

اثرات مکمل‌یاری اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E و "روی" توأم با ویتامین C بر کنترل گلیسمی در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲

محمد رضا محمودی^۱، سید مسعود کیمیآگار^۲، یدان... محرابی^۳، اسدا... رجب^۴، مهدی هدایتی^۵

- ۱- استادیار گروه تغذیه دانشکده بهداشت و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
- ۲- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پست الکترونیکی: smkimiagar@yahoo.com
- ۳- دانشیار گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- دکترای پزشکی، متخصص دیابت اطفال، انجمن دیابت ایران
- ۵- استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۳

تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۱۸

چکیده

سابقه و هدف: پیامدهای حاصل از دیابت نوع ۲ در بیماری‌زایی آترواسکلروز و عوارض آن نقش مهمی دارند. میزان ویتامین‌های E و C پلاسما در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کمتر است. کاهش غلظت این ویتامین‌ها در جریان خون ممکن است خطر استرس اکسیداتیو را افزایش دهد. در این تحقیق، اثرات مکمل‌یاری اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ همراه با ویتامین E و ویتامین C همراه با "روی" بر کنترل گلیسمی دو گروه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و مقایسه با گروه شاهد بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی کنترل شده دو سوکور ۷۵ زن یائسه دیابتی از بین مراجعان به انجمن دیابت ایران در مطالعه شرکت کردند. بیماران به طور تصادفی در یکی از ۳ گروه درمانی تقسیم شدند: ۱- مکمل‌یاری حاوی ۱/۸ گرم اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ همراه با ۴۰۰ میلی‌گرم ویتامین E، ۲- پنج میلی‌گرم "روی" همراه ۳۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۳- دارونما به مدت ۱۲ هفته. برای مقایسه سه گروه در ابتدا و پایان مطالعه و میزان تغییرات در سه گروه از آنالیز واریانس و به منظور تعدیل متغیرهای دیگر از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری استفاده شد.

یافته‌ها: در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین مقادیر مربوط به شاخص‌های گلیسمی در بین سه گروه دیده نشد. درحالی‌که تغییرات میزان HOMA-IR در گروه یک به طور معنی‌داری بیش از گروه دو و گروه سه شاهد بود (به ترتیب 0.9 ± 0.6 - 0.9 ± 0.5 و 0.4 ± 0.4) ($P=0.012$). تغییرات غلظت انسولین ناشتا (به ترتیب 1.3 ± 1.6 - 0.6 ± 0.8 و 1.6 ± 0.7 میلی واحد در لیتر) ($P=0.038$) در پایان مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه در گروه یک بیشتر در حالی‌که در دو گروه دیگر کمتر بود. تغییر میانگین قند پلاسمای ناشتا پس از مصرف مکمل در گروه ۱ کاهش و در گروه ۲ افزایش داشت (به ترتیب 14.1 ± 11.1 - 11.1 ± 14.1 درمقابل 10.9 ± 27.9 میلی‌گرم در دسی لیتر) ($P=0.039$).

نتیجه‌گیری: کاهش توأم HOMA-IR و انسولین پلاسما به عنوان مهم‌ترین اجزای عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی و عروقی در گروه ۱ که مکمل حاوی ۱/۸ گرم اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ همراه با ۴۰۰ میلی‌گرم ویتامین E را روزانه دریافت کردند، قابل توجه است. تأثیری‌پذیری شاخص‌ها در طول مداخله ممکن است، تحت تأثیر طول مدت ابتلا به دیابت باشد.

واژگان کلیدی: مکمل‌یاری، کنترل گلیسمی، زنان یائسه، دیابت نوع ۲

• مقدمه

طریق تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی، علت اساسی پیشرفت مقاومت انسولین، تحمل مختل گلوکز و دیابت نوع ۲ است (۲). این فرایندها در بیماری‌زایی آترواسکلروز

دیابت نوع ۲ با بسیاری از عوامل خطر قلبی عروقی مثل اختلال در عملکرد آندوتلیوم، التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو ارتباط دارد (۱). استرس اکسیداتیو از

مخلوط چند آنتی‌اکسیدان، حفاظت قوی‌تری در مقابل دیابت در مقایسه با یک ویتامین ایجاد می‌کند (۱۵). نتایج حاصل از آنالیز لجستیک رگرسیون یک مطالعه ۱۱ ساله نشان داد که خطر نسبی وقوع انفارکتوس قلبی در زنان یائسه‌ای که دارای عوامل خطر هستند، بیش از مردان با و بدون عوامل خطر و نیز زنان بدون عوامل خطر همان گروه سنی است. به تعبیر دیگر، زنان یائسه دیابتی در یک گروه سنی در مقایسه با مردان دیابتی همان گروه سنی، در معرض خطر نسبی بیشتری از نظر ایجاد آترواسکلروز، بروز بیماری کرونر قلبی و انفارکتوس میوکارد هستند (۱۶).

تاکنون، هیچ گزارشی درباره اثر مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ و آنتی‌اکسیدان‌ها در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ یافت نشده است. در این تحقیق که در قالب پایان‌نامه دکترای تغذیه مصوب دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طراحی شد، اثرات مکمل‌یاری اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ همراه با ویتامین E و ویتامین C همراه با "روی" بر شاخص‌های گلیسمی در دو گروه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ که رژیم غذایی عادی داشتند و همچنین مقایسه با گروه شاهد بررسی شد.

• مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی سه گروهی، روی ۷۵ زن یائسه (۵۰ تا ۶۵ سال) مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به *انجمن دیابت ایران* که بیشتر از یک سال از بیماری دیابت آنها می‌گذشت و تحت درمان با انسولین نبودند و جهت شرکت در طرح تحقیقاتی اعلام آمادگی کردند، به منظور ارزیابی بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی، تیروئید، عفونی، سرطان و سکت قلبی و مغزی (۱۷) و مصرف منظم مکمل غذایی و داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی، عوامل ضد انعقاد و ضد پلاکت (۱۸، ۱۷)، استعمال دخانیات، هورمون درمانی (۱۸) و تشخیص دیابت نوع ۲ (۱۹) غربال‌گیری اولیه به عمل آمد.

و عوارض آن نقش اساسی دارند (۳). اخیراً پیشنهاد شده است که بیماران دیابتی مبتلا به عوارض ممکن است، پاسخ آنتی‌اکسیدان سلولی معیوبی در مقابل استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی داشته باشند (۴). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که میزان ویتامین‌های E و C پلاسمایی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کمتر است. کاهش میزان توکوفرول و اسکوربات جریان خون ممکن است، خطر استرس اکسیداتیو را افزایش دهد (۵).

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند، ترکیب چربی رژیم غذایی در توسعه دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین مؤثر است (۶). رژیم‌های غذایی غنی از اسیدهای چرب اشباع با کاهش حساسیت انسولین ارتباط دارند. در مطالعات حیوانی اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳، حساسیت انسولین را افزایش می‌دهند (۷). مصرف منظم یا مکمل‌یاری رژیم غذایی با اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ نقش کلیدی در پیشگیری و مدیریت دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین داشته است (۸، ۹). به نظر می‌رسد که تجویز ویتامین E و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها و روغن ماهی حساسیت انسولین را در بیماران مبتلا به مقاومت انسولین یا دیابت بهبود می‌بخشد. این مکمل‌ها اثر مطلوبی هم بر بیماری‌زایی و عوارض ثانویه دیابت دارند (۱۰). از طرف دیگر، مکمل‌یاری با عنصر "روی" در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با افزایش میزان روی سرم و بهبود کنترل گلیسمی (۱۱) همراه است. علاوه بر این عنصر "روی" نقش آنتی‌اکسیدانی برای حفاظت از قلب در برابر استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی دارد (۱۲). به علاوه، آنتی‌اکسیدان‌ها با خصوصیات شیمیایی مختلف ممکن است یکدیگر را در شبکه آنتی‌اکسیدانی تقویت کنند و دفاع آنتی‌اکسیدان درونی را از طریق القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بهبود بخشند (۱۳).

درمان با هدف کاهش استرس اکسیداتیو برای بیماران دیابتی نوع ۲ و افرادی که در معرض خطر پیشرفت دیابت هستند، مفید است (۲). در بیماری دیابت، استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در بیماری‌زایی عوارض عروقی بازی می‌کند. بنابراین، درمان با آنتی‌اکسیدان از اهمیت زیادی برخوردار است (۱۴). فرض مسلم این است که

پس از تأیید شرایط ورود به مطالعه، از افراد مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مداخله ۱۵cc نمونه خون سیاهرگی از ورید آنته کوبیتال دست چپ در حالت نشسته در ساعت ۸ تا ۹ صبح پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا بودن و بدون مصرف هر گونه مکمل و دارویی گرفته شد. میزان ۵cc خون اخذ شده به یک لوله آزمایش شیشه‌ای حاوی هیپارین (۷۵ ul/tube) منتقل شد. ۱۰cc باقی‌مانده به لوله حاوی EDTA (حاوی ۳۰۰ میکرو لیتر محلول ۰.۱٪) منتقل شد. نمونه‌های خون سریعاً به آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم منتقل شد. پلاسمای بقیه خون، بلافاصله به کمک سانتریفوژ (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه) از گویچه‌های خون جدا شد. پلاسمای جدا شده حدود ۴cc بود که در ۴ میکروتیوب اپندورف الیکوت شد. پلاسمای هیپارینه نیز به همین روش در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه جدا و در دو میکروتیوب الیکوت شد. همه میکروتیوب‌ها تا زمان اندازه‌گیری در دمای 8°C - درجه نگهداری شدند.

میزان قند خون با روش گلوکز اکسیداز به طریق کلریمتریک آنزیمی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین سرم با روش ELISA و با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا آزمایشگاهی (Sunrise, Tecan, Austria) اندازه‌گیری شد (Mercodia, Uppsala, Sweden). حساسیت آزمون قند خون و انسولین به ترتیب ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۱ میلی واحد در لیتر بود. مقاومت انسولین و عملکرد سلول‌های پانکراس با استفاده از محاسبه HOMA-IR به دست آمد (۲۱). هموگلوبین گلیکوزیله با روش تبادل یون (Glycohemoglobin kit, Inter Medical Co. Italy) اندازه‌گیری شد.

به منظور پی بردن به میزان دریافت کل انرژی و مواد مغذی دریافتی بیماران در گروه‌ها سه یادآمد ۲۴ ساعت خوراک ۳ روزه از بیماران در طول مطالعه اخذ و ثبت شد. جهت گرفتن دقیق‌ترین یادآمد از نشان دادن تصاویر کتاب *آلبوم مواد غذایی* (۲۲) به بیماران استفاده شد. پیروی بیماران از توافق نامه مطالعه بالا بود و براساس

هدف تحقیق برای بیماران توصیف شد. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، همه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی قرار گرفتند. سپس بیماران به صورت تصادفی در یکی از سه گروه قرار گرفتند.

بیماران در گروه ۱ علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل PluShinzO-3 Cardio Omega-3 حاوی ۱/۸ گرم اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک و مکمل حاوی ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا را دریافت کردند. بیماران در گروه ۲ علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه یک کیپسول مکمل حاوی ویتامین C و "روی" دریافت کردند که حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۵ میلی‌گرم "روی" محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH آلمان بود. بیماران در گروه ۳ علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول کیپسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک بود.

همه مکمل‌ها در قوطی‌های پلمب شده سفید رنگ با یک کد خاص که فقط برای محقق اصلی قابل تشخیص و بازیابی بود، مشخص شد. در انتهای مطالعه از گروه اول ۳ نفر، از گروه دوم ۲ نفر و از گروه سوم ۱ نفر و در مجموع ۳ گروه، ۶ نفر دلایلی مانند: عدم تمایل به ادامه همکاری در مطالعه، انجام عمل آنژیوگرافی و تغییر دارو از داروهای خوراکی کاهنده قند خون به داروهای خوراکی کاهنده قند خون همراه با تجویز انسولین از مطالعه حذف شدند. بنابراین، از ۷۵ نفر شرکت کننده ۶۹ نفر در انتهای مطالعه باقی ماندند.

خصوصیات تن‌سنجی در ابتدا و انتهای مطالعه شامل وزن، قد، نمایه توده بدن (BMI)، محیط دور کمر و محیط دور باسن افراد، بررسی و در فرم اطلاعاتی ثبت شد. وزن و قد با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از یک ترازوی دیجیتالی حاوی قد سنج Seca اندازه‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری دور کمر و دور باسن با استفاده از یک متر نواری بدون تحمیل هر گونه فشاری به بدن فرد با دقت ۰/۱ سانتی‌متر صورت گرفت (۲۰).

سبب شد که از نظر توزیع فاکتورهای مخدوش کننده تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها ایجاد نشود.

مواد مغذی دریافتی براساس ثبت یادآمد ۲۴ ساعت مصرف خوراک سه روزه بر مبنای گزارش بیماران در جدول ۱ آمده است. میزان کربوهیدرات و ویتامین C دریافتی در سه گروه به ترتیب $P = 0/003$ و $P = 0/028$ با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشت که در جدول ۱ نمایش داده شده است. بر اساس نتایج حاصل از آزمون Tukey HSD میزان کربوهیدرات گروه یک در مقایسه با گروه کنترل $P = 0/015$ و گروه دو در مقایسه با گروه کنترل $P = 0/006$ و ویتامین C دریافتی گروه یک در مقایسه با گروه دو $(P = 0/022)$ معنی‌دار بود.

تفاوت معنی‌داری بین مقادیر مربوط به خصوصیات تن‌سنجی و شاخص‌های کنترل گلیسمی در ابتدای مطالعه در بین سه گروه دیده نشد (جدول ۲). پس از مصرف مکمل‌های اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E و مکمل "روی" همراه با ویتامین C به مدت ۱۲ هفته نیز تفاوت معنی‌داری بین مقادیر مربوط به خصوصیات تن‌سنجی و شاخص‌های کنترل گلیسمی در بین سه گروه دیده نشد. جدول ۳ نشان می‌دهد که میزان تغییرات HOMA-IR در گروه مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش معنی‌داری داشت $(P < 0/05)$. میزان تغییرات غلظت انسولین ناشتا نیز در گروه مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش و تفاوت آماری در مرز معنی‌دار بود. هر چند، میزان تغییرات در مورد سایر شاخص‌های کنترل گلیسمی در گروه مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E در مقایسه با دو گروه دیگر در پایان مطالعه کاهش داشت، اما میزان تغییرات در غلظت قند خون ناشتا تفاوت آماری معنی‌داری داشت. جدول ۳ نشان می‌دهد که میزان تغییرات غلظت قند خون ناشتا در گروه مکمل‌یاری "روی" همراه با ویتامین C روند افزایشی داشته است.

شمارش کپسول‌های باقی‌مانده در فواصل هر چهار هفته ارزیابی شد (۲۳). میزان پیروی و پذیرش هر دو نوع مکمل امگا-۳ توأم با ویتامین E، "روی" توأم با ویتامین C و دارونما توسط شرکت کنندگان در مطالعه ۹۲٪ بود. این مطالعه در جلسه بیست و دوم کمیته اخلاق در پژوهش‌انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور با شماره ۲۵/۴۷/۵۸۳۰ به تصویب رسید. بنابراین، انجام این مطالعه از نظر اخلاقی فاقد اشکال بود. این مطالعه با کُد شناسایی IRCT000000002214N1 در اداره ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران نیز ثبت شد.

به منظور آنالیز داده‌های بررسی مصرف مواد غذایی از برنامه Nutritionist IV و تجزیه و تحلیل آماری داده‌های مطالعه از نرم افزار آماری SPSS¹⁵ استفاده شد. نرمال بودن توزیع متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین ابتدایی و انتهایی و مقایسه میانگین تغییرات هر متغیر بین سه گروه از آزمون ANOVA و برای مقایسه اختلاف میانگین هر متغیر بین شروع و پایان مطالعه در هر گروه از آزمون t زوجی استفاده شد. به منظور مشخص شدن اختلافات فردی و کاهش واریانس داخل گروه و در نتیجه، افزایش توان آنالیز از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری استفاده شد. بیماران بر اساس طول مدت ابتلا به دیابت از زمان تشخیص به عنوان یکی از اساسی‌ترین متغیرهای مداخله‌گر به بیش از ۷ سال و کمتر یا مساوی ۷ سال گروه‌بندی شدند. هفت سال میانه طول مدت زمان ابتلا به بیماری دیابت افراد مورد مطالعه از زمان تشخیص بود.

• یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه $53/97 \pm 2/14$ سال بود. طول مدت زمان ابتلا به بیماری دیابت افراد مورد مطالعه از زمان تشخیص به طور متوسط $8/48 \pm 5/28$ سال بود. تقسیم تصادفی بیماران

جدول ۱- میانگین و خطای معیار دریافت انرژی و مواد مغذی افراد مورد مطالعه در گروه‌های مورد بررسی بر حسب روز

مقدار §P	گروه‌های مورد مطالعه		
	شاهد ‡ (n=24)	روی و ویتامین †C (n=23)	امگا-۳ و ویتامین *E (n=22)
	انرژی و مواد مغذی رژیم غذایی (روزانه)		
۰/۲۳	۱۳۵۲±۶۶	۱۱۹۷±۸۱	۱۱۹۵±۷۶
۰/۱۹	۵۳/۶±۲/۶	۴۶/۴±۲/۷	۴۸/۷±۳/۳
۰/۰۰۳	۲۱۴/۶±۱۲/۲¶	۱۶۶/۸±۹/۶	۱۷۱/۲±۱۰/۰
۰/۴۸	۳۴/۶±۲/۴	۴۰/۹±۴/۹	۳۷/۹±۳/۴
۰/۷۸	۹/۷±۰/۶	۹/۴±۰/۹	۱۰/۲±۰/۹
۰/۵۱	۹/۸±۰/۸	۱۲/۰±۱/۸	۱۱/۱±۱/۲
۰/۲۲	۸/۰±۱/۰	۱۱/۸±۲/۱	۱۰/۱±۱/۴
۰/۳۲	۱۰/۳±۱/۱	۱۳/۹±۲/۴	۱۱/۷±۱/۴
۰/۲۳	۸/۸±۱/۱	۱۲/۷±۲/۴	۹/۸±۱/۴
۰/۳۶	۰/۱۶±۰/۰۲	۰/۱۲±۰/۰۲	۰/۱۶±۰/۰۳
۰/۱۹	۰/۰۱۲±۰/۰۰۴	۰/۰۰۲±۰/۰۰۰	۰/۰۰۹±۰/۰۰۶
۰/۲۰	۰/۰۳۷±۰/۰۱۳	۰/۰۰۹±۰/۰۰۲	۰/۰۲۹±۰/۰۱۵
۰/۵۳	۱۱۸±۱۱	۱۱۴±۱۵	۱۳۵±۱۵
۰/۰۶	۱۴±۱/۳	۱۰±۰/۸	۱۱±۰/۷
۰/۸۴	۰/۴±۰/۱	۰/۴±۰/۱	۰/۴±۰/۱
۰/۵۰	۲/۴±۰/۳	۲/۱±۰/۳	۲/۰±۰/۲
۰/۳۶	۶/۰±۰/۴	۵/۳±۰/۴	۵/۴±۰/۴
۰/۰۳	۷۷±۶	۶۶±۷	۹۴±۷ ¶
۰/۹۲	۲/۱±۰/۳	۲/۱±۰/۳	۲/۲±۰/۳

* گروه ۱ (مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E): مکمل Shinzo Cardio omega-3 حاوی ۱/۸g اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک و مکمل ویتامین E حاوی ۴۰۰ واحد بین‌المللی محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا.
 † گروه ۲ (مکمل‌یاری با "روی" و ویتامین C): مکمل حاوی ۳۰۰mg ویتامین C و ۵mg "روی" محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH.
 ‡ گروه ۳ (کنترل): کپسول دارونما محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک.
 § مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله است (آنالیز واریانس یک طرفه).
 ¶ P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه‌های دیگر

نتایج آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری شاخص‌های کنترل گلیسمی نشان داد که هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و دور کمر در دو دوره زمانی معنی‌دار P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۴۵ بود اما تداخل بین این شاخص‌ها و گروه‌های درمانی معنی‌دار نبود. مقادیر وزن، BMI و انسولین ناشتا در دو دوره زمانی و تداخل بین این شاخص‌ها و گروه‌های درمانی معنی‌دار نبود. درحالی‌که مقدار HOMA-IR در دو دوره زمانی معنی‌دار نبود، اما تداخل این شاخص در دو دوره زمانی و گروه‌های درمانی معنی‌دار بود (P=۰/۰۳). سه گروه مورد مطالعه از نظر شاخص‌های کنترل گلیسمی اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

نتایج حاصل از Univariate ANOVA شاخص‌های کنترل گلیسمی بر اساس طول مدت ابتلا به دیابت در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول ۴ نشان داده شده است. تحلیل این جدول نشان می‌دهد که شاخص‌های مورد مطالعه در طول مداخله در سه گروه بیماران که طول مدت ابتلا به دیابت آنها از زمان تشخیص بیش از ۷ سال است، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند. درحالی‌که به استثناء میزان قند خون ناشتا و HOMA-IR قبل از شروع مداخله، سایر شاخص‌ها قبل و بعد از مداخله بیماران که کمتر یا مساوی ۷ سال از زمان تشخیص دیابت آنها می‌گذشت، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. در حالی که غلظت قند

(HbA1c) در بیماران گروه یک که طول مدت ابتلا به دیابت آنها از زمان تشخیص مساوی و کمتر از ۷ سال و بیماران گروه دو که بیش از ۷ سال از زمان تشخیص دیابت آنها می‌گذشت، در طول مداخله کاهش معنی‌داری مشاهده شد (به ترتیب $p = 0/01$ و $p = 0/01$).

خون ناشتا در بیماران که کمتر یا مساوی ۷ سال از زمان تشخیص دیابت آنها می‌گذشت و در گروه دو قرار داشتند، در طول مداخله افزایش معنی‌داری ($p = 0/09$) داشت. میزان HOMA-IR در همین گروه افزایش معنی‌داری ($p = 0/04$) نشان داد. میزان هموگلوبین گلیکوزیله

جدول ۲ - میانگین و خطای معیار شاخص‌های تن‌سنجی و کنترل گلیسمی در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

§P	پایان مطالعه			§P	شروع مطالعه			
	شاهد ‡	روی و ویتامین †C	امگا-۳ و ویتامین *E		شاهد ‡	روی و ویتامین †C	امگا-۳ و ویتامین *E	
	(n = 24)	(n = 23)	(n = 22)		(n = 24)	(n = 23)	(n = 22)	
	۷۲/۷±۳/۱	۶۹/۶±۲/۱	۶۶/۳±۲/۰	۰/۱۵	۷۳/۳±۳/۰	۶۹/۹±۲/۲	۶۶/۴±۱/۹	وزن (kg)
	۳۰/۷±۱/۲	۲۸/۸±۰/۹	۲۸/۰±۰/۸	۰/۱۱	۳۰/۹±۱/۱	۲۹/۰±۱/۰	۲۸/۰±۰/۸	نمایه توده بدن (kg/m ²)
	۱۰۱/۰±۲/۵	۹۹/۹±۸/۹	۹۶/۱±۲/۳	۰/۲۵	۱۰۱/۳±۲/۵	۱۰۰/۱±۱/۸	۹۶/۲±۲/۳	دور کمر (cm)
	۱۶۹±۸	۱۸۵±۱۱	۱۸۵±۱۳	۰/۰۶	۱۸۱±۱۱	۱۵۷±۱۰	۱۹۶±۱۲	قند خون ناشتا (mg/dl)
	۹/۹۴±۰/۹۶	۹/۵۵±۰/۸۷	۸/۱۳±۰/۹۸	۰/۶۶	۸/۳۶±۰/۹۸	۸/۹۰±۰/۶۵	۹/۷۰±۱/۴۰	انسولین ناشتا (mU/l)
	۴/۲±۰/۴	۴/۴±۰/۵	۳/۸±۰/۵	۰/۲۲	۳/۸±۰/۵	۳/۴±۰/۳	۴/۷±۰/۷	HOMA-IR
	۹/۵±۰/۳	۹/۲±۰/۳	۹/۱±۰/۳	۰/۸۲	۱۰/۰±۰/۳	۹/۸±۰/۳	۹/۸±۰/۳	HbA1c (%)

* گروه ۱ (مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E) : مکمل Shinzo Cardio omega-3 حاوی ۱/۸g اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک و مکمل ویتامین E حاوی ۴۰۰ واحد بین‌المللی محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا.
 † گروه ۲ (مکمل‌یاری با "روی" و ویتامین C) : مکمل حاوی ۳۰۰mg ویتامین C و ۵mg "روی" محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH.
 ‡ گروه ۳ (کنترل): کپسول دارونما محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک.
 § مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله است (آنالیز واریانس یک طرفه)
 ¶ $P < 0/05$ در مقایسه با گروه‌های دیگر

جدول ۳ - میانگین و خطای معیار تغییرات شاخص‌های تن‌سنجی و کنترل گلیسمی در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

§P	درصد تغییرات			§P	تغییرات			
	شاهد ‡	روی و ویتامین †C	امگا-۳ و ویتامین *E		شاهد ‡	روی و ویتامین †C	امگا-۳ و ویتامین *E	
	(n = 24)	(n = 23)	(n = 22)		(n = 24)	(n = 23)	(n = 22)	
	-۰/۹۵	-۰/۴۰	-۰/۰۹	۰/۴۹	-۰/۶۲±۰/۴۳	-۰/۳۶±۰/۲۶	-۰/۰۳±۰/۳۱	وزن (kg)
	-۰/۹۸	-۰/۳۸	-۰/۰۷	۰/۴۷	-۰/۲۶±۰/۱۸	-۰/۱۴±۰/۱۰	-۰/۰۱±۰/۱۳	نمایه توده بدن (kg/m ²)
	-۰/۲۸	-۰/۱۵	-۰/۰۳	۰/۳۸	-۰/۲۷±۰/۱۳	-۰/۱۵±۰/۱۳	-۰/۰۲±۰/۱۲	دور کمر (cm)
	-۰/۱۴	۲۲/۸۲	-۰/۳۲	۰/۰۴	-۱۲±۱۲	۲۸±۱۱ ¶	-۱۱±۱۴	قند خون ناشتا (mg/dl)
	۳۵/۶۴	۱۳/۱۸	-۲/۹۰	۰/۰۶	۱/۶±۰/۷	۰/۶±۰/۸	-۱/۶±۱/۳	انسولین ناشتا (mU/l)
	۳۳/۶۴	۴۰/۴۶	-۵/۶۳	۰/۰۳	۰/۴±۰/۴	۰/۹±۰/۵	-۰/۹±۰/۶¶	HOMA-IR
	-۴/۰۵	-۵/۱۸	-۷/۱۰	۰/۶۸	-۰/۵±۰/۲	۰/۵±۰/۲	-۰/۷±۰/۲	HbA1c (%)

* گروه ۱ (مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E) : مکمل Shinzo Cardio omega-3 حاوی ۱/۸g اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک و مکمل ویتامین E حاوی ۴۰۰ واحد بین‌المللی محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا.
 † گروه ۲ (مکمل‌یاری با "روی" و ویتامین C) : مکمل حاوی ۳۰۰mg ویتامین C و ۵mg "روی" محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH.
 ‡ گروه ۳ (کنترل): کپسول دارونما محصول Minami-Nutrition Co. بلژیک.
 § مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله است (آنالیز واریانس یک طرفه)
 ¶ $P < 0/05$ در مقایسه با گروه‌های دیگر

جدول ۴ - میانگین و خطای معیار میانگین نتایج حاصل از Univariate ANOVA شاخص‌های کنترل گلیسمی براساس طول مدت ابتلا به بیماری دیابت در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

P ¶ ≤ سال ۷	P § > سال ۷	شاهد		روی و ویتامین C		امگا-۳ و ویتامین E		
		≤ سال ۷ (n = ۸)	> سال ۷ (n = ۱۶)	≤ سال ۷ (n = ۱۳)	> سال ۷ (n = ۱۰)	≤ سال ۷ † (n = ۱۱)	> سال ۷ ‡ (n = ۱۱)	
								قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۰۱	۰/۲۸	۱۹۶/۵±۱۸/۵	۱۷۴/۱±۱۳/۱	۱۳۱/۴±۱۴/۵	۱۹۲/۰±۱۶/۵	۱۸۳/۵±۱۵/۷	۲۰۹/۹±۱۵/۷	قبل
۰/۸۰	۰/۴۷	۱۷۱/۰±۱۸/۸	۱۶۹/۴±۱۳/۳	۱۷۸/۸±۱۴/۸	۱۹۴/۶±۱۶/۸	۱۸۸/۳±۱۶/۰	۱۸۳/۰±۱۶/۰	بعد
		۰/۲۱	۰/۷۷	۰/۰۱	۰/۸۳	۰/۸۲	۰/۲۱	P trend
								انسولین ناشتا (mU/l)
۰/۴۱	۰/۴۲	۱۲/۳۳±۱/۶۸	۶/۳۸±۱/۱۹	۹/۳۲±۱/۳۲	۸/۳۶±۱/۵۰	۱۰/۹۸±۱/۴۳	۸/۴۱±۱/۴۳	قبل
۰/۸۶	۰/۱۴	۱۲/۵۳±۱/۴۹	۸/۶۴±۱/۰۵	۱۰/۵۵±۱/۱۷	۸/۲۵±۱/۳۳	۱۰/۳۶±۱/۲۷	۵/۹۰±۱/۲۷	بعد
		۰/۸۵	۰/۰۲	۰/۳۲	۰/۹۱	۰/۶۳	۰/۳۰	P trend
								HOMA-IR
۰/۰۳	۰/۲۶	۵/۶۶±۰/۸۲	۲/۸۳±۰/۵۸	۳/۰۲±۰/۶۴	۳/۹۶±۰/۷۳	۵/۲۱±۰/۷۰	۴/۱۴±۰/۷۰	قبل
۰/۹۲	۰/۳۲	۵/۲۱±۰/۸۲	۳/۶۳±۰/۵۸	۴/۷۴±۰/۶۴	۳/۸۹±۰/۷۳	۴/۷۴±۰/۷۰	۲/۷۵±۰/۷۰	بعد
		۰/۵۳	۰/۰۵	۰/۰۴	۰/۹۱	۰/۶۰	۰/۱۲	P trend
								(%) HbA1c
۰/۲۰	۰/۲۳	۱۰/۱±۰/۵	۱۰/۰±۰/۳	۸/۹±۰/۴	۱۰/۸±۰/۴	۹/۷±۰/۴	۱۰/۰±۰/۴	قبل
۰/۱۷	۰/۴۲	۹/۸±۰/۵	۹/۴±۰/۳	۸/۶±۰/۴	۱۰/۰±۰/۴	۸/۸±۰/۴	۹/۴±۰/۴	بعد
		۰/۴۰	۰/۰۶	۰/۱۹	۰/۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۷	P trend

† و ‡ افراد مورد مطالعه براساس طول مدت ابتلا به دیابت از زمان تشخیص (بیش از ۷ سال و کمتر یا مساوی ۷ سال) گروه بندی شده‌اند (متغیر مستقل).

§ مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله که طول مدت ابتلا به دیابت آنها بیش از ۷ سال است (آنالیز واریانس یک طرفه)

¶ مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله که طول مدت ابتلا به دیابت آنها کمتر یا مساوی ۷ سال است (آنالیز واریانس یک طرفه)

• بحث

کاهش توأمان HOMA-IR و غلظت انسولین پلازما به عنوان مهم‌ترین اجزای کنترل گلیسمی و عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی در گروه مصرف کننده مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E مشاهده شد. در مطالعه حاضر، تفاوت میانگین تغییرات خصوصیات تن‌سنجی بین سه گروه مورد مطالعه، معنی‌دار نبود.

سه شاخص اساسی کنترل گلیسمی (انسولین ناشتا، HOMA-IR و HbA1C) از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی هستند. در این مطالعه، مکمل‌یاری با امگا-۳ همراه با ویتامین E موجب کاهش معنی‌دار در میزان تغییرات HOMA-IR و کاهش نزدیک به معنی‌دار انسولین ناشتا در مقایسه با دو گروه دیگر شد. این مشاهده مبین این است که مکمل‌یاری با امگا-۳ همراه با ویتامین E در مقایسه با مکمل‌یاری با "روی" همراه با ویتامین C تأثیر بسزایی در کاهش شاخص‌های کنترل گلیسمی دارد. کاهش معنی‌دار میزان تغییرات دو شاخص HOMA-IR و انسولین ناشتا پیامد بسیار مطلوبی در بیماران دیابتی است، بدون اینکه وزن بیماران کاهش معنی‌دار پیدا کند. این موضوع ناشی از تأثیر مستقیم توأمان مکمل امگا-۳ توأماً با ویتامین E بر تنظیم متابولیسم گلوکز و در نهایت، تنظیم متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون است. در تعیین میزان HOMA-IR دو عامل اساسی میزان قند خون ناشتا و میزان انسولین ناشتا نقش داشتند. در مورد میزان قند خون ناشتا در گروه یک با گروه دو اختلاف معنی‌دار مشاهده شد، اما با گروه ۳ تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. به طور کلی نتایج جدول ۲ و ۳ نشان می‌دهد که مکمل‌یاری با امگا-۳ توأماً با ویتامین E موجب کاهش و مکمل‌یاری "روی" توأماً با ویتامین C موجب افزایش شاخص‌های کنترل گلیسمی شده است.

در مطالعه حاضر، تغییرات HbA1C معنی‌دار نبود. مطالعه Ebbesson و همکاران (۲۴) هم نشان داد که دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ غذایی با غلظت انسولین همبستگی معکوس دارد. یعنی این اسیدهای چرب بر

حساسیت انسولین اثر مثبت دارند. در حالی که در مطالعات سایر محققان، مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ به میزان ۱/۸ گرم در روز به مدت ۲ ماه در مطالعه Kesavulu (۲۵) در بیماران دیابتی، ۲ گرم در روز در مطالعه Shidfar (۲۶) در بیماران دیابتی، ۲/۵ گرم EPA+DHA در روز به مدت ۶ هفته در مطالعه Brady (۲۷) در بیماران دیابتی، ۴ گرم در روز به مدت ۶ هفته در مطالعه Woodman (۲۸) در بیماران دیابتی و ۱۲ گرم روغن ماهی در روز به مدت ۶ هفته در مطالعه Puhakainen (۲۹) در بیماران چاق دیابتی هیچ اثر معنی‌داری بر غلظت انسولین و مقاومت انسولین نداشت که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر در تضاد هستند. در برخی از مطالعات که اثر مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ را بر هموگلوبین گلیکوزیله بررسی می‌کردند، هیچ تغییر معنی‌داری در HbA1C مشاهده نکردند (۳۰-۲۸، ۲۶). این اثر با نتایج مطالعه حاضر همسو بود. از طرف دیگر، مکمل‌یاری روزانه به مدت ۶ هفته با ۴ گرم EPA+DHA در مطالعه Mori (۳۱) غلظت انسولین پلازما را به طور معنی‌داری افزایش داد و مکمل‌یاری روزانه با ۲/۵ گرم امگا-۳ به مدت ۶ هفته در مطالعه Axelrod (۳۲) سبب افزایش اندک، ولی معنی‌دار در هموگلوبین گلیکوزیله بیماران دیابتی شد. نتایج حاصل از این تحقیقات نشان داد که اولاً مکمل‌یاری اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیرات متفاوت و متناقضی بر شاخص‌های گلیسمی دارد که می‌تواند به دلیل انواع و مقادیر مختلف اسیدهای چرب امگا-۳، ترکیب و درجه خلوص اسیدهای چرب امگا-۳ و مدت زمان مکمل‌یاری باشد.

وضعیت فیزیوپاتولوژی بیماران در مطالعات مکمل‌یاری نیز اهمیت زیادی دارد. به طوری که سن، جنس، چاقی و وجود یک اختلال زمینه‌ای مثل هیپرلیپیدمی می‌توانند نتایج مطالعه را کاملاً تغییر دهند. نوع اسید چرب امگا-۳ و طول مدت زمان مداخله در مکمل‌یاری از ارزش ویژه‌ای برخوردار است.

در مطالعه Ble-Castillo (۳۴) تجویز روزانه ۸۰۰ واحد بین‌المللی آلفا توکوفرول به مدت ۶ هفته در زنان دیابتی اثری بر هموگلوبین گلیکوزیله نداشت. مکمل

(۳۶) نشان دادند که مکمل یاری با امگا-۳ در بیماران دیابتی تغییر معنی‌داری در قند خون ناشتا ایجاد نمی‌کند. مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ به میزان ۲ گرم در روز در مطالعه *Shidfar* (۲۶) و کپسول ۴ گرم و ۱۲ گرم روغن ماهی در روز به مدت ۶ هفته به ترتیب در مطالعات *Petersen* (۳۰) و *Puhakainen* (۲۹) تغییر معنی‌داری در غلظت قند خون ناشتا نداشت. تنها در یک مطالعه *Woodman* و همکاران (۱۷) نشان دادند که مکمل یاری روزانه با ۴ گرم DHA یا ۴ گرم EPA به مدت ۶ هفته میزان قند خون ناشتا بیماران دیابتی را افزایش می‌دهد. برخی از محققان (۳۳، ۳۴) نشان دادند که مکمل یاری با ۸۰۰ میلی‌گرم آلفاتوکوفرول در بیماران دیابتی اثری بر قند خون ناشتا نداشته است. بازنگری پژوهش‌های پیشین در زمینه مکمل‌یاری با عنصر "روی" نشان داد که اولاً شاخص‌های مطالعه شده محدود به تعداد جزئی شاخص‌های گلیسمی است. علاوه بر این، مکمل‌یاری با عنصر "روی" فعالیت سیستم‌های آنتی‌اکسیدان آنزیمی و غیر آنزیمی را بهبود می‌بخشد.

به علاوه، زمانی که افراد مورد مطالعه بر اساس طول مدت ابتلا به دیابت از زمان تشخیص به عنوان یک متغیر مداخله‌گر اساسی به بیش از ۷ سال و کمتر یا مساوی ۷ سال (متغیر مستقل) گروه‌بندی شدند (جدول ۵) بیشترین تأثیر مکمل یاری با "روی" توأم با ویتامین C بر افزایش معنی‌دار قند خون ناشتا و HOMA-IR بیماران با طول ابتلا به دیابت کمتر یا مساوی ۷ سال بود. بنابراین، یکی از مهم‌ترین فرضیه‌های این مطالعه این است که تأثیرپذیری شاخص‌های کنترل گلیسمی در طول مداخله ممکن است، تحت تأثیر طول مدت ابتلا به دیابت باشد. البته این تأثیرپذیری به وضوح شاخص‌های لیپیدی و لیپو پروتئین‌های پلازما نیست. این فرضیه ممکن است در مورد عوامل دیگری مثل BMI، دور کمر و نسبت دور کمر به باسن نیز صادق باشد. فرضیه دیگر این است که تجویز توأم این مکمل‌ها ممکن است اثر تشدید کننده فزاینده یا کاهشنده روی یک شاخص بیوشیمیایی نداشته باشند و ممکن است اثر یکدیگر را خنثی کنند یا بر یکدیگر بی اثر باشند.

یاری با ویتامین E نیز تغییری در فراسنج‌های کنترل گلیسمی در مطالعه *Skyrme* (۳۵) نداشت. در حالی که در مطالعه حاضر، اثری که مکمل یاری بر عوامل خطر ساز قلبی عروقی گذاشت، حاصل از دو مکمل به صورت توأمان بود. در این مطالعه، مکمل‌یاری با "روی" همراه با ویتامین C منجر به افزایش قند خون ناشتا، غلظت انسولین ناشتا، HOMA-IR و هموگلوبین گلیکوزیله شد، اما تغییر معنی‌داری در پایان مطالعه در بین سه گروه مورد مطالعه دیده نشد، اما تفاوت میانگین میزان تغییرات بین سه گروه معنی‌دار بود. در مطالعه *Chen* و همکاران (۳۳) مکمل‌یاری با ۸۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در روز به مدت ۴ هفته در بیماران دیابتی تغییر معنی‌داری در غلظت انسولین و حساسیت انسولین ایجاد نکرد. در حالی که مکمل یاری روزانه با ۳ میلی‌گرم عنصر "روی" به مدت ۳ ماه در بیماران دیابتی منجر به بهبود کنترل گلیسمی با کاهش غلظت هموگلوبین گلیکوزیله شد (۱۱).

بازنگری پژوهش‌های پیشین در خصوص آنتی‌اکسیدان‌های ویتامینی نشان داد، با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو و التهاب در بیماری دیابت افزایش می‌یابد، مکمل یاری با آنتی‌اکسیدان‌های ویتامینی محلول در چربی تأثیر بیشتری در مقایسه با آنتی‌اکسیدان‌های محلول در آب سنتزی مثل ویتامین C دارد. از طرف دیگر، نقش مواد مغذی آنتی‌اکسیدان در بهبود مقاومت انسولین در دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ متفاوت است و این نکته، دلیلی بر تناقض نتایج مطالعات محققان می‌شود. علاوه بر این، انتقال اسید اسکوربیک به داخل سلول به دلیل بالا بودن غلظت گلوکز، مهار می‌شود و ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان قادر به اعمال نقش مطلوب خود در بهبود شاخص‌های گلیسمی نیستند.

در مطالعه حاضر، تفاوت میانگین تغییر قند خون ناشتا در بین سه گروه مورد مطالعه، معنی‌دار بود. این معنی‌دار بودن ناشی از کاهش غلظت قند خون در گروه امگا-۳ همراه با ویتامین E و افزایش غلظت قند خون در گروه "روی" همراه با ویتامین C بود. در یک متآنالیز روی ۲۳ کارآزمایی بالینی تصادفی، *Hartweg* و همکاران

مکمل، تقریباً در همه بیماران یکسان باشد. از طرف دیگر، بیماران در فصل تابستان ارزیابی شدند که در این فصل، تنوع مواد غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها به ویژه فلاونوئیدها زیاد است. این موضوع در تعیین اثر خالص مکمل‌ها بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و در نتیجه، شاخص‌های عملکرد اندوتلیوم مشکلاتی ایجاد خواهد کرد. در بررسی‌های آینده لازم است که پرسشنامه بسامد خوراک یا ثبت غذای روزانه بیماران بر اساس میزان فلاونوئیدها تنظیم شود.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی *انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور* و معاونت پژوهشی *دانشگاه علوم پزشکی کرمان* و با حمایت شرکت مینامی نوتریشن به دلیل تأمین مکمل‌های امگا-۳، شرکت پورا طب به دلیل تأمین مکمل‌های ویتامین E و شرکت حکیمان طب به دلیل تأمین مکمل‌های حاوی "روی" و ویتامین C انجام شد که بدین وسیله از مسئولان مربوطه قدردانی می‌شود.

• References

- Moussavi N, Renier G, Roussin A, Mamputu JC, Buithieu J, Serri O. Lack of concordance between plasma markers of cardiovascular risk and intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obe Metab* 2004;6(1):69-77.
- Wright Jr E, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract* 2006;60(3):308-14.
- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252(4):283-94.
- Ceriello A. Controlling oxidative stress as a novel molecular approach to protecting the vascular wall in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2006;17(5):510-8.
- Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. *J Cardiovasc Nurs* 2002;16(2):68-85.
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1019-26.
- McAuley K, Mann J. Nutritional determinants of insulin resistance. *J Lipid Res* 2006;47: 1668-76.
- Chong EWT, Sinclair AJ, Guymer RH. Facts on fats. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(5):464-71.
- Garg ML, Wood LG, Singh H, Moughan PJ. Means of delivering recommended levels of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in human diets. *J Food Sci* 2006;71:R66-R71.
- Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):149-60.
- Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J* 2006;27(3):344-50.
- Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. Zinc and the diabetic heart. *BioMetals* 2005;18(4):325-32.
- Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005;16(1):47-54.

در تفسیر یافته‌های این مطالعه باید به چند محدودیت اشاره کرد. در بررسی حاضر به دلیل افزایش تعداد شاخص‌ها و محدودیت‌های مطالعه اصلی، قادر به تعیین و افتراق معیار ژنوتیپ افراد بر اساس ۱۸ آلل خطرناک در پیشگویی بهتر خطر آترواسکلروز در بیماران دیابتی نبودیم. برخی از بررسی‌های گذشته نشان دادند که پاسخ افراد به مکمل‌یاری اسیدهای چرب امگا-۳ یا یک آنتی‌اکسیدان، متفاوت است. این موضوع منحصراً به دلیل تفاوت در ترکیب و درصد خلوص مکمل یا خصوصیت فیزیوپاتولوژیکی بیمار نیست و ممکن است ژنتیک بیمار در این امر سهم بزرگی داشته باشد. از طرف دیگر زمان تجویز ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان، اثرات متفاوتی بر شاخص‌ها دارد که ممکن است یکی از دلایل نتایج متناقض در طرح‌های تحقیقاتی مکمل‌یاری با موضوع پیشگیری از بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی باشد (۳۷) در مطالعات آینده به بیماران تأکید شود که مکمل‌ها را در زمان مشخصی از روز مصرف کنند تا اینکه تأثیرپذیری مکمل جدا از اثر فارماکوکینتیک

14. Ceriello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701-10.
15. Hardy G, Hardy I, Ball PA. Nutraceuticals - A pharmaceutical viewpoint: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(6):661-71.
16. Mahmoodi MR, Abadi AR, Kimiagar SM. Sex differences in myocardial infarction events between patients with and without conventional risk factors: the Modares Heart Study. *Am Heart Hosp J* 2007;5(4):228-35.
17. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Barden A, Watts GF, et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):85-93.
18. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Saadat N, Hosseini M. The impact of vitamins and/or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):272-9.
19. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl. 1): S42-S47.
20. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):379-84.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
22. Ghaffarpour M, Houshiar-Rad A, Kianfar H, Baniaghbal B. *Food Album*. Tehran: Nutrition World Press 2007 [in Persian].
23. Hjerkin EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjerkmann I, Sandvik L, et al. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2005;81(3):583-9.
24. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia Project. *Int J Circumpolar Health* 2005;64(4):396-408.
25. Kesavulu MM, Kameswararao B, Apparao C, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002 Feb;28(1):20-6.
26. Shidfar F, Keshavarz A, Hosseini S, Ameri A, Yarahmadi S. Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients. *East Mediterr Health J* 2008 Mar-Apr;14(2):305-13.
27. Brady LM, Lovegrove SS, Lesauvage SVM, Gower BA, Minihane AM, Williams CM, et al. Increased n-6 polyunsaturated fatty acids do not attenuate the effects of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on insulin sensitivity or triacylglycerol reduction in Indian Asians. *Am J Clin Nutr* 2004;79(6):983-91.
28. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1007-15.
29. Puhakainen I, Ahola I, Yki-Jarvinen H. Dietary supplementation with n-3 fatty acids increases gluconeogenesis from glycerol but not hepatic glucose production in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1995;61(1):121-6.
30. Petersen M, Pedersen H, Major-Pedersen A, Jensen T, Marckmann P. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(10):1704-8.
31. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hypedipidemic men. *American J Clin Nutr* 2000;71(5):1085-94.
32. Axelrod L, Camuso J, Williams E, Kleinman K, Briones E, Schoenfeld D. Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM. A randomized, prospective, double-blind, controlled study. *Diabetes Care* 1994 Jan;17(1):37-44.
33. Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Jan;290(1):H137-45.
34. Ble-Castillo JL, Carmona-Diaz E, Mendez JD, Larios-Medina FJ, Medina-Santillan R, Cleva-Villanueva G, et al. Effect of alpha-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomed Pharmacother* 2005 Jul;59(6):290-5.

35. Skyrme Jones RAP, Meredith IT. Soluble adhesion molecules endothelial function and vitamin E in type 1 diabetes. *Coron Artery Dis* 2001;12(1):69-75.
36. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD003205.
37. Carroll MF, Schade DS. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003;108(1):24-31.