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression.* Am J Psychiatry 2003; 160(5): 996-8.
- 32- Hirashima F, Parow AM, Stoll AL, Demopoulos CM, Damico KE, Rohan ML, et al. *Omega-3 fatty acid treatment and T2 whole brain relaxation times in bipolar disorder.* American Journal of Psychiatry 2004; 161(10): 1922-4.
- 33- Keck PEJr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. *Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder.* Biol Psychiatry 2006; 60(9): 1020-2.
- 34- Grenyer BF, Crowe T, Meyer B, Owen AJ, Grigonis-Deane EM, Caputi P, et al. *Fish oil supplementation in the treatment of major depression: a randomised double-blind placebo-controlled trial.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(7): 1393-6.

- 35- Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. *The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2008; 32(6): 1538-44.
- 36- Mischoulon D, Papakostas GI, Dording CM, Farabaugh AH, Sonawalla SB, Agoston AM, et al. *A double-blind, randomized controlled trial of ethyl-eicosapentaenoate for major depressive disorder*. J Clin Psychiatry 2009; 70(12): 1636-44.
- 37- Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. *Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial*. JAMA 2009; 302(15): 1651-7.
- 38- Bot M, Pouwer F, Assies J, Jansen EH, Diamant M, Snoek FJ, et al. *Eicosapentaenoic acid as an add-on to antidepressant medication for co-morbid major depression in patients with diabetes mellitus: a randomized, double-blind placebo-controlled study*. J Affect Disord 2010; 126(1-2): 282-6.
- 39- Frangou S, Lewis M, McCrone P. *Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study*. Br J Psychiatry 2006; 188: 46-50.
- 40- Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. *Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentaenoic acid treatment in patients with bipolar disorder*. J Psychopharmacol 2007; 21(4): 435-9.
- 41- Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D, Hayward RC, et al. *No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid(EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial*. Br J Nutr 2008; 99(2): 421-31.
- 42- Lucas M, Asselin G, Merette C, Poulin MJ, Dodin S. *Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Am J Clin Nutr 2009; 89(2): 641-51.
- 43- Martins JG. *EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Coll Nutr 2009; 28(5): 525-42.
- 44- American Psychiatric Association. *Mood disorders*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.p. 317-45.
- 45- Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. *Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood*. Am J Clin Nutr 2010; 91(3): 757-70.
- 46- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.

- 47- Hedlund JL, Vieweg B. *The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review*. J Operational Psychiatry 1979; 10: 149-65.
- 48- Mirmiran P, Hosseini Esfahani F, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. *Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran Lipid and Glucose Study*. Public Health Nutrition 2010; 13(05): 654-62.
- 49- Appleton KM, Gunnell D, Peters TJ, Ness AR, Kessler D, Rogers PJ. *No clear evidence of an association between plasma concentrations of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and depressed mood in a non-clinical population*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2008; 78(6): 337-42.
- 50- Lin PY, Su KP. *A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids*. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1056-61.
- 51- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. *Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry*. J Clin Psychiatry 2006; 67(12): 1954-67.
- 52- Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. *Omega-3 fatty acids and mood disorders*. American Journal of Psychiatry 2006; 163(6): 969-78.
- 53- Miller CA, Hooper CL, Bakish D. *A comparison of placebo response with major depressive disorder in patients recruited through newspaper advertising versus consultation referrals*. Psychopharmacology Bulletin 1997; 33(4): 647-51.
- 54- Brown W. *Predictors of placebo response in depression*. Psychopharmacology Bulletin 1988; 24(1): 14-7.
- 55- Lam RW, Levitan RD. *Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review*. Journal of Psychiatry and Neuroscience 2000; 25(5): 469-80.
- 56- Sohn C, Lam RW. *Update on the biology of seasonal affective disorder*. CNS Spectrums 2005; 10(8): 635-46.
- 57- Lieb J, Karmali R, Horrobin D. *Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression*. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 1983; 10(4): 361-7.
- 58- Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, et al. *Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series*. Psychiatry Research 1986; 17(1): 41-7.
- 59- Piccirillo G, Fimognari FL, Infantino V, Monteleone G, Fimognari GB, Falletti D, et al. *High plasma concentrations of cortisol and thromboxane B2 in patients with depression*. The American Journal of the Medical Sciences 1994;307(3):228-32.
- 60- Nishino S, Ueno R, Ohishi K, Sakai T, Hayaishi O. *Salivary prostaglandin concentrations: possible state indicators for major depression*. American Journal of Psychiatry 1989; 146(3): 365-8.
- 61- Ohishi K, Ueno R, Nishino S, Sakai T, Hayaishi O. *Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression*. Biological Psychiatry 1988; 23(4): 326-34.
- 62- Finnen M, Lovell C. *Purification and characterisation of phospholipase A2 from human epidermis*. Biochemical Society Transactions 1991; 19(2): 487-98.

- 63- Chang MCJ, Jones CR. *Chronic lithium treatment decreases brain phospholipase A 2 activity*. Neurochemical Research 1998; 23(6): 887-92.
- 64- Kim H, Weeber E, Sweatt J, Stoll A, Marangell L. *Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity*. Molecular Psychiatry 2001; 6: 246-8.
- 65- Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, et al. *Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials*. Am J Clin Nutr 2006; 84(6): 1308-16.

# *The Effect of Eicosapentaenoic Acid Supplementation on Depression Remission: a Double-Blind Randomized Clinical Trial*

Shariati-Bafghi SE(MSc)<sup>1</sup>, Mozaffari-Khosravi H(PhD)\*<sup>2</sup>, Yassini-Ardakani SM(MD)<sup>3</sup>, Karamati M(MSc)<sup>4</sup>, Fallahzadeh H(PhD)<sup>5</sup>

<sup>1,2</sup>Department of Nutrition, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>4</sup>Department of Nutrition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Department of Statistics and Epidemiology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Received:** 10 Jul 2011

**Accepted:** 28 Jul 2011

## **Abstract**

**Introduction:** There is some evidence that omega-3 fatty acids are associated with depression. The aim of this study was to compare the effects of eicosapentaenoic acid(EPA) and placebo on mild to moderate depression.

**Methods:** This double-blind randomized clinical trial was conducted on 54 outpatients with mild to moderate depression. Patients were randomly assigned to two groups: receiving EPA supplement or placebo. EPA and placebo groups received two identical capsules per day for 12 weeks. Each capsule contained 500 mg EPA or coconut oil. Hamilton Rating Scale for Depression(HRSD) was used to determine the severity of depression at baseline, sixth and twelfth weeks after intervention.

**Results:** Forty two patients(77.8%) completed the 12-week intervention. A statistically significant difference was observed in mean scores of HRSD between EPA and placebo groups at the end of the study ( $P=0.001$ ). Mean scores of HRSD decreased over time in both groups so that the analysis of variance for repeated measurements showed a statistically significant time effect( $F=50.55$ ,  $df=1.32$ ,  $P<0.0001$ ). Also, a statistically significant treatment effect of EPA compared to placebo was observed over time (treatment\*time interaction,  $F=12.67$ ,  $df=1.32$ ,  $P=0.0001$ ).

**Conclusion:** The results of this study showed the efficacy of EPA in treatment of depression, so its use is recommended as an add-on to antidepressant medications in treatment of mild to moderate depression.

**Keywords:** Depression; Eicosapentaenoic Acid; Omega-3 Fatty Acids

### **This paper should be cited as:**

Shariati-Bafghi SE, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani SM, Karamati M, Fallahzadeh. *The effect of eicosapentaenoic acid supplementation on depression remission: a double-blind randomized clinical trial.* J Shahid Sadoughi Univ Med Sci; 19(5): 686-700.

\*Corresponding author: Tel:+ 98 351 7249333, Email: mozaffari.kh@gmail.com