

اثر اسیدهای چرب بر سلامت استخوان و بروز استئوپروز

لیلا یزدان پناه^۱، لیلا آزادبخت^{۲*}(PhD)

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دریافت: ۹۰/۱۲/۱، اصلاح: ۹۱/۲/۱۳، پذیرش: ۹۱/۶/۸

خلاصه

سابقه و هدف: استئوپروز شایعترین بیماری سیستم اسکلتی است که به کاهش توده استخوان و شکستگی لگن، ستون فقرات و مچ دست منجر می شود. عوامل مختلفی مانند فاکتورهای ژنتیکی، محیطی، هورمونی، چگونگی سبک زندگی و عوامل تغذیه ای در بروز استئوپروز نقش دارند. در سالهای اخیر به نقش چربیهای دریافتی در رژیم غذایی در سلامت استخوانها و بروز استئوپروز توجه شده است. در این مقاله مروری به بررسی اثر اسیدهای چرب مختلف بر سلامت استخوان و بروز استئوپروز در استخوانها که در قالب مطالعات انسانی و حیوانی انجام شده، پرداخته شده است.

مواد و روشها: برای انجام این مطالعه و دستیابی به منابع مورد نیاز از موتور جستجوی pubmed، گوگل، بانکهای اطلاعاتی ایران مدکس و SID، استفاده شده است. واژه های کلیدی MeSH بکار گرفته شده در جستجوی مقالات شامل استئوپروز، از دست دادن استخوانها مرتبط با سن و یائسگی، اسیدهای چرب، اسیدهای چرب اشباع، غیر اشباع، لینولئیک اسید کونژوگه و سلامت استخوانها محدود شده در عنوان و چکیده مقالات فارسی و انگلیسی، در طی سالهای ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۲ بودند. بعد از مرور عناوین و چکیده ها در نهایت از مجموع ۳۵۶ مقاله بدست آمده ۳۳ مقاله اصلی و مروری که مستقیماً با تأثیر انواع اسیدهای چرب بر استئوپروز و سلامت استخوان و مکانیسم اثر آنها مرتبط بودند، مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته ها: کاهش دریافت چربی کل و چربی های اشباع در رژیم غذایی، کاهش نسبت اسیدهای چرب امگا-۶ به امگا-۳ دریافتی و دریافت اسیدهای چرب غیر اشباع بخصوص اسیدهای چرب امگا-۳ از منابع گیاهی در سلامت استخوانها و کاهش شکستگیهای ناشی از استئوپروز موثر هستند. اسیدهای چرب با مکانیسمهای مختلف از جمله تغییرات در جذب کلسیم، سنتز پروستاگلاندین، تشکیل استئوبلاست و استئوکلاست، تغییر در عملکرد غشا، کاهش و افزایش سیتوکینهای التهابی در عملکرد استخوانها نقش دارند.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که اسیدهای چرب مختلف از طریق مکانیسمهای متفاوت بر سلامت استخوان، استئوپروز و بروز شکستگی استخوانها اثر گذار هستند. **واژه های کلیدی:** استئوپروز، اسیدهای چرب، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب غیر اشباع، سلامت استخوان.

مقدمه

استئوپروز یک مشکل عمده بهداشتی است که با کاهش توده استخوان و شکستگیهای ریز که در نهایت با شکستگیهایی در ناحیه ستون فقرات، لگن و مچ دست همراه می شود، تعریف می شود. همچنین سازمان جهانی بهداشت (WHO) استئوپروز را داشتن دانسیته استخوانی ≤ -2.5 (Standard Diviation, SD= پایین تر از جمعیت جوان نرمال تعریف می کند. شیوع استئوپروز ۱۶٪ در کانادا و مکزیک و ۶٪ در ایران تخمین زده می شود (۱و۲). استئوپروز بخصوص جمعیت سالمند را درگیر می کند، شکستگی لگن که از

شایعترین اختلالات ناشی از استئوپروز است (۳). یکی از عوامل مهم ناتوانی و مرگ و میر در جمعیت سالمند است. مرگ و میر ناشی از شکستگی لگن در سالمندان ۲۰٪ است و نیمی از افراد در صورت زنده ماندن برای همیشه ناتوان می شوند. مرگ و میر ناشی از شکستگی در ناحیه مهره ها ۸٪ مرگهای ناشی از شکستگیهای پوکی استخوان را در بر می گیرد. شکستگیهای ناشی از استئوپروز بار اقتصادی زیادی را به جامعه وارد می کند (۱). اگرچه استئوپروز در زنان شایعتر است، اما ۲۵-۲۰٪ شکستگی لگن در سراسر دنیا در مردان رخ می دهد و ۲۰٪

* مسئول مقاله:

آدرس: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، تلفن: ۰۳۱۱-۲۲۷۹۷۱۹

e-mail: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

مختلف انجام گرفت تا به آگاهی بخشی در زمینه اثرات متفاوت اسیدهای چرب اشباع، غیر اشباع بر سلامت استخوانها، بروز استئوپوروز، تاثیر بر میزان شکستگی و مطالعات انسانی و حیوانی انجام شده در این زمینه بپردازند.

مواد و روشها

برای انجام مطالعه و دستیابی به منابع مورد نیاز از موتور جستجوی pubmed، گوگل، بانکهای اطلاعاتی ایران مدکس و SID، استفاده شد. واژه های کلیدی MeSH بکارگرفته شده در جستجوی مقالات شامل استئوپوروز، از دست دادن استخوانها مرتبط با سن و منوپوز، اسیدهای چرب، اسیدهای چرب اشباع، غیر اشباع، لینولینیک اسید کونژوگه، سلامت استخوانها محدود شده در عنوان و چکیده مقالات فارسی و انگلیسی، در طی سالهای ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۲ بودند. بعد از مرور عناوین و چکیده ها در نهایت از مجموع ۳۵۶ مقاله بدست آمده ۳۳ مقاله اصلی و مروری که مستقیماً با تاثیر انواع اسیدهای چرب بر استئوپوروز و سلامت استخوان و مکانیسم اثر آنها مرتبط بودند، مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته ها

اسیدهای چرب غیراشباع زنجیره بلند (LCPUFAs long chain polyunsaturated fatty acids)؛ اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره (polyunsaturated fatty acids)؛ اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره (long chain polyunsaturated fatty acid) شامل دو گروه مهم امگا-۶ و امگا-۳ می باشند و بوسیله فعالیت مسیرهای سیکلواکسیژناز، لیپواکسیژناز و اکسیداسیون غیر آنزیمی متابولیت های مختلفی را تولید می کنند، دو گروه مهم این متابولیتها ایکوزانوئیدها و دوکوزانوئیدها هستند. ایکوزانوئیدها از اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیر ۲۰ کربنه تولید می شوند و شامل پروستاگلاندین، لوکوترین، ترومبوکسان، لیپوکسین و رزولین (resolvins) سری E هستند. دوکوزانوئیدها از اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیر ۲۲ کربنه مشتق شده اند و فقط دوکوزانوئیدهای حاصل از امگا-۳ شناسایی شده اند که رزولین سری D از آنها مشتق شده است (تصویر ۱) (۲۰).

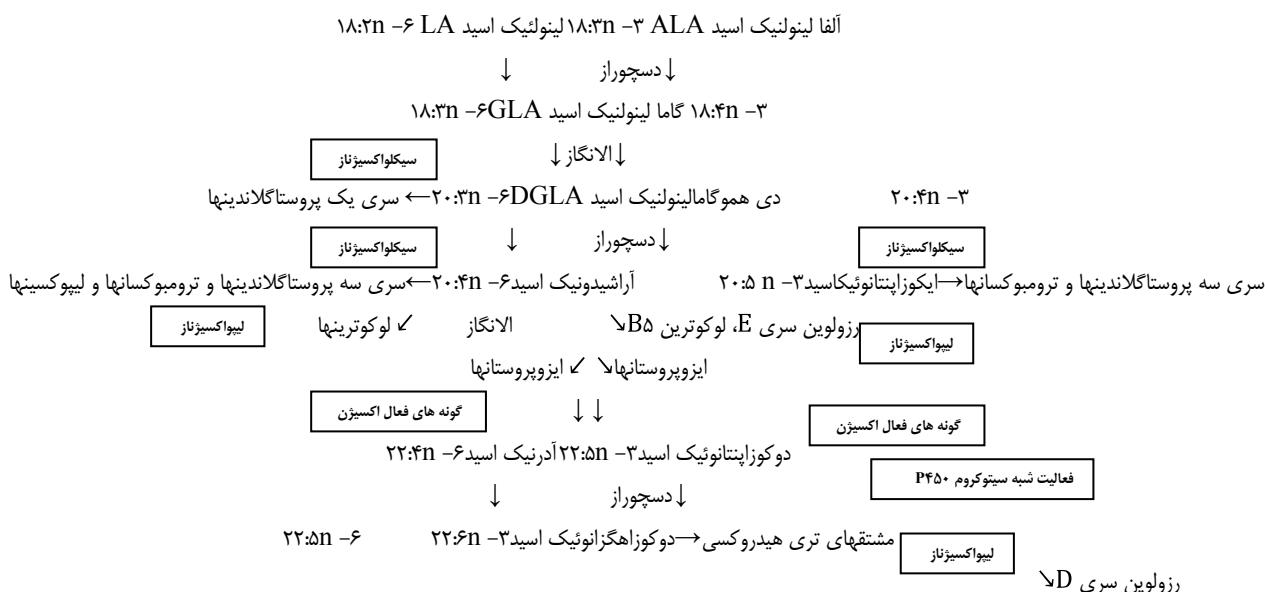
استخوانها بافت متابولیکی فعالی هستند که در طول زندگی بطور مداوم تغییر می کنند. بافتهای استخوانی پیرتر تخریب می شوند و استخوانهای جدید دوباره ساخته می شوند (remodeling) در انسان ساخت دوباره استخوان در ۱۰٪ استخوانها هر سال صورت می گیرد. تعداد و فعالیت استئوبلاستها و استئوکلاستها ساخت دوباره استخوان را کنترل می کنند (۲۰).

تشکیل استئوکلاستها (Osteoclastogenesis) توسط RANKL (receptor-activated nuclear-kappa B ligand)، رستور آن RANK (receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$) و استئوپروتئوگن (OPG) تنظیم می شود. اتصال RANKL (لیگاند) به (رستور) RANK باعث پیشبرد تشکیل استئوکلاستها می شود و مانع مرگ برنامه ریزی شده استئوکلاستها می شود (۲۰). اسیدهای چرب غیراشباع بلند زنجیر بر RANK تاثیر می گذارد و تشکیل استئوکلاست را کنترل می کند (۲۱). اتصال RANKL به استئوپروتئوگن مترشح از استئوبلاستها مانع از اتصال RANKL به RANK و مانع فعالیت استئوکلاستها می شود (۲۰ و ۲۲).

افراد ۱۲ ماه بعد از شکستگی فوت می کنند که میزان مرگ در مردان بالاتر از زنان است (۴۵). آمارهای ارائه شده نشان می دهد که باید به استئوپوروز در هر دو جنس زنان و مردان توجه شود. بدست آوردن توده استخوانی بیشتر در مراحل اولیه زندگی نقش مهمی در پیشگیری از بروز استئوپوروز در سالمندی دارد (۶). افزایش سن با کاهش تراکم استخوان همراه است (۷)، همچنین یک مطالعه افزایش بروز پوکی استخوان در جمعیت سالمند مورد مطالعه را به زندگی بی تحرک، وجود بیماری های مزمن، ناتوانی همراه با بیماری در سالمندی و بدتر شدن برنامه های غذایی در این گروه مرتبط می داند (۸). عوامل مختلفی مانند فاکتورهای ژنتیکی، محیطی، هورمونی، چگونگی سبک زندگی و عوامل تغذیه ای در بروز استئوپوروز نقش دارند. کمبود هورمون استروژن در زنان بعد از یائسگی مهمترین عامل غیر ژنتیکی بروز استئوپوروز است. عوامل دیگری مانند سن شروع قاعدگی، تعداد سالهایی که از یائسگی گذشته باشد، عدم فعالیت حرکتی، مصرف الکل، سیگار کشیدن، کمبود دریافت کلسیم، مصرف کم یا زیاد پروتئین، مصرف زیاد فسفر، سدیم و کافئین، عوامل جغرافیایی مانند فقر، بیسوادی، کمی در معرض نور خورشید قرار گرفتن نیز از عوامل موثر در بروز استئوپوروز هستند (۹ و ۱۰). در یک مطالعه دریافت سبزیجات، مصرف ویتامین ث، ویتامین D و روی از جمله عوامل پیشگیری کننده از پوکی استخوان در ناحیه استخوان ران و ستون فقرات ذکر شدند (۱۱).

در سالهای اخیر مقدار و نوع چربی رژیم غذایی به عنوان یکی از عوامل تغذیه ای موثر بر استئوپوروز مورد توجه قرار گرفته است، اکثر مطالعات انجام شده در حیوانات صورت گرفته و نشان می دهند که رژیم پر چرب و نوع خاص چربی بر سلامت استخوانها اثر می گذارد، مکانیسمهای متعددی در اثر گذاری چربیها بر سلامتی استخوانها مطرح شده اند که از جمله می توان به تاثیر چربیها در جذب کلسیم، سنتز پروستاگلاندین، تشکیل استئوبلاست و استئوکلاست، تغییر در عملکرد غشا، کاهش و افزایش سیتوکینهای التهابی، اینترلوکین ۱، ۶ و TNF- α ، تنظیم PPARgamma اشاره کرد (۱۲).

تغییر الگوی غذایی ایرانیان در سالهای اخیر و افزایش مصرف فست فودها باعث افزایش مصرف اسیدهای چرب اشباع و کل چربی دریافتی شده است (۱۳)، در یک مطالعه ۴۵٪ جمعیت مورد مطالعه ۲ بار در هفته از فست فود استفاده می کردند. همچنین ۳۵٪ افراد مورد مطالعه، بیشتر اوقات از روغنهای گیاهی هیدروژنه استفاده می کردند. مصرف روغنهای گیاهی هیدروژنه شده که به فراوانی برای پخت غذاها استفاده می شوند در افزایش مصرف اسیدهای چرب اشباع و ترانس موثرند (۱۴). مطالعات متعدد نشان می دهد که بهره گیری از رژیمهایی که حاوی مقدار کمتری اسیدهای چرب اشباع و کاهش درصد کل چربی رژیم غذایی هستند و همچنین مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع بخصوص از منابع گیاهی امگا۳ را در بر می گیرند، می توانند در بدست آوردن توده استخوانی بیشتر و کاهش بروز شکستگی و به تاخیر انداختن پوکی استخوان موثر باشند (۱۵-۱۸). در یک مطالعه در شمال غرب ایران ارتباط معنی دار منفی بین دانسیته استخوان در ناحیه ستون فقرات و افزایش میزان کل چربی دریافتی در رژیم غذایی مشاهده شده است (۱۹). با توجه به اهمیت چربی های مصرفی در کاهش یا افزایش استئوپوروز و توجه به خطرات ناشی از کاهش توده استخوان که ناتوانی و مرگ و میر را متوجه جامعه و بخصوص افراد سالمند می کند، همچنین مصرف بالای چربی و بخصوص چربی های اشباع در ایران، این مطالعه با بهره گیری از مطالعات



۱. اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (LCPUFAs) و متابولیت‌های آنها نمایش داده شده است (۲۰).

نفوذهپذیری غشا و افزایش انتقال پاسبو کلسیم همانند انتقال فعال می شود. امگا-۶ ممکن است نقش ضعیفتری در این رابطه داشته باشد زیرا بالاس کلی کلسیم فقط در غنی سازی با روغن ماهی دیده شده است (۲۰). علاوه بر اثر، بر جذب کلسیم، اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره و متابولیت‌هایشان رونویسی تعدادی از ژن‌ها را از طریق Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) تنظیم می کند. اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره و متابولیت‌هایشان لیگندهای PPARs هستند. هر سه PPARs ($PPAR\alpha$ ، $PPAR\delta\beta$ ، $PPAR\text{-gamma}$) توسط استئوبلاست‌ها تولید می شوند (۲۰). برای تبدیل پروتئوبلاست‌ها به استئوبلاست‌های بالغ نیاز به فعالیت $PPAR\text{-}\alpha$ ، $PPAR\delta\beta$ ، $PPAR\text{-}\gamma$ است (۲۶). دوکوزاهگزانوئیک اسید و آراشیدونیک اسید لیگندهای $PPAR\text{-}\gamma$ هستند. بنابراین اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیر در مراحل اولیه فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها در پاسخ به تحریکات مکانیکی و هورمون‌ها نقش دارند (۲۰). اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره امگا-۳ با جلوگیری از تشکیل بعضی از اعضای خانواده لوکوترین که توسط ۵-لیپوکسیژناز تولید می شود و از تشکیل استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان توسط استئوبلاست‌ها، ممانعت به عمل می آورد و بدین ترتیب باعث تقویت تشکیل استئوبلاست‌ها می شوند (۲۷ و ۲۰).

در یک مطالعه مصرف روغن ماهی یا مخلوطی از روغن ماهی و گل پامچال بصورت مکمل در زنان ۸۰ ساله دچار استئوپروز به مدت ۱۶ هفته، افزایش پروکلاژن سرم و استئوکلسین را نشان داد. ترکیب گل پامچال و روغن ماهی غلظت بالاتری از استئوکلسین سرم را در مقایسه با روغن زیتون، روغن ماهی و گیاه پامچال به تنهایی نشان دادند. استئوکلسین میزان تجزیه و تشکیل استخوان و پروکلاژن تشکیل ماتریکس جدید را نشان می دهند. افزایش پروکلاژن و استئوکلسین افزایش فعالیت استئوبلاستیک را نشان می دهد. دفع ادراری کلسیم و کلسیم سرم هر دو در گروه دریافت کننده روغن ماهی افزایش یافت که شاید افزایش دفع ادراری کلسیم بدلیل افزایش جذب کلسیم باشد همانطور که در یک

مسیرهای سیگنال دهنده ای همچون Wnt(signalingWnt)، از تشکیل سلولهای چربی جلوگیری می کند و تشکیل استئوبلاستها را تحریک می کند، (۲۳)، چندین فاکتور رونویسی (Runt-relatedtranscription RUNX2 (core-binding factor subunit alpha-1 /factor 2 Cbfa-1 نیز در تمایز استئوبلاستها و بلوغ آنها نقش دارند (۲۰).

واسطه های چربی نقش مهمی در تنظیم این مسیرهای سیگنالی دارند. یکی از متابولیت‌های چربی موثر در عملکرد استئوبلاستها و استئوکلاستها پروستاگلاندین E2 است که از آراشیدونیک اسید در مسیر سیکلوآکسیژناز بدست می آید (۲۰). در غلظت متوسط پروستاگلاندین E2 از تشکیل استخوان حمایت می کند اما در مقادیر بالا باعث بازجذب استخوان می شود (۲۴). همچنین در مقادیر کم پروستاگلاندین E2 با افزایش تولید فاکتور رشد شبه انسولین، رشد استخوان را تقویت می کند. مقادیر زیاد پروستاگلاندین E2 این اثر را برعکس می کند و جذب استخوان را افزایش می دهد (۲۵). پروستاگلاندین E2 با فعال کردن RANK و RANK-L و ممانعت از استئوپروترگین مسیر تشکیل استئوکلاستها را فعال می کند.

همچنین با فعال کردن مسیر Wnt ، cbfa1 و افزایش فاکتور رشد شبه انسولین-۱ باعث تحریک تشکیل استئوبلاست‌ها می‌شود، امگا-۳ با ممانعت از سنتز یا کمتر سنتز شدن پروستاگلاندین‌های پیش التهابی تشکیل استئوکلاست‌ها و فعالیت آنها را در کشت سلولی مغز استخوان کاهش می‌دهد (۲۰). علاوه بر این اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره با فعال کردن آنزیم CaATPase که مسئول جذب فعال کلسیم در روده‌ها هست، در جذب و بالانس کلسیم مؤثرند. در یک مطالعه غنی سازی با روغن ماهی یا روغن پامچال، جذب کلسیم از غشای قاعده‌ای- جانبی افزایش و دفع مدفوعی کلسیم کاهش یافت. بنظر می‌رسد افزایش جزء اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره غشا باعث تغییرات فیزیولوژیکی در غشای سلول می‌شود، سیالیت و قطبی بودن غشا تحت تاثیر قرار می‌گیرد. افزایش تعداد باند‌های دوگانه در زنجیره اسید چرب باعث افزایش

بزرگ، ارتباط معنی داری بین مصرف اسیدهای چرب امگا ۶ امگا ۳ با خطر شکستگی در کل جمعیت مشاهده نشد، اما کاهش دریافت توتال امگا ۶ و لینولئیک اسید با افزایش خطر شکستگی در زنان همراه بود (۳۵). در مطالعه دیگری افرادی که در چارک بالای مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه بودند با افزایش خطر شکستگی ناشی از استئوپوروز نسبت به کمترین دریافت روبرو شدند، اما نسبت بالای اسیدهای چرب غیر اشباع با یک پیوند دوگانه (روغن زیتون) به اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه خطر شکستگی را کاهش داد. در این مطالعه کاهش خطر شکستگی همراه با مصرف روغن زیتون به اثر آنتی اکسیدانهای موجود در روغن زیتون و کاهش تولید سیتوکینهای پیش التهابی و همچنین اثر ممانعت کننده روغن زیتون در تولید پروستاگلاندین E_2 ربط داده شده است (۳۶).

در بررسی ارتباط مصرف ماهی، دانسیته استخوان و خطر شکستگی مشاهده شد، افرادی که در چارک بالای مصرف انواع ماهی قرار دارند، دانسیته استخوان ران $0.1 \mu g/cm^2$ پایین تر از افراد با دریافت کمتر ماهی بود. دریافت ایکوزاپنتانویک اسید+ دوکوزاهگزانویک اسید بیشتر هنگامی که با دریافت بالای لینولئیک اسید همراه شد (دریافت متوسط $12/1 g/day$)، دانسیته استخوان گردن ران پایین تر بود. دریافت ماهی، ایکوزاپنتانویک اسید+ دوکوزاهگزانویک اسید ارتباط معنی داری با خطر شکستگی نداشتند (۳۷). یکی از مهمترین فاکتورهای قابل تغییر در سبک زندگی، تصحیح الگوی تغذیه ای است که می تواند در سلامت استخوان، کاهش استئوپوروز و خطر شکستگی موثر باشد.

اسیدهای چرب اشباع: اسیدهای چرب اشباع بر سلامت استخوانی اثرات زیانباری دارند. مطالعات حیوانی و اپیدمیولوژیک نشان می دهند که رژیمهای با اسیدهای چرب اشباع فراوان باعث کاهش دانسیته معدنی استخوان می شوند. مکانیسمهای احتمالی اسیدهای چرب اشباع روی استخوان شامل تغییرات در تولید پروستاگلاندین، اکسیداسیون چربی، جذب کلسیم، پروسه های التهابی و تمایز استئوبلاستها است (۱۶).

اسیدهای چرب اشباع تشکیل استئوکلاستها را افزایش می دهند و ماندگاری استئوکلاستها را با جلوگیری از مرگ برنامه ریزی شده استئوکلاستهای بالغ، تقویت می کنند (۳۸). همچنین اسیدهای چرب اشباع بخصوص پالمیتیک اسید و لوریک اسید سیکلواکسیژناز-۲ و عوامل التهابی در ماکروفاژها را فعال می کنند، عوامل التهابی نیز از طریق مسیر RANKL تشکیل استئوکلاستها را فعال می کنند (۴۱-۳۹).

در یک مطالعه زنانی که از مکمل روغن نارگیل که غنی از اسیدهای چرب اشباع است، استفاده کرده بودند با کاهش دانسیته استخوان در ناحیه نخاع کمری مواجه شدند و هیچ افزایشی در دانسیته استخوان در ناحیه استخوان ران آنگونه که در غنی سازی رژیم غذایی با مکمل روغن ماهی و روغن پامچال بدست آمد، مشاهده نشد (۱۵). اگرچه کاهش دانسیته استخوان در زنان از مردان شایعتر است اما بنظر می رسد مردان نیز به اثر چربی های رژیم غذایی بر دانسیته استخوان حساس باشند.

در یک مطالعه (۲۰ مرد و ۳ زن) کاهش N -تولپتید که شاخص جذب استخوان است، در رژیم ۱۷٪ اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه و ۸٪ اسیدهای چرب اشباع در مقایسه با رژیم ۹٪ اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه و ۱۳٪ اسیدهای چرب اشباع مشاهده شد. نتایج این مطالعه نشان

مطالعه روغن ماهی جذب روده ای کلسیم را افزایش داد (۲۸و۲۰). همچنین تجویز گامالینولیک اسید + ایکوزاپنتانویک اسید همراه با ۶۰۰ میلی گرم کلسیم کربنات به مدت ۱۸ ماه به زنان ۷۹ ساله دچار استئوپوروز و استئونی که دریافت کلسیم کمی داشتند، ثابت ماندن میزان دانسیته استخوان (BMD) را نشان داد. گروه کنترل که ۶۰۰ میلی گرم کلسیم کربنات همراه با روغن نارگیل دریافت می کردند بعد از ۱۸ ماه ۳/۲٪ کاهش دانسیته استخوان در ناحیه ستون فقرات و ۲/۱٪ در ناحیه استخوان ران نشان دادند. در ۱۸ ماه دوم هر دو گروه مکمل اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیر همراه کلسیم دریافت داشتند که هر دو گروه افزایش دانسیته استخوان در ناحیه ستون فقرات و استخوان ران را نشان دادند (۱۵).

در یک مطالعه ارتباط مثبت بین اسیدهای چرب امگا-۳ و دانسیته استخوانی کل بدن و ستون فقرات در مردان ۲۲-۱۶ سال مشاهده شد (۲۹). همچنین مشاهده شد اسیدهای چرب امگا-۳ با کاهش سیتوکینهای التهابی باعث کاهش از دست رفتن استخوان می شوند (۳۰). همچنین در یک مطالعه ارتباط مثبت بین دانسیته استخوان در ناحیه ستون فقرات و مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع در زنان مشاهده شد (۳۱).

مطالعات حیوانی انجام گرفته نیز تاییدی بر نتایج مطالعات انسانی است، در مطالعه ای بر روی خوکها، توده استخوان با دریافت آراشیدونیک اسید و دوکوزاهگزانویک اسید در مقادیر کم (۰/۶ گرم چربی به ازای ۱۰۰ گرم) افزایش یافت اما دوزهای بالاتر فایده کمتری نشان دادند. همچنین تزریق پروستاگلاندین E_2 همراه با دریافت آراشیدونیک اسید (AA) و دوکوزاهگزانویک اسید، باعث کاهش جزء مینرال توده استخوان در ناحیه استخوان ران به میزان ۴/۴٪ نسبت به گروه کنترل شد. پروستاگلاندین E_2 اثر دوگانه ای بر استخوانها دارد، دوز پایین همراه با فشار وارد آمده بر استخوان اثر آنابولیک و در غلظت بالا اثر جذب استخوانی دارد. نه تنها مقدار اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره در ماکزیم کردن تشکیل استخوان مهم است بلکه ترکیب اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره دریافتی نیز مهم است. یکی از مواردی که در مطالعات به آن توجه شده، نسبت امگا-۶ به امگا-۳ برای ماکزیم کردن تشکیل استخوان می باشد (۲۰).

بیشترین میزان تشکیل استخوان در موشهای در حال رشد با رژیمهایی با نسبت ۱و۲: امگا-۶ به امگا-۳ مشاهده شد (۲۰)، همچنین مشاهده شد تغذیه موشها با نسبت پایین تر امگا-۶ به امگا-۳، سلولهای مغز استخوان و قدرت استخوان را افزایش داد (۳۲). مطالعه ای نشان داد که نسبت امگا-۶ به امگا-۳ (۵:۱) در نگهداری توده استخوان در موشها بعد از برداشتن تخمدان بسیار مفیدتر از نسبت ۱۰:۱ بدون توجه به مقدار کل دریافت اسیدهای چرب غیر اشباع بلند زنجیره است (۳۳).

بروز شکستگی: در یک مطالعه که ارتباط دریافت آلفا لینولئیک اسید، ایکوزاپنتانویک اسید+ دوکوزاهگزانویک اسید، لینولئیک اسید و آراشیدونیک اسید، ماهی و خطر شکستگی از سال ۱۹۸۸ تا سال ۲۰۰۵ در سالمندان بررسی شد. اثر حفاظت کنندگی در مقابل شکستگی لگن فقط با دریافت آلفا لینولئیک اسید در زنان و مردان (کاهش ۵۴٪ خطر شکستگی در بالاترین میزان دریافت نسبت به پایین ترین دریافت) و آراشیدونیک اسید فقط در مردان (کاهش ۸۰٪ خطر شکستگی در بالاترین سطح دریافت نسبت به پایین ترین سطح دریافت) مشاهده شد. در سایر موارد ارتباطی مشاهده نشد (۳۴). در یک مطالعه جمعیتی

بحث و نتیجه گیری

استئوپروز یکی از مشکلات بهداشتی عمده در جهان است که با کاهش توده استخوان، افزایش شکستگی، ناتوانی، افزایش هزینه های درمانی و مرگ و میر همراه می شود. عوامل مختلف ژنتیکی، محیطی، هورمونی، سبک زندگی و تغذیه ای در بروز استئوپروز نقش دارند. اسیدهای چرب دریافتی از عوامل تغذیه ای هستند که در سالیهای اخیر به اهمیت آنها در سلامت استخوانها و تاثیر در بروز استئوپروز، میزان شکستگی ناشی از استئوپروز و نقش آنها در جذب کلسیم و فعالیت استئوکلاستها و استئوبلاستها توجه شده است.

در مطالعات مختلف نشان داده شد که کاهش وزن با کاهش دانسیته استخوان همراه می شود (۴۵) اما نکته مهم در مورد کاهش وزن همراه با لینولئیک اسید کونژوگه این است که توده استخوان کاهش نمی یابد و کاهش توده چربی باعث کاهش وزن می شود (۴۷). در یک مطالعه که ارتباط لینولئیک اسید کونژوگه با دانسیته استخوان نواحی مختلف بدن بررسی شد، لینولئیک اسید کونژوگه رژیم غذایی ارتباط مثبت با دانسیته استخوان ناحیه لگن نشان داد، همچنین افرادی که دریافت بالاتری از لینولئیک اسید کونژوگه داشتند، دانسیته استخوان بزرگتری در ناحیه زند زیرین داشتند (۴۵).

مطالعات جدید به اثر لینولئیک اسید کونژوگه بر جذب کلسیم و سلامت استخوان توجه کرده اند. مطالعات کشت سلولی نشان داده اند که قرار گرفتن سلولها برای ۳-۲ هفته در معرض ایزومرهای خاصی از لینولئیک اسید کونژوگه انتقال پارسولولار کلسیم را تقویت می کند. بنابراین با افزایش در دسترس قرار گرفتن کلسیم، کلسیفیکاسیون و توده سلولی افزایش می یابد (۴۸). در یک مطالعه غنی سازی رژیم غذایی با لینولئیک اسید کونژوگه به مدت ۱۴ هفته باعث افزایش جزء معدنی استخوان، سطح استخوان و دانسیته معدنی استخوان در هر دو استخوان اسفنجی و کورتیکال شد (۴۹). کاهش دریافت چربی توتال و چربی های اشباع در رژیم غذایی، کاهش نسبت اسیدهای چرب امگا-۶ به امگا-۳ دریافتی و افزایش دریافت امگا-۳ از نکات قابل توجه در مطالعات بررسی اثر اسیدهای چرب بر سلامت استخوانها و کاهش شکستگیهای ناشی از استئوپروز هستند. اگرچه دریافت روغن ماهی اثرات ضد و نقیصی در این رابطه نشان می دهد و در بعضی مطالعات افزایش مصرف ماهی باعث کاهش دانسیته استخوان و افزایش شکستگی شده است در حالیکه امگا ۳ از منابع گیاهی اثرات مفیدی را نشان داده است. لینولئیک اسید کونژوگه یکی از اسیدهای چربی است که اثرات مثبتی را بر استخوانها در مطالعات مختلف نشان می دهد، لینولئیک اسید کونژوگه باعث کاهش وزن می شود اما این کاهش وزن اثر منفی بر توده استخوان ندارد بلکه باعث کاهش توده چربی و نگهداری دانسیته استخوان می شود (جدول ۱) (۴۹، ۳۴-۳۲ و ۲۹ و ۲۸ و ۱۵).

بررسی اثر اسیدهای چرب بر استخوانها بیشتر در حیوانات انجام گرفته است و مطالعات انسانی انجام شده در بعضی موارد بخصوص در مورد اسیدهای چرب غیر اشباع نتایج ضد و نقیصی نشان می دهند، بنابراین برای تعیین قطعی ارتباط چربی و سلامت استخوانها نیاز به مطالعات بیشتر، طولانی تر با تعداد نمونه های بیشتری است. در کل نتایج مطالعه نشان داد که اسیدهای چرب مختلف از طریق مکانیسم های متفاوت بر سلامت استخوان، استئوپروز و بروز شکستگی استخوانها اثرگذار هستند.

داد، با کاهش دریافت اسیدهای چرب اشباع می توان دانسیته استخوان را بهبود بخشید (۱۶). بررسی ارتباط اسیدهای چرب اشباع در زنان بعد از یائسگی نشان داد، دریافت اسیدهای چرب اشباع به مقدار زیاد خطر شکستگی ناحیه لگن را افزایش می دهد. خطر شکستگی کمتر، با مصرف بیشتر اسیدهای چرب غیر اشباع با یک پیوند دوگانه و چند پیوند دوگانه همراه بود. مصرف امگا-۳ از منابع دریایی با افزایش خطر شکستگی و دریافت اسیدهای چرب امگا-۶ در زنانی که دریافت کم امگا-۳ از منابع دریایی داشتند تا حدی خطر شکستگی را کاهش داد (۴۲). کاهش دانسیته استخوان با افزایش خطر شکستگی همراه میشود. (۱۶٪ (1 SD) کاهش در دانسیته استخوان باعث افزایش خطر شکستگی بمیزان ۵۰٪ می شود. در یک مطالعه بیش از ۴٪ تفاوت در دانسیته استخوان بین کمترین و بیشترین مقدار دریافت اسیدهای چرب اشباع در مردان مشاهده شد. این مقدار تفاوت با افزایش ۱۲٪ در خطر شکستگی همراه می شود.

نتایج این مطالعه ارتباط قوی بین دانسیته استخوان و مصرف چربی را در مردان نشان داد. یکی از دلایل ارتباط برعکس قوی مشاهده شده بین دانسیته استخوان و مصرف چربی در مردان شاید دریافت بیشتر چربی کل و اسیدهای چرب اشباع در مردان (متوسط دریافت چربی اشباع ۳۰ گرم) نسبت به زنان (متوسط دریافت چربی اشباع ۲۵ گرم) باشد (۱۷). آمارها نشان می دهند ۴۸-۲۰٪ مردان آمریکایی دچار استئوپنی هستند و ۲۰٪ هزینه های درمانی برای درمان شکستگیهای ناشی از استئوپروز در مردان صرف می شود (۴۳) همچنین مرگ و میر یک سال بعد از شکستگی استخوان لگن در مردان بیشتر از زنان است (۴۴).

لینولئیک اسید کونژوگه (CLA) و سلامت استخوانها:

لینولئیک اسید کونژوگه بطور طبیعی در گوشت قرمز، شیر گاو، گوسفند و بز یافت می شود. بعنوان مکملهای غذایی برای کاهش وزن نیز در دسترس است. ۲۸ ایزومر مختلف برای لینولئیک اسید کونژوگه شناسایی شده که مهمترین ایزومرهای موجود در مکملهای غذایی عبارت از نسبت مساوی ۹ سیس ۱۱ ترانس- لینولئیک اسید کونژوگه (c9t11) و ۱۰ ترانس ۱۲ سیس- لینولئیک اسید کونژوگه (t10c12) هستند. c9t11 اثرات ضد التهابی و t10c12 اثرات کاهش توده چربی در موش و انسان دارد. مطالعات نشان می دهند که t10c12- لینولئیک اسید کونژوگه در موشهای مسن تر باعث افزایش دانسیته معدنی استخوان می شود.

بنظر می رسد لینولئیک اسید کونژوگه فیزیولوژی استخوان را از طریق مکانیسم وابسته به PPAR- gamma تنظیم می کند (۴۵). لینولئیک اسید کونژوگه از طریق ایزومر t10c12 باعث کاهش توده چربی و افزایش مرگ برنامه ریزی شده سلولهای اولیه چربی می شود، همچنین از طریق کاهش PPAR- gamma از تمایز سلولهای چربی و تبدیل به شکل بالغ آنها جلوگیری می کند. غلظتهای فیزیولوژیک mmol/L ۳۰-۱۰ از ۱۰ ترانس ۱۲ سیس- CLA و ۹ سیس ۱۱ ترانس- CLA به ترتیب باعث کاهش و افزایش بیان ژن PPAR- gamma شدند (۴۵). یک مطالعه متاآنالیز نشان داد مصرف هر ۱ گرم لینولئیک اسید کونژوگه باعث کاهش ۰/۰۲۴ kg توده چربی در هفته شد، نتایج مطالعه نشان داد دوز ۳/۲ گرم روزانه کاهش متوسطی در توده چربی ایجاد می کند (۴۶).

جدول ۱: خلاصه مطالعات مورد بررسی در مقاله حاضر (۱۵و۱۶و۲۸و۲۹و۳۲-۳۴و۴۶و۴۹)

جمعیت مورد مطالعه	مکمل مورد استفاده	مدت مطالعه	نتایج	منبع
۴۰ زن دچار استئوپوروز	روغن گل پامچال، روغن ماهی یا ترکیبی از هر دو، روغن زیتون بعنوان پلاسبو	۱۶ هفته	افزایش پروکلاژن و استئوکلسین با مصرف روغن ماهی یا ترکیبی از هر دو، افزایش جذب کلسیم و افزایش کلسیم ادراری با روغن ماهی	۲۸
۶۵ زن ۷۹ ساله که رژیم کم کلسیم داشتند، دچار استئوپوروز و استئوپنی	EPA + GLA، یا دریافت کننده روغن نارگیل به عنوان پلاسبو و ۶۰۰ میلی گرم کربنات کلسیم که همه افراد دریافت می کردند	۳۶ ماه	افزایش دانسیته توده استخوان در ناحیه ستون فقرات و استخوان ران در گروه درمان، کاهش توده استخوان در گروه دریافت پلاسبو در هر دو ناحیه مورد مطالعه	۱۵
۷۸ مرد جوان	امگا-۳	۸ سال	افزایش دانسیته استخوان توتال و ستون فقرات	۲۹
موشهای شیر خوار	روغن ذرت، روغن گلرنگ، دوکوزاهگزانوئیک اسید	۹-۸ هفته	افزایش سلولهای مغز استخوان در گروه دوکوزاهگزانوئیک اسید	۳۲
موشهای ۳ ماهه بدون تخمدان	امگا ۶ به امگا ۳، ۵ به ۱ و ۱۰ به ۱، روغن گلرنگ، گلرنگ و دوکوزاهگزانوئیک اسید	۱۲ هفته	نگهداری توده استخوان ران در غیاب استروژن در رژیم نسبت پایین تر امگا ۶ به امگا ۳	۳۳
بزرگسالان مسن متوسط سنی ۷۵ سال	آلفا لینولنیک اسید، دوکوزاهگزانوئیک اسید، ایکوزاپنتانوئیک اسید، لینولنیک اسید، آراشیدونیک اسید و روغن ماهی	۱۷ سال	آراشیدونیک اسید خطر شکستگی در مردان و آلفا لینولنیک اسید خطر شکستگی در زنان و مردان را کاهش داد	۳۴
۲۰ مرد و ۳ زن	رژیم آمریکایی، رژیم لینولنیک اسید و رژیم لینولنیک اسید	۶ هفته	سطح N تلویپتید سرم با سیتوکینهای پیش التهابی ارتباط مثبت داشت، سطح N تلویپتید سرم در رژیم لینولنیک اسید کاهش معنی داری نسبت به رژیم آمریکایی داشت	۱۶
بررسی ۱۸ مطالعه	بررسی مکمل لینولنیک اسید کوئزوگه	مطالعات از ۶ ماه تا ۲ سال	کاهش ۰/۰۲۴ کیلوگرم توده چربی در هفته به ازای مصرف ۱ گرم لینولنیک اسید کوئزوگه دوز ۳/۲ گرم روزانه کاهش متوسطی در توده چربی ایجاد می کند	۴۶
موشهای ۲ ماهه	رژیمهای حاوی لینولنیک اسید کوئزوگه، امگا ۶ و ترکیبی از هر دو	۱۴ هفته	افزایش جزء معدنی استخوان، سطح استخوان و دانسیته معدنی استخوان در هر دو استخوان اسفنجی و کورتیکال شد	۴۹

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مسئولین کتابخانه و سایت کامپیوتر دانشکده تغذیه دانشگاه

علوم پزشکی اصفهان که در تهیه منابع مورد نیاز برای انجام مطالعه مورد نظر همکاری صمیمانه ای داشته اند، تشکر و قدردانی می گردد.

Effect of Fatty Acids on Bone Health and Osteoporosis

L. Yazdanpanah (MSc)¹, L. Azadbakht (PhD)^{2*}

1. Community Nutrition Group, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(1); Jan 2013; PP: 69-78

Received: Feb 20th 2012, Revised: May 2nd 2012, Accepted: Aug 29th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Osteoporosis is considered the most common disease of the skeleton system, which reduces bone mass, and leads to an increased risk of fracture in the hip, spine and wrist. Different causes like genetic, environmental and hormonal factors, life style and nutrition affect the development of osteoporosis. In recent years, attention is paid to the role of different fatty acids in bone health and osteoporosis. This article reviews the effects of different fatty acids consumption on bone health and osteoporosis in both animals and humans.

METHODS: In order to do this study, literature search was done on PubMed, Google, Iran Medex and SID, analyzing the effect of fatty acids on bone health and osteoporosis. The MeSH keywords used for the search were osteoporosis, bone loss related to menopause and aging, fatty acids, saturated fatty acids, unsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid limited to the topics and abstracts in English and Farsi articles published between 1995 to 2012. Three hundred and fifty six results were found in the primary search of the databases. After sifting through the topics and abstracts, eventually 33 articles were selected which were directly related to the effects of various fatty acids on bone health and osteoporosis and its mechanism and used in this article.

FINDINGS: Reduction of total dietary fat and saturated fatty acid, decreased omega-6 to omega-3 fatty acid ratio and intake of unsaturated fatty acids especially omega-3 from plant sources have been reported to have a positive influence on bone health and lead to a decrease in osteoporotic fractures. A variety of mechanisms may explain the effects of fats on bone health, including changes in calcium absorption, formation of osteoblasts and osteoclasts, prostaglandin synthesis, alterations in cell membrane function and production or inhibition of proinflammatory cytokines.

CONCLUSION: The results showed that different fatty acids via various mechanisms affect bone health, osteoporosis and incidence of bone fracture risk.

KEY WORDS: *Osteoporosis, Fatty acids, Saturated fatty acid, Unsaturated fatty acids, Bone health.*

*Corresponding Author;

Address: Faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Tel: +98 311 2279719

E-mail: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

References

1. Larijani B, Mohajeri Tehrani MR, Hamidi Z, Soltani A, Pajouhi M. Osteoporosis, global and Iranian aspects. *Iranian J Publ Health* 2004; A Supplementary Issue on Osteoporosis; pp: 1-17.
2. Dhanwal DK, Dennison E M, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop* 2011;45(1):15-22.
3. Aliasgarzadeh A, Bahrami A, Ramazani M, Najafipour F, Moradi A, Larijani B L. Incidence of osteoporotic hip fracture in above 50 year old peoples of Tabriz in years 2004-2006. *Iran J Endocrinol Metabol* 2009;10 (6):563-70.
4. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995;98(2A):76S-88S.
5. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353(9156):878-82.
6. Cohen AJ, Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol* 2000;38(2-3):237-53.
7. Jamshidian Tehrani M, Kalantari N, Azadbakht L, et al. The prevalence of osteoporosis among women aged 40-60 years in Tehran. *Iran J Endocrinol Metabol* 2003; 5(4):271-6.
8. Porhashem Z, Biani MA, Norreddini H, Bijani A, Hosseini SR. Prevalence of osteoporosis and its association with serum vitamin D level in older people in Amirkola, North of Iran. *Caspian J Intern Med* 2012;3(1):347-53.
9. Neville CE, Robson PJ, Murray LJ, et al. The effect of nutrient intake on bone mineral status in young adults: The Northern Ireland young hearts project. *Calcif Tissue Int* 2002;70(2):89-98.
10. Keramat A, Patwardhan B, Larijani B, et al. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;27(9):28.
11. Jamshidian Tehrani M, Kalantari N, Azadbakht L, et al. Osteoporosis risk factors in Tehrani women 40-60 years. *Iran J Endocrinol Metabol* 2004;6(2):139-45.
12. Maggio M, Artoni A, Lauretani F, et al. The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2009;15(36):4157-64.
13. Bahadoran Z, Mirmiran P, Golzarand M, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Fast food consumption in Iranian adults: dietary intake and cardiovascular risk factors: Tehran lipid and glucose study. *Arch Iran Med* 2012;15(6):346-51.
14. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Macro and micro-nutrients intake, food groups consumption and dietary habits among female students in Isfahan University of Medical Sciences. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(4):204-9.
15. Kruger M, Coetzer H, de Winter R, Gericke G, van Papendorp D. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10(5):385-94.
16. Griel AM, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J* 2007;6:2.
17. Corwin RL, Hartman T J, Maczuga SA, Graubard BI. Dietary saturated fat intake is inversely associated with bone density in humans: analysis of NHANES III. *J Nutr* 2006;136(1):159-65.
18. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Protective effects of fish intake and interactive effects of long-chain polyunsaturated fatty acid intakes on hip bone mineral density in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(5):1142-51.
19. Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Ebrahimi-Mamaghani M. Nutritional status among postmenopausal osteoporotic women in North West of Iran. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18 (1):48-53.
20. Poulsen RC, Moughan PJ, Kruger MC. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the regulation of bone metabolism. *Exp Biol Med* 2007;232(10):1275-88.
21. Kruger MC, Coetzee M, Haag M, Weiler H. Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone. *Prog Lipid Res* 2010;49(4):438-49.

22. Anonymous. Osteoblast. Wikimedia foundation Inc 2012. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/osteoblast>. Accessed December 1, 2012
23. Bennett C N, Longo K A, Wright W S, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(9): 3324-9.
24. Reinwald S, Li Y, Moriguchi T, Salem N Jr, Watkins BA. Repletion with (n-3) fatty acids reverses bone structural deficits in (n-3) - deficient rats. *J Nutr* 2004;134(2):388-94.
25. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Coll Nutr* 2004;23(4):281-302.
26. Jackson SM, Demer LL. Peroxisome proliferator-activated receptor activators modulate the osteoblastic maturation of MC3T3-E1 preosteoblasts. *FEBS Lett* 2000;471(1):119-24.
27. Traianedes K, Dallas MR, Garrett IR, Mundy GR, Bonewald LF. 5-lipoxygenase metabolites inhibit bone formation in vitro. *Endocrinology* 1998;139(7):3178-84.
28. Van Papendorp DH, Coetzer H, Kruger MC. Biochemical profile of osteoporotic patients on essential fatty acid supplementation. *Nutr Res* 1995;15(3):325-34.
29. Höglström M, Nordström P, Nordström A. n3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):803-7.
30. Cornish J, MacGibbon A, Lin JM, et al. Modulation of osteoclastogenesis by fatty acids. *Endocrinology* 2008;149(11):5688-95.
31. Jarvinen R, Tuppurainen M, Erkkilä AT, et al. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(4):496-503.
32. Atkinson TG, Barker HJ, Meckling-Gill KA: Incorporation of long-chain n-3 fatty acids in tissues and enhanced bone marrow cellularity with docosahexaenoic acid feeding in post-weanling Fischer 344 rats. *Lipids* 1997;32(3):293-302.
33. Watkins BA, Li Y, Seifert MF. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 2006;17(4):282-9.
34. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *J Nutr* 2011;141(6):1146-53.
35. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, Feskanich D. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2012;23(11):2615-24.
36. Martínez-Ramírez MJ, Palma S, Martínez-González MA, Delgado-Martínez AD, de la Fuente C, Delgado-Rodríguez M. Dietary fat intake and the risk of osteoporotic fractures in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(9):1114-20.
37. Virtanen JK, Mozaffarian D, Cauley JA, Mukamal KJ, Robbins J, Siscovick DS. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res* 2010;25(9):1972-9.
38. Oh SR, Sul OJ, Kim YY, et al. Saturated fatty acids enhance osteoclast survival. *J Lipid Res* 2010;51(5):892-9.
39. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like Receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(1):84-91.
40. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem* 2001;276(20):16683-9.

41. Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 2001;276(1):563-8.
42. Orchard TS, Cauley JA, Frank GC, et al. Fatty acid consumption and risk of fracture in the women's health initiative. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1452-60.
43. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):24-35.
44. Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther* 2004;26(1):15-28.
45. Ing SW, Belury MA. Impact of conjugated linoleic acid on bone physiology: proposed mechanism involving inhibition of adipogenesis. *Nutr Rev* 2011; 69(3):123-31.
46. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: ameta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1203-11.
47. Brownbill RA, Petrosian M, Ilich JZ. Association between dietary conjugated linoleic acid and bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24(5):177-81.
48. Kelly O, Cusack S, Jewell C, Cashman KD. The effect of polyunsaturated fatty acids, including conjugated linoleic acid, on calcium absorption and bone metabolism and composition in young growing rats. *Br J Nutr* 2003;90(4):743-50.
49. Banu J, Bhattacharya A, Rahman M, O'Shea M, Fernandes G. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone mass in young male Balb/C mice. *Lipids Health Dis* 2006;5:7.