

## «مقاله مروری»

## اسیدهای چرب امگا-۳ و بهبودی زخم در دیابت

محمد خاکساری حداد\* (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی

## چکیده

سابقه و هدف: اسیدهای چرب امگا-۳، یکی از چربی‌های بدن انسان می‌باشد که به فراوانی در ماهی یا روغن ماهی وجود دارد و دارای اثرات بالقوه فراوانی در تعدیل بیماری‌های مختلف، خصوصاً بیماری دیابت قندی است. نارسایی ترمیم زخم یکی از شایع‌ترین عوارض مزمن بیماری دیابت است، که عوامل مختلفی در پیدایش این نارسایی نقش دارند. با توجه به اثرات ضدالتهابی و عروقی که برای روغن ماهی مطرح است، این روغن ممکن است بسیاری از مکانیسم‌های بالقوه‌ای را که در ترمیم زخم نقش دارند، تعدیل نموده و بهبودی زخم را تسریع نماید. هدف پژوهش حاضر، بررسی نتایج حاصل از اثر مصرف اسیدهای چرب غیراشباعی بر روی ترمیم زخم خصوصاً ترمیم زخم دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تعدادی از مقالات را که در ارتباط با نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در ترمیم زخم می‌باشد، بررسی شده و در برخی موارد نتایج آن‌ها با نتایج به دست آمده از اسیدهای چرب امگا-۶ مقایسه شده است.

یافته‌ها: ما مشاهده نمودیم که: ۱- اثر مثبت اسیدهای چرب امگا-۳ (روغن ماهی) در ترمیم زخم دیابتی خیلی بیشتر از اثر اسیدهای چرب امگا-۶ است؛ ۲- روغن ماهی در حالت دیابت مزمن اثر آن روی ترمیم زخم کاهش پیدا می‌کند؛ ۳- در حالت دیابت مزمن اثر مصرف موضعی آن خیلی بیشتر از اثر مصرف سیستمیک است؛ ۴- اسیدهای چرب امگا-۳، نه تنها در درمان زخم دیابت مؤثر هستند بلکه در درمان زخم‌های دیگر از قبیل زخم معده، زخم روده، زخم کولون و زخم‌های سوختگی نیز مؤثر هستند؛ ۵- اکثر مطالعات بر روی حیوان‌های آزمایشگاهی (نه بیماران) انجام شده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج فوق، روغن ماهی ممکن است جزء دسته جدیدی از داروها و مواد باشد که در درمان زخم‌ها خصوصاً زخم دیابتی مفید است. برای تعیین مکانیسم دقیق عملکرد آن احتیاج به پژوهش‌های بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: بهبود زخم، دیابت قندی، روغن ماهی، اسیدهای چرب امگا-۳، اسیدهای چرب امگا-۶

## مقدمه

یکی از عوارض مزمن دیابت قندی، زخم پای دیابتی می‌باشد. اگر چه آمار دقیق مربوط به شیوع یا بروز زخم پای دیابتی مشخص نیست، اما برخی از مطالعات حاکی از شیوع ۵/۳٪ و ۵/۸٪ به ترتیب در بیماران دیابتی جوامع انگلیس و آمریکا می‌باشد که نشان‌دهنده شیوع بالای آن در این جوامع است. اهمیت زخم پای دیابتی هنگامی بیشتر آشکار می‌شود

که ما به آمار مربوط به قطع پا به علت این زخم توجه کنیم، به طوری که این میزان ۴۶-۱۴ برابر در بیماران دیابتی بیشتر از بیماران غیردیابتی است و تقریباً ۲۵٪ بیماران دیابتی سالانه برای درمان زخم پای دیابتی در بیمارستان بستری می‌شوند. یکی از عوامل اصلی دخیل در پیدایش زخم پای دیابتی، نارسایی در بهبود زخم است. بنابراین اگر شرایطی فراهم شود که از این نارسایی جلوگیری شود یا مراقبت خوب زخم انجام

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۲۱۶۶۰-۴، نمابر: ۰۳۴۱-۳۲۲۱۶۷۰، E-mail: khaksar38@yahoo.co.uk

نام‌گذاری می‌کنند. اسید آراشیدونیک در دسته چربی‌های امگا-۶ (۶-6) قرار دارد، در حالی که اسیدهای چرب ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دوکو‌هگزانویک اسید (DHA) در دسته چربی‌های امگا-۳ (۳-3) قرار می‌گیرند. این اسیدها نمی‌توانند به وسیله انسان سنتز شوند و باید توسط رژیم غذایی به دست آیند [۴]. منابع اصلی اسیدهای چرب امگا-۶ روغن‌های گیاهی از قبیل روغن ذرت، روغن زیتون و روغن آفتاب‌گردان هستند که حاوی نسبت بالایی از اسیدلینولئیک هستند. اسیدهای چرب امگا-۳ در روغن دانه Flaxseed، روغن Walnut، پلانکتون‌های دریایی، ماهی‌های اقیانوسی، وال، خوک و جلبک‌های دریایی، کاهو، دانه‌های بذر کتان، سویا و گردو وجود دارند. جزء اصلی اسیدهای چرب امگا-۳ در روغن Flaxseed و روغن Walnut اسیدلینولئیک است، در حالی که در ماهی‌های چرب و روغن‌های ماهی EPA و DHA می‌باشند. مفیدترین و فعال‌ترین اسیدهای چرب، همین دو اسید چرب آخری هستند [۴، ۲۷]. هم‌چنین طی بررسی‌های انجام شده در ایران، ماهی سفید دریای خزر و ماهی شوریده خلیج فارس به ترتیب دارای بیشترین مقدار از اسیدهای چرب امگا-۳ هستند [۴]. اسید آلفالینولئیک در بدن می‌تواند به EPA و DHA تبدیل شود؛ اما تبدیل آن در بعضی از موارد خصوصاً در افراد مسن کاملاً غیرمفید است [۲۷].

### ۳- اعمال فیزیولوژیکی اسیدهای چرب امگا-۳ و

#### امگا-۶

I) اعمال در سطح سلولی. بعد از این‌که در سال ۱۹۶۳، این موضوع کشف شد که اسیدهای چرب غیراشباعی امگا-۶ به پروستاگلاندین‌ها تبدیل می‌شوند، پروستاگلاندین‌های بیشتری کشف شدند، تا این‌که در ۵ سال بعد ایکوزانویدها به عنوان یک مجموعه معرفی شدند: ترومبوکسان‌ها (TXs)، پروستاگلاندین‌ها (PGs) و لوکوترین‌ها (LTs). در حال حاضر تعداد ایکوزانویدهای فعال بیشتر از ۲۰ عدد می‌باشد که هم از اسیدهای چرب امگا-۳ به وجود می‌آیند و هم از

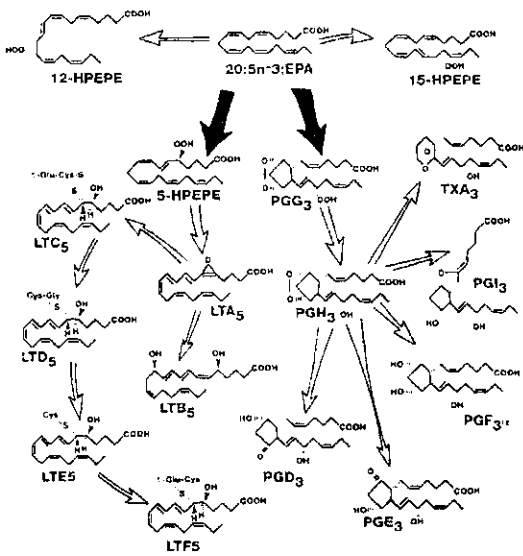
شود، میزان بروز و شیوع زخم پای دیابتی نیز کاهش پیدا می‌کند [۳]. اگر چه امروزه روش‌های مختلفی برای درمان زخم دیابتی از قبیل مصرف سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و هم‌چنین ژن‌تراپی مطرح شده است [۲۸، ۲۰]، اما استفاده از رژیم‌های غذایی گوناگون نیز هنوز جایگاه خاص خود را در درمان این گونه زخم‌ها داراست.

یکی از رژیم‌های مورد استفاده در درمان زخم، چربی می‌باشد. چربی‌ها نه تنها در تشکیل آتروژنز نقش دارند، بلکه در بیماری‌های دیگر از قبیل التهاب، متاستاز تومور یا بهبود طبیعی زخم نیز نقش دارند. چربی‌ها به صورت خوب و بد وجود دارند. اسیدهای چرب که به‌طور مصنوعی به صورت ترانس اسیدهای چرب تولید می‌شوند، بد هستند؛ حتی اسیدهای چرب اشباعی نیز باید حداقل مصرف شوند، در عوض چربی‌ها یا روغن‌های خوب دارای اسیدهای چرب ضروری می‌باشند. اسیدهای چرب ضروری به دو دسته اسیدهای چرب غیراشباعی امگا-۳ و اسیدهای چرب غیراشباعی امگا-۶ تقسیم می‌شوند. این اسیدهای چرب، نمی‌توانند به‌وسیله انسان سنتز شوند و بنابراین باید توسط رژیم غذایی به دست آیند و اگر از طریق رژیم غذایی تأمین نشوند ما می‌میریم [۲۷، ۲۵]. از سوی دیگر گزارش شده است که سنتز و ترکیب اسیدهای چرب در حیوان‌های دیابتی و احتمالاً در بیماران دیابتی غیرطبیعی است [۱۳] لذا اهمیت استفاده از این اسیدهای چرب در دیابت قندی افزایش می‌یابد. این مقاله، بیولوژی و فیزیولوژی اسیدهای چرب غیراشباعی را بررسی نموده و هم‌چنین مطالعاتی که نشان‌گر نقش اسیدهای چرب امگا-۳ (روغن ماهی) در ترمیم زخم و خصوصاً ترمیم زخم دیابتی است مرور خواهد کرد؛ علاوه بر این راجع به مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها روغن ماهی نقش خود را اعمال می‌نماید نیز بحث خواهد شد.

### ۲- منابع اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶

اسیدهای چرب غیراشباع را بر اساس محل اولین پیوند دو گانه از کربن متیل انتهایی که کربن امگا (ω) نامیده می‌شود،

از کاهش تولید IL-2 و IFN- $\gamma$  [۵۲،۵۱]، کاهش تولید TNF- $\alpha$  و IL-6 [۵۳]، افزایش تولید سوپراکسید و پراکسید هیدروژن [۵۴]، کاهش بیان ژن آپو-لیپوپروتئین A-1 [۱۴]، تغییر در ساخت پولی آمین و تغییر در ساختمان غشاء سلول و بنابراین تغییر در عملکرد سلول در پاسخ به محرکها [۲۱]. هم‌چنین گزارش شده است که عمل مهارتی اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی تولید TXB<sub>2</sub> بیشتر از اثر مهارتی آن بر روی تولید PGE<sub>2</sub> می‌باشد [۲۱]. با توجه به بیان فوق، پژوهش‌گرانی که مطالعات را بر روی اسید چرب  $\omega$ -3 انجام داده‌اند، معتقدند که اغلب اعمال اسیدهای چرب، غیرمستقیم است.



شکل ۱. ایکوزانویدهای مشتق از اسیدهای چرب امگا-۳ (20:5n-3). فلش‌های سیاه نشان‌گر اکسیدنازهای اسیدهای چرب هستند که به پیش‌آهنگ‌های غیراستروئیدی برای ایکوزانویدها تبدیل می‌شوند. فلش چپ معرف مسیر ۵-لیپوکسیژناز و فلش راست نشان‌گر مسیر PGH سنتز است [۲۵].

## II اعمال در سطح دستگاه‌ها و اندام‌ها

الف- مطالعات بر روی دستگاه قلبی - عروقی. یک رابطه معکوس بین مصرف اسیدهای چرب غیراشباعی  $\omega$ -3 و مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر قلب توسط بسیاری از مطالعات گزارش شده است. هم‌چنین مطالعات اثرات مهارتی وابسته به دوز آن را روی فشار خون و فشار خون ناشی از تنگ‌کننده‌های عروقی نیز گزارش نموده‌اند. هم‌چنین اسیدهای

اسیدهای چرب امگا-۳. اگر ساخت ایکوزانویدها خیلی سریع باشد، ایکوزانویدهای فعال تولید شده می‌توانند موجب بیماری شوند، پس هر عاملی که شدت ساخت ایکوزانویدها را تنظیم کند می‌تواند نقش مهمی در اعمال با واسطه ایکوزانویدها داشته باشد [۲۵].

در پژوهش‌های بعدی مشخص شد که سرعت ساخت ایکوزانویدها در حضور اسیدهای چرب ۳ -  $\omega$  خیلی کندتر در مقایسه با اسیدهای چرب  $\omega$ -۶ است؛ بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که اسیدهای چرب امگا-۳ به طور رقابتی میزان تشکیل ایکوزانویدهای مشتق از امگا-۶ (اسید آراشیدونیک) را تضعیف می‌کنند. این کشف منجر به این شد که اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اثرات درمانی مفید برای تضعیف حوادث ناشی از ایکوزانویدهای تولیدی توسط اسیدهای چرب  $\omega$ -۶ می‌باشند؛ علاوه بر این، ایکوزانویدهایی که از امگا-۳ تولید می‌شوند، پاسخ‌های کم‌تری را بعد از اتصال به گیرنده خود در مقایسه با امگا-۶ ایجاد می‌کنند؛ بنابراین اسیدهای چرب امگا-۳ به علت دو دلیل فوق، به صورت آگونیست نسبی در مقایسه با اسیدهای چرب امگا-۶ عمل می‌کنند [۲۵].

ایکوزانویدهای مشتق از اسیدهای چرب امگا-۳ ( $\omega$ -3) در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. اسید چرب  $\omega$ -3 ایکوزانپنتانویک اسید (EPA) است که ایکوزانویدهایی از قبیل: LTA<sub>5</sub>, LTD<sub>5</sub>, LTB<sub>5</sub>, LTC<sub>5</sub>, LTE<sub>5</sub>, LTF<sub>5</sub>, TXA<sub>3</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>3</sub>, PGF<sub>3 $\alpha$</sub>  را تولید می‌کند که دارای تشابه ساختمانی با ایکوزانویدهای مشتق از اسیدهای چرب امگا-۶ (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTF<sub>4</sub>), PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) می‌باشند [۲۵]؛ بنابراین می‌توانند با آنها رقابت کنند و ساخت و عمل آنها را تعدیل نموده و بدین ترتیب پاسخ‌های فیزیولوژیک را در بافت تغییر دهند.

در حال حاضر این موضوع ثابت شده است که ساز و کار عملکرد اسیدهای چرب امگا-۳ فقط از طریق تغییر در متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (اسیدهای چرب امگا-۶) نمی‌باشد، بلکه از طریق ساز و کارهای دیگری نیز نقش خود را احتمالاً اعمال می‌کند، که برخی از این ساز و کارها عبارتند

قندی مشابه با اثرات آن‌ها بر روی افراد سالم یا افراد با بیماری‌های دیگر می‌باشد، زیرا اولاً ساخت و ترکیب اسیدهای چرب در حیوان‌های دیابتی و احتمالاً بیماران دیابتی، غیرطبیعی است؛ ثانیاً بسیاری از ساز و کارهای بالقوه‌ای که در پاتوژنز تصلب شرائین نقش دارند در افراد دیابتی نیز وجود دارند، در حالی که در افراد سالم لازم نیستند؛ ثالثاً ساز و کار بسیاری از عوامل خطر در بیماران دیابتی با ساز و کارهای این عوامل در اشخاص غیردیابتی فرق دارد؛ نهایتاً به علت این‌که دیابت بر دو نوع است، اثرات اسیدهای چرب بهتر است به طور مجزا برای دیابت نوع I (IDDM) و نوع II (NIDDM) و احتمالاً انواع دیگر مطرح شوند [۱۳].

نتایج برخی از مطالعاتی که اخیراً راجع به اثرات اسیدهای چرب  $\omega$ -3 بر روی دیابت قندی انجام شده است، به شرح زیر است: عدم توازن بین مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ (یعنی این‌که، امگا-۶ بیشتر از امگا-۳ مصرف می‌شود)، یک دلیل عمده شیوع بالای بیماری دیابت شیرین است [۲۷]. پیش‌گیری از پیدایش کاردیومیوپاتی دیابتی و پیشرفت بیماری کلیوی [۴]. افزایش رهایش NO در بیماران با دیابت نوع II [۳۰] مفید بودن [۱۳] و مفید نبودن این اسیدها در درمان رتینوپاتی دیابتی [۲۱]. تشدید هیپرتروفی (شاخص نفروپاتی دیابتی) کلیوی [۲۸]، کاهش تری‌گلیسرید و VLDL و عدم اثر بر روی گلوکز خون، کلسترول، HbA<sub>1c</sub>، LDL و HDL در بیماران دیابت نوع II [۴۲]. افزایش گلوکز خون، HbA<sub>1c</sub>، کلسترول، LDL، آپولیپروتین B در بیماران دیابتی [۱۳]. کاهش مقاومت به انسولین در حیوان‌های دیابتی شده با STZ از طریق نگهداری فسفریلاسیون تیروزین IRS-1 و فعالیت کیناز PI<sub>3</sub> مربوط به گیرنده انسولین و همچنین تعداد ناقل‌های گلوکز [۴۶]. تکثیر پروکسی‌زوم‌های کبدی و افزایش بتا-اکسیداسیون کبدی [۳۴] افزایش شل شدن وابسته به اندوتلیوم آئورت و کاهش مقاومت به انسولین احتمالاً از طریق افزایش در تولید PGI<sub>2</sub> و NO، همچنین کاهش تری‌گلیسرید و کاهش کلسترول پلازما و عدم تغییر گلوکز [۴۹] و یا مهار تولید PGE<sub>2</sub> در پانکراس [۲۸] و یا

چرب امگا-۳، چسبندگی پلاکت‌ها را کاهش داده و از سوی دیگر گشاد شدن عروق وابسته به اندوتلیوم را از طریق افزایش رهایش اکسید نیتریک (NO) تشدید می‌کنند. براساس مطالعات انسانی و حیوانی آشکار شده است که اسیدهای چرب  $\omega$ -3 ممکن است نقش حفاظتی در مقابل آریتمی‌های بطنی داشته باشند. این مکانیسم‌ها ممکن است در کاهش حوادث عروق کرونر در بیماران با تصلب شرائین و همچنین در جلوگیری از پیدایش این بیماری مهم باشد [۱۶].

اثر حفاظتی اسیدهای چرب غیراشباعی  $\omega$ -3 در بیماری عروق کرونر قلب از طریق اعمال مختلف واسطه می‌شود که برخی از این اعمال عبارتند از: کاهش نارسایی اندوتلیوم عروق از طریق کاهش فعالیت بیش از حد سمپاتیک و تشدید گشاد شدن عروق با واسطه کاهش پاسخ التهابی اندوتلیوم از طریق مهار چسبندگی منوسیت‌ها به جدار عروق و همچنین به وسیله تضعیف تولید واسطه‌های التهابی و TXA<sub>2</sub> (باعث تجمع پلاکت‌ها و انقباض عروق می‌شود). کاهش تولید پروتئین‌های شبه فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها از یاخته‌های اندوتلیال عروق که از این طریق ممکن است پرولیفراسیون یاخته‌های اندوتلیال را تضعیف کنند. اثر بر روی نشان‌گرهای تصلب شرائین از قبیل ترومبومودولین و فاکتور فون ویلبراند، طولانی کردن حالت غیرفعال کانال‌های سدیم و کلسیم در میوسیت‌ها و مهار هدایت از این کانال‌ها، که نهایتاً منجر به اثر آنتی‌آریتمی این اسیدها می‌شود [۱۶].

در مجموع اثر اسیدهای چرب غیراشباعی  $\omega$ -3 بر روی قلب و عروق، به‌طور قابل ملاحظه‌ای مرگ ناگهانی را در بیماران قلبی و عروقی کاهش می‌دهد [۱۶] و بنابراین به خاطر همین اثرات مفید این اسیدهای چرب می‌باشد که پیشنهاد شده است آن‌ها به عنوان مکمل، همراه با داروهای ضدپلاکتی، بتابلوکرها یا مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین مصرف شوند.

ب- مطالعات در دیابت قندی. ما نمی‌توانیم فرض کنیم که اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی بیماران دیابتی

چرب، ساخت کاتکل آمین‌ها را در مغز افزایش داده و یادگیری و حافظه را افزایش می‌دهند [۴۵]. ایکوزانوئیدهای مشتق از اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز اثر کرده و باعث افزایش رهایش ACTH, TSH, GH, پرولاکتین, FSH, LH, AVP و ADH می‌شوند [۲۵]. از آنجایی که مصرف روغن ماهی موجب کاهش ویتامین E پلاسما می‌شود [۲۷]، بنابراین ایده خوبی است که همراه با مصرف روغن ماهی، مقادیر اضافی ویتامین E مصرف شود.

#### ۴- مطالعات راجع به اثر اسیدهای چرب غیر اشباعی

بر روی التیام زخم.

در این بخش نتایج حاصل از مرور ۳۰ مقاله فارسی و یا انگلیسی از سال ۱۹۸۷ تاکنون بیان خواهد شد.

#### الف- اثر روغن ماهی بر روی التیام زخم پوستی.

مطالعات مختلف که توسط گروه تحقیقاتی ما انجام شد، اثر شکل‌های مختلف مصرف روغن ماهی بر روی ترمیم زخم پوستی در انواع مختلف (حاد و مزمن) دیابت تجربی بررسی شد که نتایج این مطالعات به شرح زیر است:

خاکساری و همکاران در پژوهش انجام شده بر روی

موش‌های صحرایی با دیابت تجربی ناشی از تزریق آلوکسان

گزارش نمودند که مصرف خوراکی (سیستمیک) روغن ماهی

به میزان ۱/۶ ml/day باعث تسریع بهبودی زخم پوستی در

موش‌های صحرایی با دیابت حاد می‌شود، به طوری که درصد

بهبودی زخم در گروه تحت درمان روغن ماهی خیلی بیشتر از

گروه کنترل بود و مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در

گروه تحت درمان با روغن ماهی، ۳ روز کم‌تر از گروه دیابتی

(کنترل) و گروه دیابتی تحت درمان با روغن ذرت بود.

همچنین در همین مطالعه مشاهده شد که روغن ذرت در

تسریع بهبودی زخم دیابتی مؤثر نیست [۴].

در پژوهش دیگر سجادی و همکاران گزارش نمودند که

مصرف موضعی روغن ماهی در موش‌های صحرایی دیابتی

شده در اثر آلوکسان، تسریع بهبودی زخم را در این حیوان‌ها

به دنبال دارد؛ به طوری که درصد بهبودی زخم در موش‌های

اصلاح میزان هیپرتری‌اسیل‌گلیسرول در خون [۳۲]، افزایش کومپلیانس عروقی در بیماران دیابت نوع II [۳۱]، افزایش لپتین پلاسما در موش‌های صحرایی مقاوم به انسولین [۳۸] و جلوگیری از تغییرات ناشی از افزایش گلوکز، افزایش تجمع پلاکتی، انقباض عروق، نفوذپذیری اندوتلیال، کموتاکسی، تغییر شکل گلبول‌های قرمز خون و ویسکوزیته خون [۲۱].

#### ج- اثرات آن‌ها در بیماری‌های دیگر. امروزه مشخص

شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ نه تنها در جلوگیری از

تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته، تصلب شرایین، حمله قلبی و

دیابت نقش دارند، بلکه در پیشگیری و درمان بیماری‌هایی از

قبیل افسردگی، سرطان، روماتوئید آرتریتیس، زخم کولون و

بیماری Ray nauds نیز مؤثر هستند [۲۷، ۲۵]. اگر میزان این

اسیدهای چرب در مغز کم باشد، کاهش در میزان سروتونین

به‌وجود می‌آید که این خود منجر به تمایل افزایش یافته برای

افسردگی و خودکشی می‌شود؛ هم‌چنین مصرف زیاد ماهی

منجر به جلوگیری از کاهش حافظه ناشی از سن و کاهش

وقوع بیماری آلزایمر می‌شود [۲۷]. مصرف این اسیدهای

چرب به‌هنگام حاملگی و شیردهی نیز مفید است و مصرف

غیرکافی آن‌ها در دوران حاملگی، ممکن است منجر به تولد

نوزادان نارس با وزن کم غیرطبیعی و هیپواکتیویته کودکان

شود. کمبود این اسیدهای چرب ۳-۵ منجر به پره‌اکلامپسی و

افسردگی بعد از زایمان می‌شود [۲۷]. مصرف ماهی، بروز آسم

را در کودکان به میزان ۴ برابر کاهش می‌دهد و هم‌چنین

احتمالاً در درمان بیماری‌های ریوی از قبیل Cystic

fibrosis و آمفیژم نیز مفید هستند. اسیدهای چرب امگا-۳،

درد و التهاب را کاهش داده و جلوگیری از پیدایش سرطان

(خصوصاً سرطان پستان) می‌نمایند [۲۷، ۲۵]. رژیم ماهی در

درمان بیماری التهابی روده به نام Crohn مفید است [۴۹].

کاهش جذب کلسترول در مجرای لوله گوارش [۱۷] و

نگهداری غلظت کافی لپتین در گردش خون و در نتیجه

جلوگیری از افزایش چربی و وزن بدن [۲۳] را نیز موجب

می‌شود. کمبود اسیدهای چرب ۳-۵ باعث کاهش اندازه

نورون‌ها در قشر مغز می‌شود [۹]. مصرف مزمن این اسیدهای

کاهش رهایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن [۱، ۵، ۱۳]، اثرات التیام بخش خود را در مطالعات فوق اعمال نموده است.

اگرچه نتایج همه مطالعات فوق حاکی از مفید بودن روغن ماهی در درمان زخم دیابتی می‌باشد، اما مطالعه‌ای که توسط جعفری‌نوه و همکاران بر روی موش صحرایی با دیابت مزمن انجام شده و رژیم غذایی روغن ماهی را مصرف کردند، نشان دادند که روغن ماهی در درمان زخم دیابتی مفید نیست اما بالعکس روغن ذرت که غنی از اسیدهای چرب امگا-۶ است، باعث تسریع در بهبودی زخم می‌شود؛ به طوری که در روز بیستم بعد از القاء جراحت، زخم در گروه روغن ذرت و حیوان‌های سالم، تقریباً به طور کامل ترمیم شده بود، اما در حیوان‌های تحت درمان با روغن ماهی فقط ۷۱ درصد زخم بهبودی پیدا کرده است. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که اثرات بهبودی‌بخش روغن ذرت از طریق اثر بر روی رشد اپیدرم و یا تغییر در عروق‌زایی موضع زخم نمی‌باشد [۳]. دلایل احتمالی مختلفی برای عدم تأثیر رژیم روغن ماهی در این شرایط مطرح است که مهم‌ترین آن‌ها افزایش استرس اکسیداتیو و اکسیداسیون اسیدهای چرب امگا-۳ و پراکسیداسیون چربی می‌باشند [۳].

در پاسخ به این سؤال که آیا روغن ماهی عمل التیام‌بخش خود را بر روی زخم دیابتی از طریق رفع گرفتاری عصبی (نوروپاتی) و در نتیجه افزایش سرعت هدایت عصبی در پوست انجام می‌دهد، شریعتی و همکاران در مطالعه‌ای که در موش‌های صحرایی با قطع اعصاب سیاتیک و فمورال انجام دادند، مشاهده کردند که درمان با روغن ماهی، درصد بهبودی زخم را از روز نهم جراحی به بعد هم در حیوان دیابتی و هم در حیوان دیابتی با قطع عصب افزایش می‌دهد؛ بنابراین نتیجه گرفتند که مصرف موضعی روغن ماهی قادر به تسریع ترمیم زخم یا در موش صحرایی دیابتی با قطع عصب نیز می‌باشد [۸].

اثر التیام‌بخش اسیدهای چرب غیراشباعی نه فقط در زخم‌های پوستی در شرایط دیابت قندی بلکه روی زخم‌های پوستی در شرایط دیگر نیز بررسی شده است، که در زیر به

تحت درمان با روغن ماهی مشابه با حیوان‌های سالم بوده و بیشتر از حیوان‌های کنترل و دیابتی تحت درمان با روغن ذرت بود. در این مطالعه هم‌چنین بی‌اثر بودن روغن ذرت روی زخم پوستی در حیوان دیابتی مشاهده شد [۵]. در هر دو مطالعه فوق مشاهده شد که روغن ماهی در درمان زخم پوستی در حیوان سالم مفید نیست.

در مطالعه‌ای دیگر تقوی و همکاران در پژوهشی که روی التیام زخم پوستی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (STZ) که دیابت مزمن داشتند انجام دادند، گزارش نمودند که مصرف روغن ماهی، همانند حیوان‌های با دیابت حاد، باعث تسریع بهبودی زخم پوستی در حیوان‌های با دیابت مزمن می‌شود. به طوری که درصد بهبودی زخم در گروه کنترل کم‌تر از گروه تحت درمان با روغن ماهی است، اما مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه کنترل بیش‌تر از گروه تحت درمان با روغن ماهی بود، البته اثر روغن ماهی در این مطالعه کم‌تر از اثر آن در مطالعه قبلی بود که یکی از دلایل عمده آن تفاوت در نوع دیابت (حاد و مزمن) در این دو مطالعه است؛ علاوه بر این تراکم منطبقه‌ای عروق خونی رشد اپیدرم و ایجاد دستجات کلاژن در گروه تحت درمان روغن ماهی بیشتر از گروه روغن ذرت بود [۱]. یک یافته غیرقابل انتظار دیگر که در این مطالعه وجود داشت، تأخیر در التیام زخم پوستی در گروه تحت درمان با روغن ذرت در مقایسه با گروه کنترل بود؛ به طوری که درصد بهبودی زخم در گروه تحت درمان ۲۱ درصد کم‌تر از گروه دیابتی بود. روغن ماهی که غنی از اسیدهای چرب امگا-۳ است، احتمالاً از طریق تغییر در تولید فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها، تولید کلاژن، کنترل مرحله انتهایی زخم، کاهش PGE<sub>2</sub>، کاهش ویسکوزیته خون، کاهش پاسخ عروق به عوامل منقبض کننده عروق، گشاد شدن عروق و افزایش خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی به محل زخم، افزایش تکثیر سلولی، افزایش تمایز سلولی و تسریع عروق‌زایی، مهار رهایش نورایی‌نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک، تغییر در فعالیت غشاء، مهار رهایش فاکتورهای تنگ‌کننده عروق،

حاوی روغن ذرت موجب اختلال در کیفیت زخم پوستی (کاهش کشش بافتی) در موش صحرایی می‌شود، که این اثر منفی روغن ماهی ممکن است ناشی از عمل آن‌ها بر روی فازهای فیروبلاستیک یا بلوغ پاسخ زخم باشد؛ زیرا محتوای کلانن در هر دو گروه یکسان بود [۱۰]. O-Hara اعلام نموده است که اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA) تکثیر فیروز را در پوست زخمی خرگوش کاهش داده و بدین وسیله پیوند (گرافت) پوستی را تضعیف می‌نماید. این عمل اسید چرب، مستقل از عملکرد پلاکت‌ها، PAF و تغییر در تولید PGI<sub>2</sub> یا TXA<sub>2</sub> می‌باشد [۳۶].

نتایج فوق حاکی از این است که مصرف روغن ماهی یا اسیدهای چرب امگا-۳ در اکثر موارد بهبودی زخم پوستی را در شرایطی به غیر از دیابت قندی تسهیل نموده، اگرچه در برخی موارد بی‌تأثیر یا دارای اثر منفی نیز می‌باشد.

ب- اثر روغن ماهی بر روی التیام زخم معده. در مطالعه‌ای که توسط سجادی و همکاران انجام شد، مشاهده شده است که مصرف رژیم غذایی روغن ماهی موجب پیش‌گیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی می‌شود، در حالی که روغن آفتاب‌گردان (غنی از اسیدهای چرب امگا-۶) اثر بر روی التیام زخم ندارد. روغن ماهی اثر محافظتی خود را از طریق کاهش ترشح اسید معده اعمال می‌نماید، به طوری که حجم اسید مترشحه و غلظت یون هیدروژن در شیره معده در گروه‌های تحت درمان با روغن ماهی کاهش می‌یابد [۶]. مطالعه Szabo نشان داد که مصرف روغن ماهی از آسیب مخاط معده ناشی از اتانول جلوگیری می‌نماید [۲۴]. در مطالعه Faust و همکاران که از رژیم غذایی حاوی ۱۰ درصد روغن ماهی به مدت چهار هفته استفاده شده بود، گزارش نمودند که مصرف این رژیم، از زخم معده ناشی از اتانول را در موش صحرایی جلوگیری می‌نماید [۱۹]. Pihan و همکاران نشان دادند که مصرف اسید چرب امگا-۳ (EPA) در موش صحرایی، از طریق جلوگیری از صدمه عروقی، آسیب مخاط معده را مهار می‌نماید [۳۹]. مصرف روغن ماهی برای مدت زمان سه هفته نیز در

نتایج بعضی از این پژوهش‌ها اشاره خواهد شد: کسایی و همکاران، اثر تسریع‌کننده بهبودی زخم را در اثر مصرف موضعی روغن ماهی در زخم حاصل از سوختگی گزارش نمودند [۷]. Terkelsen و همکاران گزارش نمودند که مصرف موضعی روغن کبد ماهی، تسریع اپیتالیزاسیون و عروق‌زایی جدید را در زخم پوستی در گوش موش (Mice) موجب می‌شود [۴۷]. Trocki و همکاران نشان دادند که رژیم غذایی حاوی روغن ماهی موجب تسریع ترمیم زخم سوختگی در خوکچه‌های هندی می‌شود [۴۸]. Mooney و همکاران اعلام نمودند که مصرف خوراکی رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ موجب تسریع زخم پوستی در سگ می‌شود که این عمل التیام‌بخشی خود را از طریق کنترل مرحله التهابی زخم انجام می‌دهد [۳۳]. Linz و همکاران گزارش نمودند که مصرف روغن ماهی در موش صحرایی، بهبودی زخم پوستی را تسریع می‌نماید [۲۶]. Bjerve گزارش نموده است که در بیماران با کبود اسیدهای چرب امگا-۳، نارسایی در بهبود زخم پوستی وجود دارد [۱۵].

اگرچه همه مطالعات فوق بیان‌گر اثر مفید روغن ماهی (اسیدهای چرب امگا-۳) در بهبود زخم پوستی می‌باشد، اما مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان‌دهنده عدم تأثیر یا اثر منفی روغن ماهی بر روی ترمیم زخم می‌باشد. جراحی در پژوهشی که بر روی زخم حاصل از سوختگی در موش صحرایی انجام داد، مشاهده کرد که مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی حاوی روغن ماهی، تفاوتی با گروه کنترل نداشت [۲]. Ormerod و همکاران نشان دادند که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ به صورت پروفیلاکسی اثری بر روی بهبود زخم ناشی از سوختگی در قرنیه چشم خرگوش ندارد [۳۷]. Nirgiotis و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی زخم پوستی در مدل موش صحرایی با استرس جراحی انجام دادند، مشاهده نمودند که اثر مصرف رژیم‌های حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ یا امگا-۶ بر روی بهبودی زخم مشابه بود [۳۵]. Albina و همکاران، گزارش نموده‌اند که رژیم غذایی حاوی روغن ماهی در مقایسه با رژیم غذایی

## Archive of SID

افزایش محتوای موکوسی سد مخاطی و افزایش تولید NO، از پیدایش زخم معده جلوگیری نموده و بهبودی زخم را تسریع می‌کند [۶]. در مجموع، بررسی‌های فوق نشان داد که رژیم غذایی حاوی روغن ماهی نه تنها در درمان زخم‌های پوستی نقش دارد، بلکه در پیدایش زخم معده نیز مؤثر است و احتمالاً مصرف آن در جلوگیری از پیدایش زخم معده در بیماران مصرف‌کننده داروهای ضدالتهابی مفید است.

پیش‌گیری از پیدایش زخم معده ایجاد شده توسط استرس آب سرد در موش صحرایی مؤثر بوده است [۵۰]. همچنین Matusheuskala و همکاران گزارش نمودند که رژیم غذایی روغن ماهی باعث بهبودی زخم معده یا دوازدهه می‌شود. روغن ماهی عمل خود را از طریق تحریک فرآیندهای التیام‌بخش انجام داده است [۲۹]. روغن ماهی احتمالاً از طریق گشاد کردن عروق و افزایش خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی به محل زخم یا از طریق کاهش تولید لوکوترین‌ها و یا از طریق

جدول ۱. اثرات روغن ماهی (اسیدهای چرب امگا-۳) بر روی بهبودی زخم در مدل‌های مختلف زخم

پژوهش‌گران	سال	روش مصرف	حیوان / انسان	مدل زخم	نتایج
خاکساری و همکاران	۱۳۷۸	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم پوستی - دیابت حاد	تسریع بهبودی زخم
سجادی و خاکساری	۱۳۷۸	مصرف موضعی	موش صحرایی	زخم پوستی - دیابت حاد	تسریع بهبودی زخم
تقوی و خاکساری	۱۳۸۱	مصرف موضعی	موش صحرایی	زخم پوستی - دیابت مزمن	تسریع بهبودی زخم
جعفری‌نوه و خاکساری	۱۳۸۲	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم پوستی - دیابت مزمن	عدم تأثیر
شهبختی و خاکساری	۱۳۸۰	مصرف موضعی	موش صحرایی با قطع ص	زخم پوستی - دیابت حاد	تسریع بهبودی زخم
سجادی و خاکساری	۱۳۸۰	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم معده ناشی از ایندومتاسین	پیش‌گیری از ایجاد زخم
کنایی و رشیدی پور	۱۳۷۸	مصرف موضعی	موش صحرایی	زخم حاصل از سوختگی	تسریع بهبودی زخم
جراحی	۱۳۷۹	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم حاصل از سوختگی	عدم تأثیر
Henkenson و همکاران	۲۰۰۰	رژیم غذایی	بیماران	لیگامان‌های آسیب دیده	درمان لیگامان‌های آسیب دیده
Bjerve	۱۹۸۹	کمبود اسیدهای چرب امگا-۳	موش (mice)	زخم پوستی	نارسایی در بهبودی زخم
Teryelsen و همکاران	۲۰۰۰	مصرف موضعی روغن کبد ماهی	بیماران با جراحی الکتیو	زخم پوستی	تسریع بهبودی زخم
Daly و همکاران	۱۹۹۳	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم جراحی در قسمت فوقانی لوله گوارش	تسریع بهبودی زخم
Szabo	۱۹۸۸	رژیم غذایی روغن ماهی	موش صحرایی	زخم معده ناشی از اتانول	پیش‌گیری از ایجاد زخم
Faust و همکاران	۱۹۸۹	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم معده ناشی از اتانول	پیش‌گیری از ایجاد زخم
Pihan و همکاران	۱۹۸۸	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم معده	پیش‌گیری از ایجاد زخم و صدمه به عروق
Ulak و همکاران	۱۹۹۵	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم معده ناشی از استرس آب سرد	پیش‌گیری از ایجاد زخم
Mathusheuskala و همکاران	۱۹۹۶	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم معده	بهبود زخم معده و دوازدهه
Trocki و همکاران	۱۹۸۷	اسیدهای چرب امگا-۳	خوکچه هندی	زخم حاصل از سوختگی	تسریع بهبودی زخم
Ruthig و همکاران	۱۹۹۹	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم اپی‌تلیال روده	تسریع بهبودی زخم
Mooney و همکاران	۱۹۹۶	اسیدهای چرب امگا-۳	سگ	زخم پوستی	تسریع بهبودی زخم
Aslan و همکاران	۱۹۹۲	کیسول روغن ماهی	بیماران	زخم کولون	تسریع بهبودی زخم
Salomon و همکاران	۱۹۹۰	کیسول روغن ماهی	بیماران	زخم کولون	تسریع بهبودی زخم
Linz و همکاران	۱۹۹۴	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم پوستی	تسریع بهبودی زخم
Sukumar و همکاران	۱۹۹۷	رژیم غذایی	بیماران	زخم ایلئوم	عدم تأثیر
Ormerod و همکاران	۱۹۹۲	اسیدهای چرب امگا-۳	خرگوش	زخم سوختگی قرنیه چشم	عدم تأثیر
Nirgiotis و همکاران	۱۹۹۱	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم در مدل موش با استرس جراحی	یکسان بودن اثر مشابه اسیدهای چرب امگا-۳
Albina و همکاران	۱۹۹۳	رژیم غذایی	موش صحرایی	زخم پوستی	اختلال در کیفیت زخم
Arend و همکاران	۲۰۰۰	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	بافت همبند در کبد زخمی	تضعیف پرولیفراسیون بافت و تأخیر در بهبودی
O-Hara و همکاران	۱۹۹۱	اسیدهای چرب امگا-۳	خرگوش	گراف پوستی	تضعیف پیوند پوستی

فیبروبلاست‌های لیگامان آسیب‌دیده بررسی کرده و نشان دادند که اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اثر مفید بر روی بهبودی لیگامان‌های آسیب‌دیده بوده و این اثر از طریق افزایش در

ج - اثر روغن ماهی بر روی التیام زخم‌های دیگر.

مطالعه Hankenson و همکاران اثر اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ را در محیط برون‌تنی بر روی پاسخ بهبودی



این نتایج مفید ممکن است یک گروه جدید از مواد یا داروها را معرفی کنند که در ساخت آن‌ها روغن ماهی یا اسیدهای چرب امگا-۳ استفاده شده باشد؛ هم‌چنین از آن‌جایی که در پژوهش‌های جاری مصرف روغن ماهی هم به صورت سیستمیک و هم به صورت موضعی قادر به ترمیم زخم دیابتی بود و از سوی دیگر حتی در دیابت مزمن فقط شکل موضعی آن مفید بوده، ممکن است تأکیدی بر این باشد که تجویز مستقیم آن در جایگاه زخم (اگر امکان‌پذیر باشد) گذشته از جلوگیری از پیدایش اثرات جانبی، مؤثرتر خواهد بود. اگرچه ساز و کارهای مختلف سلولی برای عملکرد روغن ماهی در ترمیم زخم توسط مطالعات فوق بیان شده، اما هنوز مکانیسم دقیق آن که چه مرحله‌ای از مراحل ترمیم زخم تحت تأثیر این رژیم قرار می‌گیرد مشخص نیست (با این وجود، کنترل مرحله التهابی زخم بیشتر محتمل است) و شناخت این مکانیسم‌ها کمک بیشتری به درمان زخم خواهد کرد.

اثرات متفاوتی که در مطالعات فوق مشاهده شد، به علت تفاوت در نوع روش درمانی، نوع بیماری، حالت بیماری (حاد یا مزمن) و مدت زمان مصرف روغن ماهی می‌باشد. چشم‌انداز آینده برای استفاده از روغن ماهی در درمان زخم بیماران با دیابت قندی اگرچه تا حدی روشن است، اما پژوهش‌های زیر پیشنهاد می‌شود:

۱- مطالعاتی لازم است تا تنظیم ساخت اسیدهای چرب و ترکیب اسید چرب فسفولیپیدها را در بیماران دیابتی با شرایط خاص و در هنگام مصرف رژیم مشخص نمایند.

۲- پژوهش‌های بیشتری لازم است تا اثرات ماهی یا روغن ماهی با مقدارهای مناسب را روی ترکیب اسید چرب فسفولیپیدها تعیین کنند.

۳- از آنجایی که ساز و کارهای عمل اسیدهای چرب غیراشباعی از ساز و کار عمل مواد و روش‌های دیگر مؤثر در ترمیم زخم، متفاوت است؛ بنابراین تعیین ساز و کار دقیق عملکرد این اسیدها ضروری است.

تولید کلاژن و پروتئین تام اعمال می‌شود [۲۱]. Daly و همکاران در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۸ بیمار که در تحت عمل الکتیو بخش‌های فوقانی لوله گوارش قرار گرفته بودند، گزارش نمودند که رژیم مکمل اسیدهای چرب امگا-۳، تسریع بهبودی زخم را در این بیماران موجب می‌شود [۱۸]. Ruthing و همکاران اعلام نموده‌اند که هم اسیدهای چرب امگا-۳ و هم اسیدهای چرب امگا-۶ در بهبودی زخم اپی‌تلیال و رشد یاخته‌های اپی‌تلیال روده موش صحرایی در محیط کشت مفید هستند [۴۰]. Aslan و همکاران گزارش نموده‌اند که مصرف روزانه ۱۵ کیسول موضعی روغن ماهی و برای مدت زمان ۳ هفته، بهبودی آشکار زخم کولون را در یازده بیمار موجب می‌شود، در حالی که روغن ذرت فاقد اثر است [۱۲]، هم‌چنین Salomon و همکارانش در پژوهشی که بر روی ۱۰ بیمار که برای ۸ هفته کیسول روغن ماهی مصرف کرده بودند، مشاهده نموده‌اند که زخم کولون در آن‌ها بهبود یافته است که احتمالاً روغن ماهی از طریق تداخل با سنتز  $LTB_4$  و التهاب کولون، باعث بهبودی این بیماران شده است [۴۱]. در پژوهشی که توسط Sukumar و همکاران انجام شده است، نشان داده‌اند که مکمل روغن ماهی اثری بر روی زخم‌های موجود در ناحیه ایلئوم روده کوچک ندارد [۴۳]. Arend و همکاران مشاهده نموده‌اند که رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳، تکثیر سلولی بافت همبند را در کبد زخمی موش صحرایی مهار می‌کند. روغن ماهی احتمالاً عمل خود را از طریق مهار پراکسیداسیون لیپیدها اعمال نموده است [۱۱].

۵- نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده. در مجموع، به نظر می‌رسد که روغن ماهی یا مصرف ماهی که هدیه‌ای از دریا و غنی از اسیدهای چرب امگا-۳ است، در درمان زخم پوستی در حیوان‌های دیابتی، هم دیابت حاد و هم دیابت مزمن مؤثر باشد. اگر چه در یک مورد در دیابت مزمن رژیم خوراکی آن بی‌تأثیر بود، که پژوهش بیشتر را می‌طلبد؛ مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در پیش‌گیری یا درمان زخم‌های دیگر از قبیل زخم معده، روده و زخم سوختگی نیز احتمالاً مؤثر می‌باشند.

## Archive of SID

- [10] Albina JE, Gladden P, Walsh WR. Detrimetal effects of an omega-3 fatty-enriched diet on wound healing. *JPEN J Enteral Nutr*, 1993; 17: 519-521.
- [11] Arend A, Zilmer M, Vithalmm T, Selatam G, Sepp E. Lipoic acid prevents suppression of connective tissue proliferation in the rat liver induced by n-3 PUFAS, A pilot study. *Ann Nutr Metab*, 2000; 44: 217-222.
- [12] Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87: 432-37.
- [13] Axelrod L. Omega-3 fatty acids in diabetes mellitus, Gift from the sea? *Diabetes*, 1989; 38: 539-43.
- [14] Berthou L, Saladin R, Yaqoob P, Branellec D, Calder P, Fruchart JC, et al. Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acyl-coenzyme A oxidase gen expression by fibrates and dietary fatty acids. *Eur J Biochem*, 1995; 232: 179-87.
- [15] Bjerve KS. N-3 fatty acid deficiency in man. *J Inter Med*, 1989; 225: 171-175.
- [16] 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.
- [17] Chen IS, Hotta SS, Ikeda I, Cassid MM, Sheppard AJ, Vahouny GV. Digestion, absorption and effects on cholesterol absorption of menhaden oil, fish oil concent rate and corn oil by rats. *J Nutr*, 1987; 117: 16, 76-80.
- [18] Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F. Entral nutrition with supplementation arginin, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*, 1992; 112: 56-67.
- [19] Faust T, Redfern JS. Effects of fish oil on gastric mucosal 6-keto-PGF-alpha synthesis and ethanol-induced injury. *Am J physiol*, 1989; 257: 9-13.
- [20] Gorti GK, Ronson S, Koch RJ. Wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2002; 10(2): 119-27.
- [21] Hammws HP, Wiss A, Fuhrer D, Kuramer HJ, Papavassilis C, Grimminjer F. Acceleration of experimental diabetic retinopathy in the rat by omega-3 fatty acids. *Diabetologia*, 1996; 39: 251-255.
- [22] Hankenson KD, Watkins BA, Schoenlein IA, Allen KG, Turek JJ. Omega-3 fatty acids enhance ligament fibroblast collagen formation in association with changes in interleukin-6 production. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000; 223: 88-95.
- [23] Hynes GR, Jones PJ. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 2001; 12: 321-327.
- [24] Kusunoki M, Tsutsumi K, Hara T, Ogawa H, Nakamura T, Miyata T, et al. Ethylcosapentate (omega-3 fatty acid) causes accumulation lipids in skeletal muscle but suppress insulin resistance in OLETFD rats, (Otsuka Long- Evans Tokushima Fatty). *Metabolism*, 2003; 52: 30-34.
- [25] Lands WEM. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J*, 1992; 6: 2530-2536.
- [26] Linz DN, Garcia VF, Arya G, Ziegler MM. Prostaglandin and tumor necrosis factor levels in early wound inflammatory fluid; effect of parenteral omega-3 and omega-6 fatty acid administration. *Pediatr Surg*, 1999; 29: 1065-1070.
- [27] Larsen HR. Fish oil: The essential nutrients. Comprehensive review of the many benefits of fish oils. *International Health News Issue*, 2000; 103: 1-7.
- [28] Logan JL, Benson B, Lee SM. Dietary fish oil enhances renal hypertrophy in experimental diabetes. *Diab Res Clin Pra*, 1990; 10: 137-145.
- [29] Matushevskaiia VN, Shakhovskaia AK, Karagodina ZV, Lupinovich VL, Korf II, Loranskaia TI, et al. Optimization of dietary fat composition in erosive and ulcerative diseases of gastroduodenal area. *Vopr Pitan*, 1996; 6: 35-37.
- [30] McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Dietary fish oil augments nitric oxide production or release in patients with typ2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993; 36: 33-38.
- [31] McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscle Thromb*, 1994; 14: 425-29.
- [32] Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, Takishita E, Manatar K, Okada K, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethy ester V. oleic-rich safflower oil on insulin resistance in type 2

۴ - مصرف همراه این اسیدهای چرب با سایر مواد و روش‌های جاری در درمان زخم (خصوصاً زخم پای دیابتی) پیشنهاد می‌شود.

## تقدیر و تشکر

نویسنده این مقاله بر خود لازم می‌داند که از آقایان دکتر سید محمدعلی سجادی، دکتر حسنی صفات، محمدمحسن تقوی، حمید جعفری‌نوه، مهدی شریعتی، دکتر مهدی محمودی، دکتر کریم قاسمی، دکتر مروج، رضا رضایی‌زاده و هم‌چنین خانم‌ها دکتر جوادزاده، دکتر مرادمند و دکتر حسن رنجبر قدردانی و تشکر به عمل آورد.

## منابع

- [۱] تقوی محمدحسن، خاکساری محمد. تسریع بهبود زخم پوستی موش صحرایی دیابتی مزمن به وسیله روغن ماهی موضعی. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان*، ۱۳۸۱؛ جلد ۴؛ صفحات ۷۳-۶۱.
- [۲] جراحی مرتضی. بررسی اثر رژیم غذایی حاوی روغن ماهی بر بهبود زخم حاصل از سوختگی در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی. *مجله علوم پایه پزشکی ایران*، ۱۳۷۹؛ جلد ۳؛ صفحات ۶۷-۶۱.
- [۳] جعفری‌نوه حمید، خاکساری محمد. اثر رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب غیراشباعی بر روی بهبود زخم پوستی در موش صحرایی با دیابت مزمن. *مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان*، (زیر چاپ).
- [۴] خاکساری محمد، سجادی محمدعلی. اثر رژیم غذایی حاوی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موش صحرایی دیابتی. *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی*، ۱۳۷۸؛ سال سوم؛ صفحات ۱۹۳-۱۸۱.
- [۵] سجادی محمدعلی، خاکساری محمد. اثر موضعی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موش‌های صحرایی دیابتی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد*، ۱۳۷۸؛ شماره ۳؛ صفحات ۴۰-۴۱.
- [۶] سجادی محمدعلی، خاکساری محمد. اثر روغن ماهی در پیش‌گیری از ایجاد زخم معده ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی قزوین*، ۱۳۸۰؛ شماره ۱۷؛ صفحات ۲۷-۳.
- [۷] کسائی مجید، رشیدی‌پور علی. بررسی اثر موضعی روغن ماهی بر بهبود زخم حاصل از سوختگی در موش سفید آزمایشگاهی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی سمنان*، ۱۳۷۸؛ جلد ۱؛ صفحات ۳۲-۱۷.
- [۸] شریعتی مهدی، خاکساری محمد. اثر قطع عصب سیاتیک و فورال بر پاسخ زخم دیابتی به روغن ماهی در موش صحرایی. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*، ۱۳۸۰؛ سال اول؛ ۵۱-۴۲.
- [9] Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol*, 2002; 26: 210-218.

- [43] Sukumar P, Loo A, Magur E, Nandi J, Oler A, Levine RA. Dietary supplementation of nucleotides and arginine promotes healing of small bowel ulcers in experimental ulcerative ileitis. *Dig Dis Sci*, 1997; 42: 1530-1536.
- [44] Szabo S, Rogers C. Diet, ulcer disease and fish oil. *Lancet*, 1988; 1: 199-203.
- [45] Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada F. Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebra catecholamine contents, EEG and learning ability in rats. *Behav Brain Res*, 2002; 131: 193-203.
- [46] Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M, Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the effect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002; 282: E 664-71.
- [47] Terklsen LH, Eskild-gensen A, Kielsen H, Barker JH, Hjortdal VE. Topical application of cod liver oil ointment accelerates wound healing: an experimental study in wound in the ears of hairless mice. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2000; 34: 15-20.
- [48] Trocki O, Heyd TJ, Waymack JP, Alexander JW. Effects of fish oil on postburn metabolism and immunity. *JPEN J Parenter Eateral Nutr*, 1987; 11: 521-28.
- [49] 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 crohn's disease. *J Gastroenterol*, 2000; 35: 99-104.
- [50] Ulak G, Cicek R. Protective effect of fish oil against stress-induced gastric injury in rats. *Arneimittelforschung*, 1995; 45: 1174-5.
- [51] Wallace FA, Miles EA, Stock TE, Yaqoop P, Calder PC. Dietary fatty acids influence the production of Th<sub>1</sub>-lut not Th<sub>2</sub>-type cytokines. *J Leukoc Biol*, 2001; 69: 449-57.
- [52] Yaqoop P, Calder PC. The effects of dietary lipid manipulation on the production of murine T cell-derived cytokines. *Cytokine*, 1995; 7: 548-53.
- [53] Yaqoop P, Calder PC. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell Immunol*, 1995; 163: 120-8.
- diabetic model rats with hypertriacylglycerolaemia. *Br J Nutr*, 2002; 87: 157-62.
- [33] Mooney MA, Vaughn DM, Reinhart GA, Powers RD, Wright JC. Evaluation of the effect of omega-3 fatty acid-containing diets on inflammatory stage of wound healing in dogs. *Am J Vet Res*, 1998; 59: 859-63.
- [34] Neschen S, Moore I, Regittng W, Yu CL, Wang Y, Pypaert M, et al. Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic paroxisomal and tissue lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 282: E 395-401.
- [35] Nirgiotis JG, Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Low fat high-carbohydrate diets improve wound healing and increase protein levels in surgically stressed rats. *J Pediatr Surg*, 1991; 26: 925-929.
- [36] O-hara M, Esato K, Harada M, Kouchi Y, Akimoto F, Nakamura T. Eicosapentanoic acid suppresses intima hyperplasia after expanded polterfluoroethy grafting in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Vasc Surg*, 1991; 13: 480-486.
- [37] Ormerod LD, Garsd A, Abelson MB, Kenyon KR. Eicosanoid modulation and epithelial wound healing kinetics the alkali-burned cornea. *J Ocul Pharmacol*, 1992; 8: 53-58.
- [38] Peyron-Caso E, Quignard-Boulange A, Laromiguiere M, Feing-Kwong-Chan S, Veronese A, Ardouin B, et al. Dietary (n-3) Polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin insulin-resistant rats. *J Nutr*, 2002; 132: 2235-40.
- [39] Pihan G, Rogers C. Vascular injury in acute gastric mucosal damage mediatory, Role of leukotriences. *Dig Dis Sci*, 1988; 33: 625-32.
- [40] Ruthig DJ, Meckling-Gill A. Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulates wound healing in the rat intestinal epithelial cell line. *IEC-6 J*, 1999; 129: 1791-1798.
- [41] Salomon P, Kornbluth AA, Janowitz HD. Treatment of ulcerative colitis with fish oil n-3-omega fatty acid: an open trial. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12: 157-61.
- [42] Sheehan JP, Wei IW, Ulchaker M, Tserng KY. Effect of high intake in fish oil-treated patient with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66: 1183-87.