

اثر دوز پایین اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان افسردگی خفیف تا متوسط "مطالعه سالمندان کهریزک"

یاسر تجلی‌زاده خوب^۱، مریم قادرپناهی^۱، حسین فخرزاده^{۱*}، فرشاد شریفی^۱، مژده میرعارفین^۱، زهره بادامچی‌زاده^۱

چکیده

مقدمه: نیاز به داروهای ضد افسردگی با عوارض جانبی کمتر در سالمندان مبتلا به افسردگی که گاه به طور همزمان از چندین داروی دیگر نیز استفاده می‌کنند، احساس می‌شود. مطالعات، ارتباطی معکوس میان افسردگی و دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ را نشان داده‌اند. به هر حال، این ارتباط در سالمندان دارای افسردگی خفیف تا متوسط به خوبی واضح نیست.

روش‌ها: ۶۶ سالمند ساکن آسایشگاه خیریه کهریزک در این مطالعه دوسوکور تصادفی دارونما-کنترل شرکت کردند. تمامی شرکت کنندگان سن ۶۵ سال و بالاتر داشته، دارای امتیاز ۲۲ و بالاتر از معاینه مختصر وضعیت روانی (بدون زوال عقل) و امتیاز ۱۱-۵ از فرم ۱۵ سوالی مقیاس افسردگی سالمندان (معرف افسردگی خفیف تا متوسط) بودند. در طول ۶ ماه مطالعه، گروه مداخله با یک گرم در روز کپسول روغن ماهی حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم از اسیدهای چرب امگا-۳ درمان شدند و گروه کنترل، دارونما دریافت کردند.

یافته‌ها: پس از تعدیل براساس کلسترول، نمایه توده بدن و تاریخچه اختلال در عملکرد تیروئید، تفاوت معنی‌داری در امتیاز فرم ۱۵ سوالی مقیاس افسردگی سالمندان انتهای مطالعه در گروه مداخله ($6/0 \pm 2/92$) و دارونما ($6/91 \pm 3/98$) وجود داشت ($P < 0/02$). به علاوه، تفاوت معنی‌داری در تغییرات امتیاز فرم ۱۵ سوالی مقیاس افسردگی سالمندان انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن، [در گروه مداخله ($-1/24 \pm 2/50$) نسبت به گروه دارونما ($-0/3 \pm 2/77$)، وجود داشت ($P < 0/03$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، دوز پایین اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در شرکت کنندگان سالمند مؤثر بود.

واژگان کلیدی: اسیدهای چرب امگا-۳، روغن ماهی، افسردگی، سالمندان

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نامبر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: fakhrazad@tums.ac.ir

مقدمه

افسردگی گرچه ناتوانی را تشدید می‌کند و از کیفیت زندگی می‌کاهد، اما نتیجه طبیعی روند پیری نیست [۱،۲]. افسردگی در سنین کهنسالی یک بیماری مقاوم یا عود کننده است که با افزایش مراجعه به مطب و مراکز اورژانس، هزینه‌های بالای درمان، دوره بستری طولانی مدت، نیاز به مصرف دارو و خطر بزرگ سوء مصرف مواد مرتبط است [۳]. افسردگی یک عامل خطر مستقل برای افت عملکرد شناختی منتج از آن است و به طور منفی روی ناخوشی و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های جسمی و روانی [۴-۷] و ابتلا به بیماری‌های هم‌آیند^۱ اثر دارد [۸]. افسردگی می‌تواند خطر ابتلاء به بیماری‌هایی همچون سکنه مغزی [۹]، شریان کرونر [۱۰] و دیابت [۱۱،۱۲] را افزایش دهد. اخیراً در مطالعه‌ای که توسط Gallo و همکاران انجام شده، پیامدهای افسردگی شدید در جمعیت سال‌خورده مبتلا به سرطان ارزیابی گردید. نویسندگان این مطالعه گزارش کردند که خطر کلی مرگ و میر در طی ۵ سال مطالعه در بیمارانی که تحت درمان بودند در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان نبودند، کاهش یافت [۱۳].

وضعیت افسردگی زیر نشانگان^۲ یا افسردگی خفیف در سالمندان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این بیماران همانند مبتلایان به افسردگی شدید از پیامدهای نامطلوب اجتماعی و بهداشتی، اختلال عملکرد، تاریخچه خانوادگی خودکشی و هزینه‌های بالای درمان رنج می‌برند [۱۷-۱۴]. در مطالعه‌ای، افزایش خطر ۵/۵ برابری در هر سال برای ابتلا به افسردگی شدید در سالمندان با افسردگی خفیف مشاهده گردید [۱۵]. علیرغم وجود داروهای ضد افسردگی با عوارض جانبی کمتر، تخمین زده شده است که ۲۰-۳۰٪ از مبتلایان به اختلال افسردگی شدید تحت درمان با داروهای ضد افسردگی هنوز از علائم باقی‌مانده افسردگی رنج می‌برند. به علاوه، ۵۰٪ از کسانی که مبتلا به یک دوره اختلال افسردگی شدید هستند، سرانجام علائم دیگر را هم تجربه خواهند کرد [۱۸]. افزایش هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی مربوط به افسردگی، نیاز به داروهای

ضد افسردگی جدید با عوارض جانبی کمتر را آشکار ساخته است. اسیدهای چرب با چند باند دوگانه امگا-۳- ω -3 polyunsaturated fatty acid: ω -3 PUFAs) که در روغن ماهی یافت می‌شوند به عنوان گزینه‌ای مناسب در این مقوله فرض شده‌اند. مطالعات متعدد ارتباطی را میان ω -3 PUFAs و افسردگی نشان داده‌اند. McNamara و همکاران، در معاینه پس از مرگ، کمبود انتخابی در سطح دوکوزا هگزائونئیک اسید در قشر اوربیتوفرونتال بیماران با افسردگی شدید را گزارش کردند [۱۹]. از این گذشته مدل‌های حیوانی بیماری‌های روانی نشان داده‌اند که ω -3 PUFAs می‌توانند روی فرآیندهای مغزی مانند خلق و خو و اضطراب اثر گذارند [۲۰] و بالاخره اینکه سطح پایین دوکوزا هگزائونئیک اسید، سطح پایین ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید مایع مغزی نخاعی را پیشگویی می‌کند؛ این ماده، متابولیت اصلی سروتونین است و عامل حمایتی در برابر افسردگی است [۲۱]. ماهی، حاوی غلظت بالای ω -3 PUFAs است. مصرف منظم و مکرر ماهی در مقایسه با مصرف غیر منظم آن، احتمال ابتلا به علائم افسردگی را کاهش می‌دهد [۲۲،۲۳]. آنالیز لیپید خونی آشکار کرد که غلظت ω -3 PUFAs در نمونه‌های افسرده در مقایسه با نمونه‌های غیر افسرده، کمتر است [۲۴-۲۷]. به علاوه، برخی مطالعات حاکی از برتری مکمل‌های ω -3 PUFAs در درمان افسردگی در مقایسه با دارونما هستند [۳۰-۲۸]. بسیاری از مردم جهان به ویژه سالمندان، سطح پایینی از دریافت رژیم ω -3 PUFAs را دارند. برپایه گزارش سال ۲۰۰۳ سازمان خواروبار و کشاورزی ملل متحد^۳، سرانه میزان مصرف ماهی و آبزیان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به ترتیب ۲۳ و ۱۳ کیلوگرم در سال است، این رقم در آسیا ۵ کیلوگرم در سال و در ایران ۶/۱ کیلوگرم در سال گزارش شده است [۳۱]. با این اوصاف، مطالعه اثر ω -3 PUFAs بر افسردگی آن هم در جمعیتی از سالمندان که مطالعات کافی در آنها به انجام نرسیده است منطقی به نظر می‌رسد. در سالمندانی که داروهای متعدد مصرف می‌کنند استفاده از پایین‌ترین دوز یک داروی درمانی، بسیار مهم است زیرا دوزهای بالای دارویی عموماً

1- Co-morbid

2- Subsyndromal depressive states

3- FAO

را از دست می‌داد، از شرایط ناپایدار پزشکی برخوردار می‌شد و یا پاسخ آلرژیک نسبت به اسیدهای چرب امگا-۳ نشان می‌داد از مطالعه حذف می‌گردید. این مطالعه توسط کمیته اخلاقی تحقیق دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب گردید و قبل از جمع‌آوری اطلاعات، از هر یک شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

طراحی مطالعه و مداخلات

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی دارونما- کنترل، طی ۶ ماه مطالعه، گروه مداخله به میزان ۱ گرم در روز کپسول روغن ماهی (حاوی ۱۸۰ میلی‌گرم ایکوزا پنتانویک اسید، ۱۲۰ میلی‌گرم دوکوزا هگزانوئیک اسید و در مجموع ۳۰۰ میلی‌گرم اسیدهای چرب امگا-۳) و گروه کنترل یک عدد کپسول حاوی ۱ گرم از روغن تری‌گلیسرید با زنجیر متوسط به عنوان دارونما با وعده‌های خود دریافت نمودند. کپسول‌ها توسط شرکت زهراوی (تهران، ایران) ساخته شد. نمونه‌ها و محققین هر دو نسبت به مداخله بی اطلاع بودند. یک پرستار آموزش دیده که بی اطلاع از شرایط اجرای مطالعه بود، به طور هفتگی مصرف مکمل و اثرات جانبی آن را ارزیابی می‌کرد. از نمونه‌ها درخواست شد تا در طول ۶ ماه مطالعه، تغییری در رژیم غذایی، سطح فعالیت بدنی و دیگر عوامل سبک زندگی روزانه خود ایجاد نکنند، همچنین داروهای مصرفی خود را در صورت وجود ادامه دهند.

جمع‌آوری اطلاعات

در ابتدای مطالعه، اطلاعات مربوط به خصوصیات زمینه‌ای (سن و جنس)، عوامل سبک زندگی (سطح تحصیلات و وضعیت استعمال دخانیات)، تاریخچه دارویی و بیماری پزشکی و روانی توسط یک پرستار آموزش دیده و با استفاده از پرسشنامه استاندارد تکمیل گردید. وضعیت استعمال دخانیات به صورت هم اکنون سیگاری، کمتر از ۱۰ سال است که از ترک سیگار می‌گذرد و هیچ وقت سیگار نکشیده یا بیشتر از ۱۰ سال است که از ترک سیگار می‌گذرد گزارش گردید. وزن و قد نمونه‌ها در شروع مطالعه در حداقل پوشش و بدون کفش توسط یک پرستار

با عوارض جانبی بیشتر همراه هستند و این اثرات جانبی افزون ممکن است منجر به عدم تحمل بیشتر و کاهش رعایت و تمکین از دستورات درمانی گردد.

این مطالعه با هدف تعیین اثر PUFAs ω-3 بر درمان افسردگی خفیف تا متوسط در سالمندان مقیم آسایشگاه خیریه کهریزک انجام گردید.

روش‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه

در مطالعه مقطعی حاضر، سالمندان ساکن آسایشگاه خیریه کهریزک شرکت کننده در مطالعه سالمندان کهریزک مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعه سالمندان کهریزک یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر ادامه‌دار با هدف بررسی سلامت سالمندان آسایشگاه خیریه کهریزک تهران است. نمونه‌های مورد مطالعه، افراد مسن ۶۵ سال و بالاتر بودند که در سه ماه اخیر روغن ماهی و یا مکمل‌های غنی شده با اسیدهای چرب امگا سه مصرف نکرده بودند و بدون بیماری‌های پیشرفته کلیوی، کبدی و قلبی، پارکینسون، عقب افتادگی ذهنی، تاریخچه اختلالات روانی به استثنای افسردگی و اضطراب، تاریخچه زوال عقل و تاریخچه آلرژی به غذاهای دریایی بودند. از میان ۳۵۳ نمونه دارای شرایط مذکور، ۲۰۲ نمونه بدون زوال عقل و دارای امتیاز ۲۲ و بالاتر از معاینه مختصر وضعیت روانی [۳۲] مشخص شدند. شدت افسردگی این افراد با استفاده از فرم ۱۵ سوالی مقیاس افسردگی سالمندان (15-item Geriatric Depression Scale: GDS-15) مورد ارزیابی قرار گرفت. ۱۰۴ فرد با امتیاز کمتر از ۵ و دارای وضعیت نرمال و ۷ نفر با امتیاز بیشتر از ۱۱ و دارای وضعیت افسردگی شدید مشخص شدند. ۹۱ نمونه با امتیاز ۵-۱۱ GDS-15 و دارای افسردگی خفیف و متوسط، بر اساس گروه‌های سنی، جنس و امتیاز GDS-15 هم‌تا شدند. ۶۶ نمونه نهایی بدست آمد که نفر به نفر هم‌تا شده و به طور تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. از دیگر شروط مطالعه این بود که چنانچه شرکت کننده‌ای در طول مطالعه مبتلا به انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی می‌شد، هوشیاری خود

دریافت انرژی و مواد مغذی از نرم افزار Nutritionist III (version 3. 5. 2, N- squared Computing, Salem, Ore) استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

کلیه تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۷ صورت گرفت و از نظر آماری $P < 0/05$ ، معنی‌دار تلقی شد. به منظور ارزیابی متغیرهای گسسته، تست‌های Chi-Square و Fisher's Exac بکار گرفته شدند. جهت مقایسه امتیازهای GDS-15 از T-Test استفاده شد. مقایسه امتیازها در شروع و پایان مطالعه در هر گروه توسط Paired T-Test صورت گرفت. به منظور ارزیابی اثر درمان میان گروه‌ها و تعدیل بر اساس کلاسترول، نمایه توده بدن و تاریخچه اختلال در عملکرد تیروئید از Repeated Measure Test و Two-way ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها

از بین ۶۶ شرکت کننده، ۳۰ درصد (۲۰ نفر) را مردان تشکیل می‌دادند. توزیع جنسی در هر دو گروه مداخله و کنترل یکسان بود (۱۰ مرد و ۲۳ زن در هر گروه). متوسط سنی در گروه مداخله و کنترل به ترتیب $7/3 \pm 79/6$ و $7 \pm 79/7$ سال بود. هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در ارتباط با سطح تحصیلات، استفاده از داروهای ضد افسردگی، استعمال دخانیات، تاریخچه دیابت، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی و سکتة مغزی مشاهده نشد (جدول ۱). به علاوه، یک توزیع نرمال در سن، نمایه توده بدن، پروتئین واکنشی c با حساسیت بالا (hs-CRP)، کلاسترول تام و تست GDS-15 اولیه بدون هیچ تفاوت آماری معنی‌داری میان گروه‌ها وجود داشت (جدول ۲). نتایج ارزیابی‌های مداخله در جدول ۲ آمده است. در هنگام مقایسه اثر مداخله در گروه‌های روغن ماهی و دارونما و به منظور کاهش اثر عوامل مؤثر بر افسردگی و درمان آن تعدیل بر اساس کلاسترول، نمایه توده بدن و تاریخچه اختلال در عملکرد تیروئید نیز صورت گرفت. با این تعدیلات، تفاوت معنی‌داری در امتیاز GDS-15 انتهای مطالعه در گروه مداخله ($6/0 \pm 2/92$) و دارونما

آموزش دیده مطابق با پروتکل‌ها و تکنیک‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدن، با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه گردید.

مقیاس افسردگی سالمندان (GDS) بطور وسیع در جمعیت سالمندان مورد آزمون قرار گرفته و استفاده گردیده است. فرم کوتاه این مقیاس برای بیماران که طول فراخنای توجه کوتاه دارند و یا به آسانی خسته می‌شوند مانند کسانی که بیماری جسمی دارند و مبتلابان به زوال عقل خفیف تا متوسط، مناسب است. در مطالعه‌ای که به مقایسه اعتبار فرم‌های کوتاه و بلند GDS در خود ارزشیابی علائم افسردگی پرداخته است، مشخص شد که هر دو فرم قادر به تشخیص بزرگسالان افسرده از غیر افسرده بودند. در فرم کوتاه GDS، بسته به سن، میزان تحصیلات و شکایات، امتیاز ۴-۰، نرمال، امتیاز ۸-۵ افسردگی خفیف، امتیاز ۱۱-۹ افسردگی متوسط و امتیاز ۱۵-۱۲ افسردگی شدید به حساب می‌آید [۳۳، ۳۴]. جهت ارزیابی وضعیت افسردگی نمونه‌ها در ابتدا و انتهای مطالعه از GDS-15 ترجمه شده به زبان فارسی که روایی و پایایی آن قبلاً تأیید گردیده است [۳۵] استفاده گردید. جهت ارزیابی GDS-15 و معاینه مختصر وضعیت روانی^۱ از دو روانشناس استفاده گردید.

به منظور اندازه‌گیری پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا^۲ کلاسترول تام در ابتدا و انتهای مطالعه پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، عمل خون‌گیری صورت گرفت. نمونه‌های سرم تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. hs-CRP به روش Immunoturbidometric-Enzymetic اندازه‌گیری گردید. کلاسترول تام به روش کالری متریک آنزیماتیک [کیت پارس آزمون، ایران] توسط دستگاه اتوآنالیزور هیتاچی مدل ۹۰۲ آلمان اندازه‌گیری شد.

در ابتدا و انتهای مطالعه، یادآمدهای سه روزه غذایی توسط کارشناس تغذیه تکمیل گردید. تمامی آیت‌های غذایی با واحدهای خانگی برآورد و با استفاده از واحدهای ایرانی به سروینگ‌های استاندارد تبدیل شد [۳۶]. جهت محاسبه

1- Mini Mental State Examination: MMSE

2- hs-CRP: high sensitivity- C-Reactive Protein

شرکت کننده چهارم به دلیل مشکل سرگیجه قادر به همکاری نبود. در گروه مداخله یک نفر به علت سکتة مغزی فوت کرد و از مطالعه حذف گردید. هیچ تفاوت معنی‌داری در اطلاعات زمینه‌ای، ارزیابی‌های اولیه و امتیازات GDS-15 میان شرکت کنندگانی که از مطالعه حذف شدند و بقیه نمونه‌ها وجود نداشت.

جدول ۳، عوارض جانبی مشاهده شده در خلال مطالعه در هر دو گروه را لیست می‌کند. عوارض گوارشی معمولی‌ترین عارضه مشاهده شده در نمونه‌ها بودند. سه مورد اسهال، یک مورد نفخ و آروغ و یک مورد ریفلاکس در گروه دارونما ثبت گردید. در مقابل، یک مورد اسهال، دو مورد نفخ و آروغ و همچنین یک مورد ریفلاکس در گروه مداخله مشاهده شد. این عوارض جانبی، شدید نبودند و یک ماه پس از شروع مطالعه کاهش یافتند یا مرتفع گردیدند. یک شرکت کننده در گروه دارونما پس از مصرف دارونما مبتلا به سرگیجه شد. هیچ پاسخ آلرژیک یا مشکلات پوستی گزارش یا مشاهده نگردید. به علاوه، هیچ تفاوتی در عوارض گوارشی بین شرکت کنندگانی که داروهای ضد افسردگی مصرف می‌کردند و نمی‌کردند وجود نداشت.

جدول ۴ داروهایی که شرکت کنندگان در خلال مطالعه مصرف می‌نمودند را نشان می‌دهد. هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در رابطه با داروهای مصرفی آنها مشاهده نشد.

خلاصه‌ای از اطلاعات دریافت رژیم‌های نمونه‌ها در جدول ۵ آمده است. هیچ تفاوت معنی‌داری در دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب غیر اشباع با یک باند مضاعف، اسیدهای چرب غیر اشباع با چندین باند مضاعف، لینولئیک اسید و آلفا لینولئیک اسید در دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه وجود نداشت. به علاوه، هیچ تفاوتی در ارزیابی اولیه و نهایی همان متغیرهای رژیمی در هر گروه یافت نشد. مکمل‌های تجویز شده در مطالعه (روغن ماهی و دارونما) به جهت تداوم کور بودن مطالعه، در ثبت غذایی لحاظ نشدند.

($6/91 \pm 3/98$) وجود داشت ($P < 0/02$). به علاوه، تفاوت معنی‌داری در تغییرات امتیاز GDS-15 انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن، در گروه مداخله ($1/24 \pm 2/50$) نسبت به گروه دارونما ($0/3 \pm 2/77$)، مشاهده گردید ($P < 0/03$) (جدول ۲). مشخصه‌های پاسخ بالینی پس از دسته‌بندی شرکت کنندگان به ۴ گروه بالینی (نرمال، دارای افسردگی خفیف، متوسط و شدید) مورد بررسی قرار گرفت. تفاوت معنی‌داری در تعداد نمونه‌های با ۲۵٪ افزایش در امتیاز GDS-15 در دو گروه مداخله ($6/2\%$) و دارونما ($24/8\%$) مشاهده شد ($P = 0/04$) (جدول ۲).

نمونه‌هایی که داروهای ضد افسردگی دریافت نمی‌کردند به طور جداگانه در هر دو گروه مقایسه شدند (جدول ۱ و ۲) و نتایج مشابه با نتایجی که در آنها تمام شرکت کنندگان مورد بررسی قرار گرفته بودند به دست آمد. تفاوت‌ها در پاسخ بالینی وقتی بارزتر شد که شرکت کنندگانی که داروهای ضد افسردگی دریافت نمی‌کردند به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند. ۴ شرکت کننده از گروه مداخله و ۷ شرکت کننده از گروه دارونما، داروهای ضد افسردگی دریافت می‌نمودند. البته از میان آنها یک نمونه از گروه مداخله و ۳ شرکت کننده از گروه دارونما از ادامه همکاری با مطالعه بازماندند. هیچ تفاوت آماری میان تغییرات امتیاز GDS-15 در باقی شرکت کنندگان مصرف کننده دارو میان دو گروه مشاهده نگردید (t -test, $p = 0/6$, $t = 0/54$). در این مطالعه نمونه‌هایی وجود داشتند که هم داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و هم مهارکننده‌های انتخابی برداشت دوباره سروتونین دریافت می‌کردند، اما تعداد کم این نمونه‌ها به ما این اجازه را نداد که به ارزیابی آنها بپردازیم. ۲۱ شرکت کننده از گروه مداخله دارای تاریخچه دیابت، پرفشاری خون، سکتة مغزی و بیماری قلبی-عروقی بودند. امتیازات GDS-15 این شرکت کنندگان با سایر نمونه‌های این گروه (مداخله) تفاوت معنی‌داری نداشت (Two-way ANOVA, $p = 0/11$, $t = 2/69$).

۴ تن از نمونه‌ها در گروه دارونما از ادامه همکاری با مطالعه بازماندند. ۳ نفر در خلال مطالعه درگذشتند (دو تن به سبب حمله قلبی و یک نفر به علت سکتة مغزی).

جدول ۱- اطلاعات زمینه‌ای و ارزیابی‌های اولیه بین گروه‌ها

نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی		تمامی نمونه‌ها		
گروه دارونما	گروه مداخله	گروه دارونما	گروه مداخله	
				جنس، تعداد (%)
۹(۳۴/۶)	۱۰(۳۴/۵)	۱۰(۳۰/۳)	۱۰(۳۰/۳)	مرد
۱۷(۶۵/۴)	۱۹(۶۵/۵)	۲۳(۶۹/۷)	۲۳(۶۹/۷)	زن
۸۰/۳ ± ۷/۴	۸۰ ± ۷/۵	۷۹/۷ ± ۷	۷۹/۶ ± ۷/۳	سن، سال (میانگین ± انحراف معیار)
				سطح تحصیلات، تعداد (%)
۱۸(۶۹/۲)	۲۳(۷۹/۳)	۲۳(۶۹/۷)	۲۵(۷۵/۸)	بی سواد
۴(۱۵/۴)	۴(۱۳/۸)	۶(۱۸/۲)	۶(۱۸/۲)	ابتدایی
۴(۱۵/۴)	۲(۶/۹)	۴(۱۲/۱)	۲(۶/۱)	دبیرستانی
				استفاده از دخانیات
۱۹(۷۳/۱)	۲۴(۸۲/۸)	۲۵(۷۵/۷)	۲۸(۸۴/۸)	هیچوقت سیگار نکشیده یا بیشتر از ۱۰ سال از ترک گذشته است
۳(۱۱/۵)	۲(۶/۹)	۳(۹/۱)	۲(۶/۱)	کمتر از ۱۰ سال از ترک گذشته است
۴(۱۵/۴)	۳(۱۰/۳)	۵(۱۵/۲)	۳(۹/۱)	هم اکنون سیگاری است
				سابقه بیماری
۴(۱۵/۴)	۴(۱۳/۸)	۵(۱۵/۲)	۴(۱۲/۱)	دیابت ملیتوس
۱۸(۶۹/۲)	۱۷(۵۸/۶)	۲۲(۶۶/۷)	۲۰(۶۶/۶)	پرفشاری خون
۸(۳۰/۸)	۱۲(۴۱/۴)	۱۲(۳۶/۴)	۱۳(۳۹/۴)	بیماریهای قلبی - عروقی
۲(۷/۷)	۵(۱۷/۲)	۳(۹/۱)	۶(۱۸/۲)	سکته مغزی
۴(۱۵/۴) *	۰(۰/۰)	۵(۱۵/۲) *	۰(۰/۰)	اختلال در عملکرد تیروئید
				سابقه مصرف داروهای ضد افسردگی
		۵(۱۵/۲)	۱(۳)	مهار کننده های انتخابی برداشت دوباره سروتونین
		۲(۶/۱)	۳(۹/۱)	داروهای ضد افسردگی های سه حلقه‌ای
۲۴/۰۹ ± ۳/۶۶	۲۶/۰۳ ± ۵/۶۵	۲۳/۶۳ ± ۵/۵۲	۲۵/۶۹ ± ۵/۵۶	نمایه توده بدن، (kg/m ²)
				(میانگین ± انحراف معیار)
۱۸۰/۴۱ ± ۴۳/۰۲	۱۹۵/۳۴ ± ۳۴/۲۱	۱۷۹/۶۷ ± ۴۳/۷۷	۱۹۵/۱۹ ± ۳۳/۱۰	کلسترول تام، (mg/dl)
				(میانگین ± انحراف معیار)
۳/۳۸ ± ۳/۳۹	۴/۸۵ ± ۶/۱۶	۳/۸۶ ± ۴/۱۲	۴/۴۱ ± ۵/۸۹	پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا، (mg/dl)
				(میانگین ± انحراف معیار)

P < ۰/۰۵ *

جدول ۲- نتایج شرکت کنندگان دارای افسردگی خفیف تا متوسط دریافت کننده روغن ماهی و دارونما

گروه دارونما	تعداد	گروه مداخله	تعداد	
				فرم ۱۵ سوالی مقیاس افسردگی سالمندان (GDS) ابتدای مطالعه
۱/۸۳±۷/۲۱	۳۳	۱/۹۵±۷/۲۴	۳۳	تمامی نمونه‌ها
۱/۶۳±۷/۰۳	۲۶	۶/۹۳±۱/۷۹	۲۹	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				انتهای مطالعه
*۳/۹۸±۶/۹۱	۲۹	۲/۹۲±۶/۰۰	۳۲	تمامی نمونه‌ها
*۳/۶۹±۶/۹۵	۲۳	۲/۳۸±۵/۴۶	۲۸	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				تغییرات
**۲/۷۷±۰/۳۰	۲۹	۲/۵۰±۱/۲۴	۳۲	تمامی نمونه‌ها
*۳/۰۵±۰/۰۸	۲۳	۲/۵۱±۱/۴۷	۲۸	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				گروه روغن ماهی
			#۳۲	تمامی نمونه‌ها
			#۲۸	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				گروه دارونما
			۲۹	تمامی نمونه‌ها
			۲۳	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				مشخصه های پاسخ بالینی
				تمامی شرکت کنندگان
			۱۳	از نظر بالینی بهبود یافته
			۱۷	بدون تغییر
			۲	از نظر بالینی تشدید شده
				نمونه های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی ≠
			۱۳	از نظر بالینی بهبود یافته
			۱۵	بدون تغییر
			۰	از نظر بالینی تشدید شده
				≥ ۲۵ درصد کاهش در امتیاز GDS
			۱۴	تمامی شرکت کنندگان
			۱۳	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				≥ ۲۵ درصد افزایش در امتیاز GDS
			۲	تمامی شرکت کنندگان †
			۲	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی
				≥ ۵۰ درصد افزایش در امتیاز GDS
			۰	تمامی شرکت کنندگان
			۰	نمونه‌های بدون دریافت داروهای ضد افسردگی

* $P < 0.05$ Two-way ANOVA Test تعدیل شده بر اساس اختلال در عملکرد تیروئید، نمایه توده بدنی، سطح کلسترول سرم

** $P < 0.05$ Repeated Measure Test تعدیل شده بر اساس اختلال در عملکرد تیروئید، نمایه توده بدنی، سطح کلسترول سرم

Paired-T Test , $P < 0.05$

≠ Chi-Square Test , $P < 0.05$

† Fisher's Exact Test

جدول ۳- عوارض جانبی مشاهده شده در خلال مطالعه

مکان اثر	گروه مداخله (تکرر)	گروه دارونما (تکرر)
سیستم عصبی مرکزی	۱	۲
سیستم بینایی	-	-
مشکلات روانی	-	-
سیستم قلبی - عروقی	۱	۲
سیستم تنفسی	۱	-
سیستم تناسلی - ادراری	۱	-
پوست	-	-
اختلالات گوارشی	۴	۵
اختلالات متابولیک و غدد درون ریز	-	-
عمومی (ناراحتی و ناخوشی / احساس کسالت)	۱	۳
سیستم ماهیچه ای اسکلتی	-	-

جدول ۴- داروهای مورد استفاده شرکت کنندگان در حین مطالعه

مکان عوارض جانبی	گروه مداخله (تکرر)	گروه دارونما (تکرر)
مهار کننده های آنزیم میدل آنژیوتانسین	۳	۱
آنتاگونیستهای گیرنده آنژیوتانسین II	-	۱
آنتی هیستامین ها	-	۲
بتا بلوکرها	۷	۶
بنزودیازپین ها	۳	۲
برنکودیلاتورها	۱	۱
بلوکه کننده های کانال کلسیم	۳	۲
کومارین ها	۱	-
گلیکوزیدهای دیژیتال	۲	۲
دیورتیک ها	۵	۳
آنتاگونیستهای هیستامین H ₂	۲	۳
مهار کننده های HMG- COA ردوکتاز	۲	۳
نیترات ها	-	۱
داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی	۱	-

جدول ۵- دریافت های رژیم در ابتدا و انتهای مداخله

گروه دارونما	گروه مداخله	
	ابتدای مطالعه	ماه ششم
انرژی (کیلو کالری در روز)	۱۷۱۹/۴۶±۲۷۴/۱۱	۱۷۲۷/۲۸±۲۲۲/۹۱
کربوهیدرات (درصد)	۵۱/۸۶±۳/۷۱	۵۲/۶۹±۵/۱۷
پروتئین (درصد)	۱۳/۰۴±۰/۶۷	۱۲/۸۴±۱/۴۱
چربی (درصد)	۳۵/۰۹±۳/۶۳	۳۴/۴۶±۵/۱۰
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)	۲۰/۲۳±۳/۱۵	۱۹/۸۵±۳/۶۸
اسیدهای چرب غیر اشباع با یک باند مضاعف (گرم در روز)	۲۷/۹۰±۵/۱۱	۲۸/۵۲±۳/۹۶
اسیدهای چرب غیر اشباع با چندین باند مضاعف (گرم در روز)	۱۳/۹۹±۲/۶۴	۱۳/۸۰±۳/۰۱
اسید لینولئیک (گرم در روز)	۱۳/۰۱±۲/۵۵	۱۳/۹۰±۳/۱۲
اسید آلفا- لینولئیک (گرم در روز)	۰/۲۸±۰/۰۵	۰/۲۷±۰/۰۸

بحث

این مطالعه نشان داد که دوز پایین ω -3 PUFA در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در سالمندان مؤثر است. در پروسه درمانی سالمندان عوامل مهمی وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرند؛ بیماری‌های مزمن همچون پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، هیپرلیپیدمی و سایر بیماری‌هایی که ممکن است از مصرف داروهای با عوارض جانبی فراوان ناشی شود، در سالمندان از شیوع بالایی برخوردار هستند. پیروی از دستورات دارویی و قابلیت تحمل عوارض جانبی آنها عامل مهمی در درمان سالمندان می‌باشد. بنابراین یافتن داروهایی با دوزهای پایین‌تر و عوارض جانبی کمتر جهت پیروی از دستورات دارویی به منظور دستیابی به نتایج بهتر درمانی، ضروری است. Astorg و همکاران دریافتند که نمونه‌هایی که بیشتر از ۱۰٪ انرژی خود (تقریباً ۲۵۰ میلی‌گرم در روز در مردان و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در زنان) را از n -3 PUFAs بلند زنجیر تأمین می‌کردند خطرات کمتری برای دوره‌های افسردگی و عود آن داشتند [۳۸]. به علاوه در برخی مطالعاتی که بر روی دوز ω -3 PUFAs در بزرگسالان صورت گرفته مشاهده شده است که دوزهای کمتر ω -3 PUFAs نسبت به دوزهای بالاتر آنها در درمان افسردگی مؤثرتر هستند [۳۹،۲۹]. اختلالات گوارشی به عنوان معمولی‌ترین عارضه جانبی مصرف مکمل‌های روغن ماهی شناخته شده‌اند که می‌توانند روی پیروی از دستور مصرف دارویی و تحمل بیمار اثرگذار باشند. بنابراین به منظور یافتن پایین‌ترین دوز مؤثر ω -3 PUFAs در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در سالمندان یک دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی از EPA و DHA به مدت ۶ ماه انتخاب گردید. عوامل متعددی وجود دارد که روی بروز و درمان افسردگی اثر می‌گذارد. بیشتر اختلالات مزمن پزشکی شدید و درمان‌های آنها (همچون سکنه مغزی، دیابت، سرطان، کم کاری تیروئید و مشکلات قلبی،...)، میزان افسردگی را افزایش می‌دهند [۴۰-۴۲]. از این گذشته، سطح پایین تحصیلات [۴۳،۴۴]، استعمال دخانیات [۴۷-۴۵]، چاقی [۴۸،۴۹]، سطح پایین کلسترول [۵۰] و غلظت‌های بالاتر CRP [۵۱-۵۴] نیز با افسردگی مرتبط

هستند. ارتباط دو سویه‌ای میان برخی از این عوامل و افسردگی وجود دارد [۴۰،۴۷،۴۹]. یکی از نکات قوت مطالعه ما در واقع توجه به این عوامل و ارزیابی آنها بود. در ابتدای مطالعه معیارهای ورود و خروج در رابطه با برخی از مشکلات روانی و پزشکی، لحاظ شد؛ در مورد برخی از این عوامل تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌ها مشاهده نگردید، اما در مورد عواملی با تفاوت معنی‌دار در دو گروه ($P < 0/2$)، از این عوامل جهت تعدیل در هنگام مقایسه گروه‌ها استفاده گردید تا دقت تعیین اثرات ω -3 PUFAs بر افسردگی سالمندان افزایش یابد. Appleton و همکاران هیچ گونه ارتباطی را میان غلظت ω -3 PUFAs و خوی افسرده در جمعیت غیر بالینی گزارش نکردند [۵۵]. به علاوه، Rogers و همکاران هیچ اثری از ω -3 PUFAs بر درمان افسردگی خفیف تا متوسط نیافتند [۵۶]. برپایه این یافته‌ها می‌توان این طور فرض کرد که ω -3 PUFAs در جمعیت‌های افسرده غیر بالینی مؤثر نیست یا این که اثرات از نظر بالینی چشم‌گیر نیستند. با این فرض، نمونه‌های سالمند دارای افسردگی خفیف تا متوسط انتخاب شدند. یافته‌های ما نشان داد که ω -3 PUFAs در درمان افسردگی خفیف تا متوسط در این گروه از جمعیت ایرانی مسن مؤثر است.

در انتهای مطالعه، کاهش در امتیاز GDS-15 در هر دو گروه مشاهده گردید. به هر حال، کاهش امتیازات در گروه مداخله، بیشتر بود. کاهش در امتیاز GDS-15 ممکن است مربوط به تغییرات فصلی خلق و خو باشد. شروع این مطالعه در فصل زمستان و پایان آن در فصل بهار بود. تغییرات فصلی خلق و خو به صورت دوره‌های افسردگی در پاییز/ زمستان و بهبودی در بهار/ تابستان معرفی می‌شوند. چندین فرضیه بیولوژیک همچون تغییر در ریتم سیرکادین، عملکرد نوروترانسمیترها و ژنتیک مولکولی برای این اختلال پیشنهاد گردیده است [۵۷،۵۸].

در خلال مطالعه ۵ شرکت کننده از ادامه همکاری باز ماندند. هیچ تفاوت معنی‌داری میان این شرکت کنندگان خارج شده از مطالعه و بقیه نمونه‌ها در ارزیابی‌های انجام شده در ابتدای مطالعه وجود نداشت. از آنجاکه تعداد این

نمونه‌ها کمتر از ۱۰٪ (۷/۵٪) بود بنابراین آنالیز حساسیت برای آنها انجام نشد.

به منظور ارزیابی شفاف‌تر اثر ω -3 PUFAs بر افسردگی، نمونه‌هایی که داروهای ضد افسردگی مصرف نمی‌کردند بررسی شدند چراکه استفاده از داروهای ضد افسردگی ممکن است معرف افسردگی شدیدتر باشد و می‌تواند روی ارزیابی افسردگی در مطالعه تأثیرگذار باشد. همچنین باید خاطر نشان ساخت که عدم وجود تفاوت معنی‌دار در امتیازات GDS-15 گروه مداخله و دارونمای نمونه‌هایی که داروهای ضد افسردگی دریافت می‌کردند می‌تواند به دلیل تعداد بسیار کم مصرف‌کنندگان داروهای ضد افسردگی در این مطالعه باشد.

از جمله جنبه‌های مهم مطالعه می‌توان به ذکر محیط، پرستاری و مراقبت پزشکی یکسان برای تمامی شرکت‌کنندگان پرداخت. همه نمونه‌ها در مکانی مشابه با برخورداری از وضعیت آب و هوا، غذا، ورزش و وسایل توان‌بخشی همسان، سکونت داشتند. به علاوه به دلیل قوانین آسایشگاه خیریه کهریزک در رابطه با پذیرش رایگان سالمندان، نمونه‌ها دارای موقعیت اقتصادی-اجتماعی مشابهی بودند. هم‌تا کردن نمونه‌ها براساس گروه سنی، جنسی و امتیاز GDS-15 در ابتدای مطالعه شباهت‌های بیشتری را برای گروه‌ها به ارمغان آورد. از دیگر نقاط قوت مطالعه می‌توان به حذف نمونه‌های دارای زوال عقل و بنابراین بالابردن دقت تست GDS-15 اشاره نمود. نکته مهم اینکه مشکل کور نمودن مطالعات گذشته که مربوط به بوی متفاوت ناشی از کپسول روغن ماهی در مقایسه با دارونما بود، در مطالعه ما با استفاده از کپسول‌های سخت ژلاتینی پر شده با روغن ماهی مرتفع گردید.

یکی از دلایل اثر مفید ω -3 PUFAs بر افسردگی سالمندان در مطالعه ما می‌تواند دریافت‌های کم اسیدهای چرب امگا-۳ در رژیم غذایی روتین شرکت‌کنندگان در ابتدای مطالعه باشد. مطالعات آینده به منظور تعیین ارتباط بین اثر ω -3 PUFAs بر درمان افسردگی سالمندان و مصرف روتین اسیدهای چرب امگا-۳ مورد نیاز است.

مطالعه ما چندین محدودیت داشت. ارزیابی افسردگی در خلال مطالعه برای مثال در هفته چهارم، هشتم و دوازدهم درمان می‌توانست در دستیابی به جزئیات بیشتر درباره اثرات روغن ماهی و همچنین اثرات مربوط به تغییرات فصلی خلق و خو، مفید باشد. به علاوه، هیچ ارزیابی از وضعیت اسیدهای چرب امگا-۳ در بدن نمونه‌ها در ابتدا و انتهای مطالعه صورت نگرفت اگرچه به منظور جبران این خلاء، مصرف کپسول‌های دارو و دارونما به شدت تحت نظارت مستقیم روزانه یک پرستار قرار داشت و پرستاری دیگر به نظارت هفتگی در مصرف دارو و پایش عوارض جانبی ناشی از آن مشغول بود. همچنین ثبت‌های غذایی در ابتدا و انتهای مطالعه، چاره‌ای دیگر بود. اطلاعات حاصل از ثبت‌های غذایی، هیچ تفاوت معنی‌داری در دریافت‌های انرژی و انواع مختلف اسیدهای چرب را در دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه نشان نداد. همچنین نمونه‌ها هیچ گونه مصرفی از ω -3 PUFAs به غیر از مکمل دارویی تجویز شده نداشتند. به علاوه، شرکت‌کنندگان مطالعه ما مطابق با برنامه غذایی آسایشگاه خیریه کهریزک کمتر از سه وعده ماهی در طول ۶ ماه مطالعه مصرف نمودند. این مطلب این موضوع را تأیید می‌کند که گروه دارونما ω -3 PUFAs مؤثر را دریافت نکردند و گروه مداخله نیز دوزی بیشتر از دوز مشخص مورد نظر ω -3 PUFAs را مصرف نمودند. دیگر این که از آنجا که استفاده از چندین ارزیابی مختلف افسردگی می‌توانست به طراحی مطالعه قوت بخشد، استفاده از تست ارزیابی بالینی مانند مقیاس سنجش افسردگی همیلتون^۱ در ترکیب با تست استفاده شده در این مطالعه می‌توانست مطلوب باشد. به هر حال، جدا از مسائل مالی، سالمندان زودتر از بزرگسالان خسته می‌شوند، به ویژه سالمندان مطالعه ما که میانگین سنی ۸۰ سال داشتند و این دقت تست را می‌توانست خدشه‌دار نماید و لذا تنها یک تست می‌بایست انتخاب می‌گردید. تست GDS یک تست خود ارزیابی است اما می‌تواند از طریق مصاحبه نیز اجرا شود و به علاوه اعتبار این تست در آسایشگاه‌های سالمندان تأیید گردیده است [۵۹]. تست GDS نشانه‌های پیکری که

ممکن است ناشی از بیماری پزشکی باشند را در بر نمی‌گیرد، همچنین ساختار آن با پاسخ ساده (بلی/خیر) منجر به تسهیل در استفاده از آن می‌گردد [۶۰]. تمامی این خصوصیات، آزمون GDS را برای سالمندانی که مبتلا به مشکلات پزشکی و اختلالات شناختی هستند مطلوب می‌سازد. بنابراین این تست برای این مطالعه انتخاب گردید و به سبب میزان بالای بی‌سوادی در شرکت کنندگان مطالعه حاضر، این تست به روش مصاحبه انجام شد.

این مطالعه با استفاده از بودجه پژوهشی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و کپسول‌های روغن ماهی توسط شرکت داروسازی زهراوی در اختیار ما قرار گرفت. نویسندگان از شرکت زهراوی، همچنین بنیاد خیریه کهریزک و به ویژه آقایان و خانم‌ها ندا نظری، محمد رضا همتی و گلدسته بشارتی به دلیل کمک به انجام این مطالعه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

سیاسگزاری

این مطالعه با استفاده از بودجه پژوهشی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و کپسول‌های روغن ماهی توسط شرکت داروسازی زهراوی در اختیار ما قرار گرفت. نویسندگان از شرکت زهراوی، همچنین بنیاد خیریه کهریزک و به ویژه آقایان و خانم‌ها ندا نظری، محمد رضا همتی و گلدسته بشارتی به دلیل کمک به انجام این مطالعه تقدیر و تشکر می‌نمایند.

مأخذ

- Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994; 151(7): 979-86.
- Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(6): 601-7.
- Unutzer J, Patrick DL, Simon G, Grembowski D, Walker E, Rutter C, et al. Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older. A 4-year prospective study. *JAMA* 1997; 277(20): 1618-23.
- Schoevers RA, Geerlings MI, Beekman AT, Penninx BW, Deeg DJ, Jonker C, et al. Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Br J Psychiatry* 2000; 177: 336-42.
- Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA* 2001 Oct; 286(13): 1621-7.
- Cui X, Lyness JM, Tu X, King DA, Caine ED. Does depression precede or follow executive dysfunction? Outcomes in older primary care patients. *Am J Psychiatry* 2007; 164(8): 1221-8.
- Steffens DC, Otey E, Alexopoulos GS, Butters MA, Cuthbert B, Ganguli M, et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(2): 130-8.
- Jackson JL, DeZee K, Berbano E. Can treating depression improve disease outcomes? *Ann Intern Med* 2004; 140(12): 1054-6.
- Krishnan KR. Depression as a contributing factor in cerebrovascular disease. *Am Heart J* 2000; 140(4 Suppl): 70-6.
- Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 227-40.
- Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Vaccarino V, Bertoni AG, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2007 23; 167(8): 802-7.
- Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, ez Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; 299(23): 2751-9.
- Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, Post EP, Lin JY, Bruce ML. The effect of a primary care practice-based depression intervention on mortality in older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(10): 689-98.
- Lavretsky H, Kumar A. Clinically significant non-major depression: old concepts, new insights. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(3): 239-55.
- Lyness JM, Heo M, Datto CJ, Ten Have TR, Katz IR, Drayer R, et al. Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. *Ann Intern Med* 2006; 144(7): 496-504.

16. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, Van TW, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(10): 889-95.
17. Williams JW, Jr., Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284(12): 1519-26.
18. National Health Committee. *Guidelines for the Treatment and Management of Depression*. National Health Committee. New Zealand: Wellington Press 1996.
19. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, et al. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(1):17-24.
20. Carlezon WA, Jr., Mague SD, Parow AM, Stoll AL, Cohen BM, Renshaw PF. Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biol Psychiatry* 2005 Feb; 57(4): 343-50.
21. Hibbeln JR, Umhau JC, Linnoila M, George DT, Ragan PW, Shoaf SE, et al. A replication study of violent and nonviolent subjects: cerebrospinal fluid metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids. *Biol Psychiatry* 1998 15; 44(4):243-9.
22. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351(9110): 1213.
23. 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. *Psychiatr Serv* 2001; 52(4):529-31.
24. Conklin SM, Manuck SB, Yao JK, Flory JD, Hibbeln JR, Muldoon MF. High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. *Psychosom Med* 2007; 69(9): 932-4.
25. Frasere-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2004; 55[9]: 891-6.
26. Parker GB, Heruc GA, Hilton TM, Olley A, Brotchie H, Hadzi-Pavlovic D, et al. Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. *Psychiatry Res* 2006; 141(3): 279-86.
27. 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.
28. 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.
29. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(10):913-9.
30. 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.
31. Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://faostat.fao.org/site/610/DesktopDefault.aspx?PageID=610#ancor>.
32. Frughan M, Jafari Z, Peymaneh S, Ghaemmagham FZ, Rahgozar M. Adapting mini mental state exam of old ages dwelling in Tehran, 2006. *J Tazeh-hay-e Oloum Shenaakhti* 2008; 10(2): 29-37.
33. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17(1): 37-49.
34. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24(4):709-11.
35. Malakouti SK, Fatollahi P, Mirabzadeh A, Salavati M, Zandi T. Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(6): 588-93.
36. Ghaffarpour M, Houshiar-Rad A, and, Kianfar H. The manual for household measures, cooking yields factors and edible portion of foods". Tehran: *Keshaverzi Press* 1999.
37. 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 Essent Fatty Acids* 2005; 72(3): 211-8.
38. Astorg P, Couthouis A, Bertrais S, Arnault N, Meneton P, Guesnet P, et al. Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 78(3): 171-82.
39. 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. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18[9]: 639-45.
40. Kravitz RL, Ford DE. Introduction: chronic medical conditions and depression--the view from primary care. *Am J Med* 2008; 121(11 Suppl 2): S1-7.
41. Polsky D, Doshi JA, Marcus S, Oslin D, Rothbard A, Thomas N, Thompson CL. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1260-6.
42. Eich D, Neuhaus C, Gamma A, Angst J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, et al. Is depression a risk factor for heart complaints? Longitudinal aspects in the Zurich study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257(7): 396-401.

43. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc Sci Med* 2008; 66[6]: 1334-45.
44. Ladin K. Risk of late-life depression across 10 European Union countries: deconstructing the education effect. *J Aging Health* 2008; 20(6): 653-70.
45. Wu L.T, Anthony JC. Tobacco smoking and depressed mood in late childhood and early adolescence. *Am J Public Health* 1999; 89(12): 1837-40.
46. Goodman E, Capitman J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics* 2000; 106 (4): 748-55.
47. Chaiton MO, Cohen JE, O'Loughlin J, Rehm J. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health* 2009; 9: 356.
48. Almeida OP, Calver J, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L. Obesity and metabolic syndrome increase the risk of incident depression in older men: the health in men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(10): 889-98.
49. Koster A, van Gool CH, Kempen GI, Penninx BW, Lee JS, Rubin SM, et al. Late-life depressed mood and weight change contribute to the risk of each other. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(3): 236-44.
50. Troisi A. Cholesterol in coronary heart disease and psychiatric disorders: same or opposite effects on morbidity risk? *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(2): 125-32.
51. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uyttenbroeck W, et al. Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16 (4): 501-15.
52. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997; 43(5): 529-34.
53. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90(12): 1279-83.
54. Luukinen H, Jokelainen J, Hedberg P. The relationships between high-sensitivity C-reactive protein and incident depressed mood among older adults. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70(2): 75-9.
55. 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.
56. 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.
57. Lam R.W, Levitan R.D. Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(5):469-80.
58. Sohn C-H, Lam R W. Update on the Biology of Seasonal Affective Disorder. *CNS Spectr* 2005; 10(8):635-46.
59. Evans M, Mottram P. Diagnosis of depression in elderly patients. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6: 49-56.
60. Gottfries C.G. Late life depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 Suppl 2: I157-61.