فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال چهاردهم، شماره ۴، صفحه ۲۸۷ – ۲۷۴ (زمستان ۱۳۹۰)

نقش فرآورده‌های غذایی دریایی در بیماری آلزایمر و دیگر اختلالات شناختی

مهسان اسدی[۱*]، رضا نعمتی[۲]، ایرج نبی‌پور[۳]

[۱] مرکز تحقیقات طب گرمسیری عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۲] مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۳] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت دمانس و یکی از علت‌های مهم بیماری‌زایی و مرگ ومیر در جهان است. با وجود درمان‌های گوناگون برای این بیماری، نتایج حاصل از درمان آلزایمر همچنان امیدوارکننده نیست. اسیدهای چرب امگا ۳ موجود در فرآورده‌های غذایی دریایی **می‌توانند با مکانیسم‌های گوناگونی در محافظت سیستم اعصاب مرکزی و در بهبود سیستم شناختی و حافظه نقش داشته باشند که در این مطالعه مروری اثر فرآورده‌های دریایی در اختلالات شناختی و آلزایمر بررسی خواهد شد.**

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری کارآزمایی‌های بالینی شاهدی – موردی و همچنین مطالعات باز که دارای اعتبار کافی بودند بررسی شدند از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال‌شناختی، دریا و فرآورده‌های دریایی در سایت‌های معتبر **Pubmed، Embase، ISI و Google Scholar جهت جستجو استفاده شد.**

یافته‌ها: بسیاری از مطالعات نشان دادند که اسیدهای چرب امگا ۳ موجود در فرآورده‌های غذایی دریایی می‌توانند با مکانیسم‌های گوناگون **شامل کاهش سطح التهاب و استرس اکسیداتیو، افزایش نوروپلاستیستی غشاء عصب برای شرکت در ساخت سیناپس و انتقال سیناپسی در محافظت سیستم اعصاب مرکزی و در بهبود سیستم‌شناختی و حافظه نقش داشته باشند. همچنین، اسیدهای چرب امگا ۳ ماهی و میگو می-** توانند در کاهش خطر بیماری آلزایمر و دیگر اختلالات شناختی مؤثر باشند.

نتیجه‌گیری: هر چند مطالعات گسترده‌ای در زمینه نقش این فرآورده‌های غذایی دریایی در بیماری آلزایمر و اثر مثبت آنها بر اختلالات شناختی انجام گردیده است، امّا ارائه‌ی نظر قطعی در این مورد، به انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌ای نیاز دارد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، اختلالات شناختی، دریا، فرآورده‌های غذایی دریایی

دریافت مقاله: ۹۰/۱/۹– پذیرش مقاله: ۹۰/۲/۲۵

* مرکز تحقیقات طب گرمسیری عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
E-mail: msassadi16@yahoo.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت دمانس و یکی از علت‌های مهم بیماری‌زایی و مرگ و میر در جهان می‌باشد (۱). این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۰۶ توسط یک روانپزشک و نوروپاتولوژیست آلمانی به‌نام آلوییز آلزایمر با مشاهده ویژگی پاتولوژی بیماری شامل پلاک غیرطبیعی پروتئین بتا آمیلوئید (ذره خارج سلولی حاوی بتا آمیلوئید) و کلافه‌های نوروفیبریلر (ذره داخل سلولی حاوی پروتئین‌های تاو) در پاتولوژی مغز بیماری که با اختلالات کلامی و رفتاری مراجعه کرده بود، توصیف شد (۱). از اولین توصیف این بیماری تاکنون، آلزایمر از یک اختلال نادر که برای اولین بار توصیف شد، به یکی از شایع‌ترین اختلالات ناتوان‌کننده در افراد مسن تبدیل شده است، به‌طوری‌که ششمین علت مرگ و پنجمین علت مرگ در افراد بالای ۶۵ سال در آمریکا به‌علت آلزایمر می‌باشد (۱). آلزایمر ارثی می‌تواند با ژن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid Precursor Protein APP) موتاسیون یافته در ارتباط باشد (۲). ژن APP بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد (۳). موتاسیون در ژن پرسینیلین۱ (Presenilin-1) که یک ژن تعیین‌کننده مهم فعالیت گاما سکرتاز برای تولید بتا آمیلوئید است می‌تواند آلزایمر زودرس را شتاب دهد (۴ و APOE4(۵ نیز بر روی کروموزوم ۱۴ به‌طور غیرمستقیم با آلزایمر ارتباط دارد (۶).

فرضیه‌های مختلفی در ارتباط با علت آلزایمر وجود دارد:

پروتئین آمیلوئیدی

در بیماری آلزایمر ساختارهای پروتئینی کروی شکلی در خارج نورون‌های برخی مناطق مغز و ساختارهای پروتئینی رشته‌ای در جسم سلولی نورون‌ها تشکیل می‌شود. این ساختارهای پروتئینی که به‌آنها اجسام آمیلوئیدی گفته می‌شود، در اثر برخی تغییرات در پروتئین‌های سلول‌های عصبی و به‌هم خوردن تعادل و تغییر در میزان و یا ساختار پروتئین‌های پرسینیلین، آپولیپوپروتئین E، سینوکلئین و پپتیدآمیلوئید بتا، ایجاد می‌شود.

یکی از مهمترین پروتئین‌هایی که در ایجاد آلزایمر نقش دارد، پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) نام دارد (۱). این پروتئین در سلول‌های دستگاه عصبی بیان می‌شود و در اتصال سلول‌ها به‌یکدیگر، تماس سلول‌ها و اتصال به ماتریکس خارج سلولی و اسکلت سلولی نقش دارد. پروتئین APP به‌وسیله سه نوع آنزیم پروتئولیتیک پردازش می‌شود. آنزیم‌های آلفا، بتا و گاما- سکرتاز، APP را برش می‌دهند(۱).

با اثر آنزیم‌های گاما و بتا سکرتاز بر پروتئین APP، به‌ترتیب، پپتیدهایی به نام آمیلوئید بتا ۴۰ (دارای ۴۰ اسید آمینه) و آمیلوئید بتا ۴۲ (دارای ۴۲ اسیدآمینه) ایجاد می‌شوند (۶).

در حالت عادی مقدار این قطعات در سلول‌ها کم است و به‌سرعت تجزیه می‌شوند اما اگر در پروتئین سلول‌های عصبی این تعادل به‌هم بخورد و مقدار این قطعات افزایش یابند، ساختارهای پروتئینی کروی و در نتیجه آلزایمر ایجاد می‌شود. در بیماران مبتلا به سندرم داون (تریزومی ۲۱) میزان بیان پروتئین APP افزایش می‌یابد و علایمی شبیه آلزایمر مشاهده می‌شود که می‌تواند به‌علت افزایش مقدار پپتید آمیلوئید بتا ۴۲ باشد؛ زیرا ژن پروتئین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

APP برروی کروموزوم ۲۱ قرار دارد (۹-۷).

فرضیه استیل کولین

در آلزایمر استیل کولین در قشر مخ و هیپوکامپ کاهش می‌یابد که علت آن افت شدید آنزیم استیل کولین ترانسفراز می‌باشد (۱۰).

افزایش غلظت آلومینیوم در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر با بالا رفتن سن (۱۳-۱۱)

بر اساس این عوامل اتیولوژیک، درمان‌های دارویی مختلفی برای بیماری آلزایمر ارائه گردیده است که شامل موارد زیر می باشد:

- جبران استیل کولین

با توجه به کاهش استیل کولین در قشر مخ و هیپوکامپ بیماران آلزایمری، به‌نظر می‌رسد با افزایش سطح استیل کولین اختلال حافظه و اختلال-شناختی این بیماران کاهش یابد (۱۴).

-درمان‌های حفاظت‌کننده از نورون‌ها

الف) ممانتین (memantine) این دارو مانند مهارکننده‌های استیل کولینی تأثیر ملایمی در درمان آلزایمر خفیف تا متوسط دارد. در عین‌حال، ممانتین تنها داروی تأییدشده FDA برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید است (۱۶-۱۴).

ب) درمان‌های ضدآمیلوئیدی

با توجه به‌فرضیه آبشار آمیلوئیدی وتجمع پروتئین بتا آمیلوئید در مغز بیماران آلزایمری، تحقیقات بسیاری در کاهش این پروتئین‌ها صورت گرفته است (۱۴ و ۱۷).

ج)ایجاد نوروژنسیس و درمان‌های دارویی برای درمان اختلالات رفتاری (۱۸)

د) ضد التهاب‌ها (۱۸)

مواد و روش کار

برای تحقیق حاضر از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال شناختی، دریا و فرآورده‌های دریایی در سایت‌های معتبر **Pubmed، Embase، ISI و Google Scholar** جهت جستجو استفاده شد. از مطالعات کار آزمایی‌های بالینی یا باز به‌شرط داشتن اعتبار کافی استفاده شد. از مجموع ۷۵۰ منبع بررسی شده، ۶۸ منبع جهت استفاده در مطالعه دارای اعتبار کافی تشخیص داده شد.

یافته‌ها

با وجود درمان‌های موجود برای بیماری آلزایمر، همچنان نتایج حاصل از درمان بیماری آلزایمر امیدوار کننده نیستند (۱۴). از طرفی، مقالات متعددی در زمینه تأثیر مصرف مواد غذایی دریایی (ماهی، میگو، جلبک‌ها، اسفنج و ...) در آلزایمر وجود دارد که در آنها اثرات بسیار مفید این مواد در آلزایمر و دیگر اختلالات‌شناختی بیان شده است. در اکثر این مقالات، تأثیر مثبت این ترکیبات مربوط به اسیدهای چرب امگا-۳ غیراشباع موجود در این ترکیبات می‌باشد.

اسید چرب امگا ۳

اسیدهای چرب امگا-۳ با زنجیره‌بلند، اسیدهای چرب غیراشباع‌ای هستند که در منابع گیاهی و دریایی وجود دارند. در کشورهای توسعه‌یافته، مصرف امگا-۳ با زنجیره‌بلند (PUFAها) که در روغن‌های ماهی یافت می‌شوند، نقش محافظت-کننده‌ای در برابر بیماری‌های قلبی عروقی داشته است. این اثر بیشتر مربوط به اسیدهای چرب امگا-۳ رژیم غذایی مانند اسید دوکوزاهگزانوییک

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

(DHA) و ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) می‌باشد. در این صورت، می‌توان نتیجه گرفت از آن‌جاکه روغن ماهی در حفاظت از قلب نقش دارد، شاید بتواند برای مغز هم مؤثر باشد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که محافظت کننده‌ی عصبی D1 (NPD1) درون‌زاد، مشتق از DHA درون‌زاد به‌عنوان القاءکننده‌ی برنامه‌ی بیان ژنی، در مکانیسم‌های محافظت‌کنندگی عصبی درونی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی عمل می‌کند و بدین‌سان می‌تواند باعث ارتقاء بقاء در سلول‌های مغز انسان شود. اسیدهای چرب امگا-۳ همچنین ممکن است در فعالیت‌های سیستم عصبی، بهبود توسعه‌شناختی و یادگیری مربوط به‌حافظه و افزایش نوروپلاستیسیتی غشاء عصب برای شرکت در ساخت سیناپس و در انتقال سیناپسی، نقش داشته باشند.

اخیراً فونتانی و همکاران، اثر مکمل امگا-۳ برروی برخی از پارامترهای شناختی و فیزیولوژیکی را در افراد سالم مورد مطالعه قرار داده‌اند و دریافته‌اند که مکمل‌های امگا-۳ باعث بهبود توجه و عملکرد فیزیولوژیکی، به‌خصوص آنهایی که مربوط به پردازش پیچیده قشر مغز هستند، می‌شود (۱۹).

اسیدهای چرب امگا-۳ همچنین از اجزای اصلی فسفولیپیدهای غشاء نورون‌ها و گلیال‌ها هستند و در بازسازی غشاء مغز و سنتز و انتقال سیگنال‌ها هم شرکت دارند، به‌خصوص DHA می‌تواند سیال‌پذیری غشاء (شکل‌پذیری سیناپسی) و در انتقال سیگنال‌های نورونی و فعالیت زیست پویایی غشاء نورون‌ها مشارکت داشته باشد. اسیدهای چرب امگا ۳، سیال‌پذیری غشاء را با انتقال کلسترول از غشاء چنان تغییر می‌دهند که حالت بهینه سیال‌پذیری غشاء جهت اتصال انتقال‌دهنده عصبی و پیام‌های درون سلولی فراهم شود. DHA همچنین بیان آنزیم‌های پروکسیزومال (peroxisomal) را تحریک می‌کند. این آنزیم‌ها برای سنتز پلاسمالوژن (plasmalogen) که به نوبه خود برای تشکیل میلین مهم است ضروری می‌باشند. بنابراین، DHA تحریک‌کننده دوباره ساخت میلین محسوب می‌شود. در واقع، مغز و سایر بافت‌های عصبی، به‌ویژه بافت‌های غنی از اسیدهای چرب با زنجیره بلند که پیش‌ساز ایکوزانوئیدها هستند، نقش مهمی در رشد و نمو سلول‌ها و عملکرد سیستم عصبی مرکزی طبیعی (CNS) ایفا می‌کنند. همچنین، DHA در فسفولیپیدهای غشاء سیناپس‌ها انباشت شده و در مغز افراد آلزایمری کاهش می‌یابد (۲۰).

DHA علاوه‌بر مکانیسم ذکر شده در بالا با مکانیسم‌های زیر نیز می‌تواند باعث کاهش آلزایمر شود.

۱/ نوروپروتکتین D1

نورپروتکتین D1 (NPD1) می‌تواند مانع انباشت آمیلوئید بتا شود و از این رو می‌تواند در کاهش آلزایمر نقش داشته باشد. در بسیاری از مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی دیده شده که DHA می‌تواند اثر محافظتی در برابر علایم و نشانه‌های عصبی و پاتولوژی بیماری آلزایمر شامل تشکیل آمیلوئیدبتا، کاهش مارکرهای سیناپسی وهیپرفسفوریلاسیون تاو از خود نشان دهد (۲۱).

NPD1 مشتق از DHA مسئول این اعمال DHA شناخته شده است. دیده شده در مواقعی که مغز انسان در معرض تماس با سیتوکین‌های استرسی قرار می‌گیرد DHA با تشکیل NPD1 سبب کاهش

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

ترشح آمیلویئد بتا می‌شود. بنابراین NDP1 موجب ارتقاء بقای سلول‌های مغز از طریق القاء برنامه‌های بیان ژنی محافظت‌کنندگی سیستم عصبی (nuroprotective) می‌شود (۲۲) این برنامه‌ها از طریق مهار فعالیت نوروتوکسیسیتی القاءشده با آمیلوئید بتا ۴۲ عمل می‌کنند (۲۳).

۲) اثر ضدالتهابی

التهاب، نقش عمده‌ای در توسعه و پیشرفت آلزایمر دارد. تجمع Aβ در آلزایمر با یک پاسخ التهابی ناشی از فعال شدن میکروگلیا (microglia) و گرد آمدن آستروسیت‌ها همراهی داشته و موجب القاء بیان سیتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۲۴). سیتوکین‌ها با تحریک سنتز Aβ و تشکیل آمیلوئید، ایجاد یک حلقه معیوب در باز چرخی سیستم التهابی می‌شود و تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال و استرس اکسیداتیو آسیب مغز را افزایش می‌دهند (۲۴). التهاب سیستمیک حاد گذرا نیز آسیب‌پذیری مغز را فزونی می‌دهد.

بسیاری از واسطه‌های تشکیل شده از EPA و DHA (لوکوترین‌ها، رزولوین‌ها resolvins و NPD1) نیز خواص ضدالتهابی دارند (۲۵). بنابراین اسیدهای چرب غیراشباع امگا-۳ می‌تواند با اثرات ضدالتهابی خود در کاهش آسیب سلول‌های مغزی نقش داشته باشند (۲۳).

۳) کاهش تری‌آسیل گلیسرول

اثر محافظتی EPA و DHA در بیماری‌های قلبی در انسان‌ها به‌ویژه از طریق کارآزمایی بالینی و تصادفی اثبات شده است (۲۶). افزایش تری‌آسیل گلیسرول‌های (triacylglycerols=TAG) پلاسما که یکی از اجزای سندرم متابولیک هستند با خطر بالای زوال‌شناختی، به‌ویژه در حضور التهاب بالا، همبستگی دارد. بنابراین، افزایش TAG پلاسما یک عامل خطر ابتلا به دمانس، به‌ویژه از نوع عروقی، می‌باشد (۲۷)، به‌طوری که دیده شده کاهش TAG با جمفیبروزیل در موش‌های چاق، اثر معکوس بر اختلال شناختی دارد (۲۸). یکی از اثرات اصلی رژیم غذایی دارای اسید چرب امگا-۳ غیراشباع، کاهش TAG پلاسما است. اعتقاد بر این است که اثر کاهشی تری‌گلیسریدمی امگا-۳، با افزایش توان لیپولیز از طریق فعال کردن گیرنده‌های تکثیرکننده پرواکسیزومی فعال شده (PPAR) توأم می‌باشد (۲۹). بنابراین، مکمل‌های DHA یا EPA می‌توانند یک اثر محافظتی در برابر زوال شناختی و آلزایمر، با مکانیسم کاهش TAG داشته باشند (۲۳).

۴) استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو، فرآورده وجود عدم تعادل بین تشکیل و تخریب پرواکسیدان‌ها و کاهش مکانیسم‌های محافظتی ضداکسیداسیون سلولی می‌باشد که ممکن است به افزایش آسیب سلولی و آپوپتوز منجر گردد (۲۳). افزایش استرس اکسیداتیوها با تحریک مسیرهای سیگنالی متعدد در سیستم عصبی مرکزی، به‌خصوص شرکت در فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی توأم است که منجر به آسیب و مرگ سلولی می‌گردند. مغز به استرس اکسیداتیو حساس می‌باشد زیرا از یک‌سو دارای محتوای بالایی از اسیدهای چرب بلند زنجیر قابل پراکسیداز بوده است و از سوی دیگر به‌دلیل فعالیت میتوکندریال جهت تأمین انرژی طبیعی خود، با مصرف گلوکز بالا توأم است که این پدیده یک فرآیند با تولید بالای رادیکال‌های آزاد محسوب می‌گردد (۲۳).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

در آلزایمر تجمع Aβ، با افزایش تولید رادیکال آزاد و افزایش لیپید پراکسیداسیون در مغز همراه است. در معاینه و کالبد شکافی نمونه‌های مغز مرده بیماران آلزایمری، آسیب اکسیداتیو را می‌توان در قالب چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNAهای اکسید شده مشاهده کرد (۳۰). همچنین آسیب‌های اکسیداتیو مهم مشاهده شده در افراد با اختلال خفیف‌شناختی، پیشنهادکننده نقش اولیه استرس اکسیداتیو می‌باشد (۲۳).

DHA با افزایش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و کاهش انباشتگی لیپید پراکسید و گونه‌های فعال اکسیژن در قشر مغز و هیپوکامپ یک موش مدل آلزایمری فعالیت آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهد (۳۱). علاوه بر این، در یک مدل موش تراریخته آلزایمری با کمبود رژیم غذایی PUFA ω3 آسیب اکسیداتیوی افزایش یافت (۳۲).

تعدادی از مدل‌های حیوانی با آسیب مغزی ناشی از ایسکمی و نیز بازگردش خون نشان دادند که DHA توانایی جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد تولیدشده و همچنین توانایی جلوگیری از آسیب پرواکسیداتیو لیپیدها و پروتئین‌ها در مغز در حال تکامل و بالغ را از خود نشان می‌دهند که ماحصل آن کاهش از دست‌دادن سلول‌های عصبی و سطح‌شناختی و نقایص حرکتی است (۳۳). با این حال چند مطالعه انسانی نیز در بررسی تأثیر مکمل DHA بر استرس اکسیداتیو نتایج متناقضی به‌همراه داشته است. نتایج تعدادی مطالعه نیز نشان می‌دهند که مصرف کم DHA ممکن است بتواند در برابر استرس اکسیداتیو مؤثر باشد؛ درحالی که مصرف دوز بالای DHA ممکن است القاء کننده پراکسیداسیون لیپید باشد (۲۳).

۵) گیرنده هسته‌ای

تغییر مصرف اسید چرب، به‌ویژه اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه، یک شیوه‌ی مهم تعدیل‌کننده بیان ژن در بافت‌های مختلف محسوب می‌شود. EPA و DHA حداقل بر روی چهار خانواده از فاکتورهای رونویسی اثر دارند.

گیرنده اسید رتینوئیک (RAR) و گیرنده‌ی X رتینوئیدی (RXR) نقش کلیدی در بسیاری از جنبه‌های رشد مغز، از جمله ساخت نورون‌های جنینی، تمایز مورفولوژیکی سلول‌های عصبی، ساخت کاتکولامین‌ها و پلاسیسیتی وابسته به‌حرکت دارند. از آنجا که RAR و RXR در هیپوکامپ در سطح بسیار بالایی بیان می‌شوند، شاید بتوان از نقش DHA در بیماری آلزایمر آگاهی یافت. در چندین مطالعه نشان داده شده است که DHA به‌شکل ویژه به RXR اتصال یافته و آن را به‌صورت مستقیم فعال نموده و منجر به‌تنظیم بیان ژن‌هایی که معمولاً تحت کنترل اسیدرتینوئیک اسید هستند می‌شود (۳۴ و ۳۵). این نتایج برای درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر بسیار مهم می‌باشند. زیرا مسیر پیام‌دهی اسید رتینوئیک در بقاء پلاسیتی سیناپسی و حافظه در جانوران مسن نقش دارد (۳۶) .در حقیقت، اخیراً یک ارتباط میان متابولیسم رتینوئیدها و بیماری آلزایمر با آغاز دیررس پیشنهاد شده است (۲۳) (جدول ۱).

اثرماهی در آلزایمر و دیگر اختلالات شناختی

اسیدهای چرب امگا-۳ موجود در ماهی با مکانیسم‌های متفاوتی در کاهش آلزایمر نقش ایفا می‌کنند:

۱) رژیم غنی از اسید چرب امگا-۳ به‌خصوص اسید

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

دوکوزاهگزانوییک می‌تواند در برابر تولید، ذخیره و سمیت بتا آمیلوئید محافظت ایجاد کند.

جدول ۱) اثرات حفاظت‌کنندگی DHA

۱) ضدالتهابی. کاهش اسید آراشیدونیک و متابولیت‌ها از طریق COX و لیپواکسیژناز
۲) تقویت فاکتور تروفیک/ انسولین از طریق Akt
۳) افزایش فاکتورهای نوروتروپیک مغزی
۴) آنتی‌اکسیدان (به‌صورت مستقیم) و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت (کاتالاز، پرکسیداز، گلوتاتیون احیاء شده)
۵) آنتی آپوپتوز. افزایش نوروپروتکتین D1، ضدآپوپتوز و کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوز
۶) ارتقاء ساخت وساز عصبی
۷) افزایش یک انتقال‌دهنده‌ی قند
۸) هماهنگی جریان خون و برداشت قند
۹) بهبود سیال‌پذیری غشاء سیناپسی
۱۰) افزایش جفت شدن پروتئین‌ها
۱۱) به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های PPAR یا RXR

در مطالعه‌ای که برروی یک مدل موش تراریخته (APPsw) جهت ارزیابی اثر تغذیه‌ای DHA بر روی فرآیند ساخت پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و نیز میزان بار آمیلوئید انجام شد، مشاهده گردید که یک رژیم غنی شده با اسیدهای چرب امگا-۳ (DHA) می‌تواند بار آمیلوئیدی را در این موش‌های مدل آلزایمری کاهش دهد (۳۸).

تصویربرداری از مغز این موش‌ها نیز با آنتی‌بادی ضدآبتا (آمینو اسید ۱۳-۱) نشانگر کاهش معنی‌داری (۴۰/۳ درصدی) در میزان همه پلاک‌ها (با بیشترین کاهش ۴۰-۵۰ درصدی در هیپوکامپ و کورتکس پارشیال) همراه بود (۳۸). همچنین DHA اثر APP را با کاهش آلفا و بتا APP (با جداکردن بخش c ترمینال آنها) و تولید APP طویل تغییر می‌دهد. البته (beta-secretase activity of the beta –site APP) BACE1 و آپولیپوپروتیین E و ژن ترانستریتین تغییری نداشتند. بنابراین، با توجه به این نتایج، به‌نظر می‌رسد رژیم DHA بتواند تولید، ذخیره و سمیت بتا آمیلویید را کاهش دهد.

۲) اثر برگیرنده NMDA وفعال‌کردن پروتئین‌های کاسپاز و کالپین در کورتکس (۳۹). در مطالعه دیگری که برروی یک مدل موش تراریخته (APPsw) انجام گردید، مشخص شد که اسیدهای چرب امگا-۳ موجب کاهش گیرندهای NMDA و فعال‌سازی کاسپاز/کالپین (caspase/calpain) در کورتکس این موش‌ها (به‌عنوان مدل‌های بیماری آلزایمر) می‌شوند.

۳) آپولیپوپروتیین E (ApoE) به‌صورت مستقیم در تولید آمیلویید خارج سلولی نقش دارد و نشان داده شده است که ApoE موجب افزایش تولید الیگومر و ساخت فیبریل از مونومرهای آمیلوئید خارج سلولی می‌شود. هر چند که بر هم‌کنش میان ApoE و اسیدهای چرب امگا-۳ هنوز آشکار نیست ولی به‌نظر می‌رسد که این بر هم کنش از طریق سطوح کلسترول و مکانیسم‌های تنظیمی این دو حاصل می‌شود. در هر صورت، از آنجاکه ApoE، مهم‌ترین عامل خطرساز، بیماری آلزایمر اسپورادیک با آغاز دیررس می‌باشد، برهم کنش ApoE و اسیدهای چرب امگا-۳ بسیار مهم می‌باشد (۴۰).

۴) DHA می‌تواند سبب القا SorLA/LR11 شود (۴۱). پروتئین LR11 یک پروتئین دسته‌کننده عصبی است که ترافیک APP را به سکرتاز جهت تولید آمیلویید بتا کاهش می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌هایی که در کاهش بیان LR11 دخالت دارند با افزایش خطر بیماری آلزایمر همبستگی دارند. به‌نظر می‌رسد که DHA می‌تواند موجب افزایشLR11 شود. از

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

این رو القاء افزایش LR11 توسط DHA به‌عنوان مکانیسمی که در کاهش آمیلوئید خارج سلولی توسط DHA به‌وجود می‌آید قابل طرح بوده و از این طریق به‌عنوان مکانیسم احتمالی پیشگیری از بیماری آلزایمر، اسیدهای امگا-۳ قابل تعمق است (۴۱).

در یک مطالعه سیستماتیک که جهت بررسی همبستگی مصرف خوراکی ماهی (به‌عنوان منبع اسیدهای بلند زنجیره امگا-۳) و یا مصرف مکمل‌های امگا-۳ با خطر بیماری آلزایمر و یا کاهش سطح‌شناختی انجام گردید، تعداد یازده مطالعه مشاهده‌ای و چهارکارآزمایی بالینی مورد سنجش قرار گرفتند. در تمام ۳ مطالعه مشاهده‌ایی که از کاهش سطح‌شناختی به‌عنوان پیامد اصلی مطالعه استفاده کرده بودند، سودمندی چشمگیری را از مصرف اسیدهای امگا-۳ گزارش کردند. درحالی که تنها چهار مطالعه از هشت مطالعه مشاهده‌ای که از بروز بیماری آلزایمر و یا دمانس به‌عنوان پیامد مطالعه خود استفاده کرده بودند، نتایج مثبتی را ارائه دادند، در صورتی که در هیچ‌کدام از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، نتایج متقاعد کننده‌ای را برای مصرف اسیدهای چرب جهت پیشگیری و یا درمان هرگونه دمانس ارائه ندادند (۴۲).

در یک فراگرد کلی، داده‌های کنونی در مورد کاربرد اسیدهای چرب امگا-۳ حاکی از آن دارد که این اسیدهای چرب می‌توانند در کم‌کردن کاهش سطح شناختی در افراد کهنسال فاقد دمانس مؤثر باشند ولی در پیشگیری و درمان دمانس (شامل بیماری آلزایمر) مؤثر نبوده‌اند (۴۲).اما تجزیه و تحلیل نتایج هشت کارآزمایی نشان می‌دهد که افزایش دریافت DHA در مادر می‌تواند سبب افزایش IQ در کودک شود.

در یک کارآزمایی دیگر، درمان با جگر روغن ماهی در مادران از هفته ۱۸ تا ۳ ماه بعد از زایمان سبب افزایش DHA در بند ناف تا ۵۰ درصد و افزایش امتیاز فرایند ذهنی در ۴ سالگی گردید که این یافته‌ها با مطالعات مشاهده‌ای که همبستگی مثبت میان سطوح DHA مادری با دریافت ماهی در زمان حاملگی را با امتیازات رفتار توجه‌ای، حافظه‌ی شناختی بینایی و درک زمانی در دوره کودکی را نشان داده‌اند، هم‌خوانی دارد (۵).

اسفنج‌های دریایی و آلزایمر

از خانواده اسفنج‌های دریایی، تنها اسفنج زستواسپونژیا (Xestospongia) با مهار سوماتواستاتین (فاکتور مهارکننده آزادسازی سوماتوتریپتان) و VIP (پپتید فعال عروق روده‌ای) دارای اثر ضدآلزایمری می‌باشد. VIP و سوماتواستاتین انتقال‌دهنده‌های عصبی مهم در فرایندهای فیزیولوژیک بدن هستند. اختلال آنان در بیماری‌های مختلفی از جمله سیستیک فیبروزیس، آلزایمر و غیره گزارش شده است. زستواسپونژین B جدا شده از زستاسپونژیا به‌عنوان مهارکننده این ترکیبات، ماده امیدوار کننده‌ای برای پژوهش برروی ترکیبات طبیعی غیرپپتیدی جهت مداخلات درمانی می‌باشد (۵۴).

میگو وآلزایمر

احتمالاً میگو نیز با داشتن اسید چرب امگا-۳ می‌تواند در کاهش دمانس (آلزایمر)، رشد و تکامل عصبی و بیماری‌های اعصاب نقش داشته باشد. میگو منبع خوبی برای اسیدهای چرب می‌باشد و هر اونس میگو ۱۵ درصد از نیاز روزانه را برای

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

اسیدهای چرب امگا-۳ تأمین می‌کند. با این وجود، مطالعه‌ای بالینی برای بررسی اثرات ضدآلزایمری فرآورده‌ای میگو تاکنون انجام نشده است و نظر قطعی را در مورد اثرات ضددمانسی (آلزایمری) این محصول دریایی را می‌بایست به‌بعد از نتایج کارآزمایی‌های بالینی موکول کرد (۵).

جلبک‌های دریایی و آلزایمر

از جلبک‌های دریایی، جلبک سارگاسوم ماکروکارپوم (Sargassum macrocarpum) از خانواده جلبک قهوه‌ای و جلبک جانیا ادهارنس (Jania adharens)

از خانواده جلبک قرمز با افزایش فعالیت رشد سلول‌های عصبی می‌توانند در درمان بیماری آلزایمر مؤثر باشند. همچنین وجود فعالیت مهارکنندگی آنزیم کولین استرازی ترکیبات پلاستوکوینون‌های (plastoquinones) جلبک سارگاسوم ساگامیانوم (Sargassum sagamianum) دریچه‌ای از امید برای درمان بیماری آلزایمر باز شده است (۶۳).

نتیجه‌گیری

در حال حاضر بسیاری از مطالعات از کاهش خطر بیماری آلزایمر و دیگر اختلالات‌شناختی به‌دنبال مصرف ترکیبات غذایی دریایی گزارش می‌دهند. در بسیاری از مطالعات، اثر امگا-۳ بر کاهش تولید و اثرات پروتئین بتا آمیلوئید تأیید شده است. همچنین دیده شده است که بعضی ترکیبات غذایی دریایی، دارای اثرات مهارکنندگی آنزیم استیل کولین استرازی بوده و بعضی از این ترکیبات نیز دارای اثرات فاکتور فعال‌کنندگی رشد سلول‌های عصبی می‌باشند. بنابراین با توجه به‌علت ایجاد بیماری آلزایمر و درمان‌های دارویی موجود، به‌نظر می‌رسد که ترکیبات دریایی حاوی امگا-۳ بتوانند به‌تنهایی یا با اثر بر هر سه مکانیسم ذکر شده علل بیماری آلزایمر، در کاهش این بیماری مؤثر باشند (جدول ۲).

البته بسیاری از این ترکیبات هنوز وارد فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی نشده‌اند. همچنین بسیاری از مطالعات موجود بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده است و در انسان نیز مطالعات ناچیزی صورت گرفته است. اما انتظار می‌رود با پیشرفت‌های موجود در پژوهش‌های پایه در جداسازی فرآورده‌های زیستی دریایی، شاهد کاربرد بالینی این ترکیبات در آینده‌ای نزدیک در انسان باشیم.

از طرفی با توجه به‌اینکه یکی از علل ایجاد آلزایمر افزایش غلظت آلومینیوم در مغز این بیماران است و همچنین میزان آلومینیوم در ماهی‌های دریاهای مختلف متفاوت می‌باشد، به‌نظر می‌رسد تفاوت در نوع ماهی در دریاهای مختلف و همچنین نوع رژیم غذایی افراد، نتیجه این مطالعات دارای اهمیت باشند. بنابراین، با وجود مطالعات گسترده انجام شده در زمینه نقش ترکیبات دریایی در بیماری‌های شناختی و اثر مثبت آنها بر این اختلالات، همچنان شواهد محکمی که از این فرضیه حمایت کنند، اندک می‌باشد.

با توجه به‌وجود نتایج منفی در بعضی از مطالعات، به‌نظر می‌رسد این گستره، نیازمند تحقیقات بیشتر می‌باشد. متأسفانه تحقیقات صورت گرفته در این زمینه در کشور ما بسیار اندک است و با توجه به منبع عظیم دریایی خلیج‌فارس در کشور وجود گونه‌های فراوان و ترکیبات فعال زیستی در زیست‌مندان دریایی، امید است این منبع عظیم بتواند جایگاه ویژه‌ای را برای این پژوهش‌ها در آینده فراهم آورد.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

جدول۲) مطالعات گوناگون انجام شده برروی نمونه‌های انسانی و in vitro جهت بررسی اثر اسیدهای چرب امگا-۳ و فرآورده‌های دریایی بر روی دمانس و اختلالات‌شناختی

ردیف	نام نویسنده و سال چاپ آن	اثر مواد مصرفی	نوع ماده مصرفی	جمعیت مورد مطالعه	نوع دمانس
۱	کالمین و همکاران[۴۳] ۲۰۰۴	کاهش اختلال شناختی در در میانسالی	ماهی ومواد دریایی دارای اسیدچرب	افراد سنین ۴۵-۷۰ ساله	تمام اختلالات شناختی
۲	کیولان -ما و همکاران [۴۱] ۲۰۰۷	کاهش آلزایمر	ماهی	موش	آلزایمر
۳	دولمیجر و همکاران[۴۴] ۲۰۰۷	کاهش اختلال شناختی	مواد دارای اسید چرب	افراد ۵۰-۷۰ سال	تمام اختلالات شناختی
۴	موریس و همکاران[۴۵] ۲۰۰۵	ممکن است سبب کاهش آهسته‌تر اختلالات شناختی شود	ماهی	افراد ۶۵ ساله وبالاتر	آلزایمر ودیگر اختلالات شناختی
۵	اسشافر ای جی و همکاران،[۴۶] ۲۰۰۶	کاهش اختلال شناختی	ماهی	زنان ومردان با میانگین سنی ۷۶ ساله بدون اختلالات شناختی	آلزایمر و دمانس
۶	والی ال جی و همکاران[۴۷] ۲۰۰۴	کاهش اختلال شناختی در دوران میانسالی وعدم تفاوت در دوران کودکی	ماهی	ارزیابی شناختی در دوران کودکی و ۶۴ سالگی	تمام اختلالات شناختی
۷	سولفریزی [۴۸] و همکاران ۲۰۰۶	کاهش اختلال شناختی	مواد دارای اسید چرب	افراد سنین ۶۵-۸۴	تمام اختلالات شناختی
۸	بیدوون و همکاران[۴۹] ۲۰۰۷	کاهش ریسک آلزایمر	ماهی	۲۲۵۱زن ومرد سفیدپوست	آلزایمر
۹	هیانگ و همکاران[۵۰] ۲۰۰۵	کاهش ریسک آلزایمر و دمانس	ماهی	انسان	آلزایمر و دمانس
۱۰	آکسمانا و همکاران [۵۱] ۲۰۰۶	کاهش ریسک آلزایمر	اسید چرب غیراشباع	موش	آلزایمر
۱۱	ایرج نبی‌پور [۵] ۱۳۸۷	کاهش ریسک آلزایمر	ماهی	مصرف‌کنندگان ماهی	آلزایمر
۱۲	کول جی‌ام و همکاران [۳۷] ۲۰۰۹	کاهش ریسک آلزایمر و انواع دمانس	ماهی ومواد حاوی اسید چرب امگا-۳	مصرف‌کنندگان ماهی	آلزایمر و انواع دمانس
۱۳	کول جی‌ام و همکاران [۵۲] ۲۰۰۶	کاهش ریسک آلزایمر	ماهی و دیگر مواد دریایی دارای اسید چرب	موش	آلزایمر
۱۴	. کول جی‌ام و همکاران [۳۲] ۲۰۰۵	کاهش ریسک آلزایمر	ترکیبات دارای DHA	انسان	آلزایمر
۱۵	لیم جی پی [۳۸]، ۲۰۰۵	کاهش ریسک آلزایمر	ترکیبات دارای DHA	موش	آلزایمر
۱۶	کالون اف[۳۹] ۲۰۰۵	کاهش ریسک آلزایمر	ترکیبات دارای DHA	موش	آلزایمر
۱۷	کول جی‌ام و همکاران [۵۳] ۲۰۱۰	کاهش ریسک آلزایمر و انواع دمانس	ماهی و ترکیبات دارای DHA	انسان	آلزایمر واختلالات دمانسی دیگر
۱۸	والتر جی لوکیو[۲۲] ۲۰۰۵	کاهش ریسک آلزایمر	ترکیبات دارای DHA	انسان	آلزایمر

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

ردیف	نام نویسنده و سال چاپ آن	اثر مواد مصرفی	نوع ماده مصرفی	جمعیت مورد مطالعه	نوع دمانس
۱۹	آرزو نجفی[۵۴] ۱۳۸۵	کاهش ریسک آلزایمر	اسفنج دریایی	انسان	آلزایمر
۲۰	جولیه آ و همکاران ۲۰۰۰[55]	کاهش ریسک اختلالات شناختی	ترکیبات دارای اسید چرب	انسان	اختلالات شناختی
۲۱	فراند لوی و همکاران ۲۰۰۶ [۵۶]	مصرف ماهی فقط در گروه کوچکی از بیماران که علایم شناختی بسیار خفیف بیماری آلزایمر داشتند مؤثر بود و در بیماران با آلزایمرخفیف تا متوسط تأثیری در کاهش اختلالات شناختی نداشت	ترکیبات دارای اسید چرب	۲۴۰ بیمارآلزایمری با میانگین سنی ۷۴+–۹سال که تحت درمان با مهارکننده استیل کولین استراز بودند	آلزایمر
۲۲	دی ام ویلسون و همکاران [۵۷] ۱۹۹۷	کاهش ریسک آلزایمر	ترکیبات دارای اسید چرب	انسان	آلزایمر
۲۳	مارتا کلاره موریس[۵۸] ۲۰۰۳	کاهش ریسک آلزایمر	ماهی ومواد دیگر دارای اسیدچرب	انسان	آلزایمر
۲۴	یهودا اس و همکاران [۵۹] ۱۹۹۶	بهبود کیفیت زندگی در بیماران الزایمری	اسید چرب امگا۳	انسان	آلزایمر
۲۵	کایله دی‌جی و همکاران[۶۰] ۱۹۹۹	کاهش ریسک آلزایمر	DHA	انسان	آلزایمر
۲۶	ای ام تالیا و همکاران [۶۱] ۲۰۰۳	کاهش ریسک آلزایمر	DHA	انسان	آلزایمر
۲۷	مجید فتوحی و همکاران[۶۲] ۲۰۰۹	کاهش ریسک آلزایمر و دیگر اختلالات شناختی	ماهی	انسان	الزایمر ودیگر اختلالات شناختی
۲۸	بیونگ ووک و همکاران۲۰۰۷ [۶۲]	درمان آلزایمر	جلبک	آزمایشگاه	آلزایمر
۲۹	چی کاون و همکاران [۶۳] ۲۰۰۵	افزایش رشد نورون‌ها	جلبک	آزمایشگاه	–
۳۰	بوکجه ماریا ون گلدر و همکاران ۲۰۰۷ [۶۴]	ممکن است سبب کاهش اختلالات‌شناختی شود	ماهی	افراد سنین ۷۰–۸۹	تمام اختلالت شناختی
۳۱	دوور ای اف وهمکاران[۶۵] ۲۰۰۹	اثری بر اختلال‌شناختی در طولانی مدت نداشتند	ماهی و اسیدهای چرب امگا۳	افراد سنین بیشتر از ۵۵ سال	دمانس وآلزایمر
۳۲	فراند لوی و همکاران[۶۶] ۲۰۰۸	مصرف ماهی برعلایم روانی عصبی آلزایمر به‌جز افسردگی تأثیری نداشت	ماهی	۲۰۴ بیمارآلزایمری	آلزایمر
۳۳	ارنداش و همکاران [۶۷] ۲۰۰۷	مصرف ماهی (DHA+EPA) اثری بر آلزایمر ندارد	ماهی	موش	آلزایمر
۳۴	دانیل لورین و همکاران[۶۸] ۲۰۰۳	مصرف اسیدهای چرب امگا–۳ نقش مؤثری در کاهش اختلالات‌شناختی نداشتند	اسیدهای چرب امگا۳ غیراشباع	افراد سنین ۶۰ سال و بالاتر	دمانس و اختلالات‌شناختی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

References:

1.Small DH, Cappai R. Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. J Neuro 2006; 99: 708-10.
2.Mayeux R. Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2010; 362: 2194-201.
3.Coppus AM, Schuur M, Vergeer J, et al. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. Neurobiol Aging 2011.
4.Issa AM, Mojica WA, Morton SC, et al. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 21: 88-96.
5.Nabipour I, editor. Marine medicine. 1st ed. Bushehr: Bushehr university of Medical Sciences; 2008: p.140-5.
6.Liu Y, Yang L, Conde-Knape K, et al. Fatty acids increase presenilin-1 levels and [gamma]-secretase activity in PSwt-1 cells. J Lipid Res 2004; 45: 2368-76.
7.Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. Am J Med Genet A 2011; 155A: 1939-48.
8.Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 4245-9.
9.Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. Ann Neurol 1985; 17: 278-82.
10.Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neurol 1981; 10: 122-6.
11.Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. Science 1973; 180: 511-3.
12.Perl DP, Brody AR. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. Science 1980; 208: 297-9.
13.Good PF, Perl DP, Bierer LM, et al. Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe (LAMMA) study. Ann Neurol 1992; 31: 286-92.
14.Mowla A. Pharmacological Treatments of Alzheimer's Disease: Current Medication, Future Trends. Iranian South Med J 2010; 13: 288-92.
15.Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 704-15.
16.Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 317-24.
17.Weksler ME, Relkin N, Turkenich R, et al. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. Exp Gerontol 2002; 37: 943-8.
18.McGeer PL, Rogers J. Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. Neurology 1992; 42: 447-9.
19.Fontani G, Corradeschi F, Felici A, et al. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. Eur J Clin Invest 2005; 35: 691-9.
20.Mazza M, Pomponi M, Janiri L, et al. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 12-26.
21.Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 77: 287-93.
22.Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. J Clin Invest 2005; 115: 2774-83.
23.Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, et al. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. Prog Lipid Res 2009; 48: 239-56.
24.Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. Clin Chim Acta 2006; 364: 91-112.
25.Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

inflammatory signaling and neuroprotection. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10: 136-41.
26.Balk EM, Horsley TA, Newberry SJ, et al. A collaborative effort to apply the evidence-based review process to the field of nutrition: challenges, benefits, and lessons learned. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1448-56.
27.Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2255-60.
28.Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM, et al. Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study. Am J Clin Nutr 2008; 88: 618-29.
29.Nagao K, Yanagita T. Bioactive lipids in metabolic syndrome. Prog Lipid Res 2008; 47: 127-46.
30.Choi J, Levey AI, Weintraub ST, et al. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases. J Biol Chem 2004; 279: 13256-64.
31.Guillot N, Debard C, Calzada C, et al. Effects of docosahexaenoic acid on some megakaryocytic cell gene expression of some enzymes controlling prostanoid synthesis. Biochem Biophys Res Commun 2008; 372: 924-8.
32.Cole GM, Lim GP, Yang F, et al. Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions. Neurobiol Aging 2005; 26 Suppl 1: 133-6.
33.Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. J Nutr 2007; 137: 855-9.
34.Calderon F, Kim HY. Role of RXR in neurite outgrowth induced by docosahexaenoic acid. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 77: 227-32.
35.de Urquiza AM, Liu S, Sjoberg M, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. Science 2000; 290: 2140-4.
36.Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, et al. Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. J Neurosci 2001; 21: 6423-9.
37.Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2009; 81: 213-21.
38.Lim GP, Calon F, Morihara T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. J Neurosci 2005; 25: 3032-40.
39.Calon F, Lim GP, Morihara T, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Eur J Neurosci 2005; 22: 617-26.
40.Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. Clin Interv Aging 2010; 5: 45-61.
41.Ma QL, Teter B, Ubeda OJ, et al. Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD): relevance to AD prevention. J Neurosci 2007; 27: 14299-307.
42.Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. Nat Clin Pract Neurol 2009; 5: 140-52.
43.Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. Neurology 2004; 62: 275-80.
44.Dullemeijer C, Durga J, Brouwer IA, et al. n 3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. Am J Clin Nutr 2007; 86: 1479-85.
45.Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol 2005; 62: 1849-53.
46.Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. Arch Neurol 2006; 63: 1545-50.
47.Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, et al. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1650-7.
48.Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. Neurobiol Aging 2006; 27: 1694-704.
49.Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, et al.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]

Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1103-11.
50.Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. Neurology 2005; 65: 1409-14.
51.Oksman M, Iivonen H, Hogyes E, et al. Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. Neurobiol Dis 2006; 23: 563-72.
52.Cole GM, Frautschy SA. Docosahexaenoic acid protects from amyloid and dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Nutr Health 2006; 18: 249-59.
53.Cole GM, Frautschy SA. DHA may prevent age-related dementia. J Nutr 2010; 140: 869-74.
54.Najafee A, editor. Medicinal Sponges of the Persian Gulf. 1st ed. Bushehr: Bushehr University of Medical Sciences; 2007: p.173.
55.Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. Lipids 2000; 35: 1305-12.
56.Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. Arch Neurol 2006; 63: 1402-8.
57.Wilson DM, Binder LI. Free fatty acids stimulate the polymerization of tau and amyloid beta peptides. In vitro evidence for a common effector of pathogenesis in Alzheimer's disease. Am J Pathol 1997; 150: 2181-95.
58.Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol 2003; 60: 940-6.
59.Yehuda S, Rabinovtz S, Carasso RL, et al. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. Int J Neurosci 1996; 87: 141-9.
60.Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, et al. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. Lipids 1999; 34 Suppl: S245.
61.Tully AM, Roche HM, Doyle R, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. Br J Nutr 2003; 89: 483-9.
62.Choi BW, Ryu G, Park SH, et al. Anticholinesterase activity of plastoquinones from Sargassum sagamianum: lead compounds for Alzheimer's disease therapy. Phytother Res 2007; 21: 423-6.
63.Tsang CK, Ina A, Goto T, et al. Sargachromenol, a novel nerve growth factor-potentiating substance isolated from Sargassum macrocarpum, promotes neurite outgrowth and survival via distinct signaling pathways in PC12D cells. Neuroscience 2005; 132: 633-43.
64.Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1142-7.
65. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. Am J Clin Nutr 2009; 90: 170-6.
66.Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 161-9.
67.Arendash GW, Jensen MT, Salem N, et al. A diet high in omega-3 fatty acids does not improve or protect cognitive performance in Alzheimer's transgenic mice. Neuroscience 2007; 149: 286-302.
68.Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. J Alzheimers Dis 2003; 5: 315-22.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-01]