

# بررسی تأثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ بر شدت افسردگی دانشجویان دختر

دکتر اکرم کوشکی<sup>۱</sup>، طاهره توفیقیان<sup>۲\*</sup>

۱. استادیار گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۲

## خلاصه

**مقدمه:** افسردگی، یکی از مشکلات شایع روانی است که میزان ابتلاء به آن در دانشجویانی که در محیط‌های پر استرس می‌باشند، بالاتر است. با توجه به عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی و عدم قطعیت اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ بر افسردگی، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ بر شدت افسردگی دانشجویان دختر انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور در سال ۱۳۹۲ بر روی ۵۰ دانشجوی دختر مجرد ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد. افراد مبتلا به افسردگی خفیف و متوسط به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول مکمل امگا-۳ در دو دوز منقسم به صورت دو کپسول خوراکی یک گرمی به مدت ۲ ماه داده شد. به گروه دوم به صورت مشابه دارونما داده شد. قبل و بعد از مداخله داروها، شدت افسردگی توسط پرسشنامه بک در هر دو گروه سنجیده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های آماری تی، کای دو و آزمون آنالیز واریانس انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** شدت افسردگی ۸ هفته پس از مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p=۰/۰۰۱$ )، اما در گروه شاهد، شدت افسردگی بعد از مداخله تغییری نشان نداد ( $p>۰/۰۵$ ). پس از مداخله در مقایسه شدت افسردگی در دو گروه امگا-۳ و دارونما، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. ( $p=۰/۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** دریافت مکمل امگا-۳ می‌تواند سبب کاهش شدت افسردگی در دختران دانشجو شود.

**کلمات کلیدی:** اسیدهای چرب امگا-۳، افسردگی، دانشجویان دختر

\* نویسنده مسئول مکاتبات: طاهره توفیقیان؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۱۷۰۶۹۱۸؛ پست الکترونیک: Tofighiyan260@gmail.com

## مقدمه

افسردگی، یکی از چهار بیماری عمده در دنیا و شایع ترین علت ناتوانی ناشی از بیماری هاست (۱). افسردگی، اختلالی است که با کاهش انرژی و علاقه، احساس گناه، اشکال در تمرکز، بی اشتها و افکار مرگ و خودکشی مشخص می شود و با تغییر در سطح فعالیت، توانایی های شناختی، تکلم، وضعیت خواب، اشتها و سایر ریتم های بیولوژیک همراه است (۲). افسردگی به دلیل شیوع بالا و پیامدهای ناگوار آن، یکی از معضلات مهم بهداشتی محسوب می شود. شیوع عمومی افسردگی در جامعه بین ۲۱-۱۰ درصد متغیر است (۳). بر اساس برآورد های سازمان جهانی بهداشت، افسردگی دومین علت معلولیت در سال ۲۰۲۰ و مهم ترین علت بار بیماری ها در کشورهای در حال رشد می باشد (۴، ۵).

احتمال ابتلاء به افسردگی از سنین کودکی تا کهنسالی وجود دارد، اما اکثر اوقات شروع علائم در اوایل جوانی است. با توجه به گسترش دانشگاه ها و توسعه مراکز آموزش عالی، دانشجویان تعداد قابل توجهی از جوانان را تشکیل می دهند. به همین دلیل دانشجویان از جمله افرادی هستند که در معرض ابتلاء به افسردگی قرار دارند (۱، ۶). میزان افسردگی در دانشجویان آمریکایی ۶۵٪، در دانشجویان دختر دانشگاه های کنتاکی ۳۵٪ و در ایران بین ۱۶٪ تا ۲۲٪ گزارش شده است (۷، ۸). میزان ابتلاء به افسردگی در دانشجویان علوم پزشکی که در محیط های پرسترس می باشند، بالاتر است (۶). میزان افسردگی در دانشجویان علوم پزشکی یاسوج ۶۹/۲٪، در دانشجویان علوم پزشکی زابل ۶۴/۳٪ و در دانشجویان ساکن خوابگاه دانشگاه آزاد اسلامی لارستان ۴۲/۵٪ گزارش شد (۱، ۹، ۱۰).

روش های متعددی برای درمان افسردگی وجود دارد. درمان های دارویی متعددی برای این اختلال استفاده می شود. شایان ذکر است که داروهای ضد افسردگی علاوه بر اثرات سودمند، دارای عوارض جانبی نظیر خواب آلودگی، گیجی، کاهش فشار خون و افزایش ضربان قلب می باشند.

امروزه مطالعات جدید، استفاده از روش های درمانی که ضمن تأثیرات مثبت، دارای عوارض جانبی کمتری باشد را توصیه می کنند. یکی از این روش ها، استفاده از مکمل اسید چرب امگا-۳ می باشد. این مکمل تغذیه ای از دو اسید چرب ضروری بدن (ایکوزاپنتانویک اسید یا EPA و دوکوزاهگزانویک اسید یا DHA) تشکیل شده است. مطالعات نشان داده اند که اسیدهای چرب امگا-۳ با تنظیم نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین و BDNF (فاکتور نوروتروپیک مشتق از مغز) در هیپوکامپ و پیشگیری از التهاب نورون ها و تأثیر بر مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، از بروز افسردگی ممانعت می کند (۱۱، ۱۲).

با توجه موارد فوق، برخی نویسندگان استفاده از اسید های چرب ضروری را به عنوان یک گزینه درمانی معتبر برای افراد مبتلا به افسردگی توصیه می کنند و در این زمینه مطالعاتی انجام شده است که برخی مطالعات، ارتباط بین مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ و افسردگی را نشان داده اند (۱۳، ۱۴). از جمله مطالعه کوان پین (۲۰۰۳) نشان داد که مصرف مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیر مثبتی بر کاهش افسردگی ماژور دارد (۱۳). مطالعه نمتز (۲۰۰۲) نیز نشان داد که اسید های چرب امگا-۳ باعث کاهش شدت افسردگی در بیماران افسرده تک قطبی می شود (۱۵)، اما لیورنت و همکاران (۲۰۰۳) چنین تأثیری را مشاهده نکردند (۱۶).

با توجه به شیوع بالای افسردگی در بین دانشجویان و پیامدهای ناگوار آن و عدم مطالعات کافی در مورد قطعیت تأثیر مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ بر افسردگی، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر اسید های چرب امگا-۳ بر شدت افسردگی دانشجویان دختر ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور در سال ۱۳۹۲ بر روی ۵۰ دانشجوی دختر مجرد ساکن خوابگاه دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شد. این طرح قبل از انجام، به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رسید و از همه افراد واجد شرایط ورود به مطالعه، رضایت کتبی

به مدت ۲ ماه می تواند غلظت خونی مؤثر این ماده را برای ایجاد اثرات آن فراهم کند (۲۰، ۲۱). به تمام افراد توصیه شد کپسول ها را صبح و شب بعد از غذا مصرف کنند. افراد در صورت عدم مصرف کپسول به مدت ۳ روز متوالی، بروز عوارض جانبی و مصرف ماهی بیش از یک بار در هفته از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است در طول مطالعه هیچ یک از افراد به دلایل ذکر شده از مطالعه خارج نشدند. از آنجایی که مطالعه به صورت کارآزمایی یک سوکور تصادفی بود، هیچ یک از نمونه ها از روش درمانی مطلع نبودند. در پایان مطالعه، پرسشنامه افسردگی بک مجدداً توسط افراد واحدهای پژوهش تکمیل شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های آماری تی، کای دو و آنالیز واریانس انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در این مطالعه ۵۰ دختر مجرد دانشجوی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی واحدهای پژوهش  $20.5 \pm 1.13$  سال و میانگین شاخص توده بدنی آن ها  $21.05 \pm 2.50$  کیلوگرم بر متر مربع بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر مشخصات فردی با هم همسان بوده و اختلاف معنی داری نداشتند ( $p > 0.05$ ). همچنین بررسی دریافت غذایی نمونه ها اختلاف معنی داری را از نظر دریافت تمام مواد مغذی در ابتدا و پایان مطالعه نشان نداد ( $p > 0.05$ ). توزیع فراوانی شدت افسردگی افراد مورد مطالعه در دو گروه امگا-۳ و پلاسبو به تفکیک در جدول ۱ آمده است.

گرفته شد. حجم نمونه در این مطالعه با در نظر گرفتن توان آزمون ۹۰٪، خطای ۰/۰۵٪ و با توجه به روش تعیین حجم نمونه در گروه های کوچک، ۲۵ نفر برای هر گروه تعیین شد (۱۷). افرادی که سابقه ابتلاء به بیماری عصبی و روانی در خود یا اعضاء خانواده، جدایی پدر و مادر قبل از سن ۱۵ سالگی، تجربه حوادث ناگوار طی ۱۲-۶ ماه گذشته، مصرف داروهای ضد افسردگی، سیگار، مواد مخدر و ابتلاء به بیماری مزمن و مصرف مکمل امگا-۳ و حساسیت به این مکمل یا ماهی داشتند، وارد مطالعه نشدند.

ابزار گردآوری داده ها، پرسشنامه ثبت اطلاعات فردی و پرسشنامه افسردگی بک بود که حاوی ۲۱ سؤال می باشد. امتیازات بر اساس نحوه پاسخ دهی به سؤالات و به صورت ۰-۹ حالت طبیعی و غیر افسرده، ۱۵-۱۰ افسردگی خفیف، ۲۳-۱۶ افسردگی متوسط و امتیاز ۲۴ یا بیشتر نشان دهنده افسردگی شدید بود (۱۸)، ۱۹). کسانی که امتیاز ۲۳-۱۰ را کسب کردند، وارد مطالعه شدند. روایی پرسشنامه ها با استفاده از روایی محتوا تأیید شد و پایایی آن ها در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است (۱۸، ۱۹). روش انجام مطالعه بدین صورت بود که نمونه ها به روش نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفره قرار گرفتند. به گروه اول مکمل امگا-۳ در دو دوز منقسم به صورت کپسول خوراکی یک گرمی (ساخت شرکت داروسازی زهراوی) حاوی DHA (دیکوزا هگزا انوئیک اسید) (۱۸۰ میلی گرم) و EPA (ایکوزا پنتا انوئیک اسید) (۱۲۰ میلی گرم) به اضافه ویتامین E به مدت ۲ ماه داده شد. به گروه دوم به صورت مشابه، دارونما داده شد. مطالعات نشان داده اند دریافت امگا-۳

جدول ۱- توزیع فراوانی شدت افسردگی افراد مورد مطالعه در دو گروه امگا-۳ و پلاسبو

شدت افسردگی	گروه درمانی		امگا-۳		پلاسبو	
	شروع مطالعه	پایان مطالعه	شروع مطالعه	پایان مطالعه	شروع مطالعه	پایان مطالعه
غیرافسرده	۰	۱۶	۰	۶۴	۲	۸
خفیف	۹	۴	۱۰	۱۶	۸	۳۲
متوسط	۱۶	۵	۱۵	۲۰	۵۱	۶۰
شدید	۰	۰	۰	۰	۰	۰
جمع	۲۵	۲۵	۲۵	۱۰۰	۲۵	۱۰۰

بررسی توزیع نمونه‌ها بر اساس شدت افسردگی قبل و بعد از مداخله حاکی از آن بود که در گروه امگا-۳، ۶۴ درصد افراد پس از درمان، غیر افسرده گزارش شدند در حالی که این میزان در گروه پلاسبو ۲٪ گزارش شد. دو گروه مورد مطالعه از نظر شدت افسردگی قبل از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p > 0.05$ ). نتایج مطالعه نشان داد که شدت افسردگی ۸ هفته پس از

مصرف امگا-۳ در گروه مورد کاهش یافته بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p = 0.001$ )، اما در گروه شاهد، شدت افسردگی بعد از مداخله تغییری نشان نداد ( $p > 0.05$ ) (جدول ۲). در پایان مطالعه در مقایسه شدت افسردگی در دو گروه امگا-۳ و دارونما، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $p = 0.001$ ) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین شدت افسردگی افراد مورد مطالعه در دو گروه امگا-۳ و پلاسبو

گروه درمانی	شروع مطالعه	پایان مطالعه	سطح معنی‌داری
امگا-۳	۱۸/۵±۳/۷	۱۰/۲±۲/۳	$P = 0.001$
پلاسبو	۱۷/۸±۲/۹	۱۶/۹±۳/۱	$P > 0.05$
سطح معنی‌داری	$p > 0.05$	$P = 0.001$	

## بحث

در مطالعه حاضر مصرف مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ در مقایسه با پلاسبو تأثیر مثبتی بر افسردگی دانشجویان ساکن خوابگاه داشت که با نتایج مطالعه لوانت (۲۰۱۳) و لیپرویت و همکاران (۲۰۰۹) همخوانی داشت (۱۱، ۱۲). آن‌ها در مطالعه خود بیان کردند که دریافت اندک اسیدهای چرب امگا-۳ با افسردگی مرتبط است. مکانیسم‌های اصلی اثر امگا-۳ بر سیستم عصبی شامل: تأثیر بر فسفولیپیدهای دیواره سلول‌های عصبی و عملکرد صحیح و ترشح مناسب نوروترنسمیترها، کاهش دسترسی به پیش‌ساز نوروترنسمیترها و متابولیسم آن‌ها از طریق کاهش سیتوکین‌ها و نیز افزایش پلی‌پپتید BDNF (فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز) مؤثر در رشد و تکامل از طریق کاهش سیتوکین‌ها می‌باشد (۲۲، ۲۳). بنابراین اسیدهای چرب امگا-۳ با تنظیم نوروترنسمیترهای دوپامین، سروتونین و BDNF در هیپوکامپ، پیشگیری از التهاب نورون‌ها و تأثیر بر مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، از بروز افسردگی ممانعت می‌کنند (۱۱، ۱۲).

کودکان می‌شود و بیان کردند که این مکمل در درمان افسردگی کودکان بسیار مفید و مؤثر می‌باشد (۲۴). در مطالعه کراوزیک و همکار (۲۰۱۲) استفاده از مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ به همراه داروهای ضد افسردگی معمول، به ۲۱ بیمار مقاوم به درمان با داروهای ضد افسردگی، باعث بهبودی معنی‌دار در علائم افسردگی این بیماران شد (۲۵). این محققان نشان دادند که دوزهای بالای اسیدهای چرب امگا-۳ بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی، باعث بهبودی افسردگی می‌شود (۲۵، ۲۶). از طرف دیگر نتایج مطالعه روگزر و همکاران (۲۰۰۸) با نتایج مطالعه حاضر مغایرت داشت (۲۷). روگزر و همکاران (۲۰۰۸) با انجام یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۹۰ بیمار مبتلا به افسردگی نشان دادند که مکمل‌های اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA+DHA) در دوز ۱/۵ گرم در روز به مدت ۳ ماه هیچ‌گونه اثرات مفید یا مضر بر روی افسردگی خفیف و متوسط ندارد. یکی از دلایلی که در مطالعه روگزر هیچ تأثیری از مصرف مکمل امگا-۳ بر روی افسردگی مشاهده نشد این است که جزء EPA از DHA تفکیک نشد و اثرات هر یک جداگانه بررسی نشد. لذا تفاوت در نوع، مقدار و مدت زمان دادن امگا-۳ می‌تواند دلیل این اختلاف باشد. مارتینز (۲۰۰۹) در مطالعه خود بیان داشت که اثر مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی بهبود افسردگی مربوط به جزء EPA

بهبود افسردگی، انجام مطالعات بیشتر به منظور بررسی اثرات آن ضروری به نظر می‌رسد.

### نتیجه گیری

با توجه به نیاز بدن به اسیدهای چرب امگا-۳ جهت حفظ عملکرد صحیح غشا سلول‌های عصبی و سیستم خلق و خوی و از طرف دیگر با توجه به عدم مقبولیت و پذیرش داروهای ضد افسردگی در بین عامه مردم و دانشجویان و عدم مراجعه به روانپزشک و نیز دریافت ناکافی آن از طریق رژیم غذایی، استفاده از امگا-۳ جهت کاهش علائم افسردگی توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونین محترم آموزشی، پژوهشی و دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار و همچنین روانشناس محترم دانشگاه و دانشجویان عزیز شرکت کننده در این تحقیق، تشکر و قدردانی می‌شود.

آن است نه DHA (۲۸). فیرت و همکاران (۲۰۰۸) نیز دریافتند که غلظت بالای EPA پلاسما با علائم پایین تر افسردگی در بیماران دریافت کننده داروهای ضد افسردگی مرتبط است (۲۹). مطالعه گیلتی و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که زنان مقادیر بالاتری از DHA را نسبت به مردان در پلاسمای خود دارند. به نظر می‌رسد این افزایش DHA در زنان به دلیل حساسیت به استروژن و به دلیل نیاز بالاتر جنین و نوزاد به DHA در طول بارداری باشد، به همین دلیل زنان بیشتر در معرض افسردگی قرار دارند (۳۰). سابلت و همکاران (۲۰۱۱) نیز با انجام یک متآنالیز بر روی ۱۵ مطالعه و ۹۱۶ شرکت کننده بیان داشتند که مکمل‌هایی که محتوی EPA آن‌ها بیش از ۶۰٪ کل DHA+EPA باشد؛ به طوری که میزان EPA آن‌ها در روز ۲۰۰ تا ۲۲۰ میلی گرم بیش از DHA باشد، در درمان افسردگی بسیار مؤثرترند (۳۱).  
با توجه به مطالب فوق و با توجه به وجود اختلاف نظر در مطالعات و کمبود مطالعات در مورد تأثیر امگا-۳ در

### منابع

- Eildarabadi A, Firooz Kouhi M, Mazloom SR, Navidian A. [The assessment of incidence of depression in Zabol University of Medical Sciences students] [Article in Persian]. J Sharekord Univ Med Sci 2004;2:15-21.
- Pourafkari N. [Abstract of psychological of behavior sciences]. Tehran:Shareab Company;2003. [in Persian].
- Noble RE. Depression in women. Metabolism 2005 May;54( 5 Suppl 1):49-52.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: Golden Burden of Disease Study. Lancet 1997 May 24;349 (9064):1498-504.
- Ozadmira H, Rezaki M. [General Health Questionnaire-12 for the detection of depression] [Article in Turkish]. Turk Psikiyatri Derg 2007 Spring;18(1):13-21.
- Sharifi Kh, Souki Z, Khademi Z, Hossainian M, Tagharobi Z. Prevalence depression its related factors among Kashan Medical University students] [Article in Persian]. Feiz 2001;4(16):54-8.
- Peden AR, Hall LA, Rayens MK, Beebe L. Negative thinking mediate tge effect of self-esteem on depressive symptoms in college women. Nurs Res 2000 Jul-Aug;49(4):201-7.
- Tavakolizadeh J, Mohammadpour A. [Assessment of depression in student of Gonabad University Medical Sciences] [Article in Persian]. J Gonabad Univ Med Sci 2001;7(1):26-40.
- Hashemi Mohammadabad N, Zade Bagheri Gh, Khafarian HR. [Depression and related factors among students of Yasooj University in 2001] [Article in Persian]. J Med Res 2003;1:19-26.
- Foroutani M. [Depression in some college students] [Article in Persian]. Iran J Nurs 2005;18(41-42):123-30.
- Levant B. N-3 (Omega-3) polyunsaturated Fatty acids in the pathophysiology and treatment of depression: pre-clinical evidence. CNS Neurol Disord Drug Targets 2013 Jun;12(4):450-9.
- Liperoti R, Landi F, Fusco O, Bernabei R, Onder G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence. Curr Pharm Des 2009;15(36):4165-72.
- Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acid in major depressive disorder a preliminary double-blind placebo control trail. Eur Neropsychopharmacol 2003 Aug;13(4):267-71.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega-3 fatty acid in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trail. Arch Gen Psychiatry 1999 May;56(5):407-12.
- 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 Mar;159(3):477-9.

16. Liorente AM, Jensen CL, Voigt RG, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1348-53.
17. Jennison C, Turnbull BW. Group sequential methods with applications to clinical trials. Boca Raton:Chapman & Hall;2000.
18. Azkhosh M. Usage of psychological tests and clinical assessment. *Psychology*;2008;224-6.
19. Records K, Rice M, Beek CT. Psychometric assessment of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised. *J Nurs Meas* 2007;15(3):189-202.
20. Andresch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Nov 15;144(6):655-60.
21. Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 Fatty acids. *Obstet Gynecol Surv* 2004 Oct;59(10):722-30.
22. Logan AC. Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis* 2004 Nov 9;3:25.
23. Logan AC. Neurobehavioral aspect of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev* 2003 Nov;8(4):410-25.
24. 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 Jun;163(6):1098-100.
25. Krawczyk K, Rybakowski J. [Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression] [Article in Polish]. *Psychiatr Pol* 2012 Jul-Aug;46(4):585-98.
26. Rees AM, Austin MP, Parker GB. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2008 Mar;42(3):199-205.
27. 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 randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2008 Feb;99(2):421-31.
28. Martins JC. EPA but DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta analysis randomized controlled trails. *J Am Coll Nutr* 2009 Oct;28(5):525-42.
29. Feart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourrier-Reglat A, et al. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr* 2008 May;87(5):1156-62.
30. Giltay EJ, Gooren LJ, Toorians AW, Katan MB, Zock PL. Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *Am J Clin Nutr* 2004 Nov;80(5):1167-74.
31. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry* 2011 Dec;72(12):1577-84.