



## Omega-3 Fatty Acids: Anti-Inflammatory Effects to Ensure the Health

Mehdi Taati <sup>1</sup>, Mehran Habibi Rezaei <sup>2</sup>, Amir Homayoun Keihan <sup>3</sup> \*

<sup>1</sup> Marine Medicine Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Faculty of Biology, Campus of Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Molecular Biology Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 6 September 2020 Accepted: 31 October 2020

### Abstract

Omega-3 fatty acids, especially eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are essential fatty acids that have been shown high potential for preventing many diseases and playing role in human health. Today, the epidemiological evidence for the effects of this group of fatty acids on oxidative stress-related disease including cardiovascular disease, many inflammatory diseases, various types of cancer, fatty liver, mental illness, etc., have been well studied and various studies have been conducted with different perspectives in this regard. These effects are mediated by various biological processes, including changes in the composition of cell membrane fat, gene expression, cellular metabolism, signal transmission, metabolite production, and so on. Omega-3s are essential for people in society, especially those in stressful situations (such as soldiers and military staff) or depression (such as some veterans), and they are one of the few recommended supplements by the FDA. Therefore, the purpose of this review at first is to study the structure of omega-3 fatty acids and then review the performance of this group on various diseases (with more focus on their anti-inflammatory effects) and the health of the military staff.

**Keywords:** Omega-3, Eicosapentaenoic acid, Docosahexaenoic acid, Anti-inflammatory.

\*Corresponding author: Amir Homayoun Keihan, Email: [ah\\_keyhan@hotmail.com](mailto:ah_keyhan@hotmail.com)

Address: Biology and Poison System Research Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## اسیدهای چرب امگا ۳ و اثرات ضدالتهاب آن در تأمین سلامت

مهدی طاعتی<sup>۱</sup>، مهران حبیبی رضایی<sup>۲</sup>، امیرهمايون کیهان<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات طب دریا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات بیولوژی ملکولی، پژوهشکده سیستم بیولوژی و مسمومیت ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۱۶ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۸/۱۰

### چکیده

اسیدهای چرب امگا ۳ به ویژه ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) و دکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) از اسیدهای چرب ضروری هستند که قابلیت بالای آن‌ها برای پیشگیری از بسیاری بیماری‌ها و نیز ایفای نقش در سلامتی انسان به اثبات رسیده است. امروزه شواهد همه‌گیرشناسی (اپیدمیولوژیک) تأثیرات این گروه از اسیدهای چرب را روی بیماری‌های استرس اکسیداتیو از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، بسیاری از بیماری‌های التهابی، انواع سرطان، کبدچرب، بیماری‌های روانی و غیره به خوبی شناسانده و مطالعات گوناگونی با دیدگاه‌های مختلف در این راستا صورت پذیرفته است. این تأثیرات با فرآیندهای زیستی متفاوتی از جمله تغییرات در ترکیب چربی غشای سلولی، تأثیر روی بیان ژن، متابولیسم سلولی، انتقال پیام سلولی، تولید متابولیت‌ها و ... انجام می‌گیرد. مصرف امگا ۳ برای آحاد جامعه و به ویژه افرادی که در شرایط استرس (مانند سربازان و نیروهای نظامی) و یا افسردگی (مانند برخی از جانبازان) هستند بسیار ضروری بوده و یکی از چند مکمل دارویی می‌باشد که مصرف آن توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) توصیه شده است. هدف از مطالعه حاضر در ابتدا بررسی ساختار اسیدهای چرب امگا ۳ و در ادامه مرور عملکرد این گروه از اسیدهای چرب بر بیماری‌های گوناگون (با تمرکز بیشتر بر اثرات ضدالتهابی آنها) و نیز تأثیر آنها بر سلامت نیروهای نظامی است.

**کلیدواژه‌ها:** امگا-۳، ایکوزاپنتانوئیک اسید، دکوزاهگزانوئیک اسید، ضد التهاب.

\*نویسنده مسئول: امیرهمايون کیهان. پست الکترونیک: [ah\\_keyhan@hotmail.com](mailto:ah_keyhan@hotmail.com)

آدرس: مرکز تحقیقات بیولوژی ملکولی، پژوهشکده سیستم بیولوژی و مسمومیت ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران.

## مقدمه

اسیدهای چرب امگا ۳ (3-6) جزو اسیدهای چرب بس غیراشباع (Poly Unsaturated Fatty Acid- PUFA) و دارای زنجیره کربنی خطی (۱۸ تا ۲۲ کربن) منتهی به گروه کربوکسیلیک و دارای ۳ تا ۶ پیوند دوگانه هستند. رژیم غذایی انسان عمدتاً غنی از اسیدهای چرب امگا ۶ است که به‌طور عمده از روغن‌های گیاهی غنی از لینولئیک‌اسید (Linoleic acid-LA, C18:2n-6) تهیه می‌شود. ولی در بدن انسان به‌اندازه کافی آنزیم‌های ضروری برای تبدیل اسیدهای چرب امگا ۶ به اسیدهای چرب امگا ۳ وجود ندارد و انواع امگا ۳ باید از منابع غذایی مناسب تأمین شود (۱). منبع اصلی تأمین امگا ۳ به‌عنوان اسیدهای چرب ضروری (اسیدهای چربی که در بدن ساخته نمی‌شوند) عمدتاً منابع دریایی به‌ویژه ماهیان می‌باشند. روغن ماهی منبع غنی از اسیدهای چرب بس غیراشباع بلند زنجیره است. نقش اسیدهای چرب بس غیراشباع بلند زنجیره در تغذیه و رشد به‌خوبی شناخته‌شده است. علاوه بر توسعه بازار آن، سبب گسترش روش‌های استخراج روغن ماهی و به‌تبع آن تخلیص امگا ۳ گشته است. اسیدهای چرب بس غیراشباع در ساختارهای تری گلیسریدی که تحت عنوان تری‌آسیل گلیسرول (Triacylglycerol-TAG) نامیده می‌شوند قرار گرفته است و سطوح آن‌ها به‌عنوان شاخص اصلی کیفیت، در روغن ماهی بسته به نوع گونه بین ۱۰ تا ۲۵ درصد است (۲). امروزه به‌خوبی مشخص شده است که روغن ماهی منبع اصلی اسیدهای چرب بس غیراشباع، به‌ویژه ایکوزاپنتانوئیک اسید (Eicosapentaenoic acid -EPA: 5<sup>8,11,14,17</sup>) و دوکوزاهگزانوئیک اسید (Docosahexaenoic acid -DHA: 6<sup>4,7,10,13,16,19,21</sup>) است. این دو اسید چرب بس غیراشباع در بدن انسان ساخته نشده و باید از طریق رژیم غذایی دریافت شود (۳).

روغن ماهی منبع عمده اسیدهای چرب امگا ۳ است، بنابراین ترکیبات اسیدهای چرب روغن ماهی بسیار مهم و برای درک ویژگی‌های عملکردی آن حیاتی است (۴). به‌ویژه نسبت صحیح میان اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ بسیار مهم است. به‌طور کلی روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب غیراشباع است که تعداد اتم‌های کربن زنجیره خطی آن‌ها دارای ۱۴ تا ۲۲ (C14 تا C22) اتم کربن و یک تا شش پیوند دوگانه است. اسیدهای چرب امگا ۳ مشتق شده از روغن ماهی نیاز فزاینده‌ای را در محصولات دارویی، افزودنی‌های غذایی و مکمل‌های دارویی و خوراکی ایجاد کرده‌اند. علاقه به مطالعه و پژوهش در خصوص اسیدهای چرب امگا ۳ (آلفالیونولیک‌اسید C18:3، ایکوزاپنتانوئیک اسید C20:5 و دکوزاهگزانوئیک اسید C22:6) از چندین سال قبل آغاز شده است. در حال حاضر مستندات و مقالات علمی فراوانی وجود دارد که در آن‌ها به نقش مثبت و مؤثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر سلامت انسان اشاره شده است (۵). از طرف دیگر این اسیدهای چرب می‌توانند از

بروز بسیاری از بیماری‌ها - که به‌صورت معمول وجود دارند - نقش پیشگیرانه ایفا نمایند. از میان اسیدهای چرب امگا ۳ EPA و DHA (جدول ۱-۱) به دلیل اثربخشی معنادار، اهمیت بسیار بالاتری دارد و بنابراین دارای ارزش درمانی و پیشگیرانه بالایی برای بیماری‌های گوناگون است.

در این مطالعه، جنبه‌های مختلف ضرورت مصرف امگا ۳ و عوارض ناشی از کمبود یا عدم دریافت مقادیر لازم از آنها، با تأکید بر مطالعات سال ۲۰۰۰ به بعد ارائه می‌شود (۶). اثرات مثبت اسیدهای چرب امگا ۳ بر بیماری‌های قلبی و عروقی، التهابات شدید، آسم، پسوریازیس، بیماری‌های روانی، جلوگیری از چندین نوع از انواع سرطان، بیماری‌های روده، پیشگیری از ابتلا به کبد چرب و کاستن از بروز عوارض بیماری آلزایمر و ... را گزارش کرده‌اند (۷). همچنین، نتایج پژوهش‌های بالینی و همه‌گیری‌شناسی پیشنهاد می‌کنند که EPA و DHA که تنها در ماهی و غذاهای دریایی وجود دارند، تأثیرات بسیار زیادی در جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی انسان دارند (۸،۹).

بر اساس گزارش مشترک سازمان بهداشت جهانی (WHO) و نیز سازمان خواروبار جهانی (FAO)، میزان ۲-۱ درصد انرژی مورد نیاز بدن در روز باید توسط EPA و DHA تأمین گردد (۱۰). همچنین، ناتو (NATO) مصرف ۳۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم از EPA+DHA را در روز توصیه می‌نماید (۱۱).

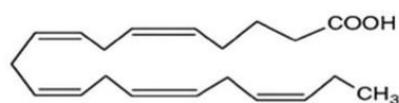
از سوی دیگر، در حال حاضر در کشور ما سالانه حدود ۴۰۰ هزار نفر به خدمت سربازی اعزام می‌شوند (۱۲) که بسیاری از آنها به مناطق مرزی منتقل می‌گردند. علاوه بر آن، هم‌اکنون بیش از پانصد هزار جانباز جنگ تحمیلی و معاصر نیز در کشور حضور دارند (۱۳). همچنین، تعداد نیروهای نظامی کشور بیش از ۲ میلیون نفر برآورد می‌گردد (۱۴) که این تعداد عظیم از سربازان، جانبازان و نظامیان، در شرایط تحمل فشارهای روانی نیز قرار می‌گیرند؛ بنابراین، با اتخاذ تدابیری در حوزه‌های تغذیه و رفاهی این گروه‌ها می‌توان فشارهای عصبی و روانی را کاهش داد.

یکی از مواردی که سبب کاهش انواع تنش‌های روانی و فیزیولوژیک در نیروهای نظامی می‌گردد مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ است. بر اساس مطالعاتی که بعد از سال ۲۰۰۸ توسط وزارت دفاع و سازمان‌های بهداشتی زیرمجموعه ارتش آمریکا صورت گرفت، نشان داد که امگا ۳ (اسیدهای چرب EPA و DHA) از مکمل‌های بسیار مهم دارویی و غذایی است که علاوه بر پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های مختلف، از تأثیر بسیار مثبت بر عملکرد فیزیکی و روان‌شناختی نیروهای نظامی (۱۵)، بهبود رفتاری در مصدومان جنگی، کاهش افسردگی در سربازان (۱۶)، تأثیر مثبت بر ویژگی‌های روان‌شناختی و رفتاری سربازان در ارتش آمریکا (۱۷)، کاهش افسردگی، خودکشی و رفتارهای تهاجمی و پرخاشگرانه نیروهای نظامی (۱۸)، کاهش اختلالات رفتاری سربازان و نیز کاهش میزان خودکشی نظامیان (۱۹) برخوردار است.

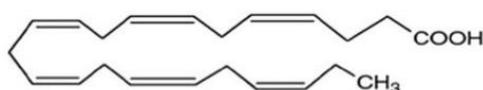
جدول-۱. اسیدهای چرب غیراشباع (امگا ۳، ۶ و ۹)

نام اسید چرب	نام تجاری	نام شیمیایی
<b>اسیدهای چرب امگا ۳</b>		
۱۶:۳ (n-3)		all-cis 7,10,13-hexadecatrienoic acid
۱۸:۳ (n-3)	آلفالینولنیک اسید (ALA)	all-cis-9,12,15-octadecatrienoic acid
۱۸:۴ (n-3)	استئاریدونیک اسید (STD)	all-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid
۲۰:۳ (n-3)	ایکوزاپنتانویک اسید (ETE)	all-cis-11,14,17-eicosatrienoic acid
۲۰:۴ (n-3)	ایکوزاپنتانویک اسید (ETA)	all-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoic acid
۲۰:۵ (n-3)	ایکوزاپنتانویک اسید (EPA)	all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid
۲۲:۵ (n-3)	دکوزاهگزانویک اسید (DPA, Clupanodonic acid)	all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid
۲۲:۶ (n-3)	دکوزاهگزانویک اسید (DHA)	all-cis-4,7,10,13,16,19-docosaheptaenoic acid
۲۴:۵ (n-3)	تتراکوزاپنتانویک اسید	all-cis-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoic acid
۲۴:۶ (n-3)	تتراکوزاهگزانویک اسید (Nisinic acid)	all-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoic acid
<b>اسیدهای چرب امگا ۶</b>		
۱۸:۲ (n-6)	لینولنیک اسید	all-cis-9,12-octadecadienoic acid
۱۸:۳ (n-6)	گاما-لینولنیک اسید (GLA)	all-cis-6,9,12-octadecatrienoic acid
۲۰:۲ (n-6)	ایکوزاپنتانویک اسید	all-cis-11,14-eicosadienoic acid
۲۰:۳ (n-6)	دیومو-گاما-لینولنیک اسید (DGLA)	all-cis-8,11,14-eicosatrienoic acid
۲۰:۴ (n-6)	آرانشیدونیک اسید (AA)	all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid
۲۲:۲ (n-6)	دکوزادینوئیک اسید	all-cis-13,16-docosadienoic acid
۲۲:۴ (n-6)	آدرنیک اسید	all-cis-7,10,13,16-docosatetraenoic acid
۲۲:۵ (n-6)	دکوزاپنتانویک اسید (Osbond acid)	all-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid
<b>اسیدهای چرب امگا ۹</b>		
۱۸:۱ (n-9)	اولوئیک اسید	cis-9-octadecenoic acid
۱۸:۱ (n-9)	ایکوزنویک اسید	cis-11-eicosenoic acid
۱۸:۱ (n-9)	مید اسید	all-cis-5,8,11-eicosatrienoic acid
۱۸:۱ (n-9)	اروسیک اسید	cis-13-docosenoic acid
۱۸:۱ (n-9)	اسید نرونیک	cis-15-tetracosenoic acid

فیتوپلانکتون‌ها سنتز شده و به واسطه تغذیه ماهی از این موجودات، در بدن آنها تجمع می‌یابد (۲۲).



Eicosapentaenoic acid



Docosaheptaenoic acid

شکل-۱. ساختار اسیدهای چرب EPA (بالا) و DHA (پایین)

### ساختار شیمیایی اسیدهای چرب امگا ۳

اهمیت عمده PUFAها به لحاظ بیولوژیکی به اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ مرتبط است. اسیدهای چرب غیراشباع بر اساس موقعیت پیوند دوگانه نسبت به انتهای متیل و یا کربوکسیل نام‌گذاری می‌شوند (۲۰). در نام‌گذاری "امگا" یا "n"، پیوند دوگانه از انتهای متیل زنجیره کربن شمارش می‌شود. در اسیدهای چرب امگا ۳، نخستین پیوند دوگانه در سومین اتم کربن بعد از انتهای متیل قرار گرفته است (۲۱). ساختار شیمیایی اسیدهای چرب EPA و DHA در شکل ۱- آمده است. بر اساس موقعیت قرارگیری پیوند دوگانه نوع سیس غیر مزدوج، زنجیره کربن دارای خمیدگی در جایگاه پیوند دوگانه بوده و مولکول چند شکستگی را نشان می‌دهد. بر اساس برخی نظریات، این اسیدهای چرب در

آن را برای سلامت انسان مفید دانستند. تقریباً ۱۰ سال پس از آن مطالعات در سال ۱۹۷۹ ثابت شد که علت این امر وجود اسیدهای چرب امگا ۳ به ویژه EPA و DHA در روغن ماهی بوده است که تأثیر مثبتی بر سلامت انسان دارد (۲۵). اهمیت استفاده از امگا ۳ به ویژه در مطالعاتی که از سال ۲۰۰۰ به بعد انجام شده اند مورد تأکید و توجه قرار گرفته است (۶). تحقیقات متعدد تأثیر مثبت اسیدهای چرب امگا ۳ بر بیماری های قلبی و عروقی به ویژه تصلب شریانی یا آترواسکلروزیس (۲۵،۹،۱)، روماتیسم (۲۶،۷)، التهاب شدید، آسم (۲۷-۲۸)، پسروریازیس (بیماری پوستی مزمن ناشی از خود ایمنی) (۲۹-۳۱)، بیماری های روانی (۳۱-۳۵)، جلوگیری از چندین نوع از انواع سرطان (۳۶-۳۸)، بیماری های روده (۳۹-۴۰)، پیشگیری از ابتلا به بیماری های استرس اکسیداتیو از جمله کید چرب غیرالکلی (۴۱،۲۴) و بیماری آلزایمر (۴۲) و ... را گزارش کرده اند.

### اسیدهای چرب امگا ۳ و بیماری های قلبی عروقی

بیماری قلبی عروقی (CVD - Cardiovascular disease) اصطلاحی است که برای تمام بیماری هایی بکار می رود که بر قلب و سیستم گردش خون اثر می گذارد، از جمله آن ها بیماری ایسکمی قلبی (Ischemic heart disease)، بیماری میوکارد غیرایسکمی قلبی (Nonischemic myocardial heart disease)، بیماری فشارخون بالا و بیماری دریچه قلبی (Valvular heart disease) را می توان نام برد (۴۳). این بیماری ها عامل بیش از ۱۷ درصد از مرگ و میرهای ناشی از بیماری در جهان و به ویژه در جوامع غربی هستند که دلیل بروز آن ها را مصرف بالای چربی و سایر عوامل خطر برای بیماری های قلبی عروقی مانند دیابت شیرین، استعمال دخانیات، استرس، کمبود فعالیت بدنی، مصرف سدیم زیاد و استعداد ژنتیکی می دانند (۴۴). نشانه مهم بیماری های قلبی عروقی عبارت است از اختلال در عملکرد قلب که در اکثر موارد بر اثر فشارخون بالا (به دلیل باریک شدن شریان های بزرگ با پلاک های آتروماتوز) یا انسداد کامل شریان های عروقی (ترومبوز) بر اثر انسداد آتروماتوز ایجاد می شود. این وضعیت در ادامه منجر به نکروز شدن بافت میوکارد می گردد. هر دو پدیده موجب کاهش توانایی قلب در پمپ کردن خون در اختلالات حاد و مزمن قلبی می شود (۹).

در حال حاضر مشخص شده است که مصرف منظم ماهی های چرب یا روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا ۳ میزان وقوع بیماری و مرگ بر اثر بیماری های قلبی عروقی را کاهش می دهد (۱). احتمالاً چند فاکتور در این زمینه مؤثر هستند که در مجموع موجب افزایش تغییرات در ضربان قلب (Antiarrhythmic)، کاهش توسعه آتروما (Antiatherogenic) و کاهش واکنش و یا تجمع پلاکت ها (Antithrombotic) می شوند (۴۵). تحقیق بر روی ارتباط بین روغن ماهی و بیماری های قلبی عروقی هم در مدل های حیوانی و هم انسانی نشان می دهد که این

آلفالینولنیک اسید ( $\alpha$ -linolenic acid -ALA:  $3\Delta^{9,12,15}$ ) و آلفالینولئیک اسید ( $\alpha$ -linoleic acid -LA:  $2\Delta^{9,12}$ ) به ترتیب نخستین عضو خانواده اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ می باشند که به اسیدهای چرب بلند زنجیره دیگری از طریق طویل شدن و یا غیراشباع شدن به EPA و DHA تبدیل می شوند (۲۱). EPA و DHA در ساختار تری گلیسریدها و فسفولیپیدهای ماهی یافت می شود. آلفالینولنیک اسید مسیر سنتز اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ را نشان می دهد (شکل-۲).

### اسیدهای چرب امگا ۳ در سلامت انسان

اسیدهای چرب بس غیراشباع امگا ۳ ویژگی های ساختاری و عملکردی زیادی در بدن دارند و در تأمین و نیز تشکیل ساختار و عملکرد بخش های وسیعی از ترکیبات زیستی از جمله فسفولیپیدهای غشا ایفای نقش می کنند. این اسیدهای چرب در ساخت، پویایی، تراوایی غشا و کنترل فرآیندهای مرتبط با آن نقش دارند. همچنین امگا ۳ در تنظیم پروتئین های غشائی مانند پروتئین های انتقال دهنده (transporters)، ATPase و کمپلکس های تطابق پذیری (compatibility complex) مؤثر است. علاوه بر این، اسیدهای چرب امگا ۳ بیان برخی از ژن ها مانند اسید چرب سنتاز (Fatty-acid-synthase)، نیتریک اکسید سنتاز (Nitric-oxide synthase) و پروتئین های کانال سدیم را تنظیم می کنند (۳)؛ بنابراین، این گروه از اسیدهای چرب دارای تأثیرات مهمی بر فعالیت های بیوشیمیایی سلولی، فرآیندهای انتقالی سلول و نیز پاسخ آن ها به محرک ها می باشند. همچنین امگا ۳ در برخی فرآیندهای فیزیولوژیک مانند پاسخ های ایمنی و سازگاری با سرما نیز دخیل است (۲۳). در انسان، اهمیت متابولیسم PUFA ها و عملکرد ایکوزانوئیدها پس از آن که مشخص شد اسید آراشیدونیک پیش سازی برای پروستاگلاندین ها (Prostaglandins- PG) است، جلوه بیشتری یافت. ایکوزانوئیدها گروه های مشتق هورمونی مانند پروستاگلاندین ها، ترومبوکسان ها (TX) و لوکوترین ها (LT) هستند که به وسیله اکسیداسیون آنزیمی و یا غیر آنزیمی اسیدهای چرب غیراشباع که دارای ۲۰ کربن می باشند ساخته می شوند. ترومبوکسان ها در تنظیم فرآیند و تشکیل لخته خون دخالت دارند (۲۱).

در حال حاضر بر روی اینکه PUFA ها باید حداقل ۳ درصد و ترجیحاً ۱۰ تا ۲۰ درصد از کل مصرف چربی انسان را تشکیل دهند، اتفاق نظر وجود دارد. همچنین در شرایط معمول نسبت اسیدهای چرب امگا ۶ به امگا ۳ در حالت مطلوب ۱:۴ یا ۱:۵ است (۲۴). اهمیت تعادل در جذب PUFA های جذب شده و تأثیر آن بر سلامت انسان از دو دهه اخیر در جهان شناخته شده است. دانشمندان در سال ۱۹۷۰ مطالعاتی را در منطقه گرینلند انجام دادند و نشان دادند که عدم ابتلای اسکیموها به بیماری های قلبی (علیرغم مصرف بالای چربی و روغن) با مصرف روغن ماهی ارتباط دارد و مصرف

برای مثال افزایش نسبت EPA/AA در غشای سلولی موجب تغییر جهت تولید ایکوزانویید از ایکوزانوییدهای دارای قابلیت انباشتگی پروستاگلاندین  $I_2$  (Prostaglandin  $I_3$ -PGI $_2$ ) و ترومبوکسان  $A_2$  (Thromboxane  $A_2$ -TXA $_2$ ) به سمت ایکوزانوییدهای ضد تجمع ترومبوکسان  $A_3$  (TXA $_3$ ) در پلاکت‌ها و پروستاگلاندین PGI $_3$  در سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۴۳). این فعالیت‌ها منجر به باز شدن بیشتر شریان‌ها و کاهش تجمع پلاکتی می‌شود که هر دو مورد باعث اثرات آنتی ترومبوتیک (ضد انعقادی) می‌گردند (۴۷).

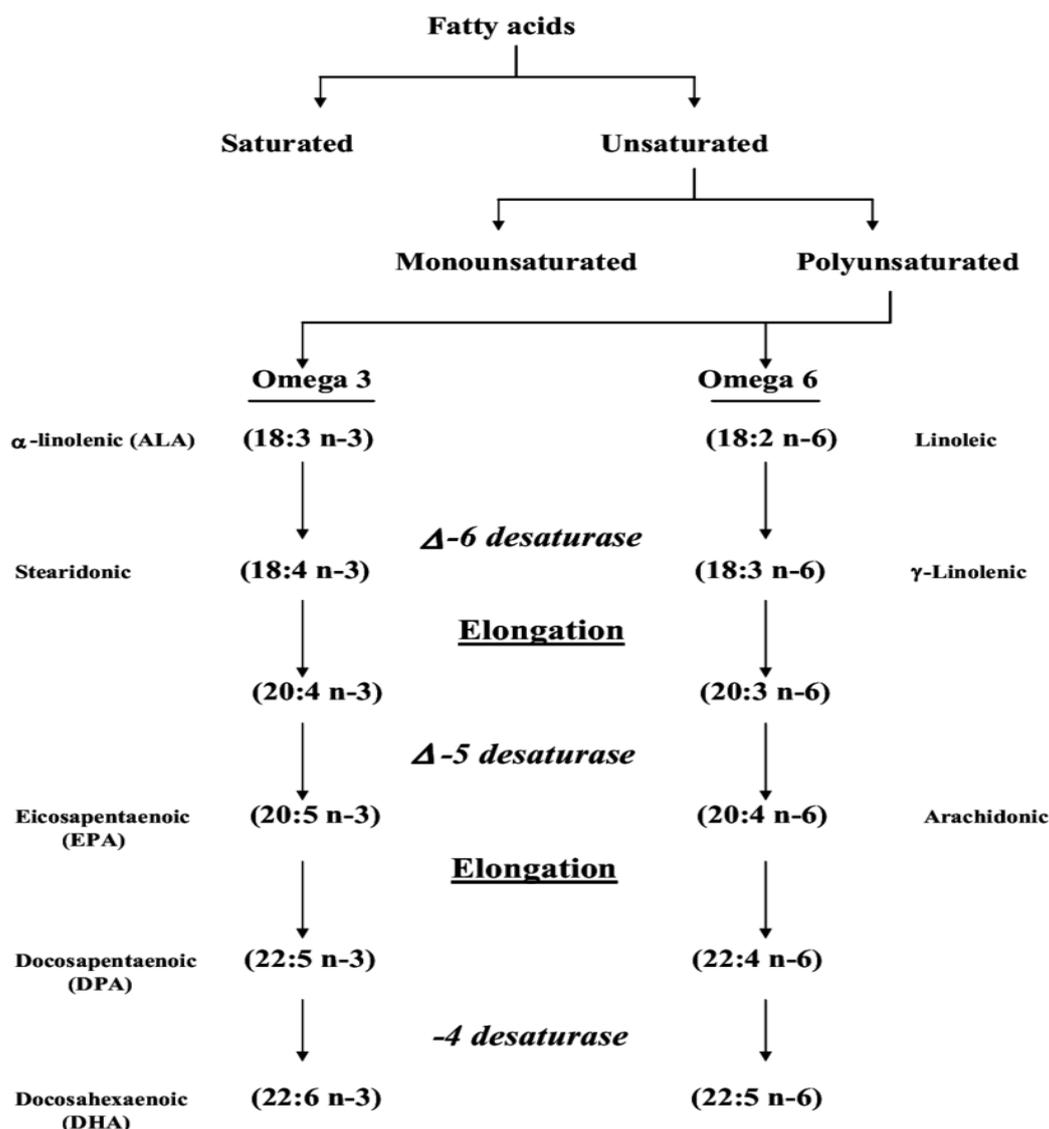
از سوی دیگر، اسیدهای چرب امگا ۳ دارای خصوصیات بالقوه ضد آریتمی قلب هستند (۹). مکانیسم اثر ضد آریتمی EPA و DHA به واسطه ممانعت از فیبریلاسیون بطنی است. اسیدهای چرب امگا ۳ قادر هستند که فعالیت کانال‌های یونی خاص در سارکولمای میوکارد را تعدیل کنند (۴۵).

تأثیر می‌تواند از طریق رقابت سوستررا بین اسیدهای چرب امگا ۳ و اسید آراشیدونیک (AA, 20:4n-6) برای آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (Cyclooxygenase- COX) باشد که پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها را تولید می‌کند (۴۶). رقابت بین اسیدهای چرب امگا ۳ و AA می‌تواند منجر به تأثیر مثبت بر سلامت انسان شود که سه دلیل آن به شرح زیر است.

(۱) اسیدهای چرب امگا ۳ مانع تولید اسید آراشیدونیک از طریق رقابت سوستررا برای  $\Delta^6$  غیراشباع ساز ( $\Delta^6$  desaturase) می‌شوند. عملکرد این آنزیم برای غیراشباع‌سازی، طویل‌سازی و بیوسنتز اسیدهای چرب غیراشباع بلند زنجیره، کلیدی است.

(۲) اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا ۳ برای وارد شدن به موقعیت sn-2 تری‌اسیل‌گلیسرول‌های فسفولیپید غشا، از طریق کاهش سطوح AA غشا با آن رقابت می‌کنند.

(۳) ترکیبات ۲۰ کربنه تولیدشده از EPA دارای اثرات ضدالتهابی و ضدتجمعی (Anti-aggregative) هستند (۴۷).



شکل-۲. مسیر متابولیک سنتز اسیدهای چرب امگا ۳ و امگا ۶ (برگرفته از مطالعه صدیقی و همکاران، ۱۳۸۷)

## اسیدهای چرب امگا ۳ و سرطان

سرطان یک واژه عمومی است که برای بیش از ۱۰۰ بیماری به کار می‌رود که ویژگی مهم آن‌ها تکثیر بدون کنترل و غیرعادی سلول‌ها، در بافت‌های مختلف است. مطالعات تجربی و همه‌گیرشناسی نشان داده است که ترکیب چربی رژیم غذایی بر روی میزان بروز و احتمال پیشرفت برخی از انواع سرطان اثر می‌گذارد (۳۸). مشخص شده است که اسیدهای چرب امگا ۳ دارای اثرات ضد سرطان هستند، درحالی‌که اسیدهای اشباع و امگا ۶ ممکن است موجب توسعه سرطان گردند (۴۸).

شواهد اولیه از مطالعات همه‌گیرشناسی در خصوص اسیدهای چرب امگا ۳ اثر محافظت‌کننده آن را بر روی سرطان پروستات نشان داد. مطالعات مقایسه‌ای که از سال ۱۹۶۹ تا ۱۹۸۸ بر روی مردم بومی و غیربومی کانادا، آلاسکا و گرینلند انجام شد، نشان داد که میزان وقوع سرطان پروستات در بین جمعیت‌های بومی ۷۰ تا ۸۰ درصد کمتر از میزان آن در بین جمعیت‌های غیربومی بود (۴۸). این شواهد را به تفاوت در رژیم غذایی بین دو جمعیت به خصوص رژیم غذایی دریایی مردم بومی نسبت دادند. این رژیم غذایی بسیار غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ است که دارای اثرات ضد سرطان است (۴۹). افزایش قابل توجه سطوح اسیدهای چرب اشباع در بافت چربی بدن بیماران سرطانی نشان‌دهنده نقش احتمالی چربی‌های اشباع رژیم غذایی در فرآیندهای نئوپلاستی است، زیرا ترکیب اسیدهای چرب در بافت‌های چربی مشابه چربی‌های غذایی مصرف شده است. کاهش سطوح PUFAهای C20 و C22 بافت پروستات در سرطان پروستات، احتمالاً ناشی از افزایش متابولیسم این اسیدهای چرب به وسیله آنزیم‌های لیبوکسیژناز (LOX) و سیکلواکسیژناز (COX) است (۵۰).

مصرف ماهی به‌عنوان غذا به صورت سه وعده در هفته یا بیشتر با کاهش خطر سرطان پروستات در مقایسه با مصرف کمتر از دو وعده آن در ماه همراه است. مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ از غذاهایی به‌جز ماهی تأثیرات مشابه ولی ضعیف‌تر را نشان داد. مصرف روزانه اسید چرب امگا ۳ به میزان ۰/۵ گرم در غذای روزانه با ۲۴ درصد کاهش در خطر متاستاز سرطان پروستات همراه است. نتایج این مطالعه نشان داد که اسیدهای چرب امگا ۳ ماهی و سایر منابع غذایی خطر سرطان پروستات را (به‌خصوص در انواع پیشرفته آن) کاهش داده است. همچنین این نتایج نشان داد که مصرف بلندمدت گوشت ماهی و اسیدهای چرب امگا ۳ توسعه سرطان پروستات را کاهش داده است (۵۱).

مطالعات تجربی و همه‌گیرشناسی نشان داد که اسیدهای چرب امگا ۳ در مراحل آغاز و پس از ابتلا به سرطان روده بزرگ دارای اثر ضد تومور بوده است. در جوامع غربی، میزان وقوع سرطان روده بزرگ و مرگ بر اثر آن به‌طور معنی‌داری بیشتر از جوامع آسیایی است که به اعتقاد محققین به دلیل میزان بالای مصرف چربی حیوانی در رژیم غذایی است (۴۰). نتایج مطالعاتی که اثرات

اسیدهای چرب امگا ۳ بر روی تکثیر سلول‌های روده بزرگ (در معرض خطر بالای سرطان روده بزرگ) را بررسی نمودند نشان داد که اسیدهای چرب امگا ۳ سبب کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی روده بزرگ در مراحل اولیه آن گردیده است که این امر می‌تواند سرطانی شدن پولیپ‌های کولورکتال را کاهش دهد و از افراد در مقابل خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ محافظت نماید (۵۲). از سوی دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که DHA میزان بیان چندین ژن کدکننده فاکتورهای رونویسی، تقویت‌کننده‌های رونویسی، RNA پلیمرها، لیبوکسیژنازها، COX-2 و نیتریک اکسید سنتاز القایی (inducible Nitric Oxide Synthase- iNOS) را کاهش می‌دهد (۵۳). همچنین، تیمارهای حاوی DHA سبب افزایش بیش از دو برابری بیان گیرنده‌های  $\alpha$  و  $\gamma$  فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم (Peroxisome proliferator-activated receptors -PPAR) شدند. این تغییرات می‌تواند حاکی از نقش DHA در افزایش آپوپتوز سلول Caco-2 از طریق تنظیم چندین فعالیت بیولوژیکی بوده و نشان دهد که DHA ماده شیمیایی مؤثر در جلوگیری از سرطان روده بزرگ است (۵۴).

مطالعات همه‌گیرشناسی بسیار کمی اثر اسیدهای چرب امگا ۳ در رژیم غذایی را بر سرطان سینه ارزیابی کرده‌اند. به‌عنوان مثال داده‌های مربوط به بیماران مبتلابه سرطان سینه با متوسط سن ۵۴ سال نشان داد که مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ به‌طور معنی‌داری (تا میزان ۴۸ درصد) مرگ بر اثر سرطان سینه را کاهش می‌دهد (۵۵). مطالعات متعددی نشان دادند که اسیدهای چرب امگا ۳ قادر هستند که سیستم‌های پیام‌رسان ثانویه و جریان سیگنال‌رسانی سلولی را در سلول‌های سرطانی سینه تعدیل نمایند. مطالعات گوناگون این فرضیه را تأیید کردند که اسیدهای چرب امگا ۳ از طریق تأثیر بر فرآیندهای بیوشیمیایی که پس از آغاز تشکیل تومور رخ می‌دهند، مانع از توسعه سرطان سینه می‌گردند (۵۶).

## اسیدهای چرب امگا ۳ و بیماری‌های التهابی

### اسیدهای چرب امگا ۳ و التهاب روده

بیماری التهاب روده (- Inflammatory bowel disease) یک اصطلاح عمومی است که برای بیماری‌های مزمن دستگاه گوارش بکار می‌رود و بیشتر شامل ورم مخاط روده بزرگ و بیماری کرون (Crohn's disease) می‌شود. میزان وقوع این دو بیماری در کشورهای غربی بیشتر از کشورهای آسیایی است که مطالعات همه‌گیرشناسی دلیل آن را به مصرف بالای n-6 PUFA در رژیم غذایی غربی نسبت می‌دهند (۵۷). در این سال‌ها از مدل تری‌نیتروبنزوسولفونیک‌اسید (Trinitrobenzenesulfonic acid model) برای مطالعه اثرات مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ بر تغییرات فراساختاری و بافت‌شناسی التهاب روده بزرگ (القاشده در شرایط آزمایشگاهی) در موش صحرایی و تولید نشانگرهای التهابی بیولوژیک استفاده شده است (۵۸). نتایج بافت‌شناسی این مطالعات

بیماران مبتلابه آرتروز روماتوئید را مورد مطالعه قرار داده و مشاهده نمودند که در گروه مصرف‌کننده امگا ۳، خشکی مفصلی در هنگام صبح کمتر و در کل قدرت مفاصل بیشتر است که این امر بیانگر بهبود قابل توجه بیماران بود (۶۴). اسیدهای چرب امگا ۳ از طریق مکانیسم‌های گوناگونی سبب کاهش التهاب می‌گردند که بیشترین ارتباط آن‌ها با این موضوع از طریق جایگزین نمودن PUFAهای موجود در غشای سلول می‌باشد. تغییر در ترکیب PUFAهای غشا می‌تواند موجب تأثیر آن بر روی گیرنده‌های غشایی و در پی آن جلوگیری از تولید سایتوکین‌های پیش التهابی و نیز اصلاح فرآیند ساخت واسطه‌های لیپیدی گردد (۶۵). سطوح هریک از PUFAها در غشا می‌تواند از طریق دریافت و یا عدم دریافت آن‌ها از رژیم غذایی تغییر یابد (۶۶). از سوی دیگر، ایکوزانوئیدها که شامل LTs، PGs و TXs می‌باشند، در درجه اول از AA و EPA مشتق می‌شوند که میانجی و تنظیم‌کننده مهم التهاب هستند. برخلاف آراشیدونیک اسید که منجر به التهاب می‌گردد، ایکوزانوئیدهای مشتق از EPA دارای نقش ضدالتهابی هستند (۶۲)؛ بنابراین، جایگزینی PUFAهای مختلف در غشای سلولی می‌تواند منجر به تغییر الگوی تولید مشتقات ایکوزانوئیدی و در نهایت تأثیر بر روی التهاب شود (۶۷).

### اسیدهای چرب امگا ۳ و دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱ (Type 1 Diabetes Mellitus - T1DM) بیماری خود ایمنی پلی‌ژنیک و با تأثیر بر اندام خاص است که در آن زیررده خاصی از لنفوسیت‌های T که در حملات خود ایمنی منجر به تخریب سلول‌های  $\beta$  پانکراس می‌شوند، دخیل هستند (۶۸).

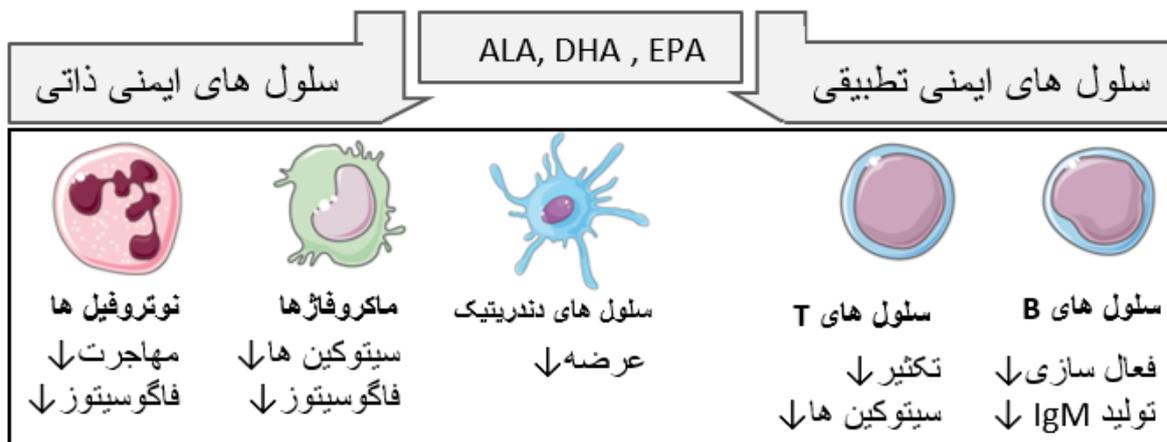
سلول‌های ایمنی بر اساس خصوصیات و مکانیسم دفاعی مربوطه، در کل شامل دو دسته اصلی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی (Innate immune system) و تطبیقی (Adaptive immune system) هستند. سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی شامل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، ماست سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cells) و سلول‌های دندریتیک (Dendritic cells) هستند که خط مقدم دفاعی را تشکیل می‌دهند. نحوه عملکرد آن‌ها عموماً سریع و با ویژگی محدود است. سلول‌های سیستم ایمنی تطبیقی شامل سلول‌های B و T، با ویژگی بالا ولی عملکرد تأخیری هستند. با این حال سلول‌های سیستم ایمنی تطبیقی بعد از اولین مواجهه با عوامل بیماری‌زا، حافظه ایمنی را علیه عامل مزبور شکل می‌دهند. در کل ALA، DHA و EPA، دارای اثر بازدارنده روی هر دو سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی است (شکل ۳).

نشان می‌دهد که موش‌های آزمایشگاهی که از یک رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ استفاده کردند، در مقایسه با گروه امگا ۶ و امگا ۳ + امگا ۶ به طور معنی‌داری آسیب‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی کمتری در روده بزرگ داشتند. در حالی که اسیدهای چرب امگا ۶ در شرایط آزمایشگاهی موجب تحریک التهاب روده بزرگ شدند (۵۸). مطالعات همه‌گیرشناسی گوناگون رابطه معکوس بین مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ و خطر ابتلا به بیماری التهاب روده را نشان دادند. به‌علاوه برخی از مطالعات نشان دادند که مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ یک روش درمانی مؤثر برای مدیریت این بیماری‌ها است (۵۹). یک مطالعه ۲۴ ساله نشان داد که در مردم ساکن گرینلند میزان وقوع IBD در مقایسه با جمعیت‌های ساکن غرب، به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. دلیل این امر را به رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ حاصل از غذاهای دریایی نسبت دادند (۶۰).

البته تمام مطالعات نیز اثرات درمانی اسیدهای چرب در افراد مبتلابه IBD را تأیید نمی‌کنند. به‌عنوان مثال گروهی از محققان مطالعه‌ای را بر روی ۲۰۴ بیمار مبتلابه کرون انجام دادند تا اثرات n-3 PUFA را بر نگهداری و بهبود بیماران در یک دوره ۱۲ ماهه بررسی کنند. در پایان این آزمایش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مصرف‌کننده امگا ۳ و گروه شاهد مشاهده نشد و به‌خصوص این که ۳۰ درصد از بیماران در هر دو گروه در شرایط بهبودی قرار گرفتند. با این حال در پایان مطالعه مشخص شد که گروه مصرف‌کننده امگا ۳ در مقایسه با گروه شاهد، برای درمان بیماری نیازمند مصرف داروی کمتر بود (۶۱).

### اسیدهای چرب امگا ۳ و آرتروز

به شایع‌ترین نوع بیماری‌های التهابی که باعث می‌شود غضروف‌های مفصلی در بدن دچار آسیب‌دیدگی شوند آرتروز گفته می‌شود. آرتروز نوعی بیماری خود ایمنی مزمن با مفاصل متورم و دردناک است که با فرسایش استخوان و اختلال عملکردی همراه است و بیشتر در مفاصل‌های بزرگ بدن که وزن بسیاری را تحمل می‌کنند به وجود می‌آید. در این بیماری، غضروف‌هایی که شکسته شده‌اند باعث به وجود آمدن تورم، درد و مشکلات حرکتی می‌گردند (۶۲). ضایعات مفاصل با نفوذ لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B به لایه داخلی کپسول مفصلی (Synovium) و همچنین التهاب سینوویال ناشی از متابولیت‌های PUFAها، سایتوکین‌ها و متالوپروتئین‌های ماتریکس مشخص می‌شوند (۶۳). اثرات مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ روی بیماران مبتلا به آرتروز به‌خصوص آرتريت روماتوئید مورد مطالعه قرار گرفته است. برخی محققان اثر تغییر در میزان چربی موجود در رژیم غذایی



شکل-۳. تأثیر روغن های امگا ۳ بر روی فعالیت و عملکرد سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی

سنتز می شوند، غالباً اثرات التهابی دارند (۷۳). در مقابل، ایکوزانوئیدهای مشتق از EPA و DHA بسیار کمتر از فرم اسیدهای چرب امگا ۶ دارای اثر التهابی هستند (۷۴). روی هم رفته، مطالعات بالینی و حیوانی امید دارند که با مداخله اسیدهای چرب امگا ۳، پیشرفت هایی در پیشگیری و حتی درمان دیابت ملیتوس نوع یک حاصل شود. البته، مطالعات تکمیلی جهت تأیید تأثیر مصرف امگا ۳ بر پیشرفت دیابت نوع ۱ مورد نیاز است. در مجموع، برای پیشگیری و درمان دیابت نوع ۱ کاهش PUFA های امگا ۶ و افزایش میزان مصرف PUFA های امگا ۳ حیاتی است و حضور مکمل های EPA/DHA به تحقیقات بالینی آینده کمک شایانی خواهد نمود.

### اسیدهای چرب امگا ۳ و پیوند عضو

مطالعات انسانی متعددی روی اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر سرکوب سیستم ایمنی در بیماران پیوند عضو شده صورت گرفته است. به عنوان مثال در یک مطالعه اثر مصرف روغن ماهی بر روی پذیرش پیوند کلیه و فعالیت کلیه پس از پیوند بررسی شد. مطالعه ای که یک سال بعد انجام شد بهبود در عملکرد کلیه در گروهی از بیماران که روغن ماهی مصرف می کردند را گزارش نمود. در مطالعه اخیر مشاهده شد که در گروهی که روغن ماهی مصرف می کردند در مقایسه با گروه شاهد میزان پس زدن پیوند و متوسط فشارخون شریانی کمتر بود (۷۵). نتایج مطالعات انسانی و حیوانی روی اثر مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در سرکوب سیستم ایمنی پس از جراحی در بیماران پیوند عضو شده تا حدی متناقض است. در حالی که برخی از مطالعات از اثرات سودمند درمانی مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ گزارش داده اند ولی در برخی موارد نیز چنین نبوده است. این نتایج متناقض می تواند به دلیل تفاوت ها در طرح آزمایشی، مثلاً مقادیر و منابع تأمین اسید چرب، طول دوره مطالعه و نوع اندام پیوند شده باشد. آزمایش های بالینی بیشتری باید انجام شود تا به طور روشن اثرات سودمند اسیدهای چرب امگا ۳ در سرکوب سیستم ایمنی در بیماران پیوند عضو شده مشخص شود.

مطالعات بالینی اخیر که بر روی طیف وسیعی از بیماران انجام شد نشان داد که مصرف EPA و DHA در کودکان در برابر توسعه دیابت نوع ۱ به وضوح دارای اثر پیشگیرانه است (۶۹). پژوهشگران به طور موفقیت آمیزی میزان قند خون را در کودکان ۸ ساله دارای دیابت نوع ۱ که به مدت ۱/۵ سال مکمل های حاوی EPA/DHA و ویتامین D را مصرف نموده بودند کاهش دادند و به صورت معنی داری میزان دوز انسولین تزریقی در آن ها را کم کردند (۷۰). مجموعه مطالعات ژنتیکی و بالینی اخیر سبب روشن شدن مکانیسم ها و پتانسیل های درمانی PUFA های امگا ۳ در کاهش و یا حتی سرکوب فرآیندهای خود ایمنی و همچنین تأثیر آن ها بر حفاظت و افزایش عملکرد سلول های ایسلت (Islet cells) شده است. افزایش اسیدهای چرب امگا ۳ سلولی از طریق بیان ترانسژنیک ژن fat-1، غالباً به طور کامل حمله سایتوکین های التهابی به سلول های  $\beta$  پانکراس را مسدود کرده و به طور قابل توجهی ترشح انسولین را افزایش می دهد (۶۲). این اثرات در درجه اول از طریق کاهش ترشح PGE2 ( $\text{Prostaglandin E}_2$ ) از سلول های ایسلت و سلول های  $\beta$  میانجی گری می شود که این امر پیشنهاد می کند که کنترل التهاب از طریق کاهش اسیدهای چرب امگا ۶ و متابولیت های آن، موضوع اصلی در تنظیم عملکرد سلول های  $\beta$  است (۷۱). نتایج مطالعه بر روی موش های دارای دیابت نوع ۱ که با خوراکی های غنی شده با EPA و DHA تغذیه شده بودند، کاهش بروز بیماری خود ایمنی و دیابت را نشان داد. این روش به عنوان شیوه ای پیشگیرانه یا درمانی، به طور قابل توجهی سبب سرکوب جمعیت سلول های Th1 ( $\text{Th1}$  helper 1) و Th17، کاهش ترشح  $\text{IFN-}\gamma$  (Interferon gamma) و IL-17 ( $\text{Interleukin 17}$ ) و افزایش نسبت Th2 و سلول های T تنظیم کننده شد (۷۲).

به طور کلی، محصولات اسیدهای چرب غیراشباع نقش مهمی را در سامان بخشی سیستم ایمنی ایفا می کنند. به عنوان مثال، ایکوزانوئیدهای مشتق از اسید آراشیدونیک که از طریق فعالیت آنزیم هایی مانند لیبوکسیژناز، سیکلواکسیژناز و سیکوکروم P450

### اسیدهای چرب امگا ۳ و بیماری التهابی ریه

فراوانی ابتلا به بیماری‌های ریه در جوامع غربی در حال افزایش است. برخی از کارشناسان معتقدند که این روند می‌تواند به دلیل نسبت بالای اسید چرب امگا ۶ به امگا ۳ در رژیم‌های غذایی متداول در غرب باشد که می‌تواند موجب افزایش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی و در نتیجه التهاب برونش در افرادی شود که در معرض ابتلا به بیماری‌های ریه می‌باشند. برخی متابولیت‌های EPA و DHA که از طریق آنزیم‌های سیتوکروم P450 در ریه‌ها سنتز می‌شوند، گشادکننده‌های عروقی و برونشی قوی بوده و خاصیت ضدالتهابی نشان می‌دهند. سایر متابولیت‌های اسیدهای چرب امگا ۳ مانند ایکوزانوئیدها نیز برای از بین بردن واسطه‌های التهابی و بهبود التهاب عمل می‌نمایند (۷۶). افزایش محتوای امگا ۳ در رژیم غذایی سبب جایگزینی جزئی آن‌ها با اسیدهای چرب امگا ۶ در غشای سلولی و رقابت برای آنزیم‌های متابولیز کننده می‌شود. همان‌گونه که در قبل نیز اشاره گردید، علاوه بر متابولیت‌های لیپیدی، مکانیسم‌های ضدالتهابی اسیدهای چرب امگا ۳ شامل میانجی‌گری مستقیم در بیان ژن التهابی (از طریق تنظیم رونویسی هسته‌ای) نیز هست که در بیماری‌زایی التهاب ریه دخالت دارد (۷۷). مطالعات کنترل‌شده و موردی نشان می‌دهند کودکانی که در اوایل زندگی خود ماهی مصرف نمی‌کنند، نسبت به کودکانی که در اوایل زندگی خود ماهی مصرف می‌کنند، احتمال ابتلا به بیماری آسم سه برابر بیشتر است. اسیدهای چرب ماهی، EPA و DHA از ورود آراشیدونیک‌اسید به فسفولیپیدهای غشاء جلوگیری می‌کنند و مشخص شده است که میزان تولید ایکوزانوئیدهای پیش‌التهابی حاصل از آراشیدونیک‌اسید را کاهش می‌دهند؛ بنابراین، روغن ماهی می‌تواند بر روی علائم بیماری التهابی ریه تأثیرگذار باشد و مطالعات گوناگون نشان می‌دهند افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ به صورت مکمل و یا غذاهای غنی از آن‌ها سبب بهبود عملکرد تنفسی و کاهش نشانه‌های بیماری‌های ریوی به‌ویژه در افراد سیگاری می‌گردد (۷۸).

### اهمیت اسیدهای چرب امگا ۳ در سلامت روانی و عملکرد اعصاب

صرف‌نظر از بافت‌های وابسته به چربی، سیستم عصبی انسان بیشترین محتوای چربی را در مقایسه با سایر بافت‌ها دارد. ۵۰ تا ۶۰ درصد از وزن خشک مغز انسان بالغ، چربی است و تقریباً یک‌سوم از این چربی‌ها از نوع اسیدهای چرب امگا ۳ و اکثراً DHA هستند. DHA مخصوصاً در طول نمو جنینی مغز انسان اهمیت دارد. همچنین وارد شدن DHA به نورون‌های در حال رشد یک پیش‌نیاز برای تولید سیناپس‌ها است (۷۹). اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر علائم بالینی افسردگی و اسکیزوفرنی بسیار مورد توجه و مطالعه قرار گرفته‌است. افسردگی شایع‌ترین اختلال روانی در آمریکای

شمالی است. در آمریکا از هر ۲۰ نفر یک نفر دچار افسردگی و از هر ۱۰۰ نفر، یک نفر از عارضه دوقطبی رنج می‌برد (۸۰). مصرف اسید چرب امگا ۳ به‌عنوان یک درمان احتمالی برای افسردگی مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۳۴). بر اساس مطالعات اخیر همه‌گیرشناسی و بالینی رابطه معکوسی بین مصرف اسید چرب امگا ۳ و بروز افسردگی وجود دارد (۸۰). مطالعات بر روی بومیان آمریکای شمالی نشان داد که با افزایش میزان افسردگی و سایر بیماری‌های روانی، سلامت روانی نیز در حال کاهش بوده که یک دلیل آن می‌تواند به تغییرات سریع به سمت زندگی غربی از جمله تغییر در سبک زندگی از مصرف غذاهای دریایی به سمت غذاهای آماده و فرآوری شده باشد. در سال ۲۰۰۱ ارزیابی گسترده‌ای برای بررسی علائم افسردگی و میزان مصرف ماهی در بین یک گروه شامل ۳۲۰۴ نفر فرد بالغ فنلاندی با سن بین ۲۵ تا ۶۴ سال انجام گرفت (۸۱). نتایج این ارزیابی نشان داد که در افرادی که کمتر ماهی مصرف می‌کنند (کمتر از سه وعده در ماه)، علائم افسردگی ملایم تا شدید به میزان ۳۱ درصد بیشتر از سایر افراد به چشم می‌خورد. در این مطالعه همبستگی قوی بین مصرف کم ماهی و بروز افسردگی مشاهده شد. از سوی دیگر، محققان زیادی اثر مصرف اسید چرب امگا ۳ بر روی اسکیزوفرنی را ارزیابی کرده‌اند. اسکیزوفرنی یک اختلال روانی است که یک درصد از تمام مردم دنیا، صرف‌نظر از نژاد و ملیت، به آن مبتلا هستند (۸۲). تاریخچه خانوادگی مربوط به اسکیزوفرنی عاملی اصلی برای این بیماری است. با این حال، آسیب اکسیداتیو به سلول‌های عصبی و ترکیب غیرعادی فسفولیپیدهای غشای نورونی نیز در بیماران مبتلابه اسکیزوفرنی مشاهده شد. در نورون‌های بیمار مبتلابه اسکیزوفرنی کاهش سطوح DHA مشاهده شد که می‌تواند به دلیل بیان بیش‌ازحد فسفولیپاز A2 باشد (۸۲). در مطالعات مختلف مشخص شد که اسیدهای چرب امگا ۳ می‌توانند موجب مقابله با عوامل اکسیدکننده در بافت‌های عصبی طبیعی شوند و بنابراین می‌توانند عوارض اکسیداتیو مشاهده‌شده در اسکیزوفرنی را کاهش دهند.

### تأثیر امگا ۳ بر سلامتی نظامیان

در قالب یک بررسی جامع که در سال ۲۰۱۱ صورت گرفت، تأثیر مصرف غذای حاوی EPA و DHA روی ۲۷۲ نفر از سربازان داوطلب ارتش آمریکا که در عراق حضور داشتند (۸۳) نشان داد که مصرف متوسط و یا حتی کم امگا ۳ ارتباط مستقیمی با میزان شادی و ارتباط معکوس با خستگی و افسردگی سربازان مورد مطالعه داشت. به‌طور کلی، نتایج این پژوهش حاکی از ارتباط مصرف امگا ۳ با خلق‌وخو بود. در همان سال در مطالعه دیگری میزان اسیدهای چرب سرم خون ۸۰۰ نفر از افرادی که در ارتش آمریکا خودکشی کرده بودند (گروه ۱) و نیز ۸۰۰ نفر از افراد معمولی (گروه ۲) به‌عنوان گروه شاهد اندازه‌گیری شد (۱۹). نتایج نشان داد

بیماری‌های قلبی از طریق رقابت با اسید آراشیدونیک برای آنزیم-های سیکلواکسیژناز، سبب تولید ایکوزانویدهایی می‌گردد که با پیشبرد فرآیندهای فیزیولوژی گوناگون موجب افزایش تغییر در ضربان قلب، کاهش توسعه آتروما و کاهش واکنش و یا تجمع پلاکت‌ها می‌گردد. همچنین امگا ۳ می‌تواند با کاهش میزان بیان چندین ژن خاص، لپوکسیژنازها، COX-2 و نیتریک اکسید سنتاز القایی و نیز افزایش بیان گیرنده‌های  $\alpha$  و  $\gamma$  فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم، در جلوگیری از برخی سرطان‌ها تأثیرگذار باشد. از سوی دیگر، جایگزینی اسیدهای چرب امگا ۳ در غشای سلولی می‌تواند منجر به تغییر الگوهای تولید مشتقات ایکوزانوتیدی و در نهایت تأثیر بر میزان پاسخ التهابی باشد. تغییر در ترکیبات PUFAهای غشا می‌تواند موجب تأثیر بر گیرنده‌های غشایی، جلوگیری از تولید سایتوکین‌های پیش التهابی و نیز اصلاح سنتز واسطه‌های لیپیدی گردد؛ بنابراین، امگا ۳ دارای اثرات ضدالتهابی و قدرت پیشگیرانه مناسبی برای بسیاری از بیماری‌های التهابی مانند التهاب روده و ریه، آرتروز، دیابت نوع ۱ و غیره است. در خصوص بیماری‌های روانی، اسیدهای چرب امگا ۳ با بهبود پارامترهای اکسیدکننده در بافت‌های عصبی می‌توانند علائم پرواکسیداتیو در اسکیزوفرنی را کاهش دهند و از این طریق موجب کاهش و بهبود این بیماری گردند. همچنین امگا ۳ اثرات پیشگیرانه و بهبوددهنده بر روی بیماری‌های روانی دیگری چون وسواس، اضطراب، افسردگی و فشار روانی دارد. در زمینه تأثیرات مثبت اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا ۳ بر نظامیان نیز مواردی چون کاهش میزان خستگی، افسردگی، خودکشی، خواب‌آلودگی روزانه سربازان، حرکات پرخاشگرانه و بهبود خلق‌وخوی نظامیان در حال جنگ را می‌توان برشمرد. همان‌گونه که در ابتدا نیز اشاره گردید، امگا ۳ یکی از معدود مکمل‌هایی است که توسط FDA مصرف آن به صورت روزانه توصیه شده است؛ بنابراین مصرف این نوع مکمل به میزان یک عدد کپسول با حداقل ۳۰ درصد (EPA+DHA) ماده مؤثره در روز -در صورت عدم مصرف ۲ وعده ماهی در هفته- مناسب است.

### تشکر و قدردانی: از دپارتمان فنی شرکت امید سل سامانه

(Omics) که نظرات ارزشمندی جهت ارتقاء مطالعه ارائه داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازرنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

که میزان اسیدهای چرب امگا ۳ موجود در سرم گروه ۱ به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه ۲ بود. این محققان بیان کردند میزان خودکشی و مرگ در افرادی که به میزان کم DHA دریافت کرده و میزان این اسید چرب در مغز آن‌ها کمتر است، ۶۲ درصد بالاتر از افرادی است که به میزان کافی DHA مصرف می‌کنند. همچنین، تأثیر اسیدهای چرب امگا ۳ (EPA+DHA) روی عملکرد نوروفیزیولوژی سربازان آمریکایی مستقر در عراق در سال ۲۰۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۷). سربازان در بازه سنی ۱۸ تا ۵۵ سال انتخاب شدند و به دو گروه دریافت‌کننده امگا ۳ به میزان ۲/۵ گرم در روز (۴۴ نفر) و گروه شاهد (۳۴ نفر) تقسیم شدند. گروه شاهد اتیل استرهای روغن ذرت دریافت کردند. این مطالعه به مدت ۶۰ روز به طول انجامید و پس از پایان آن شاخص امگا ۳ (میزان EPA و DHA موجود در غشای اریتروسیت‌ها) در هر ۲ گروه سنجیده شد. نتایج نشان داد که این شاخص به‌طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده امگا ۳ بالاتر از گروه شاهد بود. همچنین، نتایج حاکی از ارتباط معکوس معنی‌دار میان شاخص امگا ۳ و خواب‌آلودگی روزانه بود.

بر اساس نتایج بررسی‌های صورت گرفته، ۱۹/۱ درصد از سربازان بازگشته از عراق، ۱۱/۳ درصد سربازان بازگشته از افغانستان و ۸/۵ درصد از سربازان بازگشته از سایر مناطق دارای مشکلات بهداشت روان هستند (۱۸). محققان مجری بررسی‌های مزبور بیان نمودند که این مشکلات روانی دارای ارتباط مستقیم با میزان مدت‌زمان حضور در مناطق جنگی و همچنین مصرف امگا ۳ به‌صورت کپسول و یا مصرف غذاهای حاوی مقادیر بالای آن است که سبب کاهش مشکلات روانی از جمله افسردگی، خودکشی و حرکات پرخاشگرانه می‌گردد. Baker و Ewan بر اساس نتایج منتشرشده در سال ۲۰۱۷ که طی آن تأثیر ۵ مکمل غذایی اسیدهای چرب امگا ۳، عصاره چغندر، آرژنین، آلانین و جنسینگ را بر عملکرد فیزیولوژی و روانی سربازان ارتش استرالیا مورد مطالعه قرار گرفت، اثر مطلوب امگا ۳ در سربازان گزارش شد (۱۵). این محققان مصرف روزانه ۶۱۰ میلی‌گرم امگا ۳ را برای مردان و ۴۳۰ میلی‌گرم برای زنان توصیه نمودند.

## نتیجه‌گیری

اسیدهای چرب امگا ۳ از اسیدهای چرب ضروری برای بدن انسان هستند که به‌واسطه عدم سنتز در بدن، باید از طریق مواد خوراکی تأمین شوند. مهم‌ترین اسیدهای چرب امگا ۳ EPA و DHA هستند که در محصولات دریایی و مقدار بسیار کم در برخی میکروارگانیسم‌ها وجود دارند. امگا ۳ به‌عنوان عامل پیشگیری و درمان سودمند و مثبت شناخته می‌شود که اثر آن بر ابعاد مختلف سلامت مورد مطالعه قرار گرفته است. اثر ضدالتهابی اسیدهای چرب امگا ۳ ثابت گردیده و نشان داده شده است که مصرف آن در

## منابع

1. Siscovick D, Barringer TA, Fretts A, Wu J, Lichtenstein AH, Costello R, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136(2):48-57. doi:10.1161/CIR.0000000000000482
2. Haq M, Park SK, Kim MJ, Cho YJ, Chun BS. Modifications of Atlantic salmon by-product oil for obtaining different  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids concentrates: An approach to comparative analysis. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018;26(2):545-556. doi:10.1016/j.jfda.2017.05.006
3. Gerling CJ, Mukai K, Chabowski A, Heigenhauser GJF, Holloway GP, Spriet L, et al. Incorporation of Omega-3 Fatty Acids into Human Skeletal Muscle Sarcolemma and Mitochondrial Membranes Following 12 Weeks of Fish Oil Supplementation. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:348. doi:10.3389/fphys.2019.00348
4. Margotta M, Guida G. Supercritical Fluid Extraction of Lycopene and Omega-3. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*. 2020; 17:1-8. doi:10.37394/23208.2020.17.1
5. Taati M, Shabanpour B, Ojagh SM. Assessment the potential of supercritical carbon dioxide on extraction of oil from tuna by-products and comparison with wet pressing method. *Journal of Fisheries Science*. 2017;70(1):70-84.
6. Rubio-Rodriguez N, Diego S, Beltran S, Jaime I, Teresa Sanz M, Rovira J. Supercritical fluid extraction of fish oil from fish by-products: A comparison with other extraction methods. *Journal of Food Engineering*. 2012;109:238-248. doi:10.1016/j.jfoodeng.2011.10.011
7. Handelsman Y, Shapiro MD. Triglycerides, Atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: Focus on omega-3 fatty acids. *Endocrine Practice*. 2017;3(1):100-112. doi:10.4158/EP161445.RA
8. Maki KC, Dicklin MR. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut?, *Nutrients*. 2018;10(7): 864. doi:10.3390/nu10070864
9. Hu Y, Hu B, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 477 Participants. *Journal of American Heart Association*. 2019; 8 (19):1-33. doi:10.1161/JAHA.119.013543
10. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, Geneva, Switzerland) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January -1 February 2014. WHO technical report series 916.
11. Simopolous AP. Summary of the NATO Advanced Research Workshop on Dietary  $\omega$ 3 and  $\omega$ 6 Fatty Acids: Biological Effects and Nutritional Essentiality. *Journal of Nutrition*. 2013;119:521-528. doi:10.1093/jn/119.4.521
12. http://www.vazifeh.police.ir/
13. http://www.isaar.ir/
14. https://www.military.com/defensetech/2008/09/23/iranian-cyber-warfare-threat-assessment
15. Baker B, Forbes-Ewan C. Military Effectiveness of Five Dietary Supplements Purported to Aid Cognitive and Physical Performance. *J Mil and Vet Health*. 2017;25(2):35-47.
16. Nicholas DB, Kotwal RS, Lewis MD, Funderburk LK, Elliott TR, Crouse SF, et al. Fatty Acid Blood Levels, Vitamin D Status, Physical Performance, Activity, and Resiliency: A Novel Potential Screening Tool for Depressed Mood in Active Duty Soldiers. *Mili Med*. 2016;181(9):1114-1120. doi:10.7205/MILMED-D-15-00456
17. Dretsch MN, Johnston D, Bradley RS, MacRae H, Deuster PA, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on neurocognitive functioning and mood in deployed U.S. soldiers: a pilot study. *Mil Med*. 2014;179(4):396-403. doi:10.7205/MILMED-D-13-00395
18. Hibbeln CJR, Gow RV. The Potential for Military Diets to Reduce Depression, Suicide, and Impulsive Aggression: A Review of Current Evidence for Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids. *Mili Med*. 2014; 179(11):117. doi:10.7205/MILMED-D-14-00153
19. Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun D, Loewke JD. Suicide Deaths of Active-Duty US Military and Omega-3 Fatty-Acid Status: A Case-Control Comparison. *J Clin Psy*. 2011;72(12):1585-1590. doi:10.4088/JCP.11m06879
20. Šimat V, Vlahović J, Soldo B, Skroza D, Ljubenkov I, Generalić Mekinić I. Production and Refinement of Omega-3 Rich Oils from Processing By-Products of Farmed Fish Species. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2019;8(4):125. doi:10.3390/foods8040125
21. Sahena F, Zaidul ISM, Jinap S, Saari N, Jahurul HA, Abbas KA. PUFAs in Fish: Extraction, Fractionation, Importance in Health. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2009;8(2): 59-74. doi:10.1111/j.1541-4337.2009.00069.x
22. Taati M, Shabanpour B, Ojagh SM. Influence of Different Extraction Methods on Chemical Components of Oil Obtained from By-products of Tuna Canning Factories. *Journal of Fisheries Science and Technology*. 2018;7(1):157-165.
23. Gutierrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(20): 5028. doi:10.3390/ijms20205028
24. Jump DB, Lytle K, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Treatment Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacol Ther*. 2019;181:108-125. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.07.007
25. Ruxton CHS, Calder PC, Reed PC, Simpson MJA. The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutrition Research*. 2005; 18:113-129. doi:10.1079/NRR200497

26. Stancik R, Rovenský J, Stančíková M. Diet in the rheumatoid arthritis and the omega-3 fatty acids. *Rheumatologia*. 2006;20:159–166.
27. Reisman J, Schachter HM, Dales RE, Tran K, Kourad K, Barnes D. Treating asthma with omega-3 fatty acids: Where is the evidence? A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;6:26–34. doi:10.1186/1472-6882-6-26
28. Stoodley I, Grag M, Scott H, Macdonald-Wicks Berthon B, Wood L. Higher Omega-3 Index Is Associated with Better Asthma Control and Lower Medication Dose: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020;12(74):1-14. doi:10.3390/nu12010074
29. Zulfakar MH, Edwards M, Heard CM. Is there a role for topically delivered Eicosapentaenoic acid in the treatment of psoriasis? *European Journal of Dermatology*. 2007;17:284–291.
30. Junior JF, Silva JA. The influence of nutritional status and food consumption in psoriasis. *International Journal of Family & Community Medicine*. 2018; 2(4):238-243. doi:10.15406/ijfcm.2018.02.00086
31. Balic A, Vlastic D, Zuzul K, Marinovic B, Mokos ZB. Omega-3 versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2020;21(3):741-766. doi:10.3390/ijms21030741
32. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: Which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease*. 2007;6:1–2. doi:10.1186/1476-511X-6-21
33. Taati MM. Comparison of the effect of different methods of production on efficiency and quality of the fish oil and EPA, DHA from by-products of tuna canning factories. Ph.D thesis, Department of sea food science and technology, Gorgan University of agricultural sciences and natural resources. 2018.
34. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integrative Medicine Research*. 2015;4:132-141. doi:10.1016/j.imr.2015.07.003
35. Natacci L, Marchioni DM, Goulart AC, Nunes M, Moreno A, Cardoso L, et al. Omega 3 Consumption and Anxiety Disorders: A Cross-Sectional Analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 2018;10(663):1-12. doi:10.3390/nu10060663
36. Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research*. 2015;17:62-77. doi:10.1186/s13058-015-0571-6
37. Black H. Omega-3 Fatty Acids and Cancer Prevention. *Journal of Integrative oncology*. 2017;6:e112. doi:10.4172/2475-3203.1000e112
38. Freitas RDD, Campos M. Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids in Cancer-Related Complications. *Nutrients*. 2019;11(945):1-23. doi:10.3390/nu11050945
39. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008; (3)pp:443. doi:10.1002/14651858.CD006320.pub2
40. Song M, Ou FS, Zemla TJ, Hull MA, Shi Q, Limburg PJ, et al. Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance). *International Journal of Cancer*. 2019; 145:380-389. doi:10.1002/ijc.32113
41. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine*. 2018;97 (37):1-10. doi:10.1097/MD.00000000000012271
42. Belkouch M, Hachem M, Elgot A, Van AL, Picq M, Guichardant M, et al. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;38:1-11. doi:10.1016/j.jnutbio.2016.03.002
43. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n\_3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2018;380:23-32. doi:10.1056/NEJMoa1811403
44. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-234. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
45. Mach F, Baigent C, Carapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
46. Dinicolantonio JJ, McCarty MF, Chatterjee S, Lavie CJ, O'Keefe JH. A higher dietary ratio of long-chain Omega-3 to Total Omega-6 fatty acids for prevention of COX-2-dependent adenocarcinomas. *Nutr Cancer*. 2014;66(8):1279-1284. doi:10.1080/01635581.2014.956262
47. Innes J, Calder P. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1362. doi:10.3390/ijms21041362
48. Liang P, Henning SM, Guan J, Grogan T, Elashoff D, Cohen P, et al. Effect of dietary omega-3 fatty acids on castrate-resistant prostate cancer and tumor-associated macrophages. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2019;23:127-135. doi:10.1038/s41391-019-0168-8
49. Liotti A, Cosimato V, Mirra P, Cali G, Conza D, Secondo A, et al. Oleic acid promotes prostate cancer malignant phenotype via the G protein-coupled receptor FFA1/GPR40. *Journal of Cell. Physiology*. 2018;233:7367-7378. doi:10.1002/jcp.26572
50. Schmidt N, Moller G, Bæksgaard L, Østerlind K, Stark K, Lauritzen L, et al. Fish oil supplementation in cancer patients. Capsules or nutritional drink supplements? A controlled study of compliance. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;35:63-68. doi:10.1016/j.clnesp.2019.12.004

51. Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Prospective study of intake of fish fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12:64-67.
52. Volpato M, Hull. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2018;37. doi:10.1007/s10555-018-9744-y
53. White MN, Shrubsole MJ, Cai Q, Su T, Hardee J, Coppola J, et al. Effects of fish oil supplementation on eicosanoid production in patients at higher risk for colorectal cancer. *Euro Journal of Cancer Prevention.* 2019;28(3): 188-195. doi:10.1097/CEJ.0000000000000455
54. Narayanan BA, Narayanan NK, Reddy BS. Docosahexaenoic acid regulated genes and transcription factors inducing apoptosis in human colon cancer cells. *Int J Oncol.* 2001;19:1255-1262. doi:10.3892/ijo.19.6.1255
55. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdain JL, Pinault M, Lavillonniere F, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case control study in Tours, France. *Intational Journal of Cancer Research.* 2002;98:78-83. doi:10.1002/ijc.10130
56. Kalu C, Woelke S, Zhang J, Belury M, Shen R, Clinton SK, et al. Omega-3 fatty acids and ERPR(-) and HER2/neu(+/-) breast cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37 (15). doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS1589
57. Barbalho S, Goulart R, Quesada K, Bechara M, Carvalho A. Inflammatory bowel disease: Can omega-3 fatty acids really help?. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2016;29:37-43.
58. Nieto N, Torres MI, Rios A, Gil A. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *Journal of Nutrition.* 2002;132:11-19. doi:10.1093/jn/132.1.11
59. Marton LT, Goulart RA, Carvalho A, Barbalho S. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. *International Journal of Molecular Science.* 2019;20:4851. doi:10.3390/ijms20194851
60. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1980;33: 2657-2661. doi:10.1093/ajcn/33.12.2657
61. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, Schultz B, Purrmann J, Fleig WE, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for the maintainance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial (German Crohn's disease study group). *Scand. J. Gastroenterol.* 1996;31:778-785. doi:10.3109/00365529609010352
62. Li X, Bi X, Wang S, Zhang Z, Li F, Zhao AZ. Therapeutic Potential of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Human Autoimmune Diseases. *Frontiers Immunology.* 2019;10:1-14. doi:10.3389/fimmu.2019.02241
63. Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 Fatty Acids in Rheumatic Diseases, A Critical Review. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2017; 23(6):330-339. doi:10.1097/RHU.0000000000000563
64. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A. Clinical benefits of n-3 PUFA and (sic)-linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2017;9:E325. doi:10.3390/nu9040325
65. Beyer K, Lie SA, Kjellevoid M, Dahl L, Brun JG, Bolstad AI. Marine omega-3, vitamin D levels, disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients. *Nutrition.* 2018;55-56:116-24. doi:10.1016/j.nut.2018.03.054
66. Akihisa T, Tokuda H, Ogata M, Ukiya M, Iizuka M, Suzuki T, et al. Cancer chemopreventive effects of polyunsaturated fatty acids. *Cancer Lett.* 2004;2(5):9-13. doi:10.1016/S0304-3835(03)00284-2
67. Deutch B, Bonefeld Jorgensen EC, Hansen J.C. N-3 PUFA from fish or seal oil reduce atherogenic risk indicators in Danish women. *Nutrition Research.* 2000;20:1065-1077. doi:10.1016/S0271-5317(00)00205-0
68. Mali A, Bhise S, Katyare S. Omega-3 Fatty Acids and Diabetic Complications. 2016;10. doi:10.1007/978-3-319-40458-5\_16
69. Cadario F, Savastio S, Ricotti R, Rizzo AM, Carrera D, Maiuri L, et al. Administration of vitamin D and high dose of omega 3 to sustain remission of type 1 diabetes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2018;22:512-515.
70. Grahl-Nielsen O, Mjaavatten O. Dietary influence on fatty acid composition of blubber fat of seals as determined by biopsy: a multivariate approach. *Marine Biology.* 1991;110:59-64. doi:10.1007/BF01313092
71. Chewcharat A, Chewcharat P, Rutirapong A, Papatheodorou S. The effects of omega-3 fatty acids on diabetic nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE.* 2020; 15(2): e0228315. doi:10.1371/journal.pone.0228315
72. Bi X, Li F, Liu S, Jin Y, Zhang X, Yang T. omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate type 1 diabetes and autoimmunity. *Journal of Clinical Invest.* 2017;127:1757-71. doi:10.1172/JCI87388
73. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross R, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutrition Metabolism.* 2012;539426. doi:10.1155/2012/539426
74. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Progress Lipid Research.* 2008; 47:147-55. doi:10.1016/j.plipres.2007.12.004
75. Neto A, Sotomayor C, Pranger I, Berg E, Gans R, Soedamah-Muthu S, et al. Intake of Marine-Derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mortality in Renal Transplant Recipients. *Nutrients.* 2017;9:363 doi:10.3390/nu9040363
76. Lemoine S, Brigham E, Woo H, Hanson C, McCormack MC, Koch A, et al. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among

- U.S. adults with COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(97):1-9. doi:10.1186/s12890-019-0852-4
77. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011;254:72-85. doi:10.1016/j.taap.2009.10.022
78. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Tolardo DM. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019;11(357):1-32. doi:10.3390/nu11061357
79. Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *International journal of Molecular Science*. 2019;20(4256):1-22. doi:10.3390/ijms20174256
80. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai F, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: Ameta-analysis. *Translational Psychiatry*. 2019;9(190):1-9. doi:10.1038/s41398-019-0515-5
81. Tanskanen A, Hibbelin 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;52:529-531. doi:10.1176/appi.ps.52.4.529
82. Reimers A, Ljung H. The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019;9:1-18. doi:10.1177/2045125319858901
83. Hanson A. Omega-3 fatty acids and cognitive outcomes in soldiers deployed to combat areas. Report of Kansas State University. 2011: 1-134.