

## به نام خدا

پیشگیری اولیه و ثانویه آترواسکلروز در ارتباط با مصرف امگا ۳ و ۶  
تهیه کننده: دکتر مهرداد رضا برزیگر - دکتر بهاره برزیگر - دکتر محمود رضا برزیگر  
مقدمه:

آترواسکلروز سردسته علل مرگ و ناتوانی در کشورهای پیشرفته محسوب می شود . تخمین زده شده است که اگر روند پیشرفت آترواسکلروز به همین شکل ادامه یابد تا سال ۲۰۲۰ آترواسکلروز در سراسر جهان سردسته ی بیماری ها خواهد بود . که کارایی مفید افراد را به دلیل از کار افتادگی و مرگ زود رس کاهش می دهد

### روغن ماهی

روغن ماهی روغنی است که از بافت های ماهی های روغنی گرفته می شود . این روغن به طور طبیعی دارای اسیدهای چرب امگا-۳ با نام های eicosapentaenoic(EPA) و Docosahexaenoic(DHA) است و امروزه خوردن آن برای داشتن یک رژیم غذایی سالم توصیه می شود . این اثر به دلیل وجود مقدار زیاد امگا-۳ به ویژه تأثیر EPA و DHA بر Peroxisome proliferator- activated receptor alpha(PPAR alpha) است. به هر حال باید توجه داشت که امگا-۳ مصرفی ترجیحاً از بدن ماهی گرفته شده باشد نه از جگر آن . جگر ماهی و بسیاری از حیوانات دیگر مانند خوک های آبی و وال ها علاوه بر امگا -۳ حاوی یک نوع فعال از ویتامین A است که مقادیر زیاد می تواند خطرناک باشد . کشنده بودن این ماده ابتدا در نخستین کاشفان سرزمین قطبی به اثبات رسید. این کاشفان جگر خامی از بومیان گرفتند که ویتامین A موجود در آن برای سفیدپوستان بیش از حد (overdose) و سمی بود . البته این مقدار از ویتامین برای خود ایسکموها که منبع دیگری برای به دست آوردن ویتامین A نداشتند ، بی خطر بود .

انجمن قلب آمریکا The American Heart Association مصرف روزانه ۱ گرم روغن ماهی ترجیحاً از راه خورد ماهی - را برای بیماران مبتلا به انسداد عروق قلب توصیه می کند. مؤسسه ی ملی سلامت آمریکا (the US National institute of Health) مصرف روغن ماهی و دیگر منابع امگا-۳ مورد قویاً توصیه می کند :

۱- بالا بودن تری گلیسترین خون

۲- پیشگیری ثانویه از بیماری های قلبی - عروقی

۳- فشار خون بالا

مصرف مقادیر زیاد روغن ماهی و امگا-۳ (به همان اندازه که ایسکموها می خورند ) سبب افزایش خطر سکته ی مغزی خونریزی دهنده (هموراژیک) می شود.

۲- کشف ارتباط بین کلسترول و آترواسکلروزیس در دهه ی ۴۰ میلادی توسط Muller,Thanhause و همچنین نتایج تحقیقات علمی در دهه های ۴۰ و ۵۰ میلادی مبنی بر این که اسید های چرب موجود در رژیم غذایی نقش عمده ای در تعیین و کنترل کلسترول خون ایفا می کنند، منجر به ظهور گفتمانی شد که بر پایه ی آن خوردن هر نوع اسید چرب منجر به آترواسکلروزیس می شد و به عبارت دیگر اسیدهای چرب منفور شناخته شدند. اما کشف اسید های چرب ضروری در سال ۱۹۲۹ میلادی توسط دو آمریکایی به نام Burr,Evans به طور بالقوه تهدیدی برای این طرزتفکر حاکم بود.

۳- او در سال ۱۹۴۴ میلادی در اولین بررسی خود در ایسکموها - به عنوان افرادی که در رژیم غذایی خود اسیدهای چرب زیادی مصرف می کند - به نتایجی رسید که با تفکر حاکم در مورد عدم مصرف هرگونه چربی در تضاد بود.

۴- او در بررسی خود در این افراد هیچ اثری از قوس قرنیه ای (Arcos Senilis) در آن ها نیافت ولی خونریزی از بینی در آن ها شایع بود. در این بررسی وجود قوس قرینه ای حاکی از متابولیسم غیر طبیعی چربی تلقی شد و خونریزی از بینی به عنوان معیار هموستاز در نظر گرفته شد. فرضیه ی سینکدر در یک نامه ی طویل به مجله ی هفتگی لانست در سال ۱۹۵۶ میلادی با عنوان Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera نوشته شد.

۵- تأکید او به کلمه ی Etcetera (و غیره) در عنوان نامه اش حاکی از احتمال تأثیر اسیدهای چربی ضروری بر روی تعداد دیگر از بیماری ها بود. طبق پیش بینی او، تا کنون نقش اسیدهای چرب اشباع نشده ی امگا-۳ (Omega-3-PUFA) در تعدیل و جلوگیری از بیماریهایی غیر از بیماریهای قلبی- عروقی مانند سکتته ی مغزی، آرتریت روماتوئید و لوپوس ارتروماتوز، نفروپاتی، بیماری کرون، آسم، پسوزیازیس و سایر بیماریهای پوستی و نقش آن در جلوگیری از زایمان زودرس و کمک به تکامل سیستم عصبی و بینایی نوزادان شناخت شده و مطالعاتی در رابطه با نقش آن در سرطان های کولون، پستان و پروستات و سرانجام اخیراً بیماری های روانپزشکی و اختلالات نورولوژیک مانند الزایمر در حال انجام است.

۶- از نکات قابل تقدیر در مورد سینکدر این که او در سال ۱۹۷۶ میلادی، خود را به عنوان موضوع مطالعه اش قرار داد و با خوردن گوشت سگ دریایی و ماهی به مدت ۱۰۰ روز تأثیر آن ها بر روی زمان سیلان بررسی کرد. به دنبال آن، محققان دانمارکی به نام های Bang,Dyerberg در سال ۱۹۷۱ میلادی با بررسی وقوع پایین بیماری ایسکمیک قلبی در یسکمو های گرین لند، آن را به رژیم غذایی دریایی آن ها نسبت دادند.

۷- همچنین Jorgensen, Dyerbeg دریافتند میزان مصرف اسید های چرب امگا-۳ در این اسکیموها 7g/day در مقابل 0.6g/day در رژیم غربی است .

۸- در بررسی لیپید و لیپوپروتئین های پلاسمای جمعیت ۲۴۰۰ نفری اسکیموها ، به ویژه در گروه سنی ۵۰-۴۱ سال نسبت به جمعیت هم سن و سال دانمارکی ، نتایج زیر دیده شد : میزان کلسترول ، تری گلیسرید ، LDL, VLDL در این افراد به ترتیب ۲۱٪، ۶۳٪، ۷۶٪، و ۱۲٪ پائین تر و میزان HDL به میزان ۵۰٪ بالاتر بود. (تأثیر اسید های چرب امگا-۳ به میزان فوق بر روی غلظت لیپوپروتئین های پلاسما به غیر از مقادیر بالای HDL به اثبات رسیده است.)

۹- آن ها این الگوی ویژه ی مقادیر لیپوپروتئین های پلاسما را، که می تواند همچنین به علت تفاوت های ژنتیکی و محیطی بسیاری بین دو جمعیت نامبرده باشد . به مکانیسم تأثیر رژیم غذایی دریایی بر وقوع پایین بیماری CHD ربط دادند که بعد ها معلوم شد اسید های چرب امگا-۳ همچنین از طریق تغییر در متابولیسم Eicosanoid (رقابت با اسید آراشیدونیک ) یا مکانیسم های ناشناخته ی دیگر باعث این اثر می شوند.

۱۰- این پژوهشگران همچنین برای اثبات فرضیه ی خود از یک سند تاریخی مبنی بر این که متعاقب حمله ی ارتش نازیست آلمان به کشور نروژ ، تغییر رژیم غذایی آن ها از مصرف گوشت قرمز به ماهی منجر به کاهش سریع میزان بیماری های ایسکمیک قلبی و مرگ و میر ناشی از آن در آن ها شده بود .

### امگا-۳ و امگا-۶

۱۱- اسید های چرب غیر اشباع با توجه به نوع شان اثرات متفاوتی روی سلامتی دارند . صرف نظر از تعداد کربن و تعداد پیوند دوگانه ، چنان چه محل اولین پیوند دوگانه ی آن ها بر روی کربن شماره ی ۳ از طرف CH<sub>3</sub> باشد به آن ها اسید های چرب امگا-۳ می گویند و چنانچه بر روی کربن شماره ۶ از طرف CH<sub>3</sub> باشد اسید چرب امگا-۶ گفته می شود .

۱۲- هم اسید های امگا-۳ و هم امگا-۶ پیش ساز گروهی از ترکیبات به نام ایکوزانوئیدها و پروستاگلاندیندین ها و لوکوترین ها هستند .

اسید های چرب امگا-۳ و امگا-۶ لیپوترین های را که چربی های پلاسما را حمل می کنند کاهش می دهند و در نهایت به پیشگیری از آتروسکلروز و بیماری های قلبی کمک می کنند . این اسیدها با هم در رقابت هستند ، بنابراین نسبت امگا-۶ به امگا-۳ بسیار مهم است و کاهش آن باعث افزایش میزان پروستاگلین و کاهش میزان ترومبوکسان می شود . پروستاگلین و کاهش میزان ترومبوکسان می شود. پروستاگلین فعالیت پلاکت ها را کاهش می دهد و با پیش گیری از گرفتگی های سرخرگی ، از حملات قلبی

جلوگیری می کند . در صورتی که ترومبوکسان سبب فعالیت پلاکت ها و گرفتگی سرخرگ ها می شود و در واقع تأثیر خلاف پروستاگلندین دارد.

#### مهم ترین امگاها

۱۳- مهمترین اسید های چرب امگا-۳ عبارتند از :

- اسید آلفالینولینک (ALA) جزو اسید های چرب ضروری است و در بزرگ (کتان) کانولا، روغن ماهی روغن سویا و روغن جوانه گندم و گردو یافت می شود .

- اسید ایکوزاپنتانوئیک (EPA) : در روغن ماهی می شود.

- اسید دکوزاپنتانوئیک (DPA) : در روغن ماهی یافت می شود .

- اسید دکوزاهگزانوئیک (DHA) : در روغن ماهی یافت می شود .

- مهم ترین اسید های چرب امگا-۶ عبارتند از :

- اسید لینولئیک (LA) : در اکثر روغن های گیاهی ، به ویژه آفتاب گردان ، ذرت، سویا، دانه ی کتان یافت می شود.

ماهی دارای مقدار زیادی اسید چرب امگا-۳ است. به ویژه ماهی آزاد ، ماهی قزآلا، شاه ماهی ، ماهی خال مخالی و تن .

#### ۱۴- امگا-۳ در بازار دارویی

امروزه در بازار دارویی مکمل های غذایی امگا-۳ (عصاره ی روغن ماهی) به اشکال دارویی شربت ، کپسول و ژل نرم (Soft Gel) موجود است که برخی از آن ها همواره ویتامین ها هستند .

#### ۱۵- عوارض جانبی

عارضه ی جانبی شایع آن شامل عوارض عوارض دستگاه گوارش مانند تهوع ، ناراحتی شکمی ، اسهال، سرگیجه و یبوست است .

برخی از فرآورده های امگا-۳ حاوی ویتامین D,A هستند که مصرف طولانی مدت آن ها می تواند سبب ایجاد عوارض مسمومیت با این ویتامین ها شود.

از نظر تئوری مصرف طولانی مدت امگا-۳ سبب کاهش ویتامین E می شود ، اگرچه در محصولات امگا-۳ ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان افزوده می شود .

توجه: در مصرف امگا-۳ در بیمارانی که داروهای ضدانعقادی دریافت می کنند یا بیمارانی که خونریزی دارند باید احتیاط کرد.

FDA توصیه می کند حداکثر ۳گرم در روز از DHA,EPA همراه با ۲گرم مکمل های غذایی استفاده شود .

۱۶- مطالعات اخیر نشان می دهد که خوردن ۱-۰/۵ گرم روغن ماهی در روز خطر ناشی از حملات قلبی را در آمریکایی های میان سال (۴۵-۶۰ سال) تا ۴۰٪ کاهش می دهد . بهترین راه برای بهره بردن از این نوع اسید چرب مهم ، مصرف هفته ای ۲ وعده ماهی سرشار از اسیدهای چرب امگا-۳ بدون اضافه کردن هیچ گونه روغن است.

امگا-۳ با سرافرازی مراحل تحقیقات پایه ، اپیدمیولوژیک ، کار آزمایشی بالینی تصادفی و مرحله ای آماری تحلیل و ترکیبی (Meta analysis) را در این زمینه طی کرده ، بنابر این تأثیرات استفاده از آن تا حدود زیادی در پیشگیری اولیه از بیماری های قلبی و عروغی به اثبات رسیده است .

۱۷- یکی از مکانیسم های اصلی کاهش خطر بیماری های قلبی به وسیله اسید های چرب امگا-۳ رقابت ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) با اسید آراشیدونیک است . این دو ماده در سنتز اکسی لیپیدهایی نظیر پروستاگلاندین هاو لکوترین ها به عنوان سوبسترا برای آنزیم های سیکلوآکسیژناز و لیپوآکسیژناز رقابت می کنند .

مکانیسم فوق به طور مستقیم تا حدود زیادی اساس بیوشیمیایی اثرات ضدانعقادی ، ضدالتهابی و ممانعت از آترواسکلروزیس را تشکیل می دهد .

۱۸- از اثرات مهم اثرات مهم اسید های چرب امگا -۳ بر روی قلب ، کاهش آریتمی و کاهش مرگ ناگهانی است . این اسید ها همچنین به طور غیر مستقیم با کاهش خطر ناشی از لیپید ها ، از طریق تغییر و اصلاح غلظت لیپوپروتئین ها و لیپیدهای پلاسما، باعث پیشگیری از بیماری عروق کرونری ی شوند .امگا-۳ اگرچه اثرات اندکی بر روی غلظت LDL,HDL پلاسما دارد ، اما بطور ثابت و قابل ملاحظه ای باعث کاهش تری گلیسرید پلاسما می شود .

۱۹- افزایش غیر طبیعی تری گلیسرید پس از غذا یک وضعیت آتروژنیک و ترمبوژنیک است که همراه با پی آمدهای متابولیکی نامطلوب زیر است:

۱- افزایش لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید

۲- کاهش غلظت HDL و اختلال در کارکرد کیفی آن

۳- افزایش ذرات LDL کوچک و متراکم

۴- افزایش بیش از حد فعالیت فاکتور VII پس از غذا

۵- استفاده بیش از حد از کلسترول موجود در رژیم غذایی

۶- افزایش مقاومت به انسولین و سایر آثار متابولیک .

۱-افزایش بیش از فعالیت فاکتور VII پس از غذا

۲۰- تری گلیسرید ناشتا و فاکتور های ناشی شیوه ی زندگی مانند سن و چربی موجود در چربی موجود در رژیم غذایی و ... عوامل مؤثر در فعالیت فاکتور VII پس از غذا هستند .

افزایش غیر طبیعی تری گلیسرید پلاسما همچنین همراه با افزایش فاکتور Plasminogen activator inhibitor است .

## ۲- استفاده ی بیش از حد از کلسترول موجود در رژیم غذایی

۲۱- در حضور تری گلیسرید بالا جذب کلسترول موجود در وعده ی غذایی افزایش بیش از حد می یابد . در افراد باتری گلیسرید بالا نسبت به افراد با لیپید نرمال و افراد با LDL بالا ، غلظت کلسترول و تری گلیسرید در لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید افزایش می یابد .

## ۳- افزایش مقاومت به انسولین و سایر آثار متابولیک.

۲۲- تری گلیسرید بالا باعث افزایش مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی می شود . میزان تری گلیسرید همچنین نسبت مستقیم با مقدار CRP بالا را دارد و در نهایت تری گلیسرید بالا می تواند نشانگر سندرم متابولیک باشد .

## اثر اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین ها.

۲۳- اثرات ضدلیپیدی از نظر تاریخی اولین یافته از فواید محافظت کنندگی اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی قلب و عروق است.

امگا-۳ به طور کلی با تغییر و اصلاح گروه لیپیدها و لیپوپروتئین های پلاسما ، از جمله کاهش لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید ، کاهش لیپیدی پس از مصرف غذا ، کاهش بقایای متابولیسم VLDL و شیلومیکرون ، افزایش HDL2 ، واز سویی دیگر با افزایش غلظت LDL و افزایش خاصیت اکسید شونده ی آن در شرایط In vitro با مصرف ویتامین های E,C قابل جبران است ، روی هم رفته اثرات ضد آتروژنی قابل ملاحظه ای دارد.

## تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر LDL

۲۴- امگا-۳ موجود در روغن ماهی بر روی غلظت ، اندازه و قابلیت اکسید شونده ی LDL - که هر کدام از این خصوصیات در فرآیند آترواسکلروزیس مؤثر است - تغییر ایجاد می کند . نتایج حاصله از تحقیقات مختلف در مورد افزایش غلظت LDL متفاوت و تا حدودی متناقض است، که عوامل متعددی سبب این نتایج متضاد می شود . وجود یا عدم وجود اختلال لیپوپروتئین و نوع آن ، دوز استفاده شده ی اسید های چرب امگا-۳ ، فرم دارویی آن (روغن ماهی یا مکمل دارویی) مقدار اسید های چرب اشباع شده در

رژیم زمینه ای و نسبت های مختلف EPA,DHA در فرم های دارویی از جمله عوامل فوق هستند.

مصرف امگا-۳ در افراد دارای لیپید نرمال و Type IIa هیچ گونه تأثیری در غلظت LDL به وجود نمی آورد ، ولی در Type V ,Type IV, Type IIb سبب افزایش LDL به میزان 7% ، 20% و 30% می شود . مصرف امگا-۳ در افراد Type IV,Type II باید تحت نظر پزشک باشک.

25- ماکروفاژغنی از اسید های چرب امگا-۳ توانایی بیشتری برای اکسیداسیون LDL دارد و همچنین پس از مصرف روغن ماهی LPL به مقدار بیشتری توسط ماکروفاژ اکسیده می شود. مصرف همزمان ویتامین E با اسید چرب امگا-۳ با اثر فوق مقابله می کند.

### تأثیر اسید های چرب امگا-۳ بر انسولین و گلوکز پلاسما

26- از سال 1980 میلادی کاربرد روغن ماهی برای درمان دیس لیپیدمی موجود در افراد دیابتی آغاز شد. کاربرد اسید های چرب امگا-۳ در بیماران دیابت نوع دوم باعث کاهش تری گلیسرید به میزان 30% می شود ، بدون آن تأثیر بر روی HbA1c بگذارد. ولی باعث وخامت وضعیت قند خون به شکل نا پایدار می شود که با ورزش ملایم قابل جبران است. امگا-۳ با مکانیسم های زیر باعث تغییر زیان آور در کنترل گلیسیمیک می شود :

1- افزایش تولید گلوکز در کبد از طریق دستیابی به مواد اولیه گلولوکونئوژنیک

2- افزایش غلظت گلوکاگن پلاسما

3- تغییر در حساسیت به انسولین یا گلوکاگن در کبد

4- کاهش سرعت ترشح انسولین .

27- در بعضی از مطالعات افزایش دوز روغن ماهی و کنار گذاشتن درمان هیپوگلیسمیک توسط بیمار ، منجر به افزایش تولید گلوکز توسط کبد می شود . وقتی دوز مصرف دارو از 3 g/day بالاتر رود امکان اثر مخرب آن بر روی قند خون و HbA1c وجود دارد. در مورد استفاده از مکمل های روغن ماهی ، EPA و DHA باعث افزایش انسولین ناشتا می شوند و تنها EPA باعث افزایش گلوکز ناشتا می شود . دوز پایین EPA یعنی 09-1.8g/day هیچ گونه تغییری بر روی گلوکز ناشتا و HbA1c ندارد .

28- اگرچه به طور گسترده ای اعتقاد بر این است که روغن ماهی بر روی کنترل قند خون در افراد دیابتی نوع دوم اثر زیان بار دارد . ولی فواید مصرف آن بر اثرات زیان آور سنگینی می کند.

## عوارض جانبی

۲۹- یکی از عوارض جانبی مصرف بیش از ۳ g/day اسید های چرب امگا -۳ افزایش زمان سیلان است که البته مشکل حادی در بررسی های کار آزمایشی بالینی ایجاد نکرده است. از عوارض جانبی دیگر افزایش غلظت LDL (فقط در بیمارانی که دارای غلظت تری گلیسرید بالا هستند)، آشفته‌گی در کنترل قند خون (فقط در افرادی که مبتلا به عدم تحمل به گلوکز و دیابت نوع II هستند) بی‌نظمی گوارشی، تهوع و بوی بد ماهی (شاید شایعترین عارضه) است.

## عوارض گوارشی

۳۰- مصرف دوز بالای امگا -۳ سبب ناراحتی گوارشی، اسهال و تهوع می‌شود.

## کنتراندیکاسیون

۳۱- در موارد خونریزی فعال (اولسر خونریزی معده، خونریزی مغزی) نباید استفاده شود. در مواردی که سابقه ی خونریزی یا سابقه ی بیماری انعقادی وجود دارد یا همراه با دارو های ضد انعقاد (وارفارین، آسپرین، NSAID) و داروهای ضد پلاکت (Ticlopidin) باید با احتیاط به کار گرفته شود. توصیه می‌شود حداقل ۱۴ روز قبل از عمل های جراحی مصرف دارو قطع شود.

آخرین توسعه درمانی در ارتباط با امگا ۳ در که در نوامبر ۲۰۰۶ داده شده بقرار زیر می باشد.

- ۱- قویاً می‌توان در بیماری زیر
  - در فشار خون بالای ملایم تا متوسط
  - بالا بودن تری گلیسرید
  - پیشگیری ثانویه در بیماریهای قلب و عروق
- ۲- شواهدی از اثر خوب روی بیماری های زیر دارد
  - پیشگیری اولیه بیماری های قلب و عروق و
  - جلوگیری از مسمومیت سیکلوسپرین در پیوند قلب به کلیه ها
- ۲- شواهدی از اثرات درمانی بینا بینی در بیماری های زیر
  - آنژین صدری
  - آترو اسکروز
  - بعد از پیوند عروق کرونر
  - بعد از آنژیوپلاستی
  - آریتمی قلبی



- آسم
- پیشگیری از سکته مغزی
- اثرات مفید روی دیابت

خلاصه و پیشنهادشرایت مصرف اثر امگا ۳ و امگا ۶ به شرح زیر می باشد:

۱- جمعیتی که بیماری عروق کرونل ندارند توسعه شده که از گوشت ماهی یا روغن ماهی دو بار در هفته مصرف کنند یا دو بار در هفته از روغن کانولا ، سویا و مغز گردو استفاده کنند . و مقدار دوز ۰/۷۵ میلی گرم تا ۱/۶ دهم میلی گرم در روز در آمریکا به مردم توصیه شده است .

۲- جمعیتی که مبتلا به بیماری کلونلی قلب هستند از اکوزاپنتانوئیک اسید و دکوزاهگزانوئیک اسید مقدار یک گرم در روز ترجیهاً از گوشت ماهی استفاده کنند .

۳- جمعیتی که نیاز است تریگلیسرید خونی که بالا است پایین آورده شود اکوزاپنتانوئیک به مقدار ۲ تا ۴ گرم در روز زیر نظر پزشک استفاده شود.

۴- اگر کلسترول و تریگلیسرید با هم افزایش یافته باشد از اکوزاپنتانوئیک و دکوزا پنتانیک اسید به مقدار ۲ تا ۴ گرم در روزو هم چنین از اسید نکوتنیک (نیاسین) و یا از ترکیبات فیبرات مانند جمیفیروزیل یا ترکیبات رزین استفاده می شود .