مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

نقش‌های کلیدی و تعاملات متقابل متابولیسم آهن و امگا–۳ در تنظیم سلامت بدن

مهدیه قلمزن، علی حسین رضایان*، مهسا کلانتر

دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۲۷

چکیده

آهن یکی از ریزمغذی‌های حیاتی برای تقریباً تمامی موجودات زنده است که نقش بنیادینی در سنتز دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید، ریبونوکلئیک اسید و پروتئین ایفا می‌کند. این عنصر همچنین در فرایندهای بیولوژیکی حیاتی نظیر انتقال الکترون، تنفس سلولی، تکثیر و تمایز سلولی و تنظیم بیان ژن مشارکت دارد. با این حال، هموستاز آهن در بدن به شدت حساس است؛ به‌گونه‌ای که کمبود یا تجمع بیش از حد آن می‌تواند منجر به بروز آسیب‌های سلولی و اختلالات بیماری‌زا گردد. تجمع آهن با تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن از طریق واکنش فنتون موجب آسیب به غشاهای سلولی، پروتئین‌ها و مواد ژنتیکی می‌شود. در این میان، اسیدهای چرب امگا-۳ به عنوان ترکیباتی ضروری برای حفظ سلامت بدن، نقش کلیدی در متابولیسم انرژی، انتقال پیام‌های سلولی و پایداری ساختار غشاهای زیستی دارند. شواهد فزاینده‌ای حاکی از وجود ارتباط متقابل میان متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ است؛ به‌طوری که امگا-۳ می‌تواند بر تنظیم آهن تأثیرگذار باشد و اختلالات مرتبط با آهن نیز ممکن است از طریق مسیرهای وابسته به اسیدهای چرب امگا-۳ تعدیل شوند. با وجود پیشرفت‌های اخیر، مکانیسم‌های مولکولی دقیق حاکم بر این تعاملات همچنان ناشناخته باقی مانده‌اند و انجام پژوهش‌های بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه: متابولیسم آهن؛ اسیدهای چرب امگا-۳؛ تنظیم سلامت بدن؛ استرس اکسیداتیو.

*نویسنده مسئول، پست الکترونیک: ahrezayan@ut.ac.ir

مقدمه

حفظ هموستاز آهن برای بقای سلول‌های بدن ضروری است، زیرا کمبود یا اضافه‌بار آن می‌تواند به مرگ سلولی منجر شود. آهن به دلیل ویژگی‌های احیایی منحصربه‌فرد خود برای انسان اهمیت دارد و در عملکرد پروتئین‌های آنزیمی و غیرآنزیمی در فرآیندهای بیوشیمیایی کلیدی مانند انتقال اکسیژن، سنتز اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، سنتز کلاژن و تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد (۱). ویژگی‌های احیایی آهن می‌توانند تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر[1] را تسهیل کرده و باعث آسیب اکسیداتیو به سلول‌ها شوند. بنابراین، تنظیم دقیق هموستاز آهن در سطح سلولی و سیستمیک برای تأمین نیازهای فیزیولوژیکی بدن و جلوگیری از سمیت ناشی از آهن ضروری است. این دوگانگی عملکرد زیستی آهن آن را به «شمشیر دولبه» تبدیل کرده است. در این راستا همچنین، ترکیبات زیست‌فعال طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان گزینه‌هایی امیدوارکننده برای کاهش آسیب اکسیداتیو و حفظ سلامت سلولی مورد توجه قرار گرفته‌اند. از سوی دیگر، اسیدهای چرب امگا-۳ نقش‌های حیاتی در عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف مانند متابولیسم انرژی و انتقال سیگنال‌های سلولی ایفا

[1] Reactive Oxygen Species (ROS)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

کرده و به عنوان اجزای ساختاری غشاهای سلولی عمل می‌کنند. نتایج مطالعات آزمایشگاهی، تحقیقات حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی به وضوح ارتباط میان متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ را نشان می‌دهند که در این مطالعه به تفصیل بررسی خواهد شد (۲).

آهن دومین فلز فراوان در پوسته زمین است و حدود ۵ درصد از ترکیب آن را تشکیل می‌دهد (۳) و برای اغلب موجودات زنده، به‌جز برخی سویه‌های *لاکتوباسیلوس*[1]، ضروری است (۴). این عنصر در دو حالت اکسیداسیون Fe^{+2} و Fe^{+3} وجود دارد و توانایی تغییر بین این دو حالت، اساس نقش آن به‌عنوان کوفاکتور در پروتئین‌های آنزیمی و غیرآنزیمی است (۵). در بدن انسان، آهن در هموپروتئین‌هایی مانند هموگلوبین و میوگلوبین و نیز در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و آنزیم‌های دخیل در تنفس میتوکندریایی مانند سیتوکروم‌ها نقش اساسی دارد (۱). حدود ۱ درصد از آهن بدن در پروتئین‌های دارای خوشه‌های آهن-گوگرد حضور دارد که در فرایندهایی مانند سنتز اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، تنظیم بیان ژن، تکثیر و تمایز سلولی، متابولیسم داروها و سنتز استروئیدها نقش دارند. آهن آزاد درون‌سلولی به صورت مخزن آهن آزاد سیتوزولی[2] نگهداری می‌شود که در سنتز گروه هم و ساخت پروتئین‌های آهن‌دار مشارکت دارد، اما به دلیل فعالیت اکسیداسیونی بالا می‌تواند از طریق واکنش فنتون (واکنش ۱) با H_2O_2، رادیکال هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$) تولید کند. این رادیکال بسیار واکنش‌پذیر بوده و موجب آسیب به اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، تغییر ساختار پروتئین‌ها و پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۶).

واکنش ۱: $Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + OH^{\bullet}$

سمیت مشتقات آهن و گونه‌های اکسیژن فعال عمدتاً توسط ترانسفرین خارج‌سلولی[3] و فریتین داخل‌سلولی[4] کنترل می‌شود که یون‌های Fe^{+3} را به‌صورت ایمن و غیرقابل‌دسترس برای واکنش فنتون نگه می‌دارند و از تولید رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند. با این حال، در شرایط اضافه‌بار آهن مانند هموکروماتوز ارثی[5] و تالاسمی، با اشباع ظرفیت ترانسفرین، آهن غیرمتصل به ترانسفرین[6] در پلاسما ظاهر می‌شود. این شکل از آهن، اگرچه ماهیت شیمیایی دقیق آن کاملاً مشخص نیست، دارای واکنش‌پذیری اکسیداسیونی و سمیت بالا بوده و احتمالاً شامل یون‌های Fe^{+3} با اتصال ضعیف به آلبومین یا مولکول‌های کوچکی مانند سیترات است (۷). مقدار کل آهن بدن یک مرد بالغ حدود ۳/۵ تا ۵ گرم است (۸). بیشتر این آهن در هموگلوبین (۶۰٪)، میوگلوبین (۵٪) و آنزیم‌های وابسته به آهن (۵٪) وجود دارد و بخش قابل‌توجهی نیز به‌صورت ذخیره‌ای در فریتین (۲۰٪) و هموسیدرین[7] (۱۰٪)، عمدتاً در هپاتوسیت‌ها، نگهداری می‌شود (۹). روزانه ۱ تا ۲ میلی‌گرم آهن از طریق دوازدهه جذب می‌شود، در حالی که اریتروپوئز برای سنتز هموگلوبین به حدود ۲۰ میلی‌گرم آهن در روز نیاز دارد (۲).

اسیدهای چرب لیپیدهای مونوکربوکسیلیک آلیفاتیک هستند که بر اساس تعداد پیوند دوگانه به سه گروه اسیدهای چرب اشباع بدون پیوند دوگانه، اسیدهای چرب تک‌غیراشباع[8] با یک پیوند دوگانه و اسیدهای

[1] Lactobacillus
[2] Labile Iron Pool (LIP)
[3] Extracellular Transferrin (Tf)
[4] Intracellular Ferritin (Ft)
[5] Hereditary Hemochromatosis (HH)
[6] Non-Transferrin Bound Iron (NTBI)
[7] Hemosiderin
[8] Monounsaturated Fatty Acids (MUFA)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

چرب چندغیراشباع[1] با دو یا چند پیوند دوگانه طبقه‌بندی می‌شوند (۱۰). اسیدهای چرب چندغیراشباع نیز بر مبنای محل اولین پیوند دوگانه از انتهای متیل به خانواده‌های امگا-۳، امگا-۶ و امگا-۹ طبقه‌بندی می‌شوند. این ترکیبات عمدتاً به شکل تری‌گلیسرید، فسفولیپید یا اسید چرب آزاد وارد بدن شده و پیش از جذب در روده کوچک توسط لیپازها هیدرولیز می‌شوند؛ سپس با کمک نمک‌های صفراوی به صورت میسل جذب انتروسیت‌ها می‌گردند و حدود ۸۵ تا ۹۵ درصد آن‌ها جذب می‌شود (۱۱). ترکیب لیپیدهای خون نیز تحت تأثیر دریافت غذایی و فرایندهای کبدی مانند اشباع‌زدایی[2] و طویل‌سازی قرار دارد که برای تولید اسیدهای چرب بلندزنجیره ضروری‌اند (۱۲).

روش جمع‌آوری داده

این مقاله یک مرور روایتی است که به بررسی تعاملات متقابل متابولیسم آهن و امگا-۳ در تنظیم سلامت بدن پرداخته است. در این مرور، به جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات موجود از مطالعات مختلف پرداخته شده است تا چارچوب کلی و مفاهیم جدیدی برای درک این تعاملات فراهم شود. به منظور گردآوری داده‌ها، جستجویی جامع و هدفمند در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر شامل PubMed، Scopus و Web of Science تا پایان سال ۲۰۲۴ صورت گرفت. راهبرد جست‌وجوی منابع با بهره‌گیری از اصول ساختاریافته مورد استفاده در مرورهای نظام‌مند و اسکوپینگ طراحی شد (۱۳, ۱۴). راهبرد جستجو بر اساس ترکیبی از کلیدواژه‌های «آهن» (Iron)، «اسیدهای چرب امگا-۳» (Omega-3 fatty acids)، «متابولیسم» (Metabolism)، «تعامل» (Interaction) و «استرس اکسیداتیو» (Oxidative stress) طراحی شد. معیار ورود شامل مطالعاتی بود که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم به بررسی تعاملات بیوشیمیایی، فیزیولوژیک یا بالینی میان آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ پرداخته بودند. در راستای هدف پژوهش، که تبیین مکانیسم‌های مولکولی و پیامدهای بالینی این تعاملات است، اولویت انتخاب با مقالات پژوهشی، کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات حیوانی معتبر بود.

جذب آهن

مقدار آهن جذب‌شده روزانه به عواملی مانند وضعیت سلامتی، جنسیت و سن بستگی دارد. به‌طور متوسط، تنها حدود ۱۰ درصد از آهن موجود در رژیم غذایی روزانه معمول در اروپا جذب بدن می‌شود (۱۵). نرخ جذب آهن تحت تأثیر عواملی مانند ذخایر آهن و شدت اریتروپوئز در مغز استخوان است. در شرایط التهابی، جذب آهن کاهش یافته تا از تکثیر سلول‌های توموری یا میکروب‌ها جلوگیری شود و ایمنی سلولی تقویت گردد (۱۶). در رژیم غذایی، آهن به دو نوع هم و غیرهم تقسیم می‌شود. آهن هم از منابع حیوانی به دست می‌آید و نسبت به آهن غیرهم که از گیاهان و مواد غذایی غنی‌شده با آهن تأمین می‌شود، به‌طور موثرتری جذب می‌شود. آهن غیرهم عمدتاً به صورت فریک است و در شرایط pH پایین معده از منابع غذایی آزاد می‌شود (۸). جذب آهن هم در دوازدهه انجام می‌شود و مرحله اول آن انتقال هم به صورت دست‌نخورده از طریق غشای آپیکال انتروسیت[3] توسط پروتئین حامل هم ۱ (HCP1) است، که همان ناقل فولات وابسته به پروتون (PCFT/SLC46A1) شناخته شده است (۱۷, ۱۸).

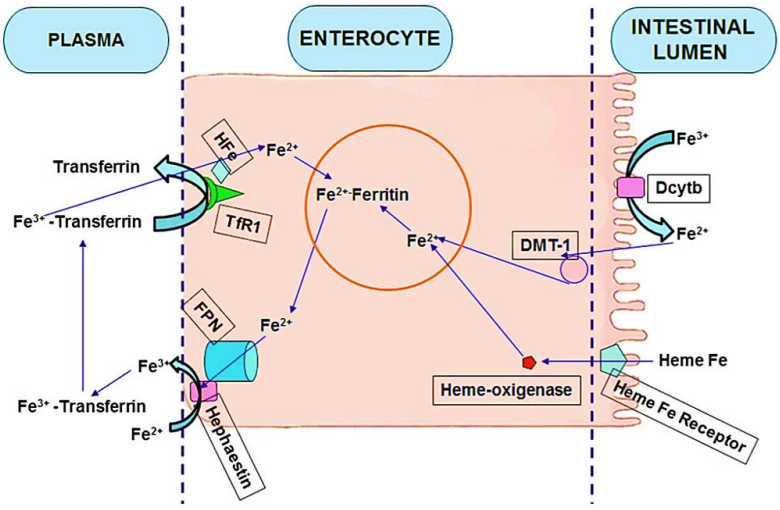
[1] Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA)
[2] Desaturation
[3] Apical Membrane of the Enterocyte

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

ژن پاسخ‌دهنده به هم ۱(HRG1/SLC48A1) نیز به‌عنوان ناقل احتمالی هم به انتروسیت‌ها مطرح است (۱۹). پس از ورود هم به انتروسیت، یا توسط آنزیم هم‌اکسیژناز ۱ تجزیه و آهن فروس[1] آزاد می‌شود که سپس در مخزن آهن آزاد سیتوزولی قرار گرفته، در فریتین ذخیره یا از غشای بازولترال[2] به خون صادر می‌شود؛ یا در مسیر کم‌اهمیت‌تر، هم به‌صورت دست‌نخورده از طریق FLVCR1 به پلاسما منتقل شده و پس از اتصال به هموپکسین[3]، از طریق گیرنده CD91به بافت‌ها می‌رسد (۲۰).

در جذب آهن غیرهم، ابتدا آهن فریک (Fe^{3+}) توسط فری‌رودوکتاز سیتوکروم B دوازده‌ای[4] به آهن فرو (Fe^{2+})احیا می‌شود (۲۱)؛ فرایندی که در حضور pHپایین معده و ویتامین سی تسهیل می‌گردد (۲۲). سپس آهن فرو از طریق ناقل فلزات دوظرفیتی ۱ وارد انتروسیت شده و در ادامه یا در فریتین ذخیره می‌شود یا به جریان خون صادر می‌گردد (۲۳). انتقال آهن از انتروسیت‌ها به خون توسط فروپورتین[5]، تنها ناقل شناخته‌شده آهن در پستانداران، انجام می‌شود (۲۴). فعالیت این ناقل به‌طور منفی توسط هورمون پپتیدی هپسیدین[6] تنظیم می‌شود (۲۵) که عمدتاً در کبد تولید شده و بیان آن بر اساس بار آهن، اریتروپوئز و التهاب تنظیم می‌گردد. افزایش آهن و التهاب موجب تحریک بیان هپسیدین می‌شود، در حالی‌که کمبود آهن با مهار آن، جذب آهن در دوازدهه و آزادسازی آهن از سیستم رتیکولوآندوتلیال[7] را افزایش داده و ذخایر آهن را به سمت سنتز هموگلوبین هدایت می‌کند.

صدور آهن از انتروسیت‌ها به فعالیت هپهاستین[8] وابسته است که با اکسید کردن آهن فرو به فریک، امکان اتصال آن به ترانسفرین را فراهم می‌کند (۲۶). کمپلکس آهن-ترانسفرین سپس از طریق گیرنده ترانسفرین ۱ (TfR1) توسط سلول‌هایی مانند اریتروبلاست‌ها و هپاتوسیت‌ها جذب می‌شود (۲۷). این فرایند شامل اندوسیتوز وابسته به کلاترین است (۲۸) و پس از اسیدی‌شدن اندوزوم و فعالیت Steap3، آهن آزاد شده، به فرم فرو کاهش یافته و از طریق ناقل فلزات دوظرفیتی ۱ به سیتوسول منتقل می‌شود (۲۹) (شکل ۱).



شکل ۱: در انتروسیت‌ها، آهن غیرهم پس از احیای Fe^{3+}به Fe^{2+} توسط فری‌رودوکتاز دوازده‌ای (Dcytb)، از طریق ناقل فلزات دوظرفیتی DMT1۱ در غشای میکروویلی جذب شده و به مخزن آهن آزاد سیتوزولی وارد می‌شود. سپس آهن فرو از طریق فروپورتین به خون صادر شده و برای اتصال به ترانسفرین، توسط هپهاستین مجدداً به فرم فریک اکسید می‌شود. در مقابل، آهن هم از طریق اندوسیتوز وابسته

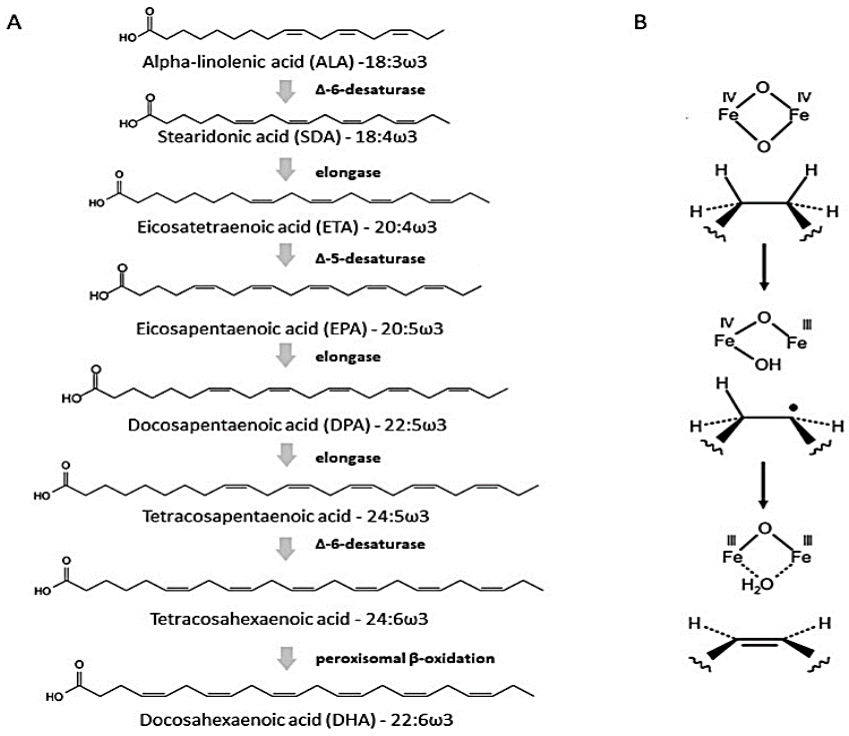
[1] Ferrous Iron
[2] Basolateral membrane
[3] Hemopexin (Hpx)
[4] Duodenal Cytochrome B
[5] Ferroportin (FPN)
[6] Hepcidin (Hepc)
[7] Reticuloendothelial System (RES)
[8] Hephaestin (Heph)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

به گیرنده وارد سلول شده، توسط هم‌اکسیژناز تجزیه و آهن غیرهم آزاد می‌کند. این آهن نیز به مخزن آهن سلولی پیوسته و مشابه آهن غیرهم، از طریق فروپورتین به جریان خون منتقل می‌شود (۳۰).

اسیدهای چرب امگا-۳ و متابولیسم آن‌ها

اسیدهای چرب، لیپیدهای مونوکربوکسیلیک آلیفاتیک هستند که بر اساس تعداد پیوند دوگانه به سه گروه اشباع، تک‌غیراشباع و چندغیراشباع تقسیم می‌شوند (۱۰). اسیدهای چرب چندغیراشباع نیز بر پایه محل نخستین پیوند دوگانه از انتهای متیل به خانواده‌های امگا-۳، امگا-۶ و امگا-۹ طبقه‌بندی می‌شوند. این ترکیبات به شکل تری‌گلیسرید، فسفولیپید یا آزاد وارد بدن شده و پس از هیدرولیز توسط لیپازها، در روده کوچک با کمک نمک‌های صفراوی به صورت میسل جذب انتروسیت‌ها می‌شوند؛ به‌طور متوسط ۸۵ تا ۹۵ درصد چربی مصرفی جذب می‌گردد (۱۱). ترکیب لیپیدهای خون نیز تحت تأثیر دریافت غذایی و فرایندهای کبدی مانند اشباع‌زدایی و طویل‌سازی قرار دارد که به‌ویژه در تأمین اسیدهای چرب بلندزنجیره اهمیت دارند (۱۲). اسید آلفا-لینولنیک[1] یک اسید چرب ضروری از خانواده امگا-۳ است که بدن انسان قادر به سنتز آن نیست، زیرا فاقد آنزیم‌های لازم برای ایجاد پیوند دوگانه در موقعیت امگا-۳ است. سایر اسیدهای چرب امگا-۳ باید از رژیم غذایی دریافت شوند یا از طریق طویل‌شدن و غیراشباع‌شدن اسید آلفا-لینولنیک تولید گردند (شکل ۲)؛ هرچند میزان تبدیل آن به مشتقات زنجیره‌بلند پایین است؛ به‌طوری‌که در مردان جوان سالم حدود ۸٪ به اسید ایکوزاپنتانوئیک[2] و تقریباً ۴٪ به اسید دوکوزاهگزانوئیک[3] تبدیل می‌شود (۳۱). اسیدهای چرب امگا-۳ برای رشد و عملکرد طبیعی بدن ضروری بوده و حفظ تعادل آن‌ها در رژیم غذایی می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، التهابی، متابولیک و برخی اختلالات عصبی مؤثر باشد. علاوه بر این، یکی از نقش‌های اصلی اسیدهای چرب، تأمین انرژی است (۳۲).



شکل ۲: اسید آلفا-لینولنیک دریافتی از رژیم غذایی در شبکه آندوپلاسمی از طریق واکنش‌های طویل‌سازی و اشباع‌زدایی به اسیدهای چرب چندغیراشباع زنجیره‌بلند تبدیل می‌شود و مرحله نهایی این فرایند با اکسیداسیون بتا در پراکسی‌زوم‌ها تکمیل می‌گردد. اشباع‌زدایی توسط آنزیم‌های دسچوراز حاوی آهن غیرهم انجام می‌شود که با اکسید کردن پیوندهای C–H و تشکیل رادیکال کربنی میانی، در نهایت پیوند دوگانه ایجاد می‌کنند (۳۳).

[1] Alpha-Linolenic Acid (ALA)
[2] Eicosapentaenoic Acid (EPA)
[3] Docosahexaenoic Acid (DHA)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

اسیدهای چرب عمدتاً در میتوکندری از طریق β-اکسیداسیون متابولیزه شده و استیل‌کوآ تولید می‌کنند که وارد چرخه اسید سیتریک و زنجیره انتقال الکترون شده و در سنتز ATP نقش دارد. کاتابولیسم اسیدهای چرب نسبت به کربوهیدرات‌ها انرژی بیشتری فراهم می‌کند؛ به‌طوری‌که اکسیداسیون هر گرم اسید چرب حدود ۹ کیلوکالری انرژی تولید می‌کند، در حالی‌که این مقدار برای کربوهیدرات یا پروتئین حدود ۴ کیلوکالری است (۳۴). همچنین، طول زنجیره و میزان غیراشباع بودن اسیدهای چرب بر سازمان‌یافتگی غشاهای زیستی اثرگذار است؛ به‌ویژه اسیدهای چرب امگا-۳ با افزایش انعطاف‌پذیری غشا می‌توانند بر ویژگی‌های فیزیکی غشا، تعاملات پروتئینی، عملکرد پروتئین‌ها و فرایندهای جوانه‌زنی و فیوژن غشایی تأثیر بگذارند (۳۵). یکی از مهم‌ترین آثار اسیدهای چرب امگا-۳، خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن‌هاست. در مطالعات حیوانی، غنی‌سازی با امگا-۳ موجب کاهش تولید H_2O_2شده است (۳۶) و در سلول‌های قلبی اسید ایکوزاپنتانوئیک یا اسید دوکوزاهگزانوئیک سطوح گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر را در شرایط استرس اکسیداتیو کاهش داده‌اند (۳۷, ۳۸). همچنین در انسان، بین میزان امگا-۳ در گلبول‌های قرمز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل پلاسما ارتباط مثبت گزارش شده است. امگا-۳ها می‌توانند پراکسیداسیون لیپیدی، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته و نسبت سوپراکسید دیسموتاز به کاتالاز را کاهش داده و سطح سوپراکسید دیسموتاز۲ را در کبد موش‌های دیابتی افزایش دهند، هرچند اسیدهای چرب چندغیراشباع نسبت به اسیدهای چرب اشباع حساسیت بیشتری به اکسیداسیون دارند (۳۹).

مشتقات اسیدهای چرب امگا-۳ به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان در انتقال سیگنال‌های عصبی و تنظیم فرایندهایی مانند التهاب، خون‌رسانی و انتقال یون‌ها عمل می‌کنند. این اسیدها برخی پاسخ‌های التهابی از جمله شیمیوتاکسی[1] گلبول‌های سفید، بیان مولکول‌های چسبنده و تعامل آن‌ها با سلول‌های اندوتلیال را مهار کرده (۴۰) و در تنظیم واسطه‌های التهابی و ضدالتهابی نقش دارند (۴۱). با وجود اثرات آنتی‌اکسیدانی بالقوه، اسیدهای چرب چندغیراشباع به دلیل داشتن پیوندهای دوگانه متعدد مستعد پراکسیداسیون لیپیدی هستند؛ بنابراین اثر نهایی امگا-۳ها به عواملی مانند مقدار و مدت مصرف، میزان ورود به غشاها، سطح آهن آزاد، شدت استرس اکسیداتیو و کارایی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی بدن بستگی دارد. در شرایط استرس اکسیداتیو بالا یا اضافه‌بار آهن، این ترکیبات ممکن است خود به بستر اکسیداسیون تبدیل شده و بخشی از اثرات محافظتی آن‌ها کاهش یابد؛ موضوعی که در برخی مدل‌های تجربی با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی هنگام مصرف هم‌زمان آهن و امگا-۳ گزارش شده است.

ارتباط بین متابولیسم اسید چرب امگا-۳ و آهن: تأثیر بر اندام‌ها و سیستم‌های مختلف بخش مکانیسمی

کبد: کبد، بزرگ‌ترین غده بدن، در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف نقش حیاتی دارد و محل اصلی سنتز آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ است. این اندام مسئول سنتز کلسترول، لیپوژنز، تولید تری‌گلیسرید و ساخت لیپوپروتئین‌ها می‌باشد. همچنین کبد مهم‌ترین مخزن ذخیره آهن در بدن است که به‌صورت کمپلکس با فریتین ذخیره می‌شود. این عضو همچنین بازیافت آهن از گلبول‌های

[1] Chemotaxis

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

قرمز پیر را از طریق سلول‌های برووِیچ-کوفر[1] کنترل کرده و این فرایند تحت تنظیم هپسیدین قرار دارد. علاوه بر این، کبد محل اصلی سنتز پروتئین‌های کلیدی در متابولیسم آهن نظیر ترانسفرین و سرولوپلاسمین است (۴۲). مطالعات اخیر تداخلاتی میان متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ گزارش کرده‌اند که در این میان، کبد نقش اصلی را ایفا می‌کند (۴۳). موش‌هایی که ۲۱ روز با رژیم غذایی غنی از آهن تغذیه شدند، نسبت به گروه کنترل افزایش استئاتوز کبدی و استرس اکسیداتیو نشان دادند. بار آهن بالا منجر به کاهش فعالیت آنزیم‌های دلتا-۵ و دلتا-۶ دسچوراز، که برای سنتز اسیدهای چرب امگا-۶ و امگا-۳ ضروری هستند، شد. در نتیجه، سطح اسیدهای چرب چندغیراشباع در کبد، از جمله آلفا-لینولنیک، ایکوزاپنتانوئیک و دوکوزاهگزانوئیک کاهش یافت. این کاهش ممکن است به دلیل استرس اکسیداتیو ناشی از آهن باشد، زیرا اسیدهای چرب چندغیراشباع به شدت نسبت به آسیب‌های اکسیداتیو حساسند (۴۴).

کاهش اسیدهای چرب چندغیراشباع در شرایط اضافه‌بار آهن می‌تواند ناشی از مهار آنزیم‌های دلتا-۵ و دلتا-۶ دسچوراز باشد. افزایش آهن موجب افزایش بیان و اتصال پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول سی یک[2] به اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک و در مقابل کاهش بیان و اتصال گیرنده فعال‌شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم-آلفا[3] می‌شود؛ تغییری که نشان‌دهنده اختلال در تعادل فاکتورهای رونویسی تنظیم‌کننده متابولیسم چربی است. در مقابل، اسیدهای چرب امگا-۳ اثری معکوس دارند؛ با فعال‌سازی گیرنده فعال‌شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم-آلفا باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش چربی پلاسما، تقویت اثرات ضدالتهابی و کاهش استئاتوز کبدی می‌شوند و با کاهش پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول سی یک بالغ، سنتز چربی‌های درون‌زا را مهار می‌کنند (۴۵).

ژن Hamp (کدکننده هپسیدین) یکی از اهداف ایزوفرم‌های SREBP-1a/c است (۴۶). افزایش بیان SREBP-1a در موش‌ها با افزایش mRNA هپسیدین کبدی، بالا رفتن هپسیدین سرم، کاهش آهن سرم، افزایش ذخایر آهن کبدی و بروز استئاتوز همراه است. در مقابل، مصرف خوراکی اسیدهای چرب امگا-۳ در مطالعات انسانی و حیوانی موجب کاهش سطح هپسیدین شده است (۴۷). همچنین، رژیم غنی از آهن سطح امگا-۳ را بیش از امگا-۶ کاهش می‌دهد، در حالی‌که مصرف هم‌زمان روغن زیتون غنی از آنتی‌اکسیدان توانست اختلالات متابولیسم اسیدهای چرب و استئاتوز کبدی القاشده توسط آهن را کاهش دهد (۴۸). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند بین اسیدهای چرب امگا-۳ و آهن در متابولیسم کلسترول ارتباط متقابل وجود دارد. در مطالعات روی موش‌ها، اضافه‌بار آهن با افزایش سطح کلسترول کبدی همراه بوده است که با بالا رفتن بیان هفت ژن دخیل در بیوسنتز کلسترول ارتباط دارد (۴۹). در مقابل، کمبود آهن باعث کاهش غلظت کلسترول سرم در انسان‌ها و موش‌ها می‌شود. این کاهش سطح آهن با افزایش بیان ژن‌های مرتبط با بیوسنتز اسیدهای صفراوی و تحریک انتقال‌دهنده‌های کلسترول در کبد همراه بوده و در نهایت منجر به حذف کلسترول و تبدیل آن به اسید صفراوی از طریق مکانیسم انتقال معکوس کلسترول می‌شود (۵۰). همچنین، اسیدهای چرب امگا-۳ با کاهش سطح کلسترول پلاسما در افراد چاق تأثیرگذار هستند (۵۱). مصرف مکمل‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ موجب تحریک سنتز اسیدهای

[1] Browicz–Kupffer cells
[2] Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c (SREBP-1c)
[3] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPARα)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

صفراوی و افزایش فرآیند انتقال معکوس کلسترول از طریق تحریک بیان Abcg5 می‌شود، که در آن کلسترول اضافی از بافت‌های محیطی به کبد منتقل می‌شود (۵۲).

سیستم ایمنی: آهن و اسیدهای چرب چندغیراشباع هر دو برای عملکرد مناسب سیستم ایمنی ضروری‌اند (۵۳). کمبود آهن تکثیر لنفوسیت‌ها و عملکرد سلول‌های B را مختل می‌کند (۵۴)، در حالی‌که اسیدهای چرب چندغیراشباع می‌توانند ترکیب غشای فسفولیپیدی لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها را تغییر دهند (۵۵). با وجود شواهد محدود درباره تعامل مستقیم این دو، آهن به‌عنوان جزء کاتالیتیکی آنزیم‌های دسچوراز در تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به اسید ایکوزاپنتانوئیک و اسید دوکوزاهگزانوئیک نقش دارد؛ بنابراین کمبود آن می‌تواند با کاهش تولید واسطه‌های ضدالتهابی مشتق از این اسیدها، پاسخ ایمنی را تضعیف کند (۵۶). همچنین آهن به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز در سنتز ایکوزانوئیدهای مشتق از اسیدهای چرب چندغیراشباع ضروری است؛ از این‌رو کمبود هر یک از این دو می‌تواند به‌طور متقابل اثرات دیگری را تشدید یا تعدیل کند (۵۷).

مغز: اسیدهای چرب چندغیراشباع که به‌وفور در مغز حضور دارند، به‌دلیل حساسیت بالا به پراکسیداسیون لیپیدی، هدف گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن هستند (۵۸)؛ این در حالی است که مصرف بالای اکسیژن در مغز نیز تولید ROS را افزایش می‌دهد. مطالعات in vitro نشان داده‌اند که مکمل اسید دوکوزاهگزانوئیک طی سه روز می‌تواند ترکیب فسفولیپیدی و توپوگرافی غشای سلول‌های شبه اولیگودندروگلیا[1] را تغییر دهد (۵۹). همچنین در سلول‌های OLN-93 و PC12 مشخص شده است که مکمل اسید دوکوزاهگزانوئیک با افزایش تجمع داخل‌سلولی آهن، افزایش جذب آهن و افزایش بیان ژن DMT1 همراه است (۶۰). افزون بر این، مصرف اسید دوکوزاهگزانوئیک و اسید آراشیدونیک موجب افزایش بیان گیرنده ترانسفرین (TfR1) شده است (۶۱).

قلب: مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ به‌طور مستقل موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های گیرنده‌ی محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته[2] و فاکتور نکروز تومور-آلفا و نیز سطح پروتئین فاکتور نکروز تومور-آلفا در بافت قلب موش‌های دیابتی شد. این اثر ضدالتهابی از طریق مهار تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن اعمال گردید، هرچند کاهش مولکول‌های چسبندگی اندوتلیالی به سطح معنی‌داری نرسید. از آنجا که در دیابت، افزایش محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته با فعال‌سازی گیرنده‌ی محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته و تشدید استرس اکسیداتیو و التهاب اندوتلیال همراه است، امگا-۳ها با مهار این چرخه می‌توانند آسیب‌های قلبی-عروقی ناشی از دیابت را کاهش دهند (۶۲).

استخوان: کمبود آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ در دوران پیش و پس از تولد می‌تواند به‌طور مستقل یا ترکیبی منجر به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان و کاهش استحکام استخوانی در موش‌ها شود. در حالی که اثرات منفی ناشی از کمبود آهن با جایگزینی رژیم غذایی مناسب قابل برگشت بود، ترکیب کمبود آهن و امگا-۳ باعث آسیب‌های ماندگار در رشد استخوان شد که حتی پس از دریافت رژیم غذایی کافی نیز به‌طور کامل جبران نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کمبود همزمان این دو ریزمغذی در دوران رشد اولیه می‌تواند اثرات طولانی‌مدت و غیرقابل برگشتی بر سلامت استخوان‌ها برجای بگذارد (۶۳).

[1] Oligodendroglia-like Cells (OLCs)

[2] Receptor for Advanced Glycation End Products

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

نقش فروپتوزیس[1] در تعامل آهن و اسیدهای چرب امگا-۳

فروپتوزیس نوعی مرگ سلولی تنظیم‌شده وابسته به آهن است که با تجمع پراکسیدهای لیپیدی مشخص شده و از نظر مورفولوژیک و بیوشیمیایی با آپوپتوز و نکروز تفاوت دارد (۶۴). این فرایند ناشی از عدم تعادل میان تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی، به‌ویژه مسیر وابسته به گلوتاتیون پراکسیداز ۴، است. اسیدهای چرب چندغیراشباع، به‌خصوص امگا-۳های زنجیره‌بلند مانند اسید دوکوزاهگزانوئیک، به دلیل ساختار دارای پیوندهای دوگانه متعدد، بستر اصلی پراکسیداسیون لیپیدی وابسته به آهن هستند (۶۵). آهن آزاد با کاتالیز واکنش فنتون و آنزیم‌های لیپواکسیژناز با اکسید کردن فسفولیپیدهای حاوی اسیدهای چرب چندغیراشباع، سیگنالینگ فروپتوتیک را تقویت می‌کنند (۶۶). بنابراین، با وجود اثرات ضدالتهابی امگا-۳، در شرایط اضافه‌بار آهن یا ضعف سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاهش گلوتاتیون پراکسیداز ۴ یا ویتامین E، این اسیدها می‌توانند مستعدکننده فروپتوزیس باشند. از نظر بالینی، فروپتوزیس در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی[2] اهمیت دارد؛ زیرا در این بیماری معمولاً اضافه‌بار آهن و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مشاهده می‌شود. فعال‌سازی فروپتوزیس در هپاتوسیت‌ها با تشدید التهاب و فیبروز کبدی همراه است (۶۷) و در صورت نبود حمایت آنتی‌اکسیدانی کافی، مصرف امگا-۳ در بیماران دارای اضافه‌بار آهن ممکن است ناخواسته خطر آسیب کبدی را افزایش دهد. همچنین در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون، تجمع آهن در مغز در کنار غنای اسید دوکوزاهگزانوئیک در غشاهای نورونی، حساسیت نورون‌ها به فروپتوزیس را افزایش می‌دهد (۶۸). شواهد جدید نشان می‌دهد که مهار هدفمند این مسیر می‌تواند راهبردی درمانی برای کند کردن پیشرفت این اختلالات باشد (۶۹). در مجموع، درک تعادل میان اثرات محافظتی و ظرفیت پرواکسیدانی امگا-۳ در حضور آهن برای طراحی مداخلات ایمن ضروری است.

بخش بالینی: شواهد نشان می‌دهد آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ هر دو در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی نقش دارند؛ بیماری‌ای که حدود ۲۵٪ جمعیت جهان را درگیر می‌کند (۷۰). این اختلال با تجمع چربی در کبد بدون علت ثانویه مشخص می‌شود (۴۵) و علاوه بر استئاتوز و اختلال متابولیسم انسولین (۷۱)، با التهاب، استرس اکسیداتیو، مقاومت به انسولین و لیپوتوکسیسیتی نیز همراه است. حدود یک‌سوم بیماران دارای اضافه‌بار آهن هستند (۴۵) و همزمان کاهش امگا-۳های کبدی نیز گزارش شده است (۷۲). امگا-۳ها با فعال‌سازی گیرنده فعال‌شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم-آلفا موجب افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب شده و کمبود این گیرنده پیشرفت بیماری را تشدید می‌کند (۷۳). همچنین با مهار پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول و کاهش بیان آنزیم استئاریل-کوآ دسچوراز، سنتز لیپیدهای جدید و استئاتوز را کاهش می‌دهند (۷۴)؛ در حالی‌که آهن برخلاف امگا-۳، پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول را فعال می‌کند (۴۳). این تقابل نشان می‌دهد تعادل میان آهن و امگا-۳ در تنظیم متابولیسم لیپیدهای کبدی و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی اهمیت اساسی دارد.

پیشرفت کبد چرب غیرالکلی تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی است که استرس اکسیداتیو از مهم‌ترین آن‌هاست. در این بیماری، افزایش تجزیه

[1] Ferroptosis

[2] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

تری‌گلیسیریدها و آزاد شدن اسیدهای چرب غیراستری‌شده موجب تشدید-β اکسیداسیون می‌شود؛ اما ظرفیت بیش‌ازحد میتوکندری باعث اکسیداسیون ناقص اسیدهای چرب، اختلال در زنجیره تنفسی و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر می‌گردد. در کبد غنی از لیپید، این گونه‌های فعال اکسیژن با پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب به اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک میتوکندریایی، پیشرفت بیماری را تسریع می‌کنند (۷۵). اضافه‌بار آهن کبدی، که در کبد چرب غیرالکلی شایع است، استرس اکسیداتیو را تشدید کرده و موجب پراکسیداسیون لیپیدی، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال‌سازی مسیرهای فیبروژنیک[1] می‌شود (۷۶, ۷۷). کاهش آهن از طریق خون‌گیری یا رژیم کم‌آهن با کاهش استرس اکسیداتیو همراه بوده است (۷۸) و در بیماران نیز بین ذخایر بالای آهن و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب اکسیداتیو به اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک همبستگی مثبت گزارش شده است (۷۹, ۸۰). در نهایت، استرس اکسیداتیو با تشدید پراکسیداسیون و اختلال در غیراشباع‌سازی اسیدهای چرب امگا-۳، که نقش محافظتی دارند، روند استئاتوز را تقویت می‌کند (۸۱).

استرس اکسیداتیو باعث افزایش سطح پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول و تجمع لیپیدها در هپاتوسیت‌های کشت شده می‌شود (۸۲). کاهش سطح سیرتوئین ۱ (SIRT1) و کمپلکس CycC/CDK، که تنظیم‌کننده‌های منفی پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول هستند، تحت تأثیر استرس اکسیداتیو قرار گرفته و باعث افزایش پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول سی یک و تشدید لیپوژنز جدید در مدل‌های کبد چرب غیرالکلی می‌شود (۸۳, ۸۴). بالعکس، افزایش بیان SIRT1 می‌تواند با داستیلاسیون و مهار SREBP-1cباعث کاهش استئاتوز کبدی گردد (۸۵). از طرفی، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن با کاهش فعالیت فسفاتازها NF-κB را فعال می‌کنند؛ این فاکتور در تنظیم پاسخ‌های التهابی و مرگ سلولی نقش کلیدی دارد و در پیشرفت آسیب‌های هپاتوسلولار و فیبروز کبدی در کبد چرب غیرالکلی نقش مهمی ایفا می‌کند. مصرف مکمل‌های اسید چرب امگا-۳ از طریق فعال‌سازی گیرنده فعال‌شونده با تکثیرکننده پراکسیزوم-آلفا و مهار رونویسی کنترل‌شده توسط NF-κB، تولید میانجی‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α و IL-1β را سرکوب کرده و به بازسازی تعادل سیتوکین‌های التهابی و حفاظت از کبد کمک می‌کند (۸۶). در مقابل، گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن ناشی از آهن می‌توانند NF-κB را فعال کنند و به تشدید آسیب‌های کبدی وابسته به TNF-α منجر شوند (۸۷). جالب است که فعال شدن مسیر TLR4/NF-κB می‌تواند بیان هپسیدین را افزایش داده و به تجمع بیشتر آهن در کبد و پیشرفت تغییرات پاتولوژیک در بیماری کمک کند (۸۸). با وجود شواهد مبنی بر اثرات متقابل آهن و امگا-۳ در تنظیم SREBP-1c، تفسیر نتایج بالینی پیچیده‌تر از داده‌های آزمایشگاهی است. هرچند امگا-۳ می‌تواند استئاتوز ناشی از اضافه‌بار آهن را کاهش دهد (۸۹)، اما حساسیت بالای اسیدهای چرب چندغیراشباع به پراکسیداسیون در حضور آهن آزاد یک نگرانی مهم است. در شرایط اضافه‌بار آهن، مصرف امگا-۳ بدون همراهی آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E یا پلی‌فنول‌های روغن زیتون ممکن است به دلیل اکسیداسیون سریع، اثرات محافظتی خود را از دست داده یا حتی استرس اکسیداتیو را تشدید کند (۴۸).

[1] Fibrogenic pathways

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

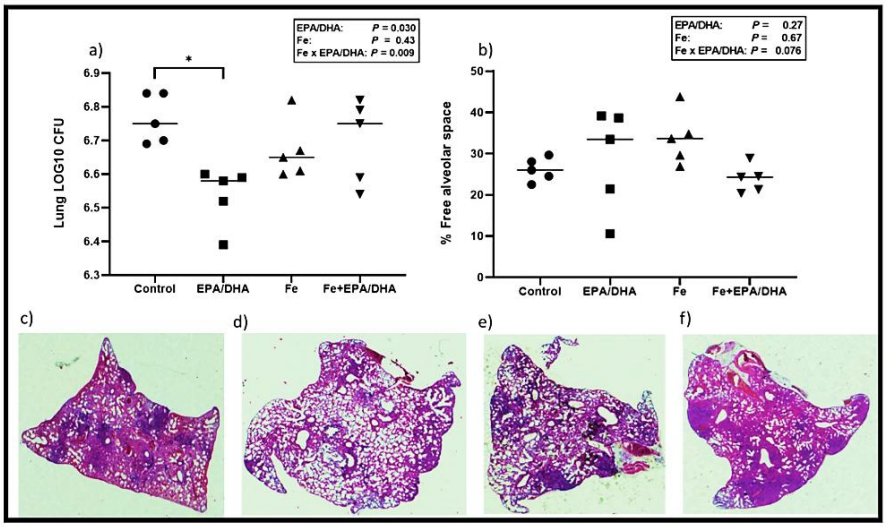
بنابراین، توصیه به مصرف هم‌زمان این مکمل‌ها در بیماران کبدی باید با احتیاط و با توجه به وضعیت اکسیداتیو فرد انجام شود، زیرا تعادل میان اثرات ضدالتهابی امگا-۳ و ویژگی‌های پرواکسیدانی آهن تعیین‌کننده پیامد نهایی متابولیک است.

مالان[1] و همکارانش در سال ۲۰۱۶، اثرات بیوشیمیایی آهن و ترکیب دو اسید چرب امگا-۳ فعال زیستی، یعنی اسید دوکوزاهگزانوئیک و اسید ایکوزاپنتانوئیک، را به‌صورت جداگانه و ترکیبی بررسی کردند. تغییرات غلظت واسطه‌های ایمنی مشتق از لیپید در پلاسما، بیان ژن‌های مرتبط با سنتز این واسطه‌ها و نیز ژن‌های آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده آهن در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که مکمل اسید ایکوزاپنتانوئیک/اسید دوکوزاهگزانوئیک پروفایل واسطه‌های ایمنی را به سمت وضعیت ضدالتهابی سوق می‌دهد؛ به‌طوری‌که سطح اسید ۱۲-هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک[2] کاهش یافت و تمایل به افزایش اسید ۱۷-هیدروکسی دوکوزاهگزانوئیک[3]، به‌عنوان یک میانجی حل‌کننده التهاب، مشاهده شد (۹۰).

در یک مدل دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی، نشان داده شد که پس از مکمل‌سازی با آهن، اسیدهای چرب امگا-۳ در هیپوکامپ به دلیل افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، خواص آنتی‌اکسیدانی خود را از دست می‌دهند (۹۱). در مطالعه‌ای دیگر توسط نینابر و همکاران (۲۰۲۰)، اثر مکمل امگا-۳ و آهن به‌صورت جداگانه و ترکیبی در موش‌های مبتلا به عفونت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*[4] بررسی شد. نتایج نشان داد امگا-۳ به‌تنهایی بار باکتریایی ریه را کاهش می‌دهد، اما این اثر در حضور هم‌زمان آهن از بین می‌رود. همچنین، حفظ فضای آزاد آلوئولی در گروه دریافت‌کننده ترکیب آهن و امگا-۳ به دلیل آسیب بافتی شدیدتر کاهش یافته بود (شکل ۳). این یافته‌ها اهمیت تعامل زیستی میان آهن و امگا-۳ را در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نشان می‌دهد. تحلیل داده‌های ایمنی نشان می‌دهد که تعامل آهن و امگا-۳ وابسته به زمینه بوده و به نوع عفونت و وضعیت میزبان بستگی دارد. در مدل عفونت سل با *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*، مصرف هم‌زمان آهن و امگا-۳ اثرات ضدالتهابی و کاهنده بار باکتریایی امگا-۳ را خنثی کرده و با افزایش آسیب بافتی همراه بوده است (۹۲). در مقابل، در مطالعات مربوط به موربیدیته تنفسی عمومی در کودکان، امگا-۳ توانسته است اثرات منفی مکمل آهن بر افزایش روزهای بیماری را تعدیل کند (۹۳). این تفاوت نشان می‌دهد که در عفونت‌های وابسته به آهن، مکمل آهن می‌تواند مزایای امگا-۳ را کاهش دهد؛ اما در شرایط التهابی غیرعفونی یا عفونت‌های عمومی، امگا-۳ نقش تعدیل‌کننده ایمنی دارد. بنابراین، تجویز هم‌زمان این دو ریزمغذی، به‌ویژه در مناطق اندمیک عفونت‌های خاص، نیازمند ارزیابی دقیق بالینی و توجه به شرایط اپیدمیولوژیک است.

[1] Malan L
[2] 12-Hydroxyeicosatetraenoic Acid (12-HETE)
[3] 17-Hydroxydocosahexaenoic Acid (17-HDHA)
[4] *Mycobacterium tuberculosis*

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334



شکل ۳: اثر مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ (EPA/DHA)، آهن و ترکیب آن‌ها (Fe+EPA/DHA) بر موش‌های آلوده به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* از نظر بار باکتریایی ریه و درصد فضای آزاد آلوئولی (۹۲).

مطالعات اولیه توسط باوم‌گارتنر[1] و همکارانش (۲۰۱۲) نشان داد کمبود هم‌زمان آهن و اسید آلفا-لینولنیک در موش‌های جوان اثرات تعاملی بر مونوآمین‌های مغزی و اختلال در حافظه کاری فضایی و حافظه مرجع دارد (۹۳). برای بررسی برگشت‌پذیری این اثرات، موش‌های دچار کمبود دوگانه با آهن و DHA/EPA به‌صورت جداگانه یا ترکیبی تغذیه شدند. نتایج نشان داد مکمل ترکیبی به‌طور هم‌افزا غلظت آهن در پیاز بویایی را احتمالاً از طریق افزایش بیان DMT1 افزایش داد و نسبت به DHA تنها، سطح DHA را در قشر پیشانی و پیاز بویایی بیشتر بالا برد. همچنین این مکمل باعث افزایش بیان گیرنده دوپامین D1 در هیپوکامپ و افزایش هم‌افزای سروتونین شد. در حالی که حافظه کاری در موش‌های دارای کمبود دوگانه مختل باقی ماند، مکمل ترکیبی آهن وDHA/EPA عملکرد حافظه مرجع را بهبود بخشید؛ اثری که با مکمل‌دهی جداگانه مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد مکمل‌دهی ترکیبی مسیرهای دوپامینرژیک و سروتونینرژیک را متفاوت از مکمل منفرد تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند در بهبود نقص‌های شناختی ناشی از کمبود هم‌زمان مؤثرتر باشد (۹۴). با توجه به نقش آهن به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به EPA و DHA، تأمین هم‌زمان این اسید چرب با آهن احتمالاً در بازسازی سطوح امگا-۳ مغزی و بهبود شناخت مؤثرتر از مصرف منفرد آن است. این تیم در مطالعه‌ای دیگر روی کودکان ۶ تا ۱۱ ساله مبتلا به کمبود آهن، مکمل آهن و DHA/EPAبه‌صورت جداگانه یا ترکیبی تجویز کردند. در کودکان دارای کم‌خونی خفیف فقر آهن، دریافت مکمل ترکیبی آهن و اسیدهای چرب چندغیراشباع موجب افزایش معنی‌دار شاخص وزن نسبت به سن شد. برخلاف یافته‌های مدل‌های حیوانی، مکمل آهن در این کودکان اثرات مثبتی بر عملکرد شناختی داشت. با این حال، مصرف DHA/EPA به‌تنهایی نه‌تنها بهبود شناختی ایجاد نکرد، بلکه در کودکان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن با کاهش حافظه

[1] Baumgartner J

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

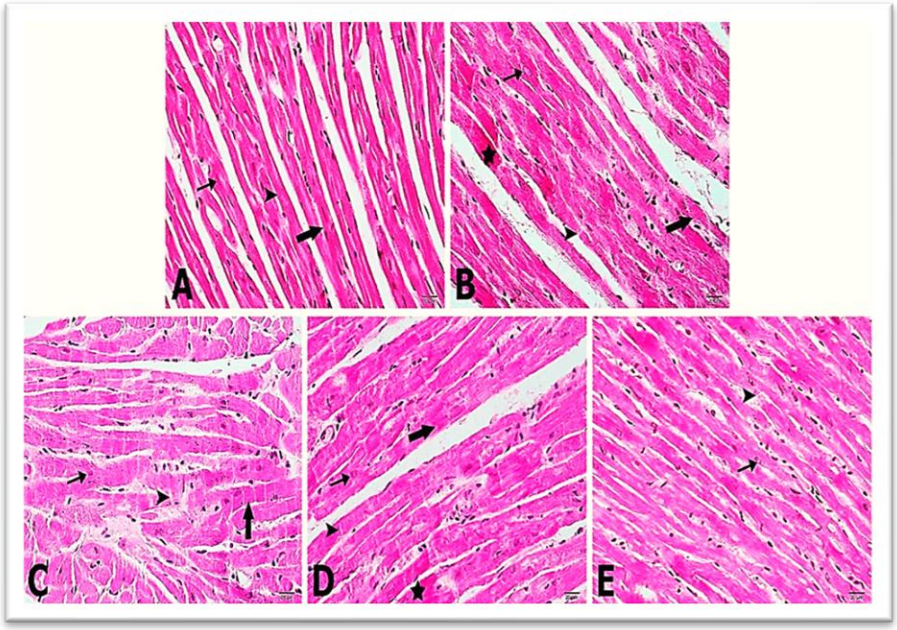
کاری و در دختران دارای کمبود آهن با کاهش حافظه بلندمدت و بازیابی اطلاعات همراه بود؛ در حالی‌که پسران دچار کمبود آهن تمایل به بهره‌مندی نسبی از DHA/EPAنشان دادند (۹۵). طی مطالعه‌ای دیگر توسط همین گروه تحقیقاتی (۲۰۱۴)، موش‌های نر بالغ دچار کمبود دوگانهDHA/EPA و آهن با اسید آلفا-لینولنیک و آهن به‌صورت جداگانه یا ترکیبی تغذیه شدند. نتایج نشان داد که تأمین هم‌زمان اسید آلفا-لینولنیک و آهن، تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به DHAزنجیره‌بلند را در مغز افزایش می‌دهد. مصرف منفرد اسید آلفا-لینولنیک یا آهن بهبود معنی‌داری در حافظه مرجع ایجاد نکرد، اما مکمل ترکیبی به پیشرفت چشمگیر عملکرد شناختی منجر شد. این اثر احتمالاً ناشی از نقش آهن در تسهیل تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به DHA در هیپوکامپ است (۹۶). همسو با این یافته‌ها، در مطالعه‌ای دیگر موش‌های مبتلا به کمبود آهن که رژیمی غنی از آهن همراه با ترکیبی از اسیدهای چرب ضروری (اسید لینولئیک و اسید آلفا-لینولنیک) دریافت کردند، عملکرد بهتری در آزمون یادگیری و حافظهMorris Water Maze نشان دادند؛ در حالی‌که مکمل آهن به‌تنهایی با عملکرد ضعیف‌تر همراه بود (۹۷).

مطالعه‌ای دیگر توسط کمپ[1] و همکاران (۲۰۲۴)، گزارش شد که کمبود آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ در دوران رشد اولیه می‌تواند به‌صورت مستقل یا ترکیبی موجب بروز رفتارهای شبه‌افسردگی، اضطراب و اختلالات اجتماعی در موش‌ها شود. این تغییرات با برهم‌خوردن تعادل نوروترانسمیترهایی مانند دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین همراه بود و در برخی موارد به جنسیت وابسته بود. ترکیب کمبود آهن و امگا-۳ اثرات افزایشی بر شدت این اختلالات رفتاری داشت که احتمالاً ناشی از تغییرات در شیمی مغز بود (۹۸). بررسی انتقادی شواهد نشان می‌دهد میان نتایج مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی تفاوت‌ها و حتی تناقض‌هایی وجود دارد. در موش‌های بالغ، مکمل هم‌زمان آهن و امگا-۳ اثرات هم‌افزای مثبتی بر حافظه مرجع داشته است (۹۶)، اما در کارآزمایی‌های بالینی کودکان نتایج ناهمگون گزارش شده است؛ به‌طوری‌که در کودکان مبتلا به کم‌خونی فقر آهن، امگا-۳ به‌تنهایی بهبود شناختی معناداری ایجاد نکرد و حتی در دختران با کاهش حافظه کاری همراه بود، در حالی‌که پسران تا حدی سود بردند (۹۵). همچنین مطالعات سال ۲۰۲۴ نشان داده‌اند کمبود هم‌زمان این دو ریزمغذی در اوایل زندگی می‌تواند به اختلالات رفتاری وابسته به جنسیت منجر شود (۹۸). این ناهمگونی‌ها بیانگر آن است که تعمیم مستقیم یافته‌های حیوانی به انسان بدون توجه به عواملی مانند سن و جنسیت می‌تواند به برداشت‌های نادرست و توصیه‌های درمانی غیرهدفمند منجر شود؛ ازاین‌رو، طراحی پروتکل‌های مکمل‌یاری شخصی‌سازی‌شده ضروری است.

مطالعه خجوند-عابدینی نشان داد که ترکیب آهن با اسیدهای چرب امگا-۳ برخلاف انتظار باعث تسریع اکسیداسیون این اسیدهای چرب و تضعیف اثرات ضدالتهابی آن‌ها شد؛ به‌طوری‌که در گروه دریافت‌کننده هم‌زمان ، بیان ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 افزایش یافت. این یافته‌ها بر ضرورت انتخاب دقیق نوع و دوز مکمل‌ها در مدیریت اختلالات متابولیک دیابت تأکید دارد و نشان می‌دهد پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی مستلزم توجه به تعامل پیچیده میان هایپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و تنظیم مولکول‌های التهابی است (شکل ۴) (۶۲).

[1] Kemp ET

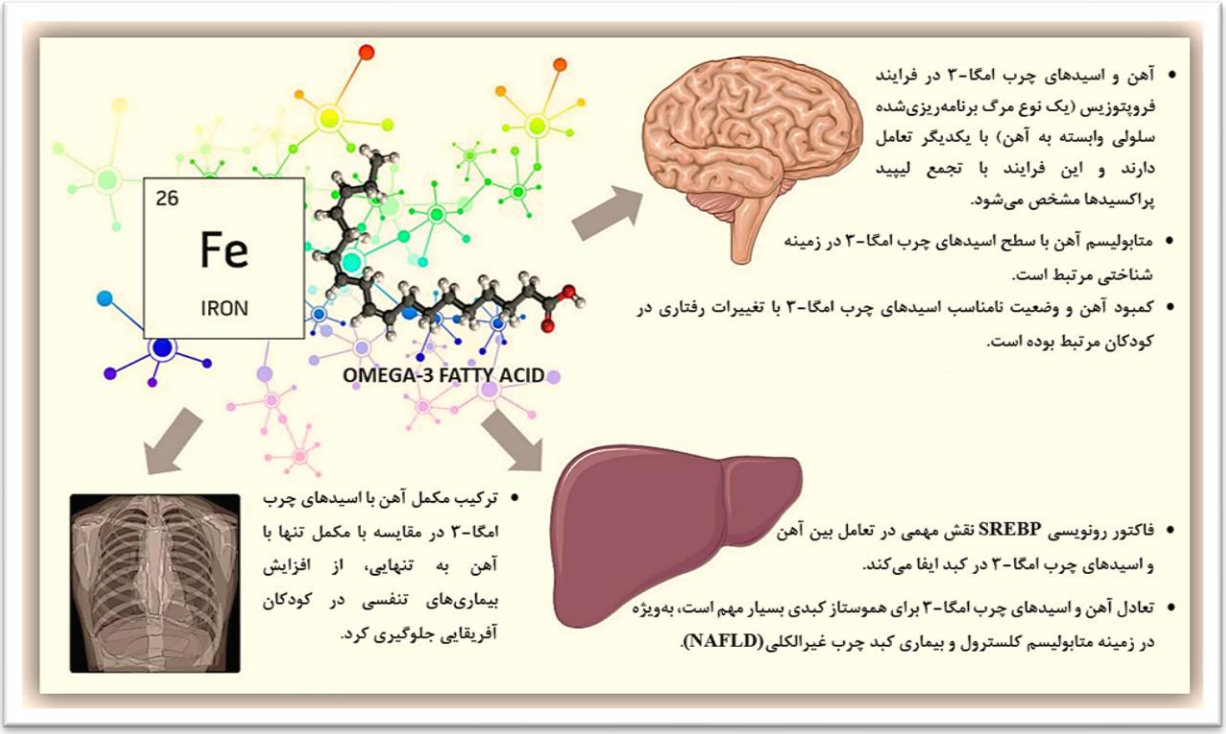
مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334



شکل ۴: به‌طور کلی، تصویر هیستوپاتولوژیک قلب نشان می‌دهد که در گروه کنترل ساختار طبیعی با رشته‌های عضلانی منظم و دیسک‌های بین‌بندی سالم حفظ شده است، در حالی‌که در گروه‌های دیابتی بدون درمان یا دریافت‌کننده آهن و ترکیب آهن با امگا-۳، تغییرات پاتولوژیک مانند تحلیل مایوسیت‌ها، ناهنجاری هسته‌ها و قطعه‌قطعه شدن مایوفیبریل‌ها مشاهده می‌شود. در مقابل، در گروه دریافت‌کننده امگا-۳ به‌تنهایی، نشانه‌های بازسازی بافتی و بهبود نسبی ساختار قلب با حداقل آسیب تخریبی دیده می‌شود (۶۲).

مالان و همکارانش (۲۰۱۵)، اثر مکمل آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ بر بیماری‌های تنفسی در ۳۲۱ کودک ۶ تا ۱۱ ساله مبتلا به فقر آهن و با مصرف پایین ماهی در آفریقای جنوبی بررسی شد. شرکت‌کنندگان به چهار گروه شامل مکمل آهن، امگا-۳ (EPA/DHA)، ترکیب آهن و امگا-۳ و دارونما تقسیم شدند و مکمل‌ها چهار بار در هفته به مدت ۸،۵ ماه تجویز گردید. طی این دوره، روزهای غیبت از مدرسه و مدت بیماری، به‌ویژه علائم تنفسی، ثبت شد. نتایج نشان داد مصرف آهن به‌تنهایی با افزایش معنی‌دار روزهای بیماری همراه بود، در حالی‌که امگا-۳ به‌تنهایی مدت بیماری را کاهش داد. تجویز هم‌زمان آهن و امگا-۳ اثر منفی آهن را خنثی کرده و تعداد روزهای بیماری را به سطح گروه دارونما بازگرداند. این یافته‌ها بیانگر آن است که ترکیب امگا-۳ با آهن می‌تواند از افزایش خطر عفونت و التهاب ناشی از مصرف منفرد آهن جلوگیری کند (۹۹). شکل ۵ بخشی از تعاملات میان متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ را نشان می‌دهد.

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334



شکل ۵: تعاملات کلیدی بین متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ (۲).

جدول ۱: مطالعات منتخب درباره تأثیر کمبود یا مکمل‌دهی آهن و امگا-۳ بر عملکرد اندام‌ها و مکانیسم‌های مولکولی در مدل‌های انسانی و حیوانی.

نام تیم تحقیقاتی	اندام هدف	مکانیسم اثر	سال	منبع
والنزولا و همکاران	کبد	پروتئین SREBP-1 ارتباط مهمی بین متابولیسم آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ برقرار می‌کند. آهن از طریق فعال‌سازی SREBP موجب افزایش بیان ژن‌های مرتبط با لیپوژنز و سنتز هپسیدین می‌شود که در نهایت به تجمع آهن در کبد منجر می‌گردد. در مقابل، اسیدهای چرب امگا-۳ با کاهش بیانSREBP و هپسیدین، اثری معکوس بر جای می‌گذارند و از تجمع بیش از حد آهن در کبد جلوگیری می‌کنند.	۲۰۱۸	(۴۳)
ناکامورا و همکاران	سیستم ایمنی	آهن به عنوان یک کوفاکتور وارد مرکز کاتالیتیکی آنزیم‌های دسچوراز می‌شود، آنزیم‌هایی که مسئول تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به اسید ایکوزاپنتانوئیک و اسید دوکوزاهگزانوئیک هستند. بنابراین، کمبود آهن می‌تواند با کاهش تولید	۲۰۰۴	(۵۶)

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

		واسطه‌های مشتق‌شده از اسید ایکوزاپنتانوئیک و اسید دوکوزاهگزانوئیک که دارای خواص ضدالتهابی هستند، موجب تضعیف پاسخ‌های دفاع ایمنی شود.		
کمپ و همکاران	مغز	کمبود هم‌زمان آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ بر رفتارهای مرتبط با افسردگی، اضطراب و تعاملات اجتماعی در فرزندان تأثیرگذار است؛ به‌طوری‌که این تأثیرات بر رفتار اجتماعی به طور مشخص تنها در فرزندان ماده مشاهده شد.	۲۰۲۴	(۹۸)
خجوند-عابدینی و همکاران	قلب	مصرف سولفات آهن می‌تواند اثرات محافظتی امگا-۳ را در برابر التهاب کاهش داده و از طریق تشدید استرس اکسیداتیو، افزایش التهاب و تسهیل تجمع چربی در بافت‌ها، به پیشرفت اختلالات مرتبط با شرایط التهابی و دیابت کمک کند.	۲۰۲۱	(۶۲)
استریدوم و همکاران	استخوان	کمبود آهن در اوایل زندگی می‌تواند رشد طبیعی استخوان را مختل کند و در صورتی که با کمبود اسیدهای چرب امگا-۳ همراه شود، این اثرات شدت یافته و ممکن است به آسیب‌های غیرقابل برگشت در ساختار و استحکام استخوان منجر شود.	۲۰۲۲	(۶۳)
مالان و همکاران	سیستم تنفسی	ترکیب مکمل آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ در کودکان آفریقایی به طور مؤثرتری نسبت به مصرف آهن به تنهایی از بروز بیماری‌های تنفسی جلوگیری می‌کند.	۲۰۱۵	(۹۹)

مسیرهای آینده پژوهش در تداخلات آهن و امگا-۳ با تأکید بر سن، جنس و عوامل محیطی

با وجود پیچیدگی سازوکارهای مولکولی تعامل آهن و امگا-۳، شواهد نشان می‌دهد این تعاملات به سن، جنس و شرایط محیطی وابسته‌اند. نیاز و جذب آهن در طول عمر تغییر می‌کند (۱۵) و نرخ تبدیل اسید آلفا-لینولنیک به مشتقات زنجیره‌بلند امگا-۳ نیز در گروه‌های سنی مختلف متفاوت است (۹۹). حساس‌ترین دوره، پیش از تولد و اوایل زندگی است؛ زیرا کمبود هم‌زمان آهن و امگا-۳ در این زمان می‌تواند به آسیب‌های پایدار در رشد عصبی و تراکم استخوان منجر شود که حتی با اصلاح رژیم در بزرگسالی نیز به‌طور کامل جبران نمی‌شود (۱۰۰). از نظر جنسیت، تفاوت‌های فیزیولوژیکی در پاسخ به آهن و امگا-۳ به‌طور مکرر گزارش شده است. در کودکان مبتلا به کم‌خونی، مکمل آهن می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد، اما امگا-۳ به‌تنهایی در دو جنس اثر یکسانی ندارد و در پسران تأثیر مثبت‌تری نشان داده است (۹۵). همچنین مطالعات حیوانی نشان می‌دهد کمبود هم‌زمان آهن و امگا-۳ در اوایل زندگی می‌تواند اختلالات رفتاری و اجتماعی ایجاد کند که در جنس ماده شدیدتر است (۹۸)، هرچند این اثرات در تکامل استخوان وابسته به جنسیت نبوده‌اند (۶۳). در مجموع، این ناهمگونی‌ها نشان می‌دهد پاسخ به کمبود این دو

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

ریزمغذی به نوع بافت و جنسیت وابسته است؛ موضوعی که بر ضرورت در نظر گرفتن متغیر جنسیت و ویژگی‌های بافتی در طراحی مطالعات و مداخلات تغذیه‌ای تأکید دارد.

از نظر عوامل محیطی، بار عفونی و شرایط اپیدمیولوژیک نقش تعیین‌کننده‌ای در تداخلات آهن و امگا-۳ دارند. در مناطق با شیوع بالای عفونت‌ها مانند مالاریا و سل، مصرف آهن به‌تنهایی ممکن است خطر عفونت را افزایش دهد، در حالی‌که مصرف هم‌زمان آهن و امگا-۳ می‌تواند این اثرات منفی را تعدیل کرده و حتی موربیدیته تنفسی را کاهش دهد (۹۹). همچنین در بیماری‌های وابسته به سبک زندگی مانند کبد چرب غیرالکلی، تعامل این دو ریزمغذی بر استرس اکسیداتیو و لیپوژنز تأثیرگذار است (۷۰). بنابراین، توصیه‌های تغذیه‌ای درباره آهن و امگا-۳ نباید به‌صورت یکسان برای همه افراد ارائه شود، بلکه باید با توجه به سن، جنسیت، مرحله رشد و شرایط اپیدمیولوژیک هر جامعه طراحی گردد.

نتیجه‌گیری

افزایش تعداد مطالعات در سال‌های اخیر به‌وضوح نشان‌دهنده‌ی ارتباط میان متابولیسم آهن و متابولیسم اسیدهای چرب چندغیراشباع، به‌ویژه در کبد و مغز، است. کبد به عنوان اندام کلیدی در متابولیسم هر دو عنصر یعنی آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ عمل می‌کند. فاکتور رونویسی پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول نقش محوری در تعامل بین آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ در کبد ایفا می‌کند. وجود شواهد روشن از پیوند میان این دو مؤلفه‌ی غذایی، ضرورت توسعه‌ی رویکردهای نوین مطالعاتی را آشکار می‌سازد؛ مطالعاتی که هدف آن‌ها تحلیل اثرات ترکیبی آهن و اسیدهای چرب امگا-۳ برای دستیابی به تعادل بهینه در راستای حفظ هموستازی کبد، به‌ویژه در زمینه‌ی بیماری کبد چرب غیرالکلی خواهد بود. در دوران بارداری، آهن و اسید دوکوزاهگزانوئیک هر دو نقش حیاتی در رشد عصبی جنین دارند. کمبود آهن می‌تواند موجب تغییراتی در ترکیب اسیدهای چرب و کاهش میلین‌سازی (تشکیل پوشش عایق اطراف رشته‌های عصبی برای انتقال بهتر پیام‌های عصبی) شود؛ تغییراتی که ممکن است تأثیرات ماندگاری بر توسعه‌ی مغز، به‌ویژه از نظر افزایش محتوای اسید دوکوزاهگزانوئیک در مغز فرزندان، داشته باشد. اگرچه اختلال در تنظیم آهن در بروز چندین بیماری عصبی‌تخریب‌کننده مطرح شده است، مکانیسم‌های دقیق دخیل در این فرآیندها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. تحقیقات بیشتر، به‌ویژه با تمرکز بر نقش فروپتوزیس و مشارکت اسیدهای چرب امگا-۳ در این فرآیند، می‌تواند به روشن‌تر شدن علت‌شناسی این اختلالات کمک کند. مطالعات آزمایشگاهی و مطالعات انجام‌شده روی موجود زنده با استفاده از مهارکننده‌های فروپتوزیس، امیدهای قابل توجهی برای درمان و کند کردن پیشرفت بیماری‌های عصبی ایجاد کرده‌اند.

تضاد منافع: در ارتباط با این پژوهش مروری، هیچ یک از پژوهشگران تعارض منافع ندارند.

سپاسگزاری: این پژوهش در دانشکدگان علوم و فناوری های میان رشته ای دانشگاه تهران انجام شده است.

تأمین منابع مالی: این پژوهش فاقد حمایت مالی بوده است.

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

فهرست منابع:

1. Crichton RR, Ward RJ. (1992). Iron metabolism-new perspectives in view. Biochemistry;31(46):11255-64.

2. Ogłuszka M, Lipiński P, Starzyński RR. (2022). Interaction between iron and omega-3 fatty acids metabolisms: where is the cross-link? Critical Reviews in Food Science and Nutrition;62(11):3002-22.

3. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. (2012). Mechanisms of mammalian iron homeostasis. Biochemistry;51(29):5705-24.

4. Weinberg ED. (1997). The Lactobacillus anomaly: total iron abstinence. Perspectives in biology and medicine;40(4):578-83.

5. Wallace DF. (2016). The regulation of iron absorption and homeostasis. The Clinical Biochemist Reviews;37(2):51.

6. Meneghini R. (1997). Iron homeostasis, oxidative stress, and DNA damage. Free Radical Biology and Medicine;23(5):783-92.

7. Harris SS. (2002). The effect of calcium consumption on iron absorption and iron status. Nutrition in Clinical Care;5(5):231-5.

8. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. (2019). A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. Medicines;6(3):85.

9. Benito P, House W, Miller D. (1998). Comparison of oral and intraperitoneal iron supplementation in anaemic rats: a re-evaluation of the mucosal block theory of iron absorption. British journal of nutrition;79(6):533-40.

10. Hulbert AJ, Turner N, Storlien L, Else P. (2005). Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. Biological Reviews;80(1):155-69.

11. Lichtenstein AH, Jones PJ. (2012). Lipids: absorption and transport. Present knowledge in nutrition:118-31.

12. Vessby B, Gustafsson IB, Tengblad S, Boberg M, Andersson A. (2002). Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. Annals of the New York Academy of Sciences;967(1):183-95.

13. Kalantar M, Rezayan AH, Hajghassem H, Farazkish M, Moghadam RA. (2026). Point-of-care testing for early detection of sepsis: a systematic literature review. Clin ChimActa;578:120569. https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120569

14. Kalantar M, Rezayan AH, Farazkish M. (2026). Commercial point-of-care devices for Sepsis diagnosis: A scoping review of technologies, diagnostic targets, and clinical evidence. Sensing and Bio-Sensing Research;52:101025. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2026.101025

15. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, et al. (2014). Physiology of iron metabolism. Transfusion Medicine and Hemotherapy;41(3):213-21.

16. Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, Robinson NJ. (2009). Metalloproteins and metal sensing. Nature;460(7257):823-30.

17. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. Cell;122(5):789-801.

18. Le Blanc S, Garrick MD, Arredondo M. (2012). Heme carrier protein 1 transports heme and is

DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

involved in heme-Fe metabolism. American Journal of Physiology-Cell Physiology;302(12):C1780-C5.

19. Rajagopal A, Rao AU, Amigo J, Tian M, Upadhyay SK, Hall C, et al. (2008). Haem homeostasis is regulated by the conserved and concerted functions of HRG-1 proteins. Nature;453(7198):1127-31.

20. Tolosano E, Altruda F. (2002). Hemopexin: structure, function, and regulation. DNA and cell biology;21(4):297-306.

21. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. (2001). An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science;291(5509):1755-9.

22. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. (2014). Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology;307(4):G397-G409.

23. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature;388(6641):482-8.

24. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. (2005). The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. Cell metabolism;1(3):191-200.

25. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. (2015). Ironing out ferroportin. Cell metabolism;22(5):777-87.

26. Vulpe CD, Kuo Y-M, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. (1999). Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. Nature genetics;21(2):195-9.

27. Ponka P, Lok CN. (1999). The transferrin receptor: role in health and disease. The international journal of biochemistry & cell biology;31(10):1111-37.

28. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. (2005). Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. Nature genetics;37(11):1264-9.

29. Wang CY, Knutson MD. (2013). Hepatocyte divalent metal-ion transporter-1 is dispensable for hepatic iron accumulation and non-transferrin-bound iron uptake in mice. Hepatology;58(2):788-98.

30. Ochoa JJ, Pulido-Morán M, Hijano S, Kajarabille N, Moreno-Fernández J, Díaz-Castro J. (2016). Interactions Between Omega-3 Fatty Acids and Iron. Omega-3 Fatty Acids: Keys to Nutritional Health:293-9.

31. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA. (2002). Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of α-linolenic acid metabolism in young men. British Journal of Nutrition;88(4):355-63.

32. Lands B. (2012). Consequences of essential fatty acids. Nutrients;4(9):1338-57.

33. Buist PH. (2004). Fatty acid desaturases: selecting the dehydrogenation channel. Natural product reports;21(2):249-62.

34. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (2002). Glycolysis is an energy-conversion pathway in many organisms. Biochemistry 5th ed New York: WH Freeman:433-4.

35. Shaikh SR, Edidin M. (2006). Polyunsaturated fatty acids, membrane organization, T cells, and antigen presentation. The American journal of clinical nutrition;84(6):1277-89.

36. Hagopian A, Lafta R, Hassan J, Davis S, Mirick D, Takaro T. (2010). Hagopian et al. Respond. American Journal of Public Health;100(9):1557-.

DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334 مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸

37. Hsu S-D, Tseng Y-T, Shrestha S, Lin Y-L, Khaleel A, Chou C-H, et al. (2014). miRTarBase update 2014: an information resource for experimentally validated miRNA-target interactions. Nucleic acids research;42(D1):D78-D85.

38. Thorlaksdottir A, Skuladottir G, Petursdottir A, Tryggvadottir L, Ogmundsdottir H, Eyfjord J, et al. (2006). Positive association between plasma antioxidant capacity and n− 3 PUFA in red blood cells from women. Lipids;41:119-25.

39. Gao L, Wang J, Sekhar KR, Yin H, Yared NF, Schneider SN, et al. (2007). Novel n-3 fatty acid oxidation products activate Nrf2 by destabilizing the association between Keap1 and Cullin3. Journal of Biological Chemistry;282(4):2529-37.

40. Calder PC. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochemical Society Transactions;45(5):1105-15.

41. Peterson L, Jeffery N, Thies F, Sanderson P, Newsholme E, Calder P. (1998). Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. Lipids;33(2):171-80.

42. Anderson ER, Shah YM. (2013). Iron homeostasis in the liver. Comprehensive Physiology;3(1):315.

43. Valenzuela R, Rincón-Cervera MÁ, Echeverría F, Barrera C, Espinosa A, Hernández-Rodas MC, et al. (2018). Iron-induced pro-oxidant and pro-lipogenic responses in relation to impaired synthesis and accretion of long-chain polyunsaturated fatty acids in rat hepatic and extrahepatic tissues. Nutrition;45:49-58.

44. Videla LA, Pettinelli P. (2012). Misregulation of PPAR functioning and its pathogenic consequences associated with nonalcoholic fatty liver disease in human obesity. PPAR research;2012(1):107434.

45. Masterton G, Plevris J, Hayes P. (2010). omega-3 fatty acids–a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics;31(7):679-92.

46. Xiaoli AM, Song Z, Yang F. (2019). Lipogenic SREBP-1a/c transcription factors activate expression of the iron regulator hepcidin, revealing cross-talk between lipid and iron metabolisms. Journal of Biological Chemistry;294(34):12743-53.

47. Tabibi H, Mirfatahi M, Hedayati M, Nasrollahi A. (2017). Effects of flaxseed oil on blood hepcidin and hematologic factors in hemodialysis patients. Hemodialysis International;21(4):549-56.

48. Barrera C, Valenzuela R, Rincón MA, Espinosa A, López-Arana S, González-Mañan D, et al. (2020). Iron-induced derangement in hepatic Δ-5 and Δ-6 desaturation capacity and fatty acid profile leading to steatosis: Impact on extrahepatic tissues and prevention by antioxidant-rich extra virgin olive oil. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids;153:102058. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102058

49. Graham RM, Chua AC, Carter KW, Delima RD, Johnstone D, Herbison CE, et al. (2010). Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis. Hepatology;52(2):462-71.

50. Prasnicka A, Cermanova J, Hroch M, Dolezelova E, Rozkydalova L, Smutny T, et al. (2017). Iron depletion induces hepatic secretion of biliary lipids and glutathione in rats. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids;1862(12):1469-80.

51. Kasbi Chadli F, Nazih H, Krempf M, Nguyen P, Ouguerram K. (2013). Omega 3 fatty acids promote macrophage reverse cholesterol transport in hamster fed high fat diet. PLoS One;8(4):e61109.

52. Bérard AM, Dumon M-F, Darmon M. (2004). Dietary fish oil up-regulates cholesterol 7α-hydroxylase mRNA in mouse liver leading to an

DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

increase in bile acid and cholesterol excretion. FEBS letters;559(1-3):125-8.

53. Darwesh AM, Sosnowski DK, Lee TY, Keshavarz-Bahaghighat H, Seubert JM. (2019). Insights into the cardioprotective properties of n-3 PUFAs against ischemic heart disease via modulation of the innate immune system. Chemico-biological interactions;308:20-44.

54. Beard JL. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. The Journal of nutrition;131(2):568S-80S.

55. Barros KV, Carvalho PO, Cassulino AP, Andrade I, West AL, Miles EA, et al. (2013). Fatty acids in plasma, white and red blood cells, and tissues after oral or intravenous administration of fish oil in rats. Clinical nutrition;32(6):993-8.

56. Nakamura MT, Nara TY. (2004). Structure, function, and dietary regulation of Δ6, Δ5, and Δ9 desaturases. Annu Rev Nutr;24(1):345-76.

57. Boutaud O, Brash AR. (1999). Purification and Catalytic Activities of the Two Domains of the Allene Oxide Synthase-Lipoxygenase Fusion Protein of the CoralPlexaura homomalla. Journal of Biological Chemistry;274(47):33764-70.

58. Rice-Evans C, Burdon R. (1993). Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. Progress in lipid research;32(1):71-110.

59. Fadda L, Turriziani P, Carlesimo GA, Nocentini U, Caltagirone C. (1998). Selective proper name anomia in a patient with asymmetric cortical degeneration. European Journal of Neurology;5(4):417-22.

60. Brand A, Schonfeld E, Isharel I, Yavin E. (2008). Docosahexaenoic acid-dependent iron accumulation in oligodendroglia cells protects from hydrogen peroxide-induced damage. Journal of neurochemistry;105(4):1325-35.

61. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachère J-C, Bégin ME, et al. (2006). Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids;75(3):213-20.

62. Khajvand-Abedini M, Ziamajidi N, Nourian A, Bahmani M, Abbasalipourkabir R. (2021). Iron reduces the anti-inflammatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the heart of STZ-and HFD-induced diabetic rats. Gene Reports;23:101079.

63. Strydom E, Zandberg L, Kemp ET, Venter PV, Smuts CM, Kruger HS, et al. (2022). Effects and reversibility of pre-and post-natal iron and omega-3 fatty acid deficiency, alone and in combination, on bone development in rats. Frontiers in nutrition;8:802609.

64. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. cell;149(5):1060-72.

65. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. (2020). Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis;11(2):88. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2

66. Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, et al. (2017). Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. Nat Chem Biol;13(1):81-90. https://doi.org/10.1038/nchembio.2238

67. Yu Y, Yan Y, Niu F, Wang Y, Chen X, Su G, et al. (2021). Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. Cell Death Discovery;7(1):193. https://doi.org/10.1038/s41420-021-00579-w

68. Ajoolabady A, Aslkhodapasandhokmabad H, Libby P, Tuomilehto J, Lip GYH, Penninger JM, et al. (2021). Ferritinophagy and ferroptosis in the management of metabolic diseases. Trends

DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

Endocrinol Metab;32(7):444-62. https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.010

69. Stockwell BR. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. Cell;185(14):2401-21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003

70. Maurice J, Manousou P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical medicine;18(3):245-50.

71. Neuschwander-Tetri BA. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease. BMC medicine;15:1-6.

72. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. (2007). A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology;46(4):1081-90.

73. Régnier M, Polizzi A, Smati S, Lukowicz C, Fougerat A, Lippi Y, et al. (2020). Hepatocyte-specific deletion of Pparα promotes NAFLD in the context of obesity. Scientific reports;10(1):6489.

74. McNamara RK, Magrisso IJ, Hofacer R, Jandacek R, Rider T, Tso P, et al. (2012). Omega-3 fatty acid deficiency augments risperidone-induced hepatic steatosis in rats: positive association with stearoyl-CoA desaturase. Pharmacological Research;66(4):283-91.

75. Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. Pharmacology & therapeutics;181:108-25.

76. Nelson JE, Klintworth H, Kowdley KV. (2012). Iron metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. Current gastroenterology reports;14:8-16.

77. Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH. (2016). Iron and non-alcoholic fatty liver disease. World journal of gastroenterology;22(36):8112.

78. Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Ichikawa H, et al. (2010). Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism;298(6):E1140-E9.

79. Macdonald GA, Bridle KR, Ward PJ, Walker NI, Houglum K, George DK, et al. (2001). Lipid peroxidation in hepatic steatosis in humans is associated with hepatic fibrosis and occurs predominately in acinar zone 3. Journal of gastroenterology and hepatology;16(6):599-606.

80. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, et al. (2009). Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention;18(2):424-32.

81. Celano L, Carabio C, Da Silva YKC, Alexandre-Moreira MS, Lima LM, Cerecetto H, et al. (2012). Synthetic Aromatic Nitroalkenes as Scavenger of Reactive Species and Anti-Inflammatory Agents. Free Radical Biology and Medicine(53):S119-S20.

82. Sekiya M, Hiraishi A, Touyama M, Sakamoto K. (2008). Oxidative stress induced lipid accumulation via SREBP1c activation in HepG2 cells. Biochemical and biophysical research communications;375(4):602-7.

83. Cooper KF, Scarnati MS, Krasley E, Mallory MJ, Jin C, Law MJ, et al. (2012). Oxidative-stress-induced nuclear to cytoplasmic relocalization is required for Not4-dependent cyclin C destruction. Journal of cell science;125(4):1015-26.

84. Feng D, Youn DY, Zhao X, Gao Y, Quinn 3rd WJ, Xiaoli AM, et al. (2015). mTORC1 down-regulates cyclin-dependent kinase 8 (CDK8) and cyclin C (CycC). PloS one;10(6):e0126240.

85. Ponugoti B, Kim D-H, Xiao Z, Smith Z, Miao J, Zang M, et al. (2010). SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. Journal of Biological Chemistry;285(44):33959-70.

DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

86. Zúñiga J, Cancino M, Medina F, Varela P, Vargas R, Tapia G, et al. (2011). N-3 PUFA supplementation triggers PPAR-α activation and PPAR-α/NF-κB interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. PloS one;6(12):e28502.

87. Chen L, Xiong S, She H, Lin SW, Wang J, Tsukamoto H. (2007). Iron causes interactions of TAK1, p21ras, and phosphatidylinositol 3-kinase in caveolae to activate IκB kinase in hepatic macrophages. Journal of Biological Chemistry;282(8):5582-8.

88. Chen W, Wang X, Huang L, Liu B. (2016). Hepcidin in non-alcoholic fatty liver disease regulated by the TLR4/NF-κB signaling pathway. Experimental and Therapeutic Medicine;11(1):73-6.

89. Barrera C, Valenzuela R, Chamorro R, Bascuñán K, Sandoval J, Sabag N, et al. (2018). The Impact of Maternal Diet during Pregnancy and Lactation on the Fatty Acid Composition of Erythrocytes and Breast Milk of Chilean Women. Nutrients;10(7). https://doi.org/10.3390/nu10070839

90. Malan L, Baumgartner J, Zandberg L, Calder P, Smuts C. (2016). Iron and a mixture of DHA and EPA supplementation, alone and in combination, affect bioactive lipid signalling and morbidity of iron deficient South African school children in a two-by-two randomised controlled trial. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids;105:15-25.

91. Gholamhosseinian A, Abbasalipourkabir R, Ziamajidi N, Sayadi M, Sayadi K. (2020). The anti-inflammatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids dramatically decreases by iron in the hippocampus of diabetic rats. Life sciences;245:117393.

92. Nienaber A, Baumgartner J, Dolman RC, Ozturk M, Zandberg L, Hayford FE, et al. (2020). Omega-3 fatty acid and iron supplementation alone, but not in combination, lower inflammation and anemia of infection in mycobacterium tuberculosis-infected mice. Nutrients;12(9):2897.

93. Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, Arnold M, Yee BK, Bianco LE, et al. (2012). Combined deficiency of iron and (n-3) fatty acids in male rats disrupts brain monoamine metabolism and produces greater memory deficits than iron deficiency or (n-3) fatty acid deficiency alone. The Journal of nutrition;142(8):1463-71.

94. Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, Arnold M, Yee BK, Bianco LE, et al. (2012). In male rats with concurrent iron and (n-3) fatty acid deficiency, provision of either iron or (n-3) fatty acids alone alters monoamine metabolism and exacerbates the cognitive deficits associated with combined deficiency. The Journal of nutrition;142(8):1472-8.

95. Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, Kvalsvig J, van Stuijvenberg ME, Hurrell RF, et al. (2012). Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa. Am J Clin Nutr;96(6):1327-38. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.041004

96. Baumgartner J, Smuts CM, Zimmermann MB. (2014). Providing male rats deficient in iron and n-3 fatty acids with iron and alpha-linolenic acid alone affects brain serotonin and cognition differently from combined provision. Lipids in health and disease;13:1-13.

97. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. (2008). Long-lasting cognitive, physiological and hematological effects in rehabilitated, early dietary iron-deficiency adult rats, and improvement by treatment with a mixture of essential fatty acids. Nutritional Neuroscience;11(4):167-71.

98. Kemp ET, Zandberg L, Harvey BH, Smuts CM, Baumgartner J. (2024). Iron and n-3 fatty acid depletion, alone and in combination, during early development provoke neurochemical changes, anhedonia, anxiety and social dysfunction in rats. Nutr Neurosci;27(7):698-714. https://doi.org/10.1080/1028415x.2023.2245615

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

99. Malan L, Baumgartner J, Calder PC, Zimmermann MB, Smuts CM. (2015). n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention. Am J Clin Nutr;101(3):668-79. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081208

100. Strydom E, Zandberg L, Kemp ET, Venter PV, Smuts CM, Kruger HS, et al. (2021). Effects and Reversibility of Pre- and Post-natal Iron and Omega-3 Fatty Acid Deficiency, Alone and in Combination, on Bone Development in Rats. Front Nutr;8:802609. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.802609

مقاله مروری، صفحات ۳۰۴-۳۲۸
DOI: 10.22034/cmr.2026.8681.3334

Key Roles and Interactions between Iron Metabolism and Omega-3 in Regulating Body Health

Mahdieh Ghalamzan, Ali Hossein Rezayan*, Mahsa Kalantar

School of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran.

*Corresponding Author Email: ahrezayan@ut.ac.ir

Abstract

Iron is one of the essential micronutrients for almost all living organisms, playing a fundamental role in the synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid (RNA), and proteins. It also participates in vital biological processes such as electron transport, cellular respiration, cell proliferation and differentiation, and the regulation of gene expression. However, iron homeostasis in the body is highly sensitive; both iron deficiency and overload can lead to cellular damage and the development of various pathological disorders. Iron accumulation promotes the production of reactive oxygen species (ROS) through the Fenton reaction, thereby causing damage to cellular membranes, proteins, and genetic materials. Meanwhile, omega-3 fatty acids, as essential compounds for maintaining overall health, play key roles in energy metabolism, cellular signaling, and the structural integrity of biological membranes. Growing evidence indicates a bidirectional interaction between iron metabolism and omega-3 fatty acids, where omega-3s may influence iron regulation, and iron-related disorders might be modulated through omega-3-dependent pathways. Despite recent advances, the precise molecular mechanisms underlying these interactions remain unclear, highlighting the need for further research in this field.

Keywords: Iron metabolism; Omega-3 fatty acids; Health regulation; Oxidative stress.