

ارتباط بین اسیدهای چرب امگا - ۳ و افسردگی

سمیه اطهاری نیک عزم، عاتکه موسوی، مهیسا آقاسی
کارشناس ارشد تغذیه

۱ - مقدمه

مهمی در تنظیم رفتارهای عاطفی و روانی دارد. در انسان‌ها و خرگوش‌ها مدار عصبی کورتیکولیمبیک که رفتارهای عاطفی و روانی را تنظیم می‌کند و در پاتولوژی اختلالات روانی درگیر است به‌طور عمده با نوروهای سروتونرژیک عصب‌دهی شده و بیان بالایی از رسپتورهای سروتونین را نشان می‌دهد. بنابراین غیرطبیعی بودن میزان یا فعالیت سروتونین و نیز نوراپی نفرین و دوپامین در پاتولوژی افسردگی درگیر هستند.

همچنین افسردگی، با افزایش ۲۴ ساعته هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک و نیز میزان پلاسمایی کورتیزول مرتبط است که ناشی از به هم خوردن تنظیم فیدبک منفی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند

اختلال افسردگی عمده (MDD) یک بیماری تاثیرگذار جدی با شیوع ۵ تا ۱۰ درصد بوده که با کاهش خلق، کاهش علاقه به فعالیت‌های خوشایند، تغییر در الگوهای خواب و وزن و ... شناخته می‌شود. بررسی‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) نشان داده است که این اختلال افسردگی عمده بعد از بیماری قلبی دومین علت منجر به ناتوانی در سراسر جهان تا سال ۲۰۲۰ خواهد بود.

اختلال افسردگی علت‌های مختلفی دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به عوامل ژنتیکی، اختلال نوروترانسمیترها و عوامل روانی - اجتماعی اشاره نمود. از جمله نوروترانسمیترها، سروتونین نقش

امگا - ۳ در افسردگی این است که بیماران افسرده مقادیر بسیار پایینی از اسیدهای چرب امگا - ۳ از رژیم خود دریافت می‌کنند. شواهد برای چنین فرضیه‌ای بسیار ضعیف است. با این که اخیراً بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که مشارکت اسیدهای چرب امگا - ۳ و امگا - ۶ در غشا سلول نمی‌تواند به طور متفاوت تنظیم شود و به طور گسترده بستگی به زیست‌دسترسی هر یک از آن‌ها در رژیم دارد، اما داده‌های بیوشیمیایی اخیر نشان می‌دهد که تنظیم متفاوتی برای هر یک از آن‌ها وجود دارد. بنابراین کاهش میزان اسیدهای چرب امگا - ۳ در افسردگی ناشی از مکانیسم غیرطبیعی برداشت اسیدهای چرب امگا - ۳ می‌باشد.

۱ - ۱ - ۲ - مروری بر متابولیسم اسیدهای چرب
به منظور بررسی این فرضیه، داشتن اطلاعات پایه درباره متابولیسم و عملکرد اسیدهای چرب مورد نیاز است.

اسیدهای چرب از اجزا ضروری غشا سلول بوده که به ۳ گروه تقسیم می‌شوند: اسیدهای چرب اشباع که تمام موقعیت اتم‌های هیدروژن قابل دسترس پر است^۲ (SFA)، اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه^۳ (MUFA) و اسیدهای چرب غیراشباع با چند باند دوگانه^۴ (PUFA).

اسیدهای چرب PUFA بسته به محل قرار گرفتن پیوند دوگانه از کربن انتهایی (امگا) به دو گروه تقسیم می‌شوند: اسیدهای چرب امگا - ۶ شامل لینولئیک اسید (LA) و اسیدهای چرب امگا - ۳ نظیر آلفالینولئیک اسید (ALA) می‌باشد. LA و ALA از اسیدهای چرب ضروری می‌باشند زیرا سلول‌های

که تغییرات در عملکرد سروتونین در بیماران افسرده ممکن است ناشی از افزایش میزان ترشح کورتیزول باشد.

از آنجایی که شیوع افسردگی در دهه‌های اخیر به طور قابل توجهی افزایش یافته و سن شروع آن خصوصاً در کشورهای غربی پایین آمده است، داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که علیرغم نقش ژنتیک در این اختلال، یک عامل محیطی بسیار مهم در آن نقش دارد. با بررسی‌های بیشتر مشخص شد که یکی از فاکتورهای محیطی عمده ایجاد کننده تغییرات در شیوع افسردگی، دریافت رژیمی اسیدهای چرب امگا - ۳ و به عبارتی تغییر نسبت دریافت اسیدهای چرب امگا - ۶ به امگا - ۳ می‌باشد. بنابراین یکی از فرضیه‌های مطرح شده در بیماران افسرده کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ می‌باشد.

بسیاری از مطالعات افزایش نسبت آراشیدونیک اسید به ایکوزاپنتانوییک اسید (EPA) را در فسفولیپید و استرهای کلسترول سرم و کاهش امگا - ۳ تام و خصوصاً دوکوزاهگزانوییک اسید (DHA) را در غشا گلبول‌های قرمز بیماران افسرده نشان داده‌اند.

۲ - فرضیه‌ها

برای توضیح کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در افسردگی ۳ فرضیه مطرح شده است که به شرح زیر می‌باشد:

۱ - ۲ - متابولیسم غیرطبیعی فسفولیپید و کاهش برداشت اسیدهای چرب امگا - ۳

معمول‌ترین توضیح برای کمبود اسیدهای چرب

برای کفایت واکنش رسپتور - نوروترانسمیتر و انتقال دهنده‌ها حایز اهمیت است.

○ بیان ژن: PUFAهای بلندزنجیر همراه با محصولات ایکوزانوئید آن‌ها در بیان ژن درگیر هستند. برای مثال PUFAهای بلندزنجیر رژیم، لیگاندهایی برای PPARs^۵ می‌باشند. مطالعات Nutrigenomic در rat نشان داده است که اسیدهای چرب امگا - ۳ (خصوصاً EPA DHA) بیان و سرکوبی تعدادی از ژن‌های درون مغزی را تنظیم می‌کنند که در ساختار، متابولیسم انرژی، انتقال نوروترانسمیترها و انتقال سیگنال درگیر هستند.

○ عملکرد مطلوب غشا: اسیدهای چرب امگا - ۳ با تحت تاثیر قرار دادن ترکیب و به هم فشردگی‌های غشا و نیز واکنش پروتئین‌ها با غشا یا با یکدیگر موجب عملکرد مطلوب غشا می‌گردند.

○ متابولیسم سروتونین: اسیدهای چرب غشا نقش مستقیمی در متابولیسم سروتونین دارند. PUFAهای غشا می‌توانند رهایی و برداشت سروتونین را تنظیم کنند. اسیدهای چرب همچنین فعالیت تریپتوفان هیدروکسیلاز، آنزیم محدودکننده در سنتز سروتونین و در نتیجه غلظت سروتونین مغز و ۵ - هیدروکسی ایندول استیک اسید (متابولیت عمده سروتونین) را تنظیم می‌کنند.

○ تکامل و عملکرد مغز: برای تکامل و عملکرد مغز ۳ اسید چرب اهمیت دارد:

○ دوکوزاهگزانوئیک اسید (۶ : C۲۲) از خانواده امگا - ۳

○ آراشیدونیک اسید (۴ : C۲۰) از خانواده امگا - ۶

پستانداران قادر به سنتز این اسیدهای چرب نیستند. LA می‌تواند به PUFAهای با زنجیره بلندتر نظیر آراشیدونیک اسید (AA)، دی‌هموگامالینوئیک اسید (DGLA) و ALA به PUFAهایی نظیر ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) مشتق شود. شواهد نشان می‌دهد که میزان تبدیل در انسان‌ها پایین است. برای مثال در بزرگسالان میزان تبدیل LA، ALA به متابولیت‌هایشان تنها حدود ۲ درصد است. بنابراین نشان می‌دهد که منبع مهم PUFA بلندزنجیر نظیر EP، DHA، رژیم غذایی می‌باشد.

اسیدهای چرب PUFA در مغز فراوان بوده و ۲۰ درصد کل توده مغز را تشکیل می‌دهند که از بین آن‌ها AA (۶ درصد) و DHA (۸ درصد) فراوان‌تر از بقیه می‌باشند ولی با این که EPA در مقادیر کمتری وجود دارد اما نقش مهمی را در واکنش‌های سیگنالی سلول بازی می‌کند.

۲- ۱- ۲- عملکردهای اسیدهای چرب PUFA مهم‌ترین عملکردهای اسیدهای چرب PUFA شامل:

○ تشکیل ایکوزانوئیدها و دوکوزانوئیدها: برخی از PUFAها از قبیل DGLA، AA و EPA می‌توانند در واکنش‌های اکسیژناز شرکت نموده و منجر به تولید ایکوزانوئیدها (۲۰ کربنه) و دوکوزانوئیدها (۲۲ کربنه) شوند. این ملکول‌ها در تنظیم انتقال عصبی سروتونرژیک، دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک و نیز مراحل گوناگونی نظیر پتانسیل خواب، درد و افسردگی نقش دارند.

○ سیالیت غشا: PUFAهای بلندزنجیر خصوصاً DHA و AA تعیین‌کننده سیالیت غشا بوده که

در تشکیل ایکوزانوییدها و دوکوزانوییدها بوده و زیست دسترسی PUFA نقش مهمی در تشکیل آن‌ها دارد.

اسیدهای چرب به ۲ روش می‌توانند به ملکول فسفولیپید ملحق شوند:

۱- واکنش سنتتیک denevo که در آن اسید چرب با ملکول گلیسرول استریفیه شده و سپس دی‌آسیل گلیسرول تشکیل شده با اضافه شدن یک گروه سر قطبی به ملکول فسفولیپید تبدیل می‌گردد.

۲- واکنش با لیزوفسفولیپیدها (محصول فسفولیپاز A2 که تنها حاوی یک ملکول اسید چرب می‌باشد).

مطالعات کشت سلولی in vitro نشان می‌دهند که مسیر دوم مهم‌ترین روش برداشت توسط سلول می‌باشد زیرا مهار فسفولیپاز A2 به‌طور قابل توجهی الحاق PUFA را در غشا سلول مهار می‌کند. مرحله شروع الحاق اسید چرب با فعال شدن اسید چرب از طریق استریفیکاسیون با کوآنزیم A می‌باشد که توسط آنزیم اسید چرب CoA لیگاز^۶ (FACL) کاتالیز می‌گردد.

۳-۱-۲- اختلالات ژنتیکی

اختلالات ژنتیکی معمولاً در آنزیم‌های اسید چرب CoA لیگاز، لیزوفسفولیپید آسیل ترانسفراز و فسفولیپاز A2 مشاهده می‌شود.

۱-۳-۱- اسید چرب CoA لیگاز (FACL) و لیزوفسفولیپید آسیل ترانسفراز (LA)

۵ فرم FACL وجود دارد. اگرچه هر ۵ نوع، اسید چرب اشباع و غیراشباع با زنجیره ۲۲-۸ کربن را استفاده می‌کنند، FACL4 به‌طور قابل

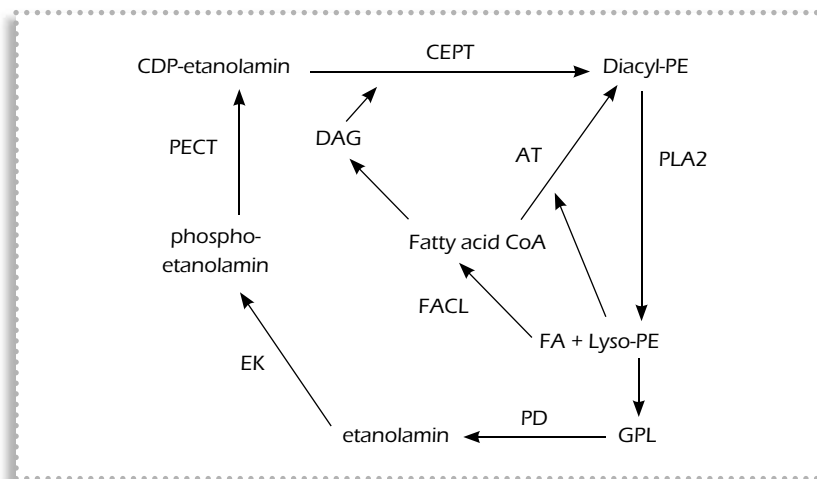
● نرونیک اسید (۱: ۲۴C) از خانواده امگا - ۹ (نرونیک اسید جزء مهم غشاهای میلین است)

● عملکرد رسپتورها: بسیاری از عملکردهای رسپتورهای پروتئینی نظیر تمایل اتصال رسپتورهای دوپامینرژیک و رسپتورهای N - متیل اسپارتات توسط اسیدهای چرب امگا - ۶ و خصوصاً امگا - ۳ اصلاح می‌شود.

● بیان رسپتورهای پروتئینی: اسیدهای چرب امگا - ۳ علاوه بر تمایل اتصال رسپتورها، بیان رسپتورهای پروتئینی نظیر رسپتورهای اینترفرون گاما، رسپتورهای نوع ۲ سروتونین، اینترلوکین ۲ و گاما آمینوبوتیریک اسید را تنظیم می‌کنند.

مطالعات تجربی حیوانی نشان داده‌اند که مغز نسبت به زیست دسترسی رژیم اسیدهای چرب حساس بوده و PUFAهای رژیمی تعیین‌کننده عمده ترکیب اسیدهای چرب غشا در مغز می‌باشند. بنابراین یک رژیم فاقد امگا - ۳ نه تنها غشاهای نورون‌ها و آستروسیت‌ها را از اسیدهای چرب امگا - ۳ نظیر DHA تخلیه می‌کند بلکه همچنین موجب تغییرات رفتاری نظیر افزایش واکنش به استرس، کاهش ظرفیت یادگیری، افزایش دلواپسی خواهد شد.

از طرفی پروفایل اسیدهای چرب در مغز با پروفایل آن‌ها در اریتروسیت‌ها مرتبط می‌باشد. فسفولیپیدها منبع اصلی اسیدهای چرب برای واکنش‌های سیگنالی می‌باشند بنابراین هم برای Turnover فسفولیپید و هم برای واکنش سیگنالی، PUFA نیاز است تا توسط آنزیم فسفولیپاز A2 از فسفولیپیدها جدا گردد. بنابراین فعالیت فسفولیپاز A2 یک مرحله محدود کننده



شکل ۱ - مسیر Turnover فسفولیپید

Turnover اسید چرب در موقعیت ۲ فسفاتیدیل اتانول آمین می‌تواند از طریق مسیر کوتاه شامل فسفولیپاز A2، اسید چرب CoA لیگاز و لیزوفسفولیپید آسیل ترانسفراز و یا از طریق مسیر بلندتر *denovo* اتفاق بیافتد.
 PE = فسفاتیدیل اتانول آمین
 AT = آسیل ترانسفراز
 GPL = گلیسروفسفواتانول آمین
 CEPT = CDP - اتانول آمین فسفوترانسفراز
 PECT = فسفاتانول آمین سیتیدیل ترانسفراز
 FACL = اسید چرب CoA لیگاز
 LPL = لیزوفسفولیپاز
 EK = اتانول آمین کیناز
 DAG = دی آسیل گلیسرول

خواهد گذاشت و از آنجایی که در واکنش‌های سنتز فسفولیپید، اسیدهای چرب امگا - ۳ دارای مهار رقابتی توسط اسیدهای چرب امگا - ۶ هستند که در رژیم فراوان می‌باشند، چنین چیزی امکان‌پذیر بوده و اسیدهای چرب امگا - ۳ محدودکننده واکنش خواهند بود.

اطلاعات کمی درباره لیزوفسفولیپید آسیل ترانسفراز وجود دارد اما مطالعات نشان می‌دهند که کاهش فعالیت یک یا تعداد بیشتری از انواع آن نیز می‌تواند موجب غیرطبیعی شدن امگا - ۳ در بیماران افسرده گردد.

۱-۲-۳-۲- فسفولیپاز A2 (PLA2)

اگر چه آنزیم فسفولیپاز A2 یک کاتابولیک

توجهی PUFAهای بلندزنجیر نظیر EPA، DHA، را ترجیح می‌دهد.

پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (T) به جای C در ژن کد کننده FACL4 می‌تواند منجر به کاهش فعالیت FACL و در نتیجه کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ درون فسفولیپید شود. با این حال انتظار می‌رود که کاهش فعالیت FACL4، نه فقط اسیدهای چرب امگا - ۳ بلکه PUFAهای امگا - ۶ نظیر آراشیدونیک اسید را تحت تاثیر قرار دهد. در پاسخ می‌توان گفت این امکان وجود دارد که رژیم غنی از امگا - ۶ و مقادیر کم امگا - ۳ همراه با فعالیت پایین FACL4 اثر بیشتری روی امگا - ۳

می‌باشد ولی یک تنظیم کننده مهم در برداشت اسیدهای چرب می‌باشد (۱۵، ۱۶). بنابراین در سلول‌های با بیان بالای PLA2، برداشت اسید چرب افزایش می‌یابد در حالی که مهارکننده PLA2، برداشت اسید چرب را کاهش می‌دهد. از آنجایی که PLA2 تولید لیزوفسفولیپید آسیل - ۱ را کاتالیز می‌کند که می‌تواند با آسیل COA تشکیل شده توسط FACL واکنش دهد چنین چیزی امکان‌پذیر می‌باشد. بنابراین این چرخه اطمینان می‌دهد زمانی که کاتابولیسم افزایش می‌یابد، میزان سنتز فسفولیپید افزایش یافته و بنابراین موجب استحکام غشا می‌گردد.

مطالعات ژنتیکی در این زمینه، ارتباط بین افسردگی و ژن‌های کدکننده PLA2 را نشان داده است. یکی از اختلالات بی‌مورفیسیم در ژن PLA2 نوع ۴ یا سیتوزولی^y (cPLA2) می‌باشد. شواهد جدید نشان داده است که کاتالیز توسط cPLA2 نقش مهمی را در برداشت اسیدهای چرب امگا - ۳ اما نه امگا - ۶ دارد. بنابراین مهار نوع ۴ فسفولیپاز A2 برداشت اسیدهای چرب امگا - ۳ را مهار کرده اما اثری در برداشت اسیدهای چرب امگا - ۶ ندارد. در مقابل مهار فسفولیپاز A2 نوع ۶ یا مستقل از کلسیم^h (iPLA2) به‌طور قابل توجهی برداشت AA را مهار می‌کند اما اثر کمی روی برداشت EPA دارد.

مکانیسم این اثر به این صورت پیشنهاد شده است که پذیرنده عمده EPA-CoA، لیزوفسفولیپید حاوی اتانول آمین، لیزوفسفاتییدیل اتانول آمین، است که توسط cPLA2 تولید می‌شود. در حالی که پذیرنده عمده AA-CoA، لیزوفسفاتییدیل کولین

بوده که توسط iPLA2 تولید می‌گردد. بنابراین، با استفاده از مدل‌های تجربی حیوانی که رژیم می‌تواند به دقت کنترل شود، آشکار است که اثر رژیم در برداشت سلولی اسید چرب با ژنوتیپ حیوان اصلاح می‌شود. پس می‌توان نتیجه گرفت که کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در افسردگی تنها ناشی از فراهم شدن رژیمی اسید چرب امگا - ۳ نیست بلکه یک تداخل بین رژیم و متابولیسم وجود دارد. بنابراین اختلال ژنتیکی در متابولیسم فسفولیپید همراه با زیست دسترسی رژیمی پایین اسیدهای چرب امگا - ۳ می‌تواند منجر به کاهش فراوانی اسیدهای چرب امگا - ۳ در افسردگی گردد.

۲ - ۲ - فرضیه ماکروفاژ

از این حقیقت منشا می‌گیرد که افسردگی با فعال شدن سیستم پاسخ التهابی (Inflammatory Response System) شامل افزایش ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین ۱ - β ، اینترلوکین ۶ اینترفرون گاما، کاهش غلظت روی سرم و افزایش ترشح ایکوزانوییدهای التهابی نظیر پروستاگلاندین (PG) در خون و مایع مغزی نخاعی همراه می‌باشد.

توزیع سیتوکین‌های التهابی نظیر آلفا اینترفرون در انسان‌ها موجب رنج گسترده‌ای از علائم روانی شده که شبیه علائم مشاهده شده در افسردگی است. بنابراین از آنجایی که در مسیر تولید ایکوزانوییدها به‌عنوان سوبسترای کمپلکس آنزیمی سیکلواکسیژناز و لیبواکسیژناز، اسیدهای چرب امگا - ۳ و امگا - ۶ دارای رقابت با یکدیگر هستند، افزایش PGE2 و لکوترین (LTB4) در بیماران افسرده نشان دهنده

مشاهده شده است. این آنزیم منبع عمده استرهای کلسترل در پلاسما بوده که با انتقال یک گروه آسیل از لسیتین به کلسترول، کلسترول آزاد را استریفیه می‌کند.

سیتوکین‌های پیش التهابی ناشی از افزایش فعالیت IRS موجب کاهش فعالیت این آنزیم می‌گردند و از آنجایی که LCAT به‌طور ترجیحی لینولئیک اسید را برای تشکیل استر کلسترل مورد استفاده قرار می‌دهد، لذا کاهش فعالیت این آنزیم در افسردگی به‌طور عمده موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در استرهای کلسترل سرم می‌گردد.

از طرفی شواهدی وجود دارد که فعال شدن سلول‌های ایمنی با تولید بیش از حد رادیکال آزاد اکسیژن مرتبط است. علاوه بر این تصور می‌شود افسردگی و برخی از بیماری‌ها با تولید بیش از حد رادیکال آزاد (ROS) مرتبط است. چنانچه در مطالعه انجام شده توسط M Bilici و همکارانش در سال ۲۰۰۱ افسردگی به‌طور قابل توجهی با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و غلظت مالون دی‌آلدید همراه بود که نشان‌دهنده افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد. همچنین تولید بیش از حد ROS با ساختار و نسبت PUFA مداخله کرده و موجب کاهش سیالیت غشا می‌شود. این تغییرات منجر به تولید سیتوکین‌ها توسط غشا بیولوژیک می‌گردد. همچنین مالون دی‌آلدید به‌طور مستقیم دارای اثرات مهاری روی نواحی باند شونده سروتونین به رسپتور می‌باشد. با این حال هنوز قابل بحث است که افزایش ROS علت و یا نتیجه افسردگی است؟!

افزایش میزان اسیدهای چرب امگا - ۶ و کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ و به هم خوردن تعادل میان آن‌ها می‌باشد، زیرا اسید چرب امگا - ۳ تولید این ایکوزانوییدها را کاهش می‌دهد.

از آنجایی که در فسفولیپیدها میزان لینولئیک اسید و آلفالینولئیک اسید طبیعی است ولی محصولات الانگاسیون و دساچوراسیون آن‌ها پایین است، بنابراین این امکان وجود دارد که نقص در آنزیم دساچوراز موجب کاهش این اسیدهای چرب امگا - ۳ در فسفولیپید و استرهای کلسترل سرم شده است.

در مطالعه انجام شده توسط Micheal Maes و همکارانش در سال ۱۹۹۹، داده‌ها نشان داد که ارتباط مثبت و قابل توجهی بین روی سرم و EPA و DHA فسفولیپید و یک ارتباط منفی بین روی سرم و نسبت امگا - ۶ به امگا - ۳ و نیز AA به EPA در فسفولیپیدها وجود دارد. همچنین بیماران افسرده با کاهش روی سرم نسبت به بیماران افسرده که روی آن‌ها طبیعی بود تغییرات بیشتری در اسیدهای چرب خود نشان دادند.

این نتایج به خوبی با فرضیه ماکروفاژ قابل توجیه است. غلظت اینترلوکین - ۶ رابطه معکوسی با غلظت روی سرم دارد. روی سرم نیز کوفاکتوری برای آنزیم دساچوراز می‌باشد. بنابراین در بیماران افسرده با فعال شدن IRS، غلظت اینترلوکین - ۶ افزایش و روی سرم کاهش یافته که موجب نقص در فعالیت آنزیم دساچوراز و کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ بلند زنجیر می‌گردد.

از طرفی در بیماران افسرده کاهش فعالیت آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT)

۳ - ۲ - فرضیه بیش‌فعالی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال

همان‌طور که در مطالعات گذشته اثبات شده است یکی از علل افسردگی فعالیت بیش از حد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می‌باشد. چنانچه افزایش ۲۴ ساعته کورتیزول در پلاسمای افراد افسرده مشاهده شده است. از طرفی مطالعات حیوانی، تنظیم هورمونی آنزیم‌های دلتا - ۵ و دلتا - ۶ دساجوراز را نشان داده است. به‌عنوان مثال انسولین در فعال کردن هر دو آنزیم موثر است. در حالی که آدرنالین، گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، استرادیول، تستوسترون و کورتیکوتروپین می‌توانند این آنزیم‌ها را غیرفعال کنند.

پس در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که رژیم، ژنتیک و فاکتورهای هورمونی می‌توانند موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در بیماران افسرده گردند.

بنابراین از آنجایی که PUFA فسفولیپید و نسبت فسفولیپید به کلسترول موجب تنظیم و تثبیت سیالیت فسفولیپید در غشا و کنترل ساختار و عملکرد غشا سلول می‌گردد، با کاهش کلسترول استریفیه سرم و در نتیجه، افزایش کلسترول آزاد در غشا به علت کاهش فعالیت آنزیم لسیتین کلسترول آسپیل ترانسفراز و نیز کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ درون فسفولیپید، ویسکوزیته غشا افزایش یافته و در نتیجه مراحل مختلف در انتقال سیگنال‌های سلولی و نوروترانسمیترها خصوصاً سروتونین را تحت تاثیر قرار می‌دهد که نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارد.

از طرفی کمبود اسیدهای چرب امگا - ۳ با میزان بالای فعالیت منوآمین اکسیداز β (آنزیم درگیر در اکسیداسیون سروتونین) همراه است. همچنین دریافت طولانی مدت رژیم‌های فاقد آلفالینولنیک اسید منجر به افزایش قابل توجه در تراکم رسپتورهای نوع ۲ سروتونین $5HT_2^A$ در مغز می‌شود. بنابراین نقص عملکرد سروتونرژیک که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارد مثلاً افزایش بیان رسپتورهای نوع ۲ سروتونین و کاهش برداشت سروتونین می‌تواند ناشی از کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ و کاهش کلسترول استریفیه باشد.

۳ - فاکتورهای محیطی و کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در افسردگی

شیوه زندگی بیماران مبتلا به افسردگی و یا اختلالات مرتبط با افراد سالم متفاوت است. یک تفاوت آشکار بین دو گروه، درمان دارویی است. بنابراین سئوالی که مطرح می‌شود این است که آیا داروهای ضدافسردگی موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در این بیماران شده است یا خیر؟ نتایج مطالعات انجام شده این عقیده را که کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در بیماران افسرده به علت مصرف داروهای ضدافسردگی است حمایت نمی‌کند. راه دیگر برای تعیین اثر احتمالی دارو این است که بررسی گردد اگر داروهای ضدافسردگی موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ می‌شود، چه تغییرات دیگری به دنبال مصرف آن‌ها مشاهده می‌گردد. به‌عنوان مثال، اگر این داروها موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ می‌شود، باید

به دنبال درمان با این داروها مشکلات قلبی نیز مشاهده شود. چرا که آشکار است کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ با افزایش خطر بیماری قلبی - عروقی مرتبط است.

استفاده از مهارکننده‌های برداشت دوباره سروتونین^{۱۰} (SSRI) هیچ اثری بر خطر مرگ قلبی و انفارکتوس میوکارد ندارد. ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای هم تنها در دوزهای بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز با افزایش خطر مرگ ناگهانی قلبی همراه است، ولی تغییری در خطر انفارکتوس میوکارد از آن‌ها گزارش نشده است.

بنابراین این عقیده که داروهای ضدافسردگی موجب کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ در بیماران افسرده می‌گردد، حمایت نمی‌شود.

فاکتور مخدوش‌کننده دیگر سیگار است. سیگار موجب افزایش فعالیت رادیکال آزاد شده و می‌تواند میزان اسیدهای چرب غشا را کاهش دهد و همچنین ارتباط قوی بین افسردگی و کشیدن سیگار وجود دارد. ولی در مطالعات انجام شده در بیماران افسرده، کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ حتی با کنترل سیگار به‌عنوان عامل مخدوش‌کننده همچنان مشاهده شد.

۴ - فرضیه‌های تاییدکننده کاهش اسید چرب

امگا - ۳ در افسردگی

۱ - ۴ - افسردگی بعد از زایمان

(Postnatal Depression; PND)

شیوع افسردگی بعد از زایمان در بین زنان ۵ تا ۲۰ درصد است که می‌تواند اثر منفی بر روابط مادر و کودک داشته باشد. به منظور بررسی ارتباط

بین کاهش اسیدهای چرب امگا - ۳ و افسردگی، مادرانی که تازه زایمان کرده‌اند، نمونه بسیار خوبی بودند، چرا که جنین در حال تکامل و نوزاد تازه متولد شده به اسید چرب امگا - ۳ نیاز دارند که این اسید چرب به جنین در حال تکامل و از طریق شیر به نوزاد متولد شده منتقل می‌شود. بدون دریافت رژیم کافی، اسید چرب امگا - ۳ مادر طی بارداری و بعد از زایمان تخلیه شده و این کاهش، خطر افسردگی را در آن‌ها افزایش می‌دهد.

تا به امروز، ۶ مطالعه میزان اسیدهای چرب امگا - ۳ را در افسردگی بعد از زایمان با استفاده از استرهای کلسترول، فسفولیپیدهای پلاسما و یا فسفولیپیدهای اریتروسیت بررسی کرده است. همه ۶ مطالعه گزارش کردند که فراوانی یکی یا تعداد بیشتری از اسیدهای چرب امگا - ۳ نظیر EPA DHA و ALA به‌طور قابل توجهی بین ۱۷ تا ۷۲ درصد در این افراد کاهش می‌یابد.

۲ - ۴ - بیماری قلبی - عروقی

همچنین در بیماران با ناراحتی عروق کرونر که مبتلا به افسردگی بودند، میزان پایین اسیدهای چرب امگا - ۳ و نسبت بالای امگا - ۶ به امگا - ۳ نسبت به افرادی که ناراحتی عروق کرونر ولی بدون افسردگی داشتند مشاهده شد.

از آنجایی که میزان پایین اسیدهای چرب امگا - ۳ خطر بیماری عروق کرونر را افزایش می‌دهد، پیشنهاد شده است که میزان پایین اسید چرب امگا - ۳ یک عامل اتیولوژی مشترک برای هر دو اختلال بوده که به خوبی با فرضیه ماکروفاژ افسردگی قابل توجهی می‌باشد.

می‌بخشند. در بعضی از این مطالعات هم مکمل علاوه بر درمان دارویی به افراد داده شده بود.

۳ - نوع اسید چرب امگا - ۳

اخیراً یک مطالعه خوب طراحی شده گزارش کرده است که EPA به تنهایی ممکن است برای اصلاح کمبود EPUFA غشا کافی بود و علائم روانی را بهبود بخشد. پاسخ سریع به مکمل یاری با EPA ممکن است با عملکرد آن به‌عنوان پیش‌ساز پروستاگلاندین مرتبط باشد، از آنجا که مطالعات نشان داده پروستاگلاندین‌ها یک تنظیم‌کننده عصبی سریع‌الاث‌ر می‌باشد.

با این حال استفاده از ترکیب EPA و DHA ممکن است ارجح باشد، از آنجایی که درصد بالایی از EPA به پروستاگلاندین تبدیل شده و ممکن است به‌عنوان سوبسترای برای DHA که جزء مهم غشا عصبی است کافی نباشد. با این وجود مطالعه‌ای توسط Fenton و همکارانش در سال ۲۰۰۱ هیچ شواهدی از کفایت مکمل یاری با ۳ گرم EPA نشان نداد. این نویسندگان به این نکته اشاره کرده‌اند که کفایت مکمل یاری در مطالعات دیگر به دلیل سن کم بیماران و دوره کوتاه بیماری در مقایسه با بیماران این مطالعه بوده است. اثرات مفید کمتر DHA در مقایسه با EPA ممکن است به این علت باشد که DHA سوبسترای برای پروستاگلاندین نیست.

۴ - دوز و مقدار اسید چرب امگا - ۳

به خوبی واضح است که دوزهای بالای اسیدهای چرب ضروری، اگر با آنتی‌اکسیدان‌های رژیمی در تعادل نباشد، می‌تواند مقادیر بالایی پراکسید تشکیل دهد که برای عملکرد غشا نظیر انتقال

۵ - مکمل یاری با اسید چرب امگا - ۳

بعد از طرح این مطلب که کاهش اسید چرب امگا - ۳ منجر به افزایش خطر افسردگی می‌شود، این فرضیه مطرح شد که مکمل یاری با اسید چرب امگا - ۳ ممکن است در کسانی که از افسردگی رنج می‌برند موجب بهبود خلق و یا تثبیت آن شود. در مطالعات انجام شده، مکمل EPA به تنهایی، DHA به تنهایی و یا ترکیبی از EPA و DHA به بیماران داده شد. اما نتایج مطالعات متناقض بوده و تنها مکمل EPA به تنهایی و یا به همراه DHA نتایج خوبی را نشان داد.

۶ - بحث

در تمامی مطالعات انجام شده چندین نکته اساسی وجود دارد که شاید دلیل تناقض نتایج بوده و بنابراین بایستی در مطالعات آتی به آن‌ها توجه شود.

۱ - سن بیماران و تعداد سال‌های بیماری

سن نکته بسیار مهمی است، از آنجایی که سن با دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن مرتبط است و سال‌های بیماری و درمان، خصوصاً با آنتی‌سایکوتیک‌های قدیمی (typical) ممکن است منجر به وضعیتی شود که شاید اصلاح آن سخت باشد.

۲ - استفاده از دارو به همراه مکمل

آنتی‌سایکوتیک‌های قدیمی (Typical) نظیر هالوپریدول خصوصیت پرواکسیدانی دارند و متابولیسم اسیدهای چرب ضروری را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در حالی که آنتی‌سایکوتیک‌های جدید (atypical) خصوصیت آنتی‌اکسیدانی داشته و میزان اسیدهای چرب ضروری غشا را بهبود

مکمل یاری با EPA در طی چند هفته اثر درمانی داشته که احتمالاً نشان‌دهنده نقش مستقیم آن یا متابولیت‌های آن می‌باشد. با توجه به مطالب ذکر شده، امید است در آینده با حفظ رعایت این نکات، مطالعه‌ای در زمینه مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا - ۳ انجام گیرد که بتواند نتایج مفیدی برای بیماران داشته باشد. اما توجه به این نکته حایز اهمیت است که توجه به رژیم غذایی بیمار و اصلاح عادات غذایی اولین گام در کنترل بیماری است قبل از این که هر نوع مکمل یاری انجام گیرد.

نوروترانسمیتر سمی است. همان طور که شواهد افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب اکسیداتیو سلول را در بیماران افسرده نشان می‌دهد، شاید استفاده از ترکیب اسید چرب امگا - ۳ و آنتی‌اکسیدان‌ها مکمل ارجح‌تری باشد. در این مورد مطالعه‌ای انجام نشده است.

۵- دوره درمان

مطالعات اولیه نشان داده است که مکمل یاری برای حداقل ۴ ماه نیاز است تا اسیدهای چرب ضروری غشا مغز و اریتروسیت به سطح پایه باز گردد. با این حال یک مطالعه نشان داده است که

زیرنویس‌ها

1. Major Depression Disorder
2. Saturated Fatty Acid
3. Monounsaturated Fatty Acid
4. Polyunsaturated Fatty Acid
5. Peroxisome Proliferator-activated Receptors
6. Fatty Acid CoA ligase
7. Type IV cytosolic phospholipase A2
8. Type VI calcium-independent phospholipase A2
9. 5-hydroxy tryptamin receptor 2
10. Selective serotonin re-uptake inhibitors

منابع

1. Brian M. Ross. ω - 3 Fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism; Medical Hypotheses, 2006.
2. Kuan - Pin SU. Omega - 3 fatty acids in major depressive disorder; European Neuropsychopharmacology. 2006; 13: 276-271.
3. Benjamin JA. Virginia A. Synopsis of psychiatry (KAPLAN and SADOCKs). ninth edition. 2003.
4. Malcolm Peet; Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results; Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2003; 69: 477-485.

یادآوری: همکارانی که مایل به استفاده از تمامی منابع این مقاله هستند، می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس برقرار نمایند.