

## تاثیر حفاظتی امگا ۳ روغن ماهی بر اختلال در عملکرد لیپیدی القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۵/۱۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۲۷

### چکیده

**زمینه:** تیواستامید باعث ایجاد اختلال در عملکرد لیپیدی می‌گردد. مطالعه موجود اثر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی بر اختلال در عملکرد لیپیدی القا شده توسط تیواستامید را در موش صحرایی نر بررسی کند.

**مواد و روشها:** ۴۲ سر موش صحرایی نر به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل، گروه شاهد: حیوانات این گروه 0/4ml روغن زیتون به عنوان حلال مکمل امگا ۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروه تیواستامید: حیوانات این گروه 150mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروههای تجربی ۳ و ۲ و ۱: حیوانات این گروهها 100,200,300mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه و 150mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. از همه حیوانات بعد از ۳ ماه خونگیری به عمل آمد و برای اندازه گیری سطوح سرمی کلسترول توتال، کلسترول LDL، کلسترول HDL، تری گلیسرید و گلوکز به روش آنزیماتیک تست شدند.

**یافته‌ها:** پیش درمانی با 300mg/kg مکمل امگا ۳ روغن ماهی سطح سرمی کلسترول توتال را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی داری کاهش داد. پیش درمانی با مکمل امگا ۳ روغن ماهی در تمام دوزها سطح FBS سرم را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید افزایش داد ولی معنی دار نبود. پیش درمانی با مکمل امگا ۳ روغن ماهی در تمام دوزها سطوح سرمی کلسترول LDL و HDL و تری گلیسرید را در مقایسه با گروه دریافت کننده تیواستامید بطور معنی داری تغییر نداد ( $p \leq 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** بنابراین نتایج این مطالعه تاثیر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی بر اختلال در عملکرد لیپیدی القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر را نشان داد. اثرات محافظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی می‌تواند مربوط به اثرات آنتی اکسیدانتهی اشان باشد.

**کلمات کلیدی:** مکمل امگا ۳ روغن ماهی، تیواستامید، عملکرد لیپیدی، موش صحرایی نر

داوود مقدم نیا<sup>۱\*</sup>، مختار مختاری<sup>۳</sup>، سعید خاتم ساز<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

<sup>۲</sup>گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

<sup>۳</sup>گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

\* نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۰۹۱۷-۱۸۱۱۹۶۳

E-mail: M.mokhtari246@yahoo.com

## مقدمه

اسیدچرب غیر اشباع را براساس محل پیوند دوگانه از کربن متیل انتهایی که کربن امگا نامیده می‌شوند نامگذاری می‌شوند. اسید چرب ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دوکو‌هگزائویک اسید (DHA) در دسته اسید چرب امگا ۳ قرار می‌گیرند. این اسیدها نمی‌توانند توسط انسان سنتز شوند و باید توسط رژیم غذایی بدست آیند. منابع اصلی امگا ۳ روغن ماهی و پلانکتون‌های دریایی و ماهیهای اقیانوسی می‌باشند.<sup>۱</sup> رابطه معکوسی بین مصرف اسیدچرب غیر اشباع امگا ۳ و مرگ و میر ناشی از بیماریهای عروق کرونر گزارش شده است. علاوه بر این اسید چرب امگا ۳ اثرات مهاری وابسته به دوز بر روی فشارخون و فشارخون ناشی تنگ کننده های عروقی می‌باشد.<sup>۲</sup> اسید چرب امگا ۳ نه تنها در جلوگیری از تجمع پلاکتها، تشکیل لخته، تصلب شرایین، حملات قلبی عروقی و دیابت نقش دارند بلکه در پیشگیری و درمان بیماریهایی از جمله افسردگی، سرطان، روماتوئید آرتریتیس و زخم کولون و بیماری Ran nadus نیز موثرند.<sup>۳</sup> اگر میزان اسید چرب امگا ۳ در مغز کم شود سطوح سروتونین کاهش می‌یابد که این خود منجر به تمایل افزایش یافته برای افسردگی و خودکشی می‌گردد.<sup>۴</sup> رژیم ماهی در درمان بیماریهای التهابی روده به نام Crohn مفید است.<sup>۵</sup> کمبود اسید چرب امگا ۳ باعث کاهش اندازه نوروها در قشر مغز می‌شود.<sup>۶</sup> ایکوزانویدهای مشتق از اسیدچرب امگا ۳ بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز اثر کرده و باعث افزایش رهائش GH, LH, FSH, ACTH, TSH و پرولاکتین می‌شوند.<sup>۴</sup> مسمومیت لیپیدی با اثرات سمی داروها ارتباط دارد. دوزهای بالای این داروها می‌تواند باعث اختلال در عملکرد لیپیدی گردد. داروی تیواستامید (TAA) یک ترکیب ارگانیک با فرمول CH<sub>3</sub>CSNH<sub>2</sub> می‌باشد. تیواستامید بطور عمومی به عنوان کشنده قارچها و یک سم قوی کبدی به کار می‌رود.<sup>۷</sup> تیواستامید یک سوبسرات نفروتوکسی قوی است و باعث ایجاد اختلال در عملکرد لیپیدی می‌گردد.<sup>۸</sup> تیواستامید توسط سیستم اکسیداز به متابولیت‌های سمی اش Sulfene متابولیزه می‌شود که سپس در میان چندین اندام از جمله پلاسمو و کبد و کلیه و مغز استخوان و آدرنال و دیگر بافتها پنخ می‌شود.<sup>۱۰</sup> تیواستامید تحت یک متابولیسم گسترده به استات

تبدیل می‌شود و از طریق ادرار در دوره ۲۴ ساعته دفع می‌گردد.<sup>۱۱</sup> تیواستامید یک ترکیب ارگانوسولفور است و یکی از چند عاملی است که تولید نکرور سستری لوبولار در کبد می‌کند. اثرات تیواستامید محدود به کبد نمی‌باشد بلکه ممکن است به دیگر بافتها نیز توسعه یابد و تغییرات عملکردی و ساختاری فراوانی در تیموس، کلیه ها، روده، طحال و ریه ها ایجاد کند.<sup>۱۳</sup>

با توجه به شیوع ناراحتی های قلبی عروقی ناشی از اختلال در عملکرد لیپیدی و بیماری دیابت و عوارض زیاد داروهای شیمیایی نیاز به داروهایی با حداقل عوارض و درجه اطمینان است که بتوان از آنها استفاده کرد بیش از پیش احساس می‌شود و با توجه به عوارض جانبی کم اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ در این تحقیق اثر حفاظتی مکمل امگا ۳ روغن ماهی بر اختلال در عملکرد لیپیدی القاشده توسط تیواستامید موش صحرایی نر مورد مطالعه قرار گرفته است. برای این منظور سطوح سرمی کلسترول توتال، کلسترول LDL، کلسترول HDL، تری گلیسرید و گلوکز اندازه گیری شدند.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۰±۲۰۰ گرم و محدوده سنی ۳-۵ ماه استفاده شد. حیوانات بطور تصادفی در ۶ گروه ۷ تایی تا زمان انجام آزمایش در قفسهای استاندارد و تحت شرایط یکسان با دمای ۲۲- ۲۰ درجه سانتیگراد و با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه داری شدند. آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار گرفت و جز در زمان آزمایش به راحتی به آب و غذا دسترسی داشتند و فقط یکبار تحت آزمایش قرار گرفتند. ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات رعایت گردید. برای ایجاد مسمومیت لیپیدی موشهای صحرایی از داروی تیواستامید به میزان 150mg/kg تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی به مدت ۳ ماه حل شده در آب مقطر استفاده گردید.<sup>۱۲</sup>

گروه بندی حیوانات: حیوانات مورد آزمایش به ۶ گروه ۷ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه استرسی از جمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. گروه شاهد ۱: حیوانات این گروه 0/4ml روغن زیتون به عنوان حلال

گروه دریافت کننده تیواستامید ( $126 \pm 1/00$ ) افزایش نشان داد ولی تغییر معنی دار نبود ( $P < 0/05$ ).

#### کلسترول توتال

میانگین غلظت کلسترول توتال سرم در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $84 \pm 0/57$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $52/75 \pm 3/32$ ) و شاهد ( $56/25 \pm 3/77$ ) افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت کلسترول توتال سرم در گروههای تجربی دریافت کننده  $100, 200, 300 \text{ mg/kg}$  امگا۳ روغن ماهی به ترتیب  $11/22 \pm 1/71$  و  $70/66 \pm 0/55$  می باشد که نسبت به گروه کنترل ( $52/75 \pm 3/32$ ) و شاهد ( $56/25 \pm 3/77$ ) افزایش معنی داری نشان داد. علاوه بر این میانگین غلظت کلسترول توتال سرم تنها در گروه تجربی دریافت کننده  $300 \text{ mg/kg}$  امگا۳ روغن ماهی ( $66/80 \pm 1/46$ ) نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $84 \pm 0/57$ ) کاهش معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ ).

#### کلسترول LDL

میانگین غلظت کلسترول LDL در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $28/80 \pm 0/92$ ) نسبت به گروه کنترل ( $24/50 \pm 0/98$ ) و شاهد ( $27/66 \pm 0/55$ ) تغییر معنی داری نشان نداد. میانگین غلظت کلسترول LDL در گروههای تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا۳ روغن ماهی و تیواستامید به ترتیب  $27/50 \pm 0/79$ ،  $26/80 \pm 0/58$  و  $24/50 \pm 0/98$  و شاهد ( $27/66 \pm 0/55$ ) تغییر معنی داری نشان نداد. علاوه بر این میانگین غلظت کلسترول LDL در تمام گروههای تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا۳ روغن ماهی و تیواستامید به ترتیب  $27/50 \pm 0/79$ ،  $26/80 \pm 0/58$  و  $24/50 \pm 0/98$  باشد که نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $28/80 \pm 0/92$ ) تغییر معنی داری نشان نداد (جدول ۱).

#### کلسترول HDL

میانگین غلظت کلسترول HDL در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $20 \pm 0/57$ ) نسبت به گروه کنترل ( $20/50 \pm 1/04$ ) و

مکمل امگا۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروه شاهد ۲: حیوانات این گروه  $150 \text{ mg/kg}$  تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروه تجربی ۱: حیوانات این گروه  $100 \text{ mg/kg}$  مکمل امگا۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه و  $150 \text{ mg/kg}$  تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروه تجربی ۲: حیوانات این گروه  $200 \text{ mg/kg}$  مکمل امگا۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه و  $150 \text{ mg/kg}$  تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. گروه تجربی ۳: حیوانات این گروه  $300 \text{ mg/kg}$  مکمل امگا۳ روغن ماهی بصورت دهانی طی ۳ ماه و  $150 \text{ mg/kg}$  تیواستامید یکبار بصورت درون صفاقی طی ۳ ماه دریافت کردند. نمونههای خونی بدست آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند و به مدت ۱۵ دقیقه با  $2000 \times g$  در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس سرم هر لوله جمع آوری گردید. <sup>۱۵،۱۴</sup> پس از جداسازی سرم میزان گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز (روش آروماتیک) و کلسترول تام به روش آنزیماتیک و کلسترول LDL با فرمول فریدوال و کلسترول HDL به روش کالریمتریک و تری گلیسرید به روش آنزیماتیک با کیت های مخصوص اندازه گیری شدند. <sup>۱۷،۱۶</sup>

داده ها بر اساس برنامه SPSS 18 و آزمون آماری (Tukey-HSD) تجزیه و تحلیل گردید. نتایج بصورت میانگین و انحراف معیار ارایه گردید و مقادیر  $P < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

## نتایج

### FB

میانگین غلظت FBS سرم در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $126 \pm 1/00$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $177/5 \pm 8/19$ ) کاهش معنی دار نشان داد. میانگین غلظت FBS سرم در گروههای تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده مکمل امگا۳ روغن ماهی به ترتیب  $143 \pm 3/62$  و  $153/6 \pm 7/94$  و  $146/8 \pm 6/23$  می باشد که نسبت به گروه کنترل ( $177/5 \pm 8/19$ ) و شاهد ( $166 \pm 6/57$ ) تغییر معنی داری نشان نداد. علاوه بر این میانگین غلظت FBS سرم در گروههای تجربی ۳ و ۲ و ۱ دریافت کننده مکمل امگا۳ روغن ماهی به ترتیب  $143 \pm 3/62$  و  $153/6 \pm 7/94$  و  $146/8 \pm 6/23$  می باشد که نسبت به

تغییر معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱)

حرف a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه تیواستامید با گروه‌های کنترل و شاهد در سطح  $P < 0.05$ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه تیواستامید با گروه‌های تجربی در سطح  $P < 0.05$ ، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه کنترل و شاهد با گروه‌های تجربی در سطح  $P < 0.05$  می‌باشد.

### بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مصرف روغن ماهی در موش صحرایی نر مبتلا به اختلال در عملکرد لیپیدی القاشده توسط تیواستامید باعث کاهش معنی‌دار کلسترول توتال می‌گردد.

در مطالعه Hega Wergedahi و همکاران در سال ۲۰۰۹ مشخص گردید که ترکیب روغن ماهی (FO) و پروتئین هیدرولیزات ماهی (FPH) سطوح کلسترول پلازما را کاهش می‌دهند که مربوط به اثرات آنها در کاهش کلسترول HDL است. در حالیکه غلظت کلسترول تام کبدی در مقایسه با موش‌های گروه کنترل و موش‌هایی که به تنهایی FPH و FO دریافت کردند افزایش یافت. اثرات کاهندگی کلسترول ترکیب FPH و FO مربوط به کاهش ترشح لیپوپروتئین با تراکم کم (LDL) از کبد است.<sup>۱۸</sup>

شاهد ( $21/60 \pm 1/07$ ) تغییر معنی‌داری نشان نداد. میانگین غلظت کلسترول HDL در گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی به ترتیب  $20/80 \pm 0/58$  و  $21/80 \pm 0/58$  و  $21/83 \pm 0/90$  می‌باشد که نسبت به گروه کنترل ( $20/50 \pm 1/04$ ) و شاهد ( $21/60 \pm 1/07$ ) تغییر معنی‌داری نشان نداد. علاوه بر این میانگین غلظت کلسترول HDL در تمام گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی به ترتیب  $20/80 \pm 0/58$  و  $21/80 \pm 0/58$  و  $21/83 \pm 0/90$  می‌باشد که نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $20 \pm 0/57$ ) تغییر معنی‌داری نشان نداد. (جدول ۱)

**تری گلیسرید:** میانگین غلظت تری گلیسرید سرم در گروه دریافت کننده تیواستامید ( $75 \pm 6/80$ ) نسبت به گروه کنترل ( $49 \pm 3/47$ ) و شاهد ( $50 \pm 3/86$ ) نشان نداد. میانگین غلظت تری گلیسرید سرم در گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید به ترتیب  $59/67 \pm 3/76$  و  $59/50 \pm 2/50$  و  $49/75 \pm 4/11$  می‌باشد که نسبت به گروه کنترل ( $49 \pm 3/47$ ) و شاهد ( $50 \pm 3/86$ ) تغییر معنی‌داری نشان نداد. علاوه بر این میانگین غلظت تری گلیسرید سرم در تمام گروه‌های تجربی ۳ و ۲ و دریافت کننده مکمل امگا ۳ روغن ماهی و تیواستامید به ترتیب  $59/67 \pm 3/76$  و  $59/50 \pm 2/50$  و  $49/75 \pm 4/11$  می‌باشد که نسبت به گروه دریافت کننده تیواستامید ( $75 \pm 6/80$ )

جدول ۱: تاثیر مقادیر مختلف مکمل امگا ۳ روغن ماهی بر اختلال در عملکرد لیپیدی القاشده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر

FBS (mg/dL)	TG (mg/dL)	LDL کلسترول (mg/dL)	HDL کلسترول (mg/dL)	کلسترول توتال (mg/dL)	
<sup>a</sup> ۱۷۷/۵±۸/۱۹	۴۹±۳/۴۷	۲۴/۵۰±۰/۹۸	۲۰/۵۰±۱/۰۴	<sup>a</sup> ۵۲/۷۵±۳/۳۲	کنترل
۱۶۶±۶/۵۷	۵۰±۳/۸۶	۲۷/۶۶±۰/۵۵	۲۱/۶۰±۱/۰۷	<sup>a</sup> ۵۶/۲۵±۳/۷۷	شاهد
۱۲۶±۱/۰۰	۷۵±۶/۸۰	۲۸/۸۰±۰/۹۲	۲۰±۰/۵۷	۸۴±۰/۵۷	تیواستامید
۱۴۶/۸±۶/۲۳	۵۹/۶۷±۳/۷۶	۲۷/۵۰±۰/۷۹	۲۱/۸۳±۰/۹۰	<sup>c</sup> ۷۰/۶۶±۰/۵۵	مکمل ۱۰۰mg/kg امگا ۳ روغن ماهی + تیواستامید
۱۵۳/۶±۷/۹۴	۵۹/۵۰±۲/۵۰	۲۶±۰/۷۱	۲۱/۸۰±۰/۵۸	<sup>c</sup> ۷۱±۱/۲۲	مکمل ۲۰۰ mg/kg امگا ۳ روغن ماهی + تیواستامید
۱۴۳±۳/۶۲	۴۹/۷۵±۴/۱۱	۲۶/۸۰±۰/۵۸	۲۰/۸۰±۰/۵۸	<sup>b</sup> ۶۶/۸۰±۱/۴۶	مکمل ۳۰۰ mg/kg امگا ۳ روغن ماهی + تیواستامید

در مطالعه Meitin و همکاران در سال ۲۰۰۱ مشخص گردید که در افراد مبتلا به هایپرلیپیدیمیا مصرف نان حاوی روغن ماهی تری گلیسریدها را کاهش و کلسترول HDL را افزایش می دهد.<sup>۱۹</sup> اسیدچرب غیراشباع از جمله EPA مهارکننده قوی آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل کوآنزیم A رودکتاز (HMG-CoA رودکتاز) می باشند و از این طریق باعث کاهش سطح کلسترول می گردند. در مطالعه Kim و همکاران در سال ۲۰۱۳ مشخص گردید که اسید چرب امگا ۳ اثر حفاظتی بر علیه مقاومت انسولینی القا شده توسط چاقی و steatosis کبدی دارند. امگا ۳ هایپرلیپیدیمیای القا شده توسط رژیم غذایی و کبدچرب را از طریق القا بیان سیتوکروم CYP7A1 و فعالیت کاتابولیزم کلسترول به اسیدهای صفراوی را بهبود می بخشد.<sup>۲۰</sup>

مطالعه Charia martini و همکاران در سال ۲۰۰۸ مشخص گردید که محدودیت غذایی و مکمل حاوی امگا ۳ قادرند از افزایش کلسترول خون از طریق تنظیم فعالیت HMG COA R بوسیله کنترل تولید ROS و فسفریلاسیون P38 جلوگیری کنند.<sup>۲۱</sup> در مطالعه Ryon Hofacer و همکاران در سال ۲۰۱۲ مشخص گردید که کمبود امگا ۳ بیان (Scd1) Stearoyl-co A desaturase را در کبد موش صحرایی افزایش می دهد که ارتباط مثبتی با سطح تری گلیسرید غیر ناشتا دارد. امگا ۳ بطور منفی سنتز تری گلیسریدها را تنظیم می کند. در موشهای مبتلا به کمبود امگا ۳ در مقایسه با گروه کنترل سطح تری گلیسرید سرم بیشتر است. این نتایج نشان داد که اسیدچرب امگا ۳ از طریق تنظیم کاهشی Scd1 باعث کاهش سنتز تری گلیسرید می گردند.<sup>۲۲</sup> امگا ۳ سنتز کلسترول VLDL را کاهش می دهد و فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (که تری گلیسرید را هیدرولیز می کند) را تحریک می کند و از این طریق باعث کاهش سطح تری گلیسرید به میزان ۴۰-۳۰ درصد می گردد.<sup>۲۳ و ۲۴</sup>

در مطالعه Filter و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داده شد که اسیدچرب امگا ۳ افزایش لیپیدسرم را در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه کاهش می دهد.<sup>۲۹</sup> مطالعه Chi و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که مکمل امگا ۳ روغن ماهی به طور معنی داری سطح کلسترول LDL و تری گلیسرید را در بیماران دیالیزی کاهش می دهد.<sup>۳۰</sup> همچنین DHA فراوانی گیرنده های LDL در سلولهای HepG2 را از طریق کاهش فعالیت مسیر LXRα-Idol تصحیح می کند.<sup>۳۱</sup> علاوه بر این مطالعه Rai و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد EPA+DHA روغن ماهی سطح کلسترول توتال و تری گلیسرید سرم و فعالیت آنزیم HMG-CoA رودکتاز را کاهش می دهند.<sup>۳۲</sup>

در واقع اسید چرب امگا ۳ باعث درمان اختلال در عملکرد لیپیدی می گردد. مشخص شده که EPA, DHA باعث افزایش کلسترول HDL و کاهش تری اسیل گلیسرول و افزایش لیپوپروتئین لیپاز و کاهش فعالیت تری اسیل گلیسرول لیپاز و تنظیم افزایشی APO E گردیده و از این طریق باعث بهبود اختلال در عملکرد لیپیدی می گردد.

نتایج بدست آمده از تحقیق حاضر نشان داد که بعد از ایجاد مسمومیت توسط تیواستامید غلظت گلوکز سرم کاهش یافت و مصرف مکمل امگا ۳ روغن ماهی منجر به افزایش غلظت گلوکز سرم گردید ولی معنی دار نبود.

مطالعه Manas Kaushik و همکاران در سال ۲۰۰۹ شواهدی را

در مطالعه Meitin و همکاران در سال ۲۰۰۱ مشخص گردید که در افراد مبتلا به هایپرلیپیدیمیا مصرف نان حاوی روغن ماهی تری گلیسریدها را کاهش و کلسترول HDL را افزایش می دهد.<sup>۱۹</sup> اسیدچرب غیراشباع از جمله EPA مهارکننده قوی آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل کوآنزیم A رودکتاز (HMG-CoA رودکتاز) می باشند و از این طریق باعث کاهش سطح کلسترول می گردند. در مطالعه Kim و همکاران در سال ۲۰۱۳ مشخص گردید که اسید چرب امگا ۳ اثر حفاظتی بر علیه مقاومت انسولینی القا شده توسط چاقی و steatosis کبدی دارند. امگا ۳ هایپرلیپیدیمیای القا شده توسط رژیم غذایی و کبدچرب را از طریق القا بیان سیتوکروم CYP7A1 و فعالیت کاتابولیزم کلسترول به اسیدهای صفراوی را بهبود می بخشد.<sup>۲۰</sup>

اسیدهای چرب امگا ۳ می توانند PPAR alpha را فعال کرده که به موجب آن بیان ژنهای اکسیدکننده اسیدهای چرب افزایش یافته که نتیجه آن کاهش تری گلیسرید پلاسما و کبد است.<sup>۲۵</sup> اثر کاهندگی تری گلیسرید ایجاد شده توسط امگا ۳ ممکن است مربوط به افزایش خودبخودی در بتا اکسیداسیون پیروکسیزومی و یا میتوکندریایی ناشی از افزایش بیان ژن اسیل کوآنزیم A اکسیداز القا شده توسط افزایش PPAR alpha باشد که منجر به کاهش

اثرات امگا-۳ دارد. مکمل حاوی روغن ماهی در موشهای نوع وحشی دارای PPAR alpha حساسیت انسولینی را اصلاح کرده درحالیکه این مکمل‌ها در موشهای فاقد PPAR alpha حساسیت کبدی اصلاح شده را از بین می‌برند.<sup>۳۹</sup> که پیشنهاد می‌کند که EPA, DHA موجود در روغن ماهی ممکن است که حساسیت انسولینی را در طرحهای وابسته به PPAR alpha بهبود بخشند. این نتایج نشان می‌دهند که امگا-۳ در هموستازی غلظت گلوکز نقش دارد.

### نتیجه‌گیری کلی

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تجویز خوراکی مکمل امگا-۳ روغن ماهی در مدل‌های مبتلا به اختلال در عملکرد لیپیدی در موش‌های صحرایی موجب تغییرات مطلوب و سودمند می‌گردد. با انجام پژوهش‌های بیشتر در صورت تأیید نتایج فوق افزودن مکمل امگا-۳ روغن ماهی به رژیم غذایی افراد مبتلا به اختلال در عملکرد لیپیدی توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد شیراز تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نشان نداد که مصرف بالای زنجیره‌های طویل امگا-۳ روغن ماهی ریسک دیابت شیرین نوع ۲ را کاهش نمی‌دهد بلکه برخلاف آن مصرف امگا-۳ روغن ماهی ممکن است شیوع این بیماری را بطور متوسط افزایش دهد.<sup>۳۳</sup> در مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده شده که در برخی مطالعات مصرف زنجیره‌های طویل امگا-۳ روغن ماهی با تحمل گلوکز ارتباط دارد.<sup>۳۳</sup> برخی مطالعات دلالت بر این دارند که مصرف امگا-۳ باعث افزایش HbA1c و گلوکز خون ناشتا می‌گردد.<sup>۳۵</sup> امگا-۳ ممکن است که در افزایش غلظت گلوکز خون نقش داشته باشد. زنجیره‌های طویل امگا-۳ می‌توانند استفاده از گلوکز را کاهش داده و غلظت C-peptide تحریک شده توسط گلوکاگون را افزایش دهند<sup>۳۶</sup> و گلوکونئوزنز کبدی<sup>۳۷</sup> را توسط افزایش مصرف و اکسیداسیون اسیدچرب آزاد در کبد و کاهش تری‌اسیل‌گلیسرولها افزایش دهد.<sup>۳۸</sup> بنابراین اسیدچرب امگا-۳ ممکن است که ایجاد دیابت نوع ۲ را توسط افزایش غلظت گلوکز خون افزایش دهد بدون اینکه منجر به دیگر وضعیتهای متابولیکی جانبی گردد.

در موشهای ob/ob جذب رژیم غذایی روغن ماهی دارای عملکرد حساس کننده انسولین دریافت چربی و کبد می‌باشد.<sup>۳۹</sup> به طور کلی در موشهای تغذیه شده با امگا-۳ تنظیم افزایشی ژنهای IRS-2, IRS-1, PPAR & و ناقلین گلوکزی ۲ و ۴ (GLUT2, 4) افزایش در تولید آدیپونکتین و فسفریلاسیون AMP کیناز مشاهده گردید.<sup>۳۹</sup> مشخص گردید که PPAR alpha نقش محوری در تعدیل

### منابع

1. Khaksari M, Sajadi MA. Effects of dietary fish oil on ulcer in diabetic rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 1990; 181-193.
2. Larsen HR. Fish oil: The essential nutrients. *Comprehensive review of the many benefits of fish oils. International Health News Issue*. 2000; 103: 1-7.
3. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2002; 112: 298-304.
4. Lands WEM. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J*. 1992; 6: 2530-2536.
5. Tsujikawa T, Satoh J, Uda K, Ihara T, Okamoto T, Araki Y, et al. Clinical importance of n-3 fatty acid diet and nutritional education for the maintenance of remission in crohns disease. *J Gastroenterol*. 2000; 35: 99-104.
6. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in decosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol*. 2002; 26: 210-218.
7. Kadir FA, Othman F, Abdulla MA, Hussain F, Hassandarvish P. Effect of *tinospira crista* on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Indian J Pharmacol*. 2011; 43 (1): 64-68.
8. Begum Q, Noori S, Mahboob T. Antioxidant effect of sodium selenite on thioacetamide-induced renal toxicity. *Pakistan Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2011, 44 (1): 21-26.
9. Dashti HM, Mathew TC, Jadaon MM, Ashkanani E. Zinc and liver cirrhosis: Biochemical and histopathologic assessment. *Nutrition*. 1997; 13 (3) vi-212.

10. Edward A, Baker EAS. Nonhepatic thioacetamide injury. The morphologic features of proximal renal tubular injury. *Am J Pathol.* 1974;74 (3) :576-590.
11. Spira B, Raw I. The effect of thioacetamide on the activity and expression of cytosolic rat liver glutathione-S-transferase. *Mol Cell Biochem.* 2000;211 (1) :103-110.
12. Hanna M. Sirag. Biochemical studies on thioacetamide toxicity in male albino rats and the role of tomato juice as an antioxidant. *Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol.* 2007;99-114.
13. Waters NJ, Waterfield CJ, Farrant RD, Holmes E, Nicholson JK. Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: application to thioacetamide hepato- and nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol.* 2005;18 (4) :639-54.
14. Aziz Yasemin Goksu Erol, Azia Bulbul, Gulcan Avci, Mehmet Ozdemir, Ozlem Akkaya. The protective effects of omega3 fatty acids and sesame oil on cyclosporine -A induced liver apoptosis. *Original Investigation/Ozgun Arastirma.* 2011;8-11.
15. M. Meganathan, K. Madhana Gopal, P. Sasikala, J. Mohan, P. Nirmala, Sylvia Santhakumari, Vanitha Samuel. Evaluation of hepatoprotective effect of omega 3-Fatty acid against paracetamol induced liver in albino rats. *Global Journal of Pharmacology.* 2011;5 (1) :50-53
16. Richmond N. Colorimetric method of determination of total cholesterol and lipoproteins. *Clin Chem.* 1973;19:1350-1356.
17. Trinder PA. Colorimetric estimation of glucose concentration. *Ann Clin Biochem.* 1969;6:2
18. Hege Wergedahi, Oddrun Anita Gudbrandsen, Therese Halvorsen Rost. Combination of fish oil and fish protein hydrolysate reduces the plasma cholesterol level with a concurrent increase in hepatic cholesterol level in high-fat-fed wistar rats. *Nutrition.* 2009;98-104.
19. Meilin LU, Rolf Wallin, Tom Saldeen. Effect of breed containing stable fish oil on plasma phospholipid fatty acids, triglycerides, HDL-cholesterol, and malondialdehyde in subjects with hyperlipidemia. *Nutrition Research.* 2001;1403-1410.
20. Kim EH, Bae JS, Hahm KB, Cha JY. Endogenously synthesized n-3 polyunsaturated fatty acids in fat-1 mice ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol.* 2012;15:84 (10) :1359-65.
21. Chaiara Martini, Valentina Pallottini, Elisabetta De Marinis, Maria Marino, Gabriella Cavallini, Alessio Donati, Sara Straniero, Anna Trentalance. Omega3 as well as caloric restriction prevent the age-related modifications of cholesterol metabolism. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2008;722-727.
22. Rylon Hofacer, Jack Magrisso, Ronald Jandacek, Therese Rider, Patric Tso, Stephen C, Benoit, Robert K, Mc Namara, Omega3 fatty acid deficiency increases stearyl-Co A desaturase expression and activity indices in rat liver: positive association with non-fasting plasma triglyceride levels. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids.* 2012;71-77.
23. Bay HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and lipid effects: physiologic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6 (3) :391-409.
24. Bays HE, Mc Kenney J, Maki KC, Doyle RT, Cater RN, Stein E. Effects of prescription omega3 acid ethyl esters on non-high-density lipoprotein cholesterol when coadministered with escalating doses of atorvastatin. *Mayo Clin Proc.* 2010;85 (2) :122-128.
25. Gani OA, Sylte I. Molecular recognition of docosahexaenoic acid by peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid-X receptor alpha. *J Mol Graph Model.* 2008;27:217-24.
26. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega3 fatty acid and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis.* 2008;197:12-24.
27. Sirvent A, Verhoeven AJ, Jansen H, Kosykh V, Dartel RJ, Hum DW, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic lipase gene expression. *J Lipid Res.* 2004;45:21110-5.
28. Yuriko Adkins, Darshan S. Kelley, Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2010;21:781-792.
29. Filler G, Weiglein G, Gharib MT, Casier S. Omega3 fatty acids may reduce hyperlipidemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2012;16 (8) :835-9.
30. Chi H, Lin X, Huang H, Zheng X, Li T, Zou Y. Omega-3 fatty acid supplementation on lipid profiles in dialysis patients: meta-analysis. *Arch Med Res.* 2014;45 (6) :469-77.
31. Zhou Y, Guo Y, Zhuang X, Du Z. Docosahexanoic acid modifies low-density lipoprotein receptor abundance in HepG2 cells via suppression of the LXR $\alpha$ -Idol pathway. *Mol Med Rep.* 2015;11 (3) :2329-33.
32. Rai AK, Bhaskar N, Baskaran V. Bioefficacy of EPA-DHA from lipids recovered from fish processing wastes through biotechnological approaches. *Food Chem.* 2013;136 (1) :80-6.
33. Manas Kaushik, Dariush Mozaffarian, Donna Spiegelman, Joann E Manson, Walter C, Willett, Frank B Hu. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am Clin Nutr.* 2009;1-8.
34. Alder AI, Boyko EJ, Schraer CD, Murphy NJ. Lower prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes associated with daily seal oil or salmon consumption among Alaska Natives. *Diabetes Care.* 1994;17:1498-501.

35. Nkondjock A, Receveur O. Fish-sea food consumption, obesity, and risk of type 2 diabetes: an ecological study. *Diabetes Metab.* 2003;73:1019-26.
36. Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgass MR, Lydersen S, Grill V. Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:540-50.
37. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treatment hypertension. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1007-15
38. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;83 (suppl) :1499S-504S.
39. Gonzalez-Periz A, Horrillo R, Ferre N, Gronert K, Dong B, Moran-Salvador E, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega3 fatty acids; a role for resolvins and protectins. *FASEB J.* 2009;23:1946-57.