مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هشتم، شماره 2، تابستان 1392، صفحات 30-21

بررسی اثر مصرف شکلات تلخ بر پروفایل لیپیدی، آپولیپوپروتئین B، آپولیپوپروتئین A-1 و التهاب در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2: کارآزمایی بالینی تصادفی

ندا حقیقت[1]، علی رستمی[1]، شهریار اقتصادی[2]، فرزاد شیدفر[3]، ایرج حیدری[4]، آغا فاطمه حسینی[5]

1- کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
2- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، پست الکترونیکی: eghtesadi@tums.ac.ir
3- استاد گروه تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
4- استادیار، مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر)، انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
5- مربی گروه آمار، دانشکده مدیریت آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: 91/10/11 تاریخ پذیرش: 92/2/15

چکیده

سابقه و هدف: شکلات تلخ به علت اثرات حفاظتی در بیماری‌های قلبی عروقی توجه محققان را به خود جلب کرده است. این مطالعه با هدف تعیین اثرات 8 هفته مصرف شکلات تلخ بر پروفایل لیپیدی، آپولیپوپروتئین B، آپولیپوپروتئین A-1 و hs-CRP در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی 69 بیمار مبتلا به دیابت نوع2 به طور تصادفی به دو گروه (مداخله و کنترل) تقسیم شدند. گروه مداخله (n=32) روزانه 25 گرم شکلات تلخ (450 mg/day پلی‌فنل) و گروه کنترل (n=28) همان میزان شکلات سفید دریافت کردند. نمونه‌های خون در ابتدا و بعد از 8 هفته مداخله جمع‌آوری شد و سطوح hs-CRP، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C، TG و آپولیپوپروتئین A-1 ، آپولیپوپروتئین B خون اندازه‌گیری شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، فشار خون، وضعیت تن‌سنجی، سطوح فعالیت بدنی و دریافت مواد غذایی برآورد و بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: در گروه شکلات تلخ، میزان TG به طرز چشمگیری در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (p=0/007). در مقایسه با ابتدای مطالعه در گروه شکلات تلخ میزان آپولیپوپروتئین A-1 (p =0/045) افزایش و مقدار آپولیپوپروتئین B (p =0/01) وhs-CRP (p =0/005) سرم کاهش یافت. در میزان غلظت کلسترول تام، LDL-C، HDL-C سرم در هر دو گروه نسبت به ابتدای مطالعه و بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: شکلات تلخ غنی از پلی‌فنل hs-CRP، TG، آپولیپوپروتئین B، آپولیپوپروتئین A-1 را در بیماران دیابتی بهبود می‌بخشد اما بر کلسترول تام، LDL-C، HDL-C اثری نشان نداشت.

واژگان کلیدی: شکلات تلخ، پروفایل لیپیدی، وضعیت التهابی، آپولیپوپروتئین‌ها، دیابت نوع 2

• مقدمه

طبق آمار WHO شیوع جهانی دیابت به صورت نگران‌کننده‌ای رو به افزایش است و بر اساس پیش‌بینی‌ها تا سال 2025 تعداد افراد مبتلا به بیش از 300 میلیون نفر خواهد رسید (1). در کشور ما بر اساس نتایج *نخستین بررسی عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر* در سال 1384 مشخص شد که 7/8 % از جمعیت بزرگسالان 25 تا 64 ساله یا در حدود دو میلیون نفر به دیابت مبتلا هستند (2). بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران دیابت نوع 2 است (3) و خطر ابتلا به این دسته بیماری‌ها در افراد دیابتی 2 تا 4 برابر بیشتر از افراد دیگر است (4). مطالعات نشان می‌دهد که افزایش بروز عوارض ماکرواسکولار دیابت تنها با عوامل خطرزای متداول قلبی عروقی قابل توجیه نیست. مطالعات گسترده روی عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر نشان داده است که عوامل

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

مؤثر در ظهور و پیشرفت آترواسکلروز فراتر از کلسترول تام و تری‌گلیسیریدها است.

در حال حاضر، نقش مقادیر پایین HDL-C پلاسما به عنوان یکی از عوامل خطرزای آترواسکلروز روشن شده است و به نظر می‌رسد اندازه‌گیری آپولیپوپروتئین A-1 به عنوان پروتئین اصلی HDL در ارزیابی احتمال بروز CVD برتر از اندازه‌گیری HDL-C به تنهایی باشد. هم‌چنین آپولیپوپروتئین B پروتئین ساختاری ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک است (شامل LDL، بقایای VLDL یا IDL و بقایای شیلومیکرون) که با تعیین مقدار آن می‌توان به پیش‌بینی‌های ارزشمندی در احتمال بروز بیماری‌های عروق کرونر دست یافت (5). به علاوه، التهاب یک مکانیسم مستقل در بیماری‌زایی آترواسکلروز در نظر گرفته می‌شود و نشان داده شده که بیشتر شاخص‌های التهابی می‌توانند خطر بروز وقایع قلبی عروقی را پیش‌بینی کنند (6). اخیراً فلاوانول‌ها (flavan-3-ols) که زیرمجموعه‌ای از فیتوکمیکال‌ها موسوم به فلاونوئیدها هستند، به دنبال انتشار نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک مبنی بر ارتباط معکوس دریافت فلاوانول‌ها و مرگ و میر بیماری‌های قلبی (7) توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند. منابع غذایی این ترکیبات برای انسان‌ها عبارتند از: میوه‌ها، سبزی‌ها، چای، شراب (8) ، کاکائو و محصولات مشتق از کاکائو (9). نشان داده شده که پلی‌فنل‌های کاکائو علاوه بر اثرات ضدالتهابی در مسیر لیپوکسیژناز، از طریق مکانیسم‌های دیگر نیز باعث کاهش التهاب می‌شوند که عبارتند از: جلوگیری از فعال شدن میتوژنی سلول‌های T، فعال شدن پلی‌کلونال سلول‌های B، کاهش بیانmRNA اینترلوکین 2، کاهش ترشح اینترلوکین 2 توسط سلول‌های T (10) ، کاهش سیتوکین‌های التهابی(IL5,TNF- α, TGF-β) و کاهش خاصیت التهابی آن‌ها (11). hs-CRP یک پروتئین فاز حاد است که سطح آن در پاسخ به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. با وجود این، شکلات غنی از فلاونوئید نتوانست مقدار ICAM_1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1) و hs-CRP (12) را در برخی مطالعات کاهش دهد. البته، ممکن است عدم مشاهده‌ی اثر معنی‌دار روی ICAM_1 و hs-CRP به دلیل دز و مدت مداخله‌ی ناکافی در این مطالعات بوده است. از این رو، مطالعات طولانی مدت‌تری برای پاسخ‌گویی بهتر به این پرسش مورد نیاز است.

مطالعات متعددی نشان داده که کاکائو باعث افزایش HDL-C (12)، کاهش LDL و کلسترول تام (13) می‌شود. برعکس، در برخی مطالعات کاهش معنی‌دار کلسترول تام و LDL-C در افراد مصرف کننده‌ی شکلات تلخِ غنی از فلاونوئید مشاهده نشده است (14). شکلات علاوه بر فلاونوئیدها حاوی اسید لینولئیک و اسید اولئیک است که می‌توانند متابولیسم کلسترول را تحت تأثیر قرار دهند (15). بنابراین، می‌توان گفت با وجود برخی مطالعاتی که اثرات مفیدی را گزارش نکرده‌اند، اما در اکثر بررسی‌ها اثرات مثبتی بر پروفایل لیپیدی خون توسط مصرف شکلات دارای فلاونوئید نشان داده شده است. هم‌چنین، شکلات دارای مقادیر بالای Trans-Resveratrol است (16). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Resveratrol اثرات محافظت از قلب (17)، ضد سرطانی (18) ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی (19) دارد و در مدل‌های حیوانی، باعث کاهش چربی احشایی نیز می‌شود (20). پس این احتمال وجود دارد که برخی اثرات مفید شکلات در حفاظت از سیستم قلبی عروقی به وجود این ترکیب در مقادیر قابل ملاحظه در شکلات مربوط باشد.

بر اساس جستجوی انجام شده، اغلب مطالعات اثرات مفید شکلات را تأیید کرده‌اند. با وجود این بیشتر این مطالعات به صورت کوتاه مدت بوده‌اند و اغلب روی افراد سالم انجام شده‌اند و کمبود مطالعات بلند مدت به ویژه روی بیماران دیابتی کاملاً ملموس است. در بررسی قبلی ما مصرف روزانه 25 گرم شکلات تلخ به مدت 8 هفته توانست نسبت به ابتدای مطالعه قند خون ناشتا را به صورت چشمگیری در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 کاهش دهد (21) در مطالعه‌ی حاضر، اثرات مصرف 25 گرم شکلات تلخ حاوی فلاوانول را بر التهاب و پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی نوع 2 بررسی کردیم.

• مواد و روش‌ها

شرکت‌کنندگان: 69 بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس نوع 2 در این مطالعه‌ی تصادفی شرکت کردند . حجم نمونه‌ی مورد نیاز پژوهش با استفاده از معیار HDL-C سرم، طبق مطالعه‌ی *Mellor* و همکاران (26) و با استفاده از فرمول، با اطمینان 95 %، توان آزمون 90% و با پیش‌بینی10% افت نمونه، در مجموع دو گروه مداخله و شاهد70 نفر تخمین زده شد. افراد انتخاب شده بر مبنای معیارهای ورود به مطالعه به طور تصادفی در یکی از دو گروه مداخله

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

(دریافت‌کننده‌ی شکلات تلخ 83%) و گروه کنترل (دریافت‌کننده‌ی شکلات سفید) تقسیم شدند. این افراد از *مرکز غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران* انتخاب شدند. بیماران در صورت تمایل به همکاری، داشتن سنین 35 تا 70 سال، سپری شدن حداقل یک سال از تشخیص دیابت بر اساس FBS >126 mg/dl یا 2HPG> 200 mg/dl ، HbA1C<9% ، BMI<40 و عدم ابتلا به بیماری‌های تیروئیدی، کلیوی و کبدی، آریتمی، فیبریلاسیون دهلیزی و سایر بیماری‌های قلبی، عدم بارداری و شیردهی می‌توانستند در این مطالعه شرکت کنند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: آلرژی به شکلات، مصرف انسولین، استعمال سیگار، الکل یا مواد مخدر، مصرف مکمل تغذیه‌ای شامل مولتی‌ویتامین و آنتی‌اکسیدان، تغییر دز دارو یا میزان فعالیت بدنی در طول مطالعه یا 2 ماه پیش از مطالعه، پیروی از رژیم غذایی خاص مانند کاهش یا افزایش وزن یا گیاهخواری 2 ماه پیش از شروع یا در حین مطالعه. کلیه‌ی شرکت‌کنندگان حداقل یک ماه قبل از مطالعه و در طول مطالعه نباید هیچ گونه مولتی ویتامین و مواد معدنی مصرف می‌کردند یا به صورت افراطی غذاهای غنی از فلاونوئید مانند شکلات و چای سبز مصرف می‌کردند. هدف مطالعه برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از آن‌ها اخذ شد. این مطالعه توسط *کمیته‌ی اخلاق دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران* مورد تأیید قرار گرفت (مجوز شماره‌ی 1420 در تاریخ 1389/4/27) و در *مرکز ثبت کارآزمایی بالینی* با شماره شناسه IRCT138812222602N3 ثبت شد.

ترکیبات شکلات‌ها: شکلات‌ها در دو نمونه از شرکت پرند به صورت هدیه دریافت شد. شکلات تلخ 83 % (Bitter chocolate) برای گروه مداخله و شکلات سفید برای گروه کنترل تهیه شد که ترکیبات هر کدام در جدول 1 آمده است. شکلات‌ها از همه لحاظ بجز میزان درصد کاکائو (میزان پلی‌فنل) مشابه بودند. هر بار شکلات (25 گرم) حاوی تقریبا 143 کیلوکالری بود، با این تفاوت که گروه مداخله در هر بار مصرف 450 میلی‌گرم پلی‌فنل مصرف کرد. این شکلات‌ها توسط فردی غیر از نمونه‌گیر در بسته‌بندی‌های هم رنگ و هم شکل قرار داده شد.

روش کار: شرکت‌کنندگان به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مداخله روزانه 25 گرم شکلات تلخ 83%(450 میلی‌گرم پلی‌فنل) و گروه کنترل همان مقدار شکلات سفید به مدت 8 هفته دریافت کردند. برای جلوگیری از تغییرات وزنی حین مطالعه به افراد آموزش داده شد که انرژی رژیم معمول خود را کاهش دهند و شکلات‌ها را جایگزین کالری کاهش یافته کنند. به این ترتیب، شکلات‌ها جایگزین قند، شکر و شیرینی‌جات مصرفی روزانه آن‌ها شد. از افراد خواسته شد رژیم غذایی و فعالیت بدنی معمول خود را طی این مطالعه حفظ کنند. میزان پذیرش (compliance) افراد، از روی نسبت تعداد بسته شکلات مصرف شده به تعداد کل شکلات‌ها محاسبه شد. بیمارانی که پذیرش زیر 80% داشتند، از مطالعه حذف شدند.

ویژگی‌های زمینه‌ای و تن‌سنجی شامل سن، وزن، قد، مدت ابتلا و دز داروی مصرفی بیماران ثبت شد. قد با استفاده از قدسنج متصل به ترازو و با دقت 0/5 سانتی‌متر بدون کفش اندازه‌گیری شد. وزن با ترازوی Seca و با دقت 0/5 کیلوگرم در حالت ناشتا با حداقل لباس و بدون کفش در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. BMI از تقسیم وزن بر مجذور قد به دست آمد. در شروع و پایان مطالعه پرسشنامه‌ی بین‌المللی فعالیت بدنی، پرسشنامه‌ی 24ساعته یاد آمد خوراک سه روز ابتدایی مطالعه (یک روز تعطیل و دو روز عادی) و سه روز انتهایی مطالعه توسط هر دو گروه مداخله و شاهد تکمیل شد. پرسشنامه‌ی 24ساعته یادآمد خوراک با استفاده از نرم افزار Nut4 (N4) تجزیه و تحلیل و وضعیت دریافت روزانه‌ی کالری، کربوهیدرات، چربی، پروتئین، فیبر، ویتامین‌های A، C و E و روی (Zn) و سلنیوم از رژیم غذایی مشخص شد.

جدول 1. ترکیبات شکلات‌های مورد استفاده در 25 گرم

ترکیبات در 25 گرم / نوع شکلات	پروتئین (gr)	چربی (gr)	کربوهیدرات (gr)	کاکائو (%)	میزان فلاونوئید (mg)	انرژی (Kcal)
شکلات تلخ	2	11	9	%83	450	143
شکلات سفید	3	9	13	%0	0	145

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

ارزیابی آزمایشگاهی: نمونه‌های خون در شروع و پایان مطالعه بعد از 10 تا 12 ساعت ناشتا بودن و قبل از مصرف قرص‌های کاهنده قند خون جمع آوری شد. سرم توسط سانتریفوژ در دور 3000 تا 4000 به مدت 10 دقیقه بعد از خون‌گیری به دست آمد. قند خون ناشتا با روش گلوکز اکسیداز با کیت تجاری *شرکت پارس آزمون* با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر Liasys ، $HbA1_C$ با روش کروماتوگرافی و با استفاده از دستگاه DS-S، انسولین با روش IRMA (Immunoradiometricassay) و با استفاده از کیت شرکت *Immunotech* ، تری‌گلیسرید با استفاده از روش GOP-PAP و کیت تشخیصی شرکت *پارس آزمون*، کلسترول تام با روش Chol-Ox با کیت تجاری شرکت *پارس آزمون* و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر Liasys، HDL-C با روش رسوبی و کیت تشخیصی شرکت *پارس آزمون* اندازه‌گیری شد. مقدار LDL-C سرم به طور غیرمستقیم با استفاده از فرمول *فریدوالد* (Friede Wald) به این صورت محاسبه شد:

$$LDL\text{-}C = TC - HDL\text{-}C - TG/5$$

آپولیپوپروتئین‌های A-I و B به روش ایمنوتوربیدومتری توسط اتوآنالایزر Cobas و با استفاده از کیت تجاری شرکت *پارس آزمون* اندازه‌گیری شد. محدوده‌ی نرمال آپولیپوپروتئین A-1 برای آقایان mg/dl 225-104 و برای خانم‌ها mg/dl 202- 108 بود. محدوده‌ی نرمال آپولیپوپروتئین B برای آقایان mg/dl 117-60 و برای خانم‌ها mg/dl 133-66 بود. hs-CRP به روش particle enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) توسط دستگاه Roshe آلمان (با حساسیت 1pg/ml) اندازه‌گیری شد و محدوده‌ی نرمال آن تا Pg/ml 47/6 بود.

روش‌های آماری: برای تعیین تبعیت داده‌ها از توزیع نرمال، آزمون کولموگراف-اسمیرنوف انجام شد. در این مطالعه، مقایسه‌ی متغیرهای کمّی بین دو گروه با آزمون T مستقل یا من‌ویتنی و مقایسه‌ی تغییرات در هر گروه در طول مطالعه با استفاده از آزمون t زوج یا ویلکاکسون انجام شد. به منظور ارزیابی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای 2 (کای اسکوئر) به کار رفت. همه‌ی مقادیر بر اساس انحراف معیار ± میانگین گزارش شد. سطح 0/05 به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

از بین 69 فرد شرکت‌کننده در ابتدای طرح 60 نفر توانستند مطالعه را به پایان ببرند (32 نفر در گروه شکلات تلخ و 28 نفر در گروه شکلات سفید) و 9 نفر از ادامه‌ی مطالعه انصراف دادند یا به دلیل معیارهای خروج از مطالعه کنار گذاشته شدند. از این تعداد 6 نفر (2 نفر بنا به دلایل شخصی، 2 نفر یه علت تصادف، یک نفر به علت عفونت و یک نفر به دلیل تغییر دز دارو) در گروه شکلات سفید و 3 نفر (یک نفر به علت مسافرت و 2 نفر به دلایل شخصی) در گروه شکلات تلخ بودند. طبق جدول 2 هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه با در نظر گرفتن سن، جنس، وزن، قد، BMI، طول مدت بیماری، نوع مصرف دارو و فعالیت بدنی مشاهده نشد. به همین ترتیب، هیچ تغییر قابل توجهی در وزن، BMI و سطح فعالیت بدنی در طول مطالعه مشاهده نشد. در مقدار، کالری، کربوهیدرات، چربی، پروتئین، فیبر، ویتامین های A، C، E، روی (Zn) و سلنیوم هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه قبل و بعد از مداخله مشاهده نشد(جدول نشان داده نشده است).

جدول2. مشخصات عمومی افراد در گروه‌های موردمطالعه در ابتدای مطالعه

متغیر	شکلات تلخ (n=32)	شکلات سفید (n=28)	P
سن	58/71 ± 9/07	57/17± 7/86	0/484
جنس			0/673
مرد (%)	37/5 (n=12)	42/9 (n=12)	
زن (%)	62/5 (n=20)	57/1 (n=16)	
وزن (kg)	77/62 ±11/40	76/58 ± 11/33	0/726
BMI(kg/m^2)	30/12 ± 4/18	29/42 ± 4/58	0/544
طول مدت ابتلا	4/62 ± 7/46	3/92 ± 7/92	0/678

داده‌ها در جدول فوق به صورت (میانگین± انحراف معیار) یا تعداد(%) بیان شده است.

P-value مقایسه‌ی بین گروه‌ها (آزمون T مستقل یا کای اسکوئر)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

در جدول 3 اثرات شکلات تلخ بر روی پروفایل لیپیدی، آپولیپوپروتئین A-1، آپولیپوپروتئینB وhs-CRP آورده شده است. پروفایل لیپیدی شامل تری‌گلیسیرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C، آپولیپوپروتئین A-1، آپولیپوپروتئین B و hs-CRP سرم در آغاز مطالعه بین دو گروه متفاوت نبود. در گروه شکلات تلخ میزان تری‌گلیسرید به طرز چشمگیری در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (p<0/05) ولی غلظت کلسترول تام، LDL-C، HDL-C، آپولیپوپروتئین A-1، آپولیپوپروتئین B و hs-CRP در مقایسه با گروه کنترل تفاوت چشمگیری نداشت. در گروه شکلات تلخ، در مقایسه با ابتدای مطالعه میزان آپولیپوپروتئین A-1 (p<0/045) افزایش، آپولیپوپروتئینB (p<0/01) و hs-CRP (p=0/005) سرم کاهش یافت. در میزان تغییرات غلظت کلسترول تام، LDL-C، HDL-C سرم در هر دو گروه مداخله و کنترل نسبت به ابتدای مطالعه و بین دو گروه هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (p >0/05).

جدول 3. میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه‌های مورد مطالعه در شروع و پایان مطالعه

	گروه شکلات تلخ (n=32)				گروه شکلات سفید (n=28)				
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات	P1	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات	P1	P2
تری گلیسرید** (mg/dL)	118/84±46/02	112/37±41/6*	-6/46±19/91	0/07	140/57±47/94	143/57±44/07	3/00±17/82	0/38	0/08
کلسترول کل (mg/dL)	155/65±35/23	153/15±31/35	-2/50±15/55	0/37	158/64±40/33	152/42±37/49	-6/21±19/49	0/103	0/007
LDL-کلسترول (mg/dL)	90/59±29/31	87/53±22/44	-3/06±20/56	0/40	95/03±38/75	94/35±35/02	-0/67±9/52	0/70	0/057
HDL-کلسترول (mg/dL)	41/87±8/73	42/21±9/17	0/34±7/66	0/80	38/53±9/24	38/57±8/00	0/03±4/63	0/96	0/763
آپو لیپوپروتئین A1 (mg/dL)	145/37±16/0	149/81±17/98*	4/56±12/36	0/045	152/14±25/61	150/46±25/56	-1/67±12/19	0/47	0/935
آپو لیپوپروتئین B (mg/dL)	86/53±20/11	82/06±17/94*	-4/46±9/44	0/01	87/96±23/79	85/46±21/05	-2/50±11/70	0/26	0/433
hsCRP (Pg/ml)	26/71±34/66	18/82±23/71*	-7/88±17/68	0/005	18/59±20/70	17/21±15/53	-1/38±14/90	0/785	0/623
									0/381
									0/56
									0/158
									0/106
									0/85
									0/681
									0/489
									0/054
									0/804
									0/507
									0/48
									0/269
									0/753
									0/13

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein, BMI, body mass index; hsCRP, highly sensitive C-reactive protein;
داده‌ها در جدول فوق به صورت (میانگین± انحراف معیار) بیان شده است.

P1-values تفاوت در مقایسه با شروع مطالعه در داخل هر گروه (آزمون T زوج یا ویلکاکسون)

P2-values تفاوت میانگین تغییرات بین گروه‌های مورد مطالعه (آزمونT مستقل یا من‌ویتنی)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

• بحث

دیابت به طور معمول با دیس‌لیپیدمی آتروژنیک مرتبط است و بیماران مبتلا به آن در معرض خطر بالای آتروسکلروزیس و بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند. مقاومت انسولینی نقص اساسی بیماران دیابتی است. مقاومت انسولینی به تولید بیش از حد VLDLs و کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز منجر می‌شود که در نهایت باعث پدیدار شدن یک دیس‌لیپیدمی مرکب شامل هیپرتری‌گلیسریدمی، کاهش HDL-C و افزایش ذرات LDL-C و هیپرلیپیدمی بعد از صرف غذا می‌شود (22). آپولیپوپروتئین‌های B و A1 نسبت به LDL و HDL پیشگویی‌کننده‌های قوی‌تری برای بیماری‌های قلبی عروقی هستند (23). در پژوهش حاضر مصرف 25 گرم شکلات تلخ به مدت 8 هفته در بیماران دیابتی نوع 2 موجب کاهش آپولیپوپروتئین B و افزایش آپولیپوپروتئین A1 نسبت به ابتدای مطالعه شد، اما تأثیری بر LDL و HDL نداشت. بر اساس جستجوی انجام شده، این مطالعه اولین پژوهشی است که ارتباط بین دریافت شکلات تلخ با آپولیپوپروتئین‌ها را بررسی کرد و اثرات مثبت شکلات تلخ را بر سطوح آپولیپوپروتئین‌ها نشان داد. در مطالعه‌ی *Allen* (24) در افراد دارای فشار خون نرمال با کلسترول بالا با مصرف 22 گرم شکلات تلخ (2 قالب شکلات حاوی 2/2گرم استرول) یا همان مقدار شکلات بدون استرول به مدت 4 هفته، LDL-C کاهش یافت، اما کاهش معنی‌داری در مقادیر TG گزارش نشد. در مطالعه‌ی *Grassi* نیز مصرف شکلات تلخ (100 گرم شکلات حاوی 88 میلی‌گرم فلاوانول) به مدت 15 روز به طرز معنی‌داری کلسترول تام را 6/5% و LDL-C را 7/5% کاهش داد، ولی تغییری در مقادیر HDL-C و TG مشاهده نشد (25). از سوی دیگر، مطالعه‌ی *Mellor* که روی بیماران دیابتی انجام شد (26) و بیشترین شباهت را به مطالعه حاضر داشت، نشان داد که پس از مصرف 45 گرم شکلات تلخ با یا بدون فلاوانول به مدت 8 هفته HDL-C بیماران مصرف‌کننده‌ی شکلات دارای فلاوانول به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد (0/08±1/16در برابر 0/08±1/26میلی مول در لیتر، p<0/05) و نسبت کلسترول تام سرم به HDL-C کاهش یافت (0/4±4/4 در برابر 0/4±4/1میلی مول در لیتر، P=0/04). در حالی که تغییر معنی‌داری در میزان TG ، LDL-C و کلسترول تام مشاهده نشد. در یک متا آنالیز مصرف کوتاه مدت شکلات به صورت وابسته به دوز توسط افراد بیمار میزان LDL-C را به مقدار 5/87 میلی‌گرم در دسی لیتر و کلسترول تام را به مقدار 5/82 میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش داد (27). در متاآنالیز دیگری هم مکمل یاری با شکلات تلخ، میزان LDL-C سرم را به میزان 5/90mg/dl و میزان کلسترول تام را 6/23mg/dl کاهش داد اما تفاوت معنی‌داری بر تغییرات تری‌گلیسرید و HDL-C نداشت (28). در مطالعه‌ی حاضر ،تغییرات در میزان LDL-C و HDL-C بیماران مصرف‌کننده‌ی شکلات تلخ نسبت به ابتدای مطالعه و همین طور نسبت به گروه شکلات سفید معنی‌دار نبود. این موضوع می‌تواند به علت حجم کم نمونه در هر گروه باشد. از طرف دیگر در انتهای مطالعه در گروه مصرف کننده‌ی شکلات تلخ مقادیر تری‌گلیسرید سرم در گروه مداخله با میانگین تغییرات 19/91mg/dl±6/46- کاهش یافت، ولی در محدوده‌ی تفاوت معنی‌دار قرار نگرفت. با وجود این، مقایسه‌ی دو گروه در انتهای مطالعه نشان داد که تری‌گلیسرید سرم بیماران مصرف‌کننده‌ی از شکلات تلخ نسبت به شکلات سفید به طور معنی‌داری کاهش یافته است (P=0/007).

در پژوهشی اثر شکلات تلخ و بادام به عنوان بخشی از رژیم کم‌چرب بر شاخص‌های لیپیدی سرمی به مدت 6 هفته و در 4 گروه بررسی شد (29). در پایان مطالعه، تری‌گلیسرید درگروه‌های مختلف به ترتیب 21%(شکلات)، 19% (شکلات و بادام) و 13%(بادام) کاهش یافت. البته افراد شرکت کننده در این مطالعه زنان سالم دارای کلسترول نرمال بودند و بیشترین کاهش تری‌گلیسرید سرم در مصرف‌کنندگان شکلات تلخ مشاهده شد. در مطالعه‌ی *Taubert* (30) با مصرف 6/3 گرم شکلات تلخ (30mg پلی‌فنل) و همین مقدار شکلات سفید در بیماران مبتلا به فشار خون به مدت 18 هفته میانگین تری‌گلیسرید سرم افراد در گروه شکلات تلخ (14mg/dl± 100) و در گروه شکلات سفید (16mg/dl± 96) به مراتب پایین‌تر از بیماران گروه کنترل بود. البته، این تغییرات در میزان تری‌گلیسرید سرم در حد معنی‌دار نبود. بنابراین، نتایج در این خصوص هم‌چنان منتاقض است. این عدم همبستگی می‌تواند به مقادیر و ترکیب‌های مختلفِ استفاده شده در شکلات‌ها و گروه‌های هدف متنوع مربوط شود. با توجه به مطالعات پیشین، تغییرات مشاهده شده در افراد دارای عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی بیشتر بود. از طرف دیگر با توجه به انتخاب بیماران دیابتی با پروفایل لیپیدی نرمال در پژوهش حاضر به نظر می‌رسد که مداخله‌ی مذکور در بیماران دیابتیِ

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

دچار هایپرلیپیدمی می‌تواند اثرات مفید و معنی‌داری نشان دهد. به طور کلی، نتایج در این خصوص هنوز به جمع‌بندی کامل نرسیده است و ارائه‌ی نظر قطعی مستلزم مطالعات با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر و با کنترل دقیقِ همه‌ی ترکیبات شکلات‌های مورد استفاده است.

شواهد حمایت‌کننده از نقش اساسی التهاب در شروع و پیشروی بیماری‌های قلبی عروقی به سرعت در حال افزایش است. مطالعات متعددی پیشنهاد کرده‌اند که خاصیت ضد التهابی رژیم‌های غنی از پلی‌فنل می‌تواند به وسیله مکانیسم‌های جلوگیری از عملکرد و تولید ملکول‌های پیش‌التهابی مانند CRP، IL-6 و TNF-α باشد (31). اطلاعات حاصل از NHANES 1999 ارتباط معکوسی بین فلاونوئیدهای خاص (مانند کوئرستین و کامپفرول) و CRP را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ی *Giuseppe* روی افراد سالم در مصرف‌کنندگان محصولات کاکائو که حداقل یک سرو‌ینگ (20 گرم کاکائو) هر 3 روز یک بار مصرف می‌کردند، میزان CRP سرم به طور معنی‌داری از هر دو گروه افرادی که فراورده‌های کاکائو را زیاد مصرف می‌کردند یا اصلاً مصرف نداشتند، کمتر بود (32) . در حالی که در اولین مطالعه‌ی *Grassi* با مصرف 100 گرم شکلات حاوی 88 میلی‌گرم فلاونول میزان تغییرات hs-CRP که از 0/37± 0/39 mg/dl تا 0/39± 0/33 mg/dl بود، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (24). در مطالعه‌ی *Balzer* که روی بیماران دیابتی با استفاده از نوشیدنی کاکائو انجام شد با مصرف روزانه 3 سرو‌ینگ کاکائوی غنی از فلاوانول (هر سرو‌ینگ حاوی 321 میلی‌گرم فلاوانول) یا همان مقدار دارونما (پلاسبو) حاوی 25 میلی‌گرم فلاوونول به مدت 30 روز تفاوت معنی‌داری در میزان hs-CRP دو گروه مداخله و شاهد مشاهده نشد (33). در مطالعه‌ی کنونی نیز با مصرف 25 گرم شکلات تلخ حاوی 450 میلی‌گرم پلی‌فنل میزان hs-CRP به طور معنی‌داری نسبت به ابتدای مطالعه کاهش پیدا کرد (P=0/005) ولی مصرف همان میزان شکلات سفید چنین کاهشی را نشان نداد (P=0/785). با وجود این با مقایسه‌ی دو گروه در انتهای مطالعه تفاوت معنی‌داری در میزان hs-CRP بیماران مصرف‌کننده‌ی شکلات سفید و تلخ مشاهده نشد (p =0/48). ممکن است با افزایش طول مدت مطالعه، تفاوت بین دو گروه نیز معنی‌دار شود. یکی از عوامل این تناقض‌ها در نتایج مطالعات به تفاوت در مدت و دز استفاده شده فلاوانول‌ها مربوط می‌شود شاید پاسخ وضعیت گلایسمی به صورت وابسته به دز فلاوانول مصرفی باشد. احتمال دیگر، تفاوت اثرات شکلات‌های متفاوت است و شاید به سایر ترکیبات موجود در آن‌ها مانند منیزیم یا اثرات برهم‌کنشی ترکیبات موجود در کاکائو مربوط شود (34). از طرف دیگر، تاکنون در مطالعات مختلف میزان کلی پلی‌فنل‌ها بیان شده و اثر ترکیبات متفاوت پلی‌فنل‌ها ارزیابی نشده است. بررسی اثر منحصر به فرد ترکیبات مختلف پلی‌فنل‌ها بر وضعیت گلیسمی، فشار خون، پروفایل لیپیدی و سایر شاخص‌های متابولیک می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این تناقض‌ها باشد. از این رو به نظر می‌رسد بررسی اثر ترکیبات موجود در شکلات تلخ به تنهایی بر گروه‌های مختلف افراد ضروری است. نکته‌ی مهم این است که دانش ما در مورد مکانیسم عمل ترکیبات مؤثر شکلات مانند فلاوانوئیدها همچنان ناقص است.

یکی از محدودیت‌های این کارآزمایی بالینی غیرعملی بودن استفاده از پلاسبوی مناسب در مداخله با شکلات بود. با این که فرد پرسشگر از محتویات بسته‌ی شکلات‌ها اطلاعی نداشت، اما به علت تفاوت رنگ شکلات‌های دو گروه ابهاماتی در گروه مصرف‌کننده‌ی شکلات سفید به وجود آمده بود. از طرف دیگر با این که دز استفاده شده در این مطالعات برگرفته از دز مؤثر در مطالعات پیشین بود، اما ضروری است که اثر وابسته به دز شکلات در بهبود پروفایل چربی و التهاب در مطالعات آینده بررسی شود. با توجه به نتیجه‌ی پژوهش حاضر و مطالعات پیشین انجام مطالعات آینده با حجم نمونه‌ی بیشتر و دز مناسب شکلات و مدت زمان بیشتر ضروری است.

درنهایت، تجویز 25 گرم شکلات تلخ حاوی 450 میلی‌گرم پلی‌فنل به مدت 8 هفته توانست در افراد دیابتی مبتلا به فشار خون، سطح تری‌گلیسرید را بهبود بخشد و تا حدودی بر شاخص‌های پیش‌بینی کننده‌ی بیماری‌های قلبی عروقی، آپولیپوپروتئین A-1 و آپولیپوپروتئین B اثر مثبت داشته باشد؛ اما اثر آن در کنترل سایر شاخص‌های پروفایل چربی مانند LDL-C، HDL-C، و کلسترول به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

سپاسگزاری

هزینه‌ی این پژوهش از محل اعتبارات *حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران* (طرح پژوهشی کد 989) تأمین شد که به این وسیله قدردانی می‌شود. از مدیریت محترم شرکت *صنایع غذایی پرند (شکلات فرمند)* به خصوص جناب آقای *مهندس مصدق* که در تهیه‌ی شکلات‌ها ما را یاری دادند و کارکنان مرکز *تحقیقات غدد و متابولیسم (بیمارستان فیروزگر)* سپاسگزاری می‌شود.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

References

1. Organization WH. The world health report 1997:conquering suffering enriching humanity. Geneva: World Health Oorganization; 1997.

2. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: national survey of risk factors for non-communicable disease of Iran. Diabetes Care 2004; 97(8):537-48.

3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 2001;44:14-21.

4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with or without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998;339:229-34.

5. Rahmani M, Raeszade F, Allahverdian S, Azizi F. [The association between Apolipoprotein A-1, B and paraoxonase activity in patients with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic]. Iranian J Endocrinol Metab 2000; 30:1-19[in Persian].

6. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005, 352(1):20-8.

7. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. Lancet 1997;342:1007-11.

8. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, et al. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. J Nutr 2004;134:613–7.

9. Lazarus SA, Hammerstone JF, Schmitz HH. Chocolate contains additional flavonoids not found in tea. Lancet 1999;354:1825.

10. Sanbongi C, Suzuki N, Sakane T. Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in humans in vitro. Cell Immunol 1997; 177(2):129-36.

11. Mao TK, Powell J, Van de Water J, Keen CL, Schmitz HH, Hammerstone JF, et al. The effect of cocoa procyanidins on the transcription and secretion of interleukin 1 beta in peripheral blood mononuclear cells. Life Sci 2000, 66(15):1377-86.

12. Mathur S, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. J Nutr 2002, 132(12):3663-7.

13. Fraga CG, Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Carrasquedo F, Lotito SB, Lazarus S, et al. Regular consumption of a flavanol- rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. Clin Dev Immunol 2005, 12(1):11-7.

14. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen J, et al. Dark chocolate consumption increases HDL-C concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. Free Radic Biol Med 2004;37: 1351-9.

15. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men. cohort follow up study in the United States. BMJ 1996;313:84 -90.

16. Counet Ch, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. Food Chem 2006; 98:649-57.

17. Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. Coordinated induction of iNOS-VEGF-KDR-eNOS after resveratrol consumption: a potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. Vascular Pharmacol 2005;42(5-6):281-9.

18. El-Mowafy AM, Alkhalaf M. Resveratrol activates adenylyl-cyclase in human breast cancer cells: a novel, estrogen receptor-independent cytostatic mechanism. Carcinogenesis 2003; 24: 869-73.

19. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent mechanisms and clinical implications. Biochem Soc Trans 2007;35(5):1156-60.

20. Shang J, Chen LL, Xiao FX. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2008;16(8):616-9.

21. Haghighat N, Rostami A, Eghtesadi Sh, Shidfar F, Heidari I, Hosseini A. The effects of Dark chocolate on glycemic control and Blood pressure in hypertensive diabetic patients: a randomized clinical trial. Razi Journal of Medical Sciences [in press] [in Persian].

22. Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. J Int Soc Sports Nutr 2006;3(2):45-53.

23. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis C, Ashwood E, editors, Tietz textbook of clinical chemistry. 3 rd ed: Philadelphia: W.B Saunders Company; 1999.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

24. Allen RR, Carson L, Kwik-Uribe C, Evans EM, Erdman JW Jr. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. J Nutr 2008; 138: 725-31.

25. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Shortterm administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. Am J Clin Nutr 2005; 81: 611-14.

26. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterolin type 2 diabetes patients. Diabet Med 2010;27:1318–21.

27. Jia L, Liu X, Bai YY, Li SH, Sun K, He C, Hui R. Short-term effect of cocoa productconsumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2010;92:218–25.

28. Tokede OA, Gaziano JM, Djousse L. Effects of cocoa products/ dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. Eur J ClinNutr 2011, In press.

29. Kurlandsky SB, Stote KS. Cardioprotective effects of chocolate and almond consumption in healthy women. Nutr Res 26 (2006) 509-16.

30. Dirk Taubert, Renate Roesen, Clara Lehmann, Norma Jung, Edgar Schomig. Blood Pressure and Bioactive Nitric OxideA Randomized Controlled Trial. JAMA 2007; 298(1):49-60.

31. Terra X, Montagut G, Bustos M, Llopiz N, Ardevol A, Blade C, et al. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammationby modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. J Nutr Biochem 2009;20:210e8.

32. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, Vohnout B et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. J Nutr 2008;138:1939-45.

33. Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, Lauer T, Merx M et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients. J Am Coll Cardiol 2008;51:2141–9.

34. Meisel P. Hypertension, diabetes: chocolate with a single remedy? Hypertension 2005;46:e17.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

The effects of dark chocolate on lipid profile, apo-lipoprotein A-1, apo-lipoprotein B and inflammation in type-2 diabetic patients: A randomized clinical trial

Haghighat N[1], Rostami A[1], Eghtesadi Sh[2], Shidfar F[3], Heidari I[4], Hoseini AF[5]*

1- MS.c in in Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*2-*Corresponding author: Prof, Dept. of Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: eghtesadi@tums.ac.ir*

3- Prof, Dept. of Nutrition, Faculty of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Associate Prof, Endocrine Research Center (Firouzgar), Institute of Endocrinology and Metabolism, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Lecturer, Dept. of Biostatistics, Faculty of Management and Medical Information Science, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received 30 Jan, 2013 **Accepted 5 May, 2013**

Background and objective: Dark **c**hocolate has received the attention of researchers due to its cardiovascular protective effects. The purpose of this study was to determine the effects of 8 weeks consumption of dark chocolate on the lipid profile, apo-lipoprotein A-1 (Apo A1), apo-lipoprotein B (Apo B**)**, and hs-CRP in type-2 diabetic patients.

Materials and methods: This clinical trial was conducted on 69 diabetic patients randomly assigned to one of two (intervention and control) groups. The intervention (n=32) and control (n=28) groups received daily, for 8 weeks, 25 gr dark chocolate (containing 450mg polyphenols) and a similar amount of white chocolate, respectively. At the beginning and at the end of the period, blood samples were collected to measure total cholesterol, LDL-c, HDL-c, TG, Apo A1, Apo B, and hs-CRP. In addition, anthropometric measurements were made and data were gathered on physical activity, blood pressure and food intake and compared between the 2 groups

Results: The intervention brought about statistically significant reductions in the blood levels of TG (p=0.007), apo-lipoprotein A-1 (p=0.045), apo-lipoprotein B (p=0.01) and hs-CRP (p=0.005).There were no significant differences in either group with regard to serum total cholesterol, LDL-c or HDL-c levels at the end of the period; neither were observed any intergroup differences.

Conclusion: The findings suggest that polyphenol-rich dark chocolate may have desirable effects on the blood triglyceride, apo-lipoproteins A-1 and B and hs-CRP levels in diabetic patients, with no effect on the lipid profile.

Keywords: Dark chocolate, Lipid profile, Inflammation, Apolipoprotein, Type-2 diabetes

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]