

## اثرات مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E و "روی" توأم با ویتامین C بر

### لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲

محمد رضا محمودی<sup>۱</sup>، سید مسعود کیمی‌آگر<sup>۲</sup>، یدا... محراجی<sup>۳</sup>، اسدآ... رجب<sup>۴</sup>، مهدی هدایتی<sup>۵</sup>

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، استیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی 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 پذیرش: ۱۸/۵/۸۸

تاریخ دریافت: ۳/۴/۸۸

### چکیده

**ساخته و هدف:** دیابت نوع ۲ با بسیاری از عوامل خطر قلبی عروقی ارتباط دارد. بیماران دیابتی مبتلا به عوارض ممکن است در مقابل استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی پاسخ آنتی‌اکسیدان سلولی معيوبی نشان دهند. در این مطالعه، اثرات مکمل‌یاری با اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ همراه با ویتامین‌های E و C همراه با روی بر شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها در دو گروه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و مقایسه با گروه کنترل بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی کنترل شده دوسوکور ۷۵ زن یائسه دیابتی از بین مراجعان به انجمن دیابت ایران در مطالعه شرکت کردند. بیماران به مدت ۱۲ هفته به طور تصادفی در یکی از سه گروه درمانی قرار گرفتند؛ گروه یک: مکمل‌یاری با ۱/۸ گرم اسیدهای چرب بلند زنجیر امگا-۳ همراه ۴۰۰ mg ویتامین E ۵mg روى همراه با ۳۰۰ mg ویتامین C و گروه سه یا شاهد. 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:** میزان پیروی بیماران از مکمل‌یاری ۹۲٪ بود (۶۹ بیمار). در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر مقداری مربوط به شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها دیده نشد. پس از دوره مداخله، میزان تری‌گلیسرید پلاسمای در گروه یک با گروه دو (به ترتیب ۱۳۸/۳±۵/۷ در مقابله ۱۸۰/۳±۱۸۰ P=۰.۰۳۸) تفاوت معنی‌داری وجود داشت. پس از دوره مداخله به مدت ۱۲ هفته نیز تفاوت معنی‌داری بین سایر شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌های پلاسمای در بین سه گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** بیشترین تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E بر کاهش سطح تری‌گلیسرید پلاسمای به عنوان یکی از مهم‌ترین اجزای متخلکه سندروم متابولیک در بیماران دیابتی گروه ۱ بود. تأثیرپذیری شاخص‌ها در طول مداخله ممکن است تحت تأثیر طول مدت ابتلا به دیابت باشد.

**وازن‌گان کلیدی:** مکمل‌یاری، لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها، زنان یائسه، دیابت نوع ۲

### • مقدمه

در بیماری‌زایی عوارض دیابت دلالت دارد، پیامد افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی یا تضعیف ظرفیت پاکسازی گونه‌های اکسیژن واکنشی است که منجر به آسیب دیدن بافت‌ها می‌شود (۴). اخیراً پیشنهاد شده است که بیماران دیابتی ممکن است در مقابل استرس

دیابت نوع ۲ با بسیاری از عوامل خطر قلبی عروقی مثل اختلال در عملکرد آندوتلیوم، التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو ارتباط دارد (۲). استرس اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی، علت اساسی پیشرفت مقاومت انسولین، تحمل مختل گلوکز و دیابت نوع ۲ است (۳). بنابراین، افزایش استرس اکسیداتیو که

و E اثرات تشديد کننده دارند، اما شواهد در موجود زنده برای حمایت از این نقش، محدود است (۱۸). بدیهی است که مخلوط چند آنتی اکسیدان، در مقایسه با یک ویتامین به تنها ی حفاظت قوی‌تری در مقابل دیابت ایجاد می‌کند (۱۹).

بر اساس نتایج حاصل از آنالیز لجستیک رگرسیون یک مطالعه یازده ساله مشخص شد که خطر نسبی وقوع انفارکتوس قلبی در زنان یائسه‌ای که دارای عوامل خطر بودند، بیش از مردان با و بدون عوامل خطر و همچنین 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 در ایجاد آترواسکلروز، بروز بیماری کرونر قلبی و انفارکتوس میوکارد داشتند (۲۰).

تاکنون، هیچ گزارشی در زمینه اثر مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ و آنتی اکسیدان‌ها در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ منتشر 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 با اسیدهای چرب غیراشبع امگا-۳ همراه با ویتامین‌های E و C همراه با "روی" بر شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها در دو گروه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ که رژیم غذایی عادی روزانه داشتند، بررسی و با گروه کنترل مقایسه شد.

## • مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی سه گروهی، روی ۷۵ زن یائسه ۵۰ تا ۶۵ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. در این تحقیق، زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به نجمن دیابت ایران توسط یک فراخوان شرکت در طرح پژوهشی دعوت به همکاری شدند. سپس بر اساس معیارهای ورود به مطالعه از بیمارانی که بیشتر از یک سال از بیماری دیابت آنها می‌گذشت و تحت درمان با انسولین نبودند و جهت شرکت در طرح تحقیقاتی اعلام آمادگی نمودند، به منظور ارزیابی بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی، تیروئید، عفونی، سرطان و سکته قلبی و مغزی (۲۱، ۲۲) و همچنین مصرف منظم مکمل غذایی و داروهای ضد

اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی پاسخ آنتی اکسیدان سلوی معیوبی نشان دهند (۵).

علاوه بر ضرورت اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ در رژیم غذایی به دلیل دارا بودن خصوصیات ضد التهابی، ضد ترومبوز و ضد آریتمی همراه با کاهش فشار خون و غلظت سطح تری‌گلیسرید خون، مصرف منظم و مکمل‌یاری با اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ فواید متعددی مشتمل بر پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی و التهابی در بر دارد و می‌تواند نقش کلیدی در پیشگیری و کنترل دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین داشته باشد (۶-۸). اخیراً محققان نشان داده‌اند که آلفا توکوفرول، استرس اکسیداتیو و التهاب را از طریق کاهش بیان و آزاد سازی سیتوکین‌های پیش التهابی، کاهش چسبندگی مونوکوپیت به آندوتیلیوم، کاهش میزان CRP پلاسما (۹)، کاهش میزان مالون دی آلدید پلاسما و افزایش فعالیت گلbulوهای قرمز در خنثی‌سازی گونه‌های اکسیژن واکنشی کاهش می‌دهد و نقش مهمی در پیشگیری از آترواسکلروز دارد (۱۱). از طرف دیگر، مکمل‌یاری با عنصر روی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با بهبود شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها (۱۲، ۱۳) همراه است. عنصر روی برای بیماران دیابتی نقش آنتی اکسیدان را در حفاظت قلب از استرس‌های مختلف اکسیداتیو دارد. بنابراین، استدلال محکمی در استراتژی مکمل‌یاری با "روی" برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن کاردیومیوپاتی دیابتی وجود دارد (۱۴). به علاوه آنتی اکسیدان‌ها با ویژگی‌های شیمیایی مختلف ممکن است یکدیگر را در شبکه آنتی اکسیدانی تقویت کنند و دفاع آنتی اکسیدان درونی را از طریق القای آنزیم‌های آنتی اکسیدانی بهبود بخشنند (۱۵).

تغذیه درمانی، اولین رویکرد در مدیریت دیابت است و تغییر در رژیم غذایی ممکن است توسعه بیماری‌های قلبی عروقی را تحت تأثیر قرار دهد (۱۶). استرس اکسیداتیو در بیماری دیابت، نقش کلیدی در بیماری‌زایی عوارض عروقی دارد. بنابراین، درمان با آنتی اکسیدان از توجه زیادی برخوردار است (۱۷). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که ویتامین‌های آنتی اکسیدان می‌توانند از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری کنند و ویتامین‌های C

اطلاعات مورد نیاز در مورد سایر متغیرها مثل سن، استعمال دخانیات، طول مدت ابلاط به دیابت، سابقه فامیلی دیابت و سکته قلبی در اقوام درجه اول، ابلاط به بیماری‌ها و مصرف داروها و مکمل‌ها و نوع داروی مصرفی توسط متخصص تغذیه با استفاده از پاسخ شفاهی افراد به پرسشنامه، جمع آوری و در برگه مربوط به جمع آوری داده‌ها ثبت شد. ارزیابی بالینی بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه صورت گرفت.

بیماران در گروه یک، علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول وزانه، مکمل PluShinzO-3 Cardio Omega-3 حاوی ۱/۸ گرم اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا-۳ (حاوی ۱۲۶۰ میلی گرم EPA و ۳۸۰ میلی گرم DHA) محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک و مکمل حاوی ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت Nature Made آمریکا را دریافت کردند. بیماران در گروه دو علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول، وزانه یک کپسول مکمل حاوی ویتامین C و "روی" را دریافت کردند که حاوی mg ۳۰۰ ویتامین C و ۵mg "روی" محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH آلمان بود. بیماران در گروه سه علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول کپسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک را دریافت کردند. همه مکمل‌ها در قوطی‌های پلمب شده سفید رنگ که با یک کد خاص فقط برای محقق اصلی قابل تشخیص و بازیابی بود، بسته‌بندی شد. در انتهای مطالعه از گروه یک ۳ نفر، از گروه دو ۲ نفر و از گروه سه ۱ نفر به دلیل داشتن معیارهای خروج از مطالعه حذف شدند (مانند: عدم تمایل به ادامه همکاری در مطالعه، انجام عمل آنژیوگرافی و تغییر رژیم دارویی از داروهای خوارکی پایین آورنده قند خون به داروهای خوارکی پایین آورنده قند خون همراه با تجویز انسولین). بنابراین، از ۷۵ نفر شرکت کننده ۶۹ نفر در انتهای مطالعه باقی ماندند.

پس از تأیید شرایط ورود به مطالعه، از افراد مورد بررسی در ابتدا و انتهای مداخله (هفت‌دهم) از ورید انته 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 دارو ۱۵۰۰ خون سیاهرگی

التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی، عوامل ضد انعقاد و ضد پلاکت (۲۱-۲۴) استعمال دخانیات، هورمون درمانی (۲۳) و تشخیص دیابت نوع ۲ (۲۵) غربالگری اولیه به عمل آمد. معیارهای ورود بیماران به مطالعه عبارت بودند از: تمایل به همکاری، زنان یائسه در محدوده سنی ۵۰ تا ۶۵ سال غیر سیگاری که حداقل یک سال از تشخیص دیابت آنها گذشته باشد و تحت درمان با انسولین نباشند و منحصراً تحت درمان با رژیم غذایی توأم با داروهای خوارکی پایین آورنده قند خون باشند. بیماران به انفارکتوس قلبی، سکته مغزی، بیماری‌های قلبی، کبدی، کلیوی و تیروئید، سرطان و بیماری‌های عفونی مبتلا نباشند و داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی، عوامل ضد انعقاد و ضدپلاکت، مکمل‌های ویتامینی E و C، مکمل‌های معدنی و کپسول روغن ماهی را در محدوده زمانی سه ماه قبل از شروع مطالعه مصرف نکرده باشند. معیارهای خروج بیماران از مطالعه عبارت بودند از: تغییر دوز مصرفی داروهای پایین آورنده قند و لیپید خون و سایر داروهای مصرفی و نیز تزریق انسولین، بروز سکته قلبی و مغزی، ابلاط به بیماری کبدی، کلیوی و تیروئید، سرطان و بیماری‌های عفونی.

هدف تحقیق و عملکرد محققان و همکاران اصلی مطالعه برای بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، توصیف شد. پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، همه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی دریافت‌های غذایی، شاخص‌های بالینی و شاخص‌های بیوشیمیایی قرار گرفتند. قبل از شروع مطالعه و دعوت بیماران به شرکت در پژوهش، متخصص آمار به کمک برنامه Excel اعداد تصادفی را تا ۷۵ نمونه تعیین کرد. در شروع مطالعه، نمونه‌گیری به طور ترتیبی صورت گرفت؛ یعنی بیماران که به تدریج وارد مطالعه می‌شدند، در گروه خاص خود قرار می‌گرفتند. متخصصان آمار، مشاور بالینی و آزمایشگاه و سایر همکاران مطالعه که ارتباط نزدیکی با بیمار داشتند، از قرار گرفتن بیماران در هر یک از سه گروه، کوچک‌ترین اطلاعی نداشتند. بیماران هم از قرار گرفتن تصادفی در هر گروه اطلاعی نداشتند. تقسیم تصادفی بیماران سبب شد که از نظر توزیع عوامل مخدوش‌کننده، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها ایجاد نشود.

در اواسط مطالعه اخذ و ثبت شد. برای به حداقل رساندن خطا در ارزیابی دریافت‌های غذایی دو نفر کارشناس تغذیه آموزش دیده که یکی از آنها مسلط به فنون آشپزی بود، از هر بیمار، یادآمد ۲۴ ساعت مصرف خوراک گرفتند. جهت گرفتن دقیق ترین یادآمد از نشان دادن تصاویر کتاب آلبوم مواد غذایی (۱) به بیماران استفاده شد. پیروی از روش کارآزمایی، بالا بود و براساس شمارش کیپول‌های باقی‌مانده در فواصل هر چهار هفته ارزیابی شد (۲۷، ۲۸). 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 (۶۹). بیمار).

این مطالعه در جلسه بیست و دوم کمیته اخلاق انتستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور با شماره ۲۵/۴۷/۵۸۳۰ به تصویب رسید و با گذشت شناسایی IRCT000000002214N1 در اداره ثبت کارآزمایی بالینی ایران نیز ثبت گردید. پس از اتمام مراحل اجرایی مطالعه، به منظور تشکر از همکاری بیماران گروه کنترل و رعایت اصول اخلاقی به هر یک از بیماران گروه کنترل، مکمل غذایی Omega-3 Cardio PluShinzO-3 به عنوان ۱/۸ گرم اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا-۳ بود، به عنوان هدیه مشارکت در طرح تحقیقاتی داده شد. به منظور آنالیز داده‌های بررسی مصرف مواد غذایی از نرمافزار Nutritionist IV و به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌های مطالعه از نرم افزار SPSS<sup>15</sup> استفاده شد. توزیع متغیرها از نظر نرمال بودن، ابتدا با استفاده از آزمون‌های کولموگروف - اسپیرنوف و رسم هیستوگرام، مورد بررسی قرار گرفت. با نرمال بودن توزیع متغیرها در جامعه، برای مقایسه میانگین ابتدایی و انتهایی هر متغیر بین سه گروه از آزمون ANOVA استفاده شد. در مورد هر شاخص، اختلاف میانگین در شروع و پایان مطالعه محاسبه شد و برای مقایسه میانگین تغییرات هر متغیر بین سه گروه از آزمون ANOVA استفاده شد. برای مقایسه اختلاف میانگین هر متغیر بین شروع و پایان مطالعه در هر گروه از آزمون t زوجی (Paired t-test) استفاده شد. به منظور مشخص شدن اختلافات فردی که بخشی از واریانس داخل گروه است و همچنین به منظور

گرفته شد. میزان ۵۰۰ خون اخذ شده به لوله آزمایش شیشه‌ای حاوی هپارین (75 ul/tube) منتقل شد. بقیه نمونه خون (حدود ۱۰۰۰) به لوله EDTA (۳۰۰ میکرو لیتر محلول ۱۰٪) جهت سنجش شاخص‌های لیپیدی/لیپوپروتئینی منتقل شد. لوله‌های حاوی خون به منظور اطمینان از مخلوط شدن ضد انعقاد به آرامی حرکت داده شدند. نمونه‌های خون ظرف مدت حداقل یک ساعت به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم منتقل شدند. پلاسمای بقیه خون، با سانتریفوژ کردن ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جدا شد. پلاسمای جدا شده حدود ۴ ml میکروتیوب اپندورف الیکوت شد. پلاسمای هپارینه نیز به همین روش در سانتریفوژ ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جدا و در دو میکروتیوب الیکوت شد. همه میکروتیوب‌ها تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۰-۸۰°C نگهداری شدند.

غلظت شاخص‌های لیپیدی/لیپوپروتئینی، کلسترول تام و تری‌گلیسرید پلاسما با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون با دستگاه Selectra 2-autoanalyzer اندازه‌گیری شد. تری‌گلیسرید خون با روش کالریمتری آنزیمی با گلیسرول فسفات اکسیداز و کلسترول تام با روش فتومتريک آنزیمی اندازه‌گیری شد. سطح HDL-کلسترول پلاسما با روش فتومتريک آنزیمی پس از رسوب دادن آپو لیپوپروتئين‌ها با محلول اسید فسفو تنگستيك، با کیت‌های تجاری پارس آزمون ارزیابی شد. سطح LDL-کلسترول با استفاده از فرمول Friedlwald محاسبه شد (۲۶). حساسیت آزمون تری‌گلیسرید، کلسترول تام و HDL-کلسترول پلاسما به ترتیب ۱، ۳ و ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. آپو لیپوپروتئين‌های A1 و B100 به روش ELISA Assay [Total Human Apolipoprotein B & A (Apo B & Apo A), Alerchek, ink, USA] ارزیابی شدند. حساسیت آزمون آپو لیپوپروتئين‌های A1 و B100 به ترتیب ۰/۳ و ۱ میکرو‌گرم در دسی‌لیتر بود.

به منظور کنترل کل انرژی و مواد مغذی دریافتی در گروه‌ها سه یادآمد ۲۴ ساعت خوراک ۳ روزه از بیماران

مکمل امگا-۳ توأم با ویتامین E (گروه یک)، روی توأم با ویتامین C (گروه دو) و شاهد (گروه سه) به ترتیب  $۵۴/۰۹\pm۲/۲۶$ ،  $۵۴/۰۹\pm۲/۱۵$  و  $۵۳/۸۳\pm۲/۰۹$  سال بود. طول مدت زمان ابتلا به دیابت از زمان تشخیص به طور متوسط  $۸/۴۸\pm۵/۲۸$  سال بود که برای گروههای یک، دو و شاهد به ترتیب  $۷/۳۹\pm۴/۳۴$ ،  $۷/۵۹\pm۴/۹۴$  و  $۱۰/۳۳\pm۶/۰۵$  سال بود. تقسیم تصادفی بیماران سبب شد که از نظر توزیع عوامل مخدوش کننده و حتی سن به عنوان یک عامل زمینه‌ای، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها ایجاد نشود.

کاهش واریانس داخل گروه و در نتیجه، افزایش توان آنالیز از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری استفاده شد. از آنالیز واریانس یک متغیره به منظور تحلیل پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی براساس طول مدت ابتلا به دیابت در گروههای مورد بررسی استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی بین سه گروه و در یک گروه در شروع و پایان مطالعه از آزمون کای اسکور استفاده شد.

## • یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه  $۵۳/۹۷\pm۲/۱۴$  سال بود که برای گروههای مصرف کننده

**جدول ۱ - میانگین و خطای معیار شاخص‌های بررسی بالینی و تاریخچه پزشکی زنان یائسه دیابتی مورد مطالعه**

گروه‌های مورد مطالعه				
جمع	شاهد $\ddagger$	روی و ویتامین C	امگا-۳ و ویتامین E*	
	(n = ۲۴)	(n = ۲۳)	(n = ۲۲)	
$۵۳/۹۷\pm۰/۲۶$	$۵۳/۸۳\pm۰/۴۶$	$۵۴/۰۹\pm۰/۴۵$	$۵۴/۰۰\pm۰/۴۵$	سن افراد مورد بررسی (سال)
$۸/۴۸\pm۰/۶۴$	$۱۰/۳۳\pm۱/۲۴$	$۷/۳۹\pm۰/۹۰$	$۷/۵۹\pm۱/۰۵$	طول مدت ابتلا به دیابت (سال)
<b>تاریخچه خانوادگی دیابت</b>				
۲۳ (٪۳۲/۳)	۹ (٪۱۳/۰)	۸ (٪۱۱/۶)	۶ (٪۸/۷)	بدون تاریخچه
۸ (٪۱۱/۶)	۱ (٪۱/۴)	۵ (٪۷/۲)	۲ (٪۲/۹)	پدر
۷ (٪۱۰/۱)	۳ (٪۴/۳)	۲ (٪۲/۹)	۲ (٪۲/۹)	مادر
۲ (٪۲/۹)	۱ (٪۱/۴)	۰ (۰)	۱ (٪۱/۴)	هر دو
۲۹ (٪۴۱/۸)	۱۱ (٪۱۵/۸)	۸ (٪۱۱/۴)	۱۰ (٪۱۴/۴)	والدین و برادر و/ یا خواهر
<b>تاریخچه خانوادگی انفارکتوس</b>				
۵۰ (٪۷۲/۵)	۲۰ (٪۲۹/۰)	۱۷ (٪۲۴/۶)	۱۳ (٪۱۸/۸)	بدون تاریخچه
۱۰ (٪۱۴/۵)	۲ (٪۲/۹)	۳ (٪۴/۳)	۵ (٪۷/۲)	پدر
۵ (٪۷/۲)	۱ (٪۱/۴)	۱ (٪۱/۴)	۳ (٪۴/۳)	مادر
۱ (٪۱/۴)	۰ (۰)	۱ (٪۱/۴)	۰ (۰)	هر دو
۳ (٪۴/۳)	۱ (٪۱/۴)	۱ (٪۱/۴)	۱ (٪۱/۴)	والدین و برادر و/ یا خواهر
<b>داروهای پایین آورنده فشار خون</b>				
۴۷ (٪۶۸/۱)	۱۴ (٪۲۰/۳)	۱۷ (٪۲۴/۶)	۱۶ (٪۲۳/۲)	عدم مصرف دارو
۲۲ (٪۳۱/۹)	۱۰ (٪۱۴/۵)	۶ (٪۸/۷)	۶ (٪۸/۷)	صرف دارو
<b>داروهای پایین آورنده چربی خون</b>				
۴۵ (٪۶۵/۲)	۱۷ (٪۲۴/۶)	۱۵ (٪۲۱/۷)	۱۳ (٪۱۸/۸)	عدم مصرف
۲۴ (٪۳۴/۸)	۷ (٪۱۰/۱)	۸ (٪۱۱/۶)	۹ (٪۱۳/۰)	صرف

\* گروه ۱ مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E: این گروه درمانی علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل Minami-Nutrition PluShinzO-3 Cardio omega-3 حاوی ۱/۸ گرم اسیدهای چرب بلند زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول شرکت Minami-Nutrition واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت Nature Made آمریکا را دریافت می‌کردند.

† گروه ۲ مکمل یاری با روی و ویتامین C: این گروه علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل حاوی ویتامین C و روی که حاوی mg ۳۰۰ ویتامین C و mg ۵ روی "محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH آلمان است، دریافت می‌کردند.

‡ گروه ۳ شاهد: این گروه درمانی علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول روزانه، کپسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition بلزیک را دریافت می‌کردند.

چربی کل، PUFA، آهن و ویتامین C دریافتی در سه گروه با یکدیگر تفاوت معنی داری داشت (به ترتیب  $P = 0.004$ ،  $P = 0.042$ ،  $P = 0.049$  و  $P = 0.028$ ) که در جدول ۲ نمایش داده شده است. براساس نتایج حاصل از آزمون Tukey HSD درصد انرژی حاصل از کربوهیدرات و چربی گروه یک در مقایسه با گروه شاهد (به ترتیب  $P = 0.027$  و  $P = 0.039$ ) و گروه دو در مقایسه با گروه شاهد ( $P = 0.006$  و  $P = 0.004$ ) و درصد انرژی حاصل از PUFA و آهن دریافتی گروه دو در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب ( $P = 0.032$  و  $P = 0.046$ ) و ویتامین C دریافتی گروه یک در مقایسه با گروه دو ( $P = 0.022$ ) معنی دار بود.

میانگین و خطای معیار میانگین شاخص های بررسی بالینی و تاریخچه پزشکی زنان یائسه دیابتی در جدول ۱ بر اساس مصاحبه با بیمار و ثبت داده ها نشان می دهد که یک سوم بیماران مورد بررسی هیچ گونه تاریخچه خانوادگی دیابت نداشتند، و بیش از دو سوم بیماران تاریخچه خانوادگی انفارکتوس قلبی نداشتند.

مواد مغذی دریافتی براساس ثبت یادآمد ۲۴ ساعت خوراک سه روزه در طول مطالعه بر مبنای گزارش بیماران در جدول ۲ آمده است. 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. درصد انرژی حاصل از کربوهیدرات،

جدول ۲ - میانگین و خطای معیار دریافت مواد مغذی افراد مورد مطالعه در گروه های مورد بررسی در طول مطالعه بر حسب روز

مقدار P §	گروه های مورد مطالعه			انرژی و مواد مغذی رژیم غذایی (روزانه)
	شاهد *	روی و ویتامین C †	امگا-۳ و ویتامین E ‡	
	(n = ۲۴)	(n = ۲۳)	(n = ۲۲)	
۰/۲۳	۱۳۵۲±۶۶	۱۱۹۷±۸۱	۱۱۹۵±۷۶	انرژی (کیلو کالری)
۰/۷۹	۱۵۶±۰/۵	۱۵۷±۰/۶	۱۶۲±۰/۷	پروتئین (درصد انرژی)
۰/۰۰۴	۶۱/۹±۱/۳ ¶	۵۵/۷±۱/۶	۵۶/۷±۱/۲	کربوهیدرات (درصد انرژی)
۰/۰۰۴	۲۲/۳±۱/۱ ¶	۲۸/۶±۱/۷	۲۷/۱±۱/۱	چربی کل (درصد انرژی)
۰/۱۳	۶/۵±۰/۴	۷/۰±۰/۴	۷/۷±۰/۴	چربی اشاع شده (درصد انرژی)
۰/۰۳	۶/۷±۰/۵ ¶	۹/۷±۱/۱	۸/۲±۰/۶	چربی PUFA (درصد انرژی)
۰/۰۴	۶/۵±۰/۴	۸/۴±۰/۷	۸/۱±۰/۵	چربی MUFA (درصد انرژی)
۰/۵۳	۱۱۸±۱۱	۱۱۴±۱۵	۱۳۵±۱۵	کلسیرون (mg)
۰/۰۶	۱۴±۱/۳	۱۰±۰/۸	۱۱±۰/۷	فیبر (g)
۰/۲۴	۶۷۵±۵۳	۵۴۴±۶۴	۵۷۳±۵۴	کلسیم (mg)
۰/۱۴	۱۷۹±۱۰	۱۵۰±۹	۱۷۰±۱۱	منیزیم (mg)
۰/۰۵	۱۳/۲±۱/۱ ¶	۱۰/۲±۰/۷	۱۱/۱±۰/۷	آهن (mg)
۰/۳۶	۶/۰±۰/۴	۵/۳±۰/۴	۵/۴±۰/۴	روی (mg)
۰/۰۳	۷۷±۶	۶۶±۷	۹۴±۷ ¶	ویتامین C (mg)
۰/۹۲	۲/۱±۰/۳	۲/۱±۰/۳	۲/۲±۰/۳	ویتامین E (mg)

\* گروه ۱ مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ توأم با ویتامین E: این گروه درمانی علاوه بر داشتن رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل Cardio omega-3 PluShinzO-3 Minami-Nutrition Co. (EPA+DHA) مخصوص بلژیک و مکمل حاوی ۴۰ واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا را دریافت می کردند.

† گروه ۲ مکمل یاری با روی و ویتامین C: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل حاوی ۳۰۰ mg ویتامین C و روی ۵mg را دریافت می کردند.

‡ گروه ۳ شاهد: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، کپسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک را دریافت می کردند.

¶ مقدار P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله می باشد (آنالیز واریانس یک طرفه)

¶ P < 0.05 در مقایسه با گروه های دیگر

اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E و گروه شاهد تقریباً به یک اندازه بود.

نتایج آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئینی که با عدم معنی دار شدن آزمون مداخلی و پذیرفته شدن فرض تقارن ترکیبی به منظور مشخص شدن اختلافات فردی (بخشی از واریانس داخل گروه) نشان داد که مقادیر کلسترون تام، LDL-کلسترون، A1 Apo و B100 Apo در دو دوره زمانی معنی دار بود ( $P = 0.000$ ) اما تداخل بین این شاخص‌ها و گروه‌های درمانی، معنی دار نبود. در حالی که مقدار HDL-کلسترون و تری‌گلیسرید پلاسمای در دو دوره زمانی و تداخل بین این شاخص و گروه‌های درمانی نیز معنی دار نبود. سه گروه مورد مطالعه به استثناء میزان تری‌گلیسرید پلاسمای (میانگین تری‌گلیسرید پلاسمای گروه یک در مقایسه با گروه دو در نتیجه مکمل باری کاهش معنی داری ( $P = 0.04$ ) داشت) از نظر سایر شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئینی اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند.

بین مقادیر مربوط به شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئینی در ابتدای مطالعه در بین سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت (جدول ۳). پس از مصرف مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E و مکمل "روی" همراه با ویتامین C به مدت ۱۲ هفته نیز تفاوت معنی داری بین مقادیر مربوط به شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئینی به استثناء سطح تری‌گلیسرید پلاسمای در بین سه گروه مشاهده نشد. میزان HDL-C در دو گروه فوق پس از مکمل باری، افزایش و میزان تری‌گلیسرید پلاسمای کاهش یافت، اما کاهش میزان تری‌گلیسرید پلاسمای در گروه امگا-۳ همراه با ویتامین E بیشتر مشهود بود.

با اینکه تغییرات شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئینی به استثناء HDL-C در پایان مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش داشت (جدول ۴)، اما تفاوت آماری معنی داری بین گروه‌های دریافت کننده مکمل در مقایسه با گروه شاهد پس از مدت ۱۲ هفته مشاهده نشد. کاهش تری‌گلیسرید پلاسمای در گروه دریافت کننده مکمل

جدول ۳ - میانگین و خطای معیار پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

P§	پایان مطالعه				شروع مطالعه			
	شاهد		روی و ویتامین C*	امگا-۳ و ویتامین E*	شاهد		روی و ویتامین C*	امگا-۳ و ویتامین E*
	(n = ۲۴)	(n = ۲۳)	(n = ۲۲)	(n = ۲۴)	(n = ۲۴)	(n = ۲۳)	(n = ۲۲)	(n = ۲۲)
۰/۰۴	۱۴۸/۵±۷/۰	۱۸۰/۳±۱۸/۰	۱۳۸/۳±۵/۷*	۰/۱۲	۱۶۲/۹±۷/۴	۱۸۲/۸±۱۴/۰	۱۵۲/۶±۷/۸	تری‌گلیسرید پلاسمای (mg/dl)
۰/۲۱	۱۸۰±۶/۶	۱۹۷±۷/۱	۱۸۴±۷/۵	۰/۴۰	۱۹۶±۷/۴	۲۱۰±۷/۷	۲۰۱±۷/۶	کلسترون تام (mg/dl)
۰/۴۹	۱۰۰±۷/۹	۱۱۳±۷/۱	۱۰۵±۸/۲	۰/۳۰	۱۱۲±۸/۲	۱۲۹±۷/۲	۱۲۱±۸/۱	LDL-C (mg/dl)
۰/۶۷	۵۰/۷±۲/۴	۴۸/۲±۲/۲	۵۱/۰±۲/۶	۰/۱۹	۵۱/۳±۲/۶	۴۴/۶±۲/۷	۴۹/۰±۲/۵	HDL-C (mg/dl)
۰/۲۲	۱۲/۷±۱/۳	۱۲/۷±۱/۷	۱۶/۱±۱/۶	۰/۶۱	۲۰/۰±۲/۷	۱۹/۴±۲/۳	۲۳/۰±۳/۰	(mg/dl) ApoA1
۰/۴۸	۱۱۱/۴±۷/۵	۱۱۹/۷±۶/۶	۱۲۴/۴±۸/۷	۰/۷۳	۱۶۳/۰±۱۰/۷	۱۷۰/۰±۱۰/۹	۱۵۷/۶±۱۱/۴	(mg/dl) Apo B100

\* گروه ۱ مکمل باری با اسیدهای چرب امگا-۳ توازن با ویتامین E: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل ۱/۸ گرم اسیدهای چرب بلند زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول شرکت Minami-Nutrition می‌باشد و مکمل حاوی ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا را دریافت می‌کردد.

† گروه ۲ مکمل باری با روی و ویتامین C: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل حاوی ویتامین C و روی که حاوی ۳۰ mg ویتامین C و روی ۵ mg روی محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH آلمان است، دریافت می‌کردد.

‡ گروه ۳ شاهد: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، کبسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition می‌باشد (بلژیک را دریافت می‌کردد).

§ مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله می‌باشد (آنالیز واریانس یک طرفه)

¶ در مقایسه با گروه‌های دیگر  $P < 0.05$

در خصوص میزان کلسترول تام نیز همین حالت صادق بود و مکمل‌یاری با امگا-۳ تأثیر با ویتامین E به کاهش معنی‌دار ( $P = 0.05$ ) سطح کلسترول تام پلاسمای در این گروه منجر شد. میزان LDL-کلسترول در همین گروه کاهش معنی‌داری ( $P = 0.04$ ) داشت. در حالی که میزان LDL-کلسترول و HDL-کلسترول در بیماران گروه دو کمتر یا مساوی ۷ سال از زمان تشخیص دیابت آنها می‌گذشت در طول مداخله به ترتیب کاهش معنی‌دارتری ( $P = 0.03$ ) و افزایش معنی‌داری ( $P = 0.03$ ) داشت.

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک متغیره پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی بر اساس طول مدت ابتلاء به دیابت در گروه‌های مورد بررسی در ابتداء و انتهای مطالعه در جدول ۵ نشان داده شده است. شاخص‌های مورد مطالعه در سه گروه بیمارانی که طول مدت ابتلاء به دیابت آنها از زمان تشخیص بیش از ۷ سال و یا مساوی ۷ سال بود، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت. در حالی که غلظت تری‌گلیسرید پلاسمای بیمارانی که کمتر یا مساوی ۷ سال از زمان تشخیص دیابت آنها می‌گذشت و در گروه یک قرار داشتند، در طول مداخله کاهش معنی‌داری ( $P = 0.007$ ) نشان داد.

جدول ۴ - میانگین و خطای معیار میانگین تغییرات پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی در گروه‌های مورد بررسی در ابتداء و انتهای مطالعه

P§	تغییرات			(mg/dl)
	شاهد *	امگا-۳ و روی و ویتامین C †	امگا-۳ و روی و ویتامین E *‡	
		(n = ۲۴)	(n = ۲۳)	(n = ۲۲)
۰/۶۱	-۱۴/۵±۵/۹	-۲/۵±۱۴/۹	-۱۴/۴±۵/۰	تری‌گلیسرید پلاسمای (mg/dl)
۰/۹۰	-۱۵/۳±۶/۰	-۱۲/۷±۶/۵	-۱۶/۷±۵/۴	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۸۵	-۱۱/۸±۶/۴	-۱۵/۸±۵/۷	-۱۵/۸±۴/۹	LDL-C (mg/dl)
۰/۴۴	-۰/۶±۲/۰	۳/۶±۳/۰	۲/۰±۱/۸	HDL-C (mg/dl)
۰/۹۸	-۷/۲±۱/۹	-۶/۷±۲/۲	-۶/۹±۲/۶	Apo A1 (mg/dl)
۰/۲۶	-۵/۱/۸±۸/۶	-۵/۰/۳±۹/۶	-۳/۳/۲±۷/۵	Apo B100 (mg/dl)

\* گروه ۱ مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیر با ویتامین E: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل PluShinzO-3 Cardio omega-3 mg اسیدهای چرب طولانی زنجیر امگا-۳ (EPA+DHA) محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک و مکمل حاوی ۴۰۰ واحد بین المللی ویتامین E محصول شرکت دارویی Nature Made آمریکا را دریافت می‌کردند.

† گروه ۲ مکمل‌یاری با روی و ویتامین C: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، مکمل حاوی ویتامین C و روی که حاوی ۳۰۰ mg و ویتامین C و روی محصول شرکت Euro OTC Pharma GmbH آلمان است، دریافت می‌کردند.

‡ گروه ۳ شاهد: این گروه درمانی علاوه بر رعایت رژیم غذایی معمول روزانه، کپسول دارونما محصول شرکت Minami-Nutrition بلژیک را دریافت می‌کردند.

§ مقادیر P مربوط به تفاوت در سه گروه مورد مداخله می‌باشد (آنالیز واریانس یک طرفه)

¶ در مقایسه با گروه‌های دیگر  $P < 0.05$

جدول ۵ - میانگین و خطای معیار نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک متغیره پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی بر اساس طول مدت ابتلا به بیماری دیابت در گروه‌های مورد بررسی در ابتدا و انتهای مطالعه

P ¶ ≤ سال ۷	P § > سال ۷	شاهد		C "روی" و ویتامین E		امگا-۳ و ویتامین	
		≤ سال ۷ (n = ۸)	> سال ۷ (n = ۱۶)	≤ سال ۷ (n = ۱۳)	> سال ۷ (n = ۱۰)	≤ سال ۷ (n = ۱۱)	> سال ۷ (n = ۱۱)
تری‌گلیسرید پلاسمای (mg/dl)							
۰/۴۱	۰/۲۵	۱۵۶/۸±۱۷/۸	۱۶۶/۱±۱۲/۴	۱۸۲/۴±۱۳/۸	۱۸۳/۳±۱۵/۷	۱۵۹/۵±۱۵/۰	۱۴۵/۸±۱۵/۰
۰/۱۳	۰/۳۸	۱۴۷/۶±۲۰/۲	۱۴۸/۹±۱۴/۳	۱۸۷/۶±۱۵/۸	۱۷۰/۷±۱۸/۰	۱۳۷/۸±۱۷/۲	۱۳۸/۷±۱۷/۲
	۰/۳۴	۰/۰۴	۰/۸۴	۰/۱۱	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۳۵
P trend							
کلسترول تام (mg/dl)							
۰/۴۲	۰/۹۸	۱۹۹/۶±۱۲/۸	۱۹۴/۲±۹/۱	۲۲۰/۲±۱۰/۱	۱۹۷/۵±۱۱/۵	۲۰۶/۵±۱۰/۹	۱۹۵/۷±۱۰/۹
۰/۲۱	۰/۸۷	۱۷۸/۴±۱۲/۰	۱۸۱/۸±۸/۵	۲۰۵/۹±۹/۴	۱۸۶/۷±۱۰/۷	۱۸۹/۹±۱۰/۲	۱۷۹/۰±۱۰/۲
	۰/۱۸	۰/۰۵	۰/۰۹	۰/۳۶	۰/۰۵	۰/۰۶	۰/۰۶
P trend							
امگا-۳ (mg/dl) LDL-C							
۰/۳۰	۰/۹۱	۱۱۷/۹±۱۳/۱	۱۰۹/۳±۹/۳	۱۴۲/۴±۱۰/۳	۱۱۰/۸±۱۱/۷	۱۲۷/۸±۱۱/۲	۱۱۵/۴±۱۱/۲
۰/۴۶	۰/۹۳	۹۸/۸±۱۳/۲	۱۰۱/۳±۹/۳	۱۲۰/۷±۱۰/۳	۱۰۳/۹±۱۱/۸	۱۱۳/۶±۱۱/۲	۹۸/۰±۱۱/۲
	۰/۲۸	۰/۱۶	۰/۰۳	۰/۵۱	۰/۰۴	۰/۰۶	۰/۰۶
P trend							
امگا-۳ (mg/dl) HDL-C							
۰/۰۸	۰/۹۵	۵۰/۴±۴/۴	۵۱/۸±۳/۱	۴۰/۵±۳/۵	۴۹/۹±۳/۹	۴۶/۸±۳/۸	۵۱/۲±۳/۸
۰/۹۲	۰/۶۳	۵۰/۴±۴/۱	۵۰/۹±۲/۹	۴۸/۰±۳/۲	۴۸/۵±۳/۷	۴۸/۸±۳/۵	۵۳/۱±۳/۵
	۰/۹۷	۰/۷۷	۰/۰۳	۰/۸۰	۰/۳۷	۰/۵۵	۰/۵۵
P trend							
امگا-۳ (mg/dl) Apo A1							
۰/۸۵	۰/۶۳	۲۲/۵±۴/۶	۱۸/۷±۳/۳	۲۰/۰±۳/۶	۱۸/۶±۴/۲	۲۲/۲±۴/۰	۲۳/۷±۴/۰
۰/۸۹	۰/۱۵	۱۴/۲±۲/۶	۱۲/۰±۱/۸	۱۴/۸±۲/۰	۱۰/۰±۲/۳	۱۵/۸±۲/۲	۱۶/۴±۲/۲
	۰/۰۴	۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۰۶	۰/۰۷	۰/۱۱	۰/۱۱
P trend							
امگا-۳ (mg/dl) Apo B100							
۰/۳۹	۰/۸۶	۱۵۳/۶±۱۸/۸	۱۶۷/۸±۱۳/۳	۱۸۰/۲±۱۴/۸	۱۵۶/۶±۱۶/۸	۱۵۶/۳±۱۶/۱	۱۵۸/۹±۱۶/۱
۰/۹۷	۰/۹۸	۱۲۲/۹±۱۳/۰	۱۰۵/۷±۹/۲	۱۲۴/۵±۱۰/۲	۱۱۳/۴±۱۱/۷	۱۲۷/۰±۱۱/۱	۱۲۱/۷±۱۱/۱
	۰/۰۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۱	۰/۰۲	۰/۰۰۴	۰/۰۲	۰/۰۲
P trend							

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

§ 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

همکاران (۳۵) در یک متابولیز روی ۲۳ کارآزمایی بالینی تصادفی، نشان دادند که مکمل‌باری با ۳/۵ گرم امگا-۳ با میانگین مدت درمان ۸/۹ هفته در بیماران دیابتی ممکن است غلظت LDL-کلسترول را افزایش دهد. این اثر در مطالعه Theobald و همکاران (۳۶) با تجویز ۰/۷ گرم DHA مشاهده شد. فروید و همکاران (۳۸) در یک کارآزمایی بالینی، نشان دادند که تفاوتی بین میانگین کلسترول تام و LDL-کلسترول در گروه‌های مکمل‌باری شده با ویتامین‌های C و E یا مواد معدنی (Mg و Zn) یا توأمان به مدت ۳ ماه وجود ندارد.

مکانیسم دقیق اثر مکمل‌باری با اسیدهای چرب امگا-۳ هنوز کاملاً روشن نیست. کاهش تری آسیل گلیسرول پلاسما ممکن است ناشی از تجزیه تری گلیسرید و برداشت LDL-کلسترول از جریان خون یا مثل اثر نیاسین، مهار تولید تری گلیسرید در کبد باشد.

در پژوهش حاضر، غلظت آپولیپوپروتئین‌های Apo A1 و B100 هر دو کاهش داشت، اما تفاوت میانگین این دو شاخص بین سه گروه معنی‌دار نبود. در مطالعه شیدفر و همکاران (۲۹) Apo B100 بیماران دیابتی با تجویز ۲ گرم اسید چرب امگا-۳ در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌دار داشت، در حالی که اثر مکمل‌باری بر Apo A1 معنی‌دار نبود. کاهش معنی‌دار میزان Apo B48 با تجویز ۲/۵ گرم امگا-۳ در مطالعه Lovegrove و همکاران (۳۹) مشاهده شد، در حالی که مکمل‌باری با ۰/۷ گرم DHA موجب افزایش Apo B100 در مردان و زنان میانسال شد (۳۶). فروید و همکاران (۳۸) در یک کارآزمایی بالینی، نشان دادند که مکمل‌باری توأمان با ویتامین‌های C و E و مواد معدنی (Zn و Mg) به مدت ۳ ماه موجب افزایش Apo A1 شد، در حالی که میزان Apo B100 بدون تغییر باقی ماند. این اثر در مکمل‌باری با ویتامین‌های E و C یا مواد معدنی (Zn و Mg) به تنها‌یی مشاهده نشد. تفاوت پاسخ آپولیپوپروتئین‌ها به مکمل‌باری شاید به دلیل نوع و ترتیب قرار گرفتن آنتی‌اسیدان‌ها در کنار یکدیگر باشد. در یک جمع‌بندی کلی از مطالعات پیشین مشخص می‌شود که مکمل‌باری با اسیدهای چرب امگا-۳ به

با اینکه بیشترین تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E بر کاهش تری گلیسرید پلاسما به عنوان یکی از مهم‌ترین اجزای متخلکله سندروم متابولیک در گروه ۱ بود، اثرات مصرف دو گروه مکمل بر سایر شاخص‌های مورد مطالعه، چشمگیر بود؛ اما تفاوت بسیاری از شاخص‌ها در بین سه گروه مورد مطالعه معنی‌دار نبود. به طور کلی پژوهش‌های پیشین نشان داد که تاکنون گزارش در زمینه اثرات مکمل‌باری اسیدهای چرب امگا-۳ و آنتی‌اسیدان‌های محلول در چربی و آب بر شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌ها در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ منتشر نشده است.

در پژوهش حاضر، تفاوت میانگین میزان تغییرات پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی و خصوصیات تن‌سنجدی با مکمل‌باری با امگا-۳ همراه با ویتامین E و "روی" همراه با ویتامین C بین سه گروه مورد مطالعه، معنی‌دار نبود. با اینکه در مطالعه حاضر، غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در دو گروه مکمل‌باری شده در پایان مطالعه کمتر از شروع مطالعه بود، اما تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. Shidfar و همکاران (۲۹) در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده، نشان دادند که مکمل‌باری با ۲ گرم امگا-۳ هیچ اثر معنی‌داری بر لیپید سرم بیماران دیابتی نداشته است. این اثر با تجویز ۰/۷ یا ۱/۷ گرم DHA و EPA بر غلظت لیپید افراد مبتلا به ۴ گرم DHA یا ۴ گرم EPA بر کلسترول تام و LDL بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مطالعه Woodman و همکاران (۳۱) به دست آمد که با پژوهش حاضر در یک راستا است. مکمل‌باری با کپسول ۴ گرم روغن ماهی در Mطالعه Petersen و همکاران (۳۲) و تجویز ۴ گرم EPA در مطالعه Mori و همکاران (۳۳) اثر معنی‌داری بر LDL-کلسترول و کلسترول تام نداشت. در حالی که در مطالعه Axelrod و همکاران (۳۴) مکمل‌باری با ۲/۵ گرم امگا-۳ به مدت ۶ هفته سبب افزایش اندک ولی معنی‌دار کلسترول تام، بدون اثر معنی‌دار بر LDL-کلسترول در بیماران مبتلا به دیابت شد. Hartweg و

نشان دادند که مکمل یاری با ۳/۵ گرم امگا-۳ با میانگین مدت درمان ۸/۹ هفته، تری گلیسرید بیماران دیابتی را افزایش داد. در همین راستا در مطالعات سایر محققان، مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ در دامنه دریافت ۱/۸ گرم در مطالعه Kesavulu (۴۰) در بیماران دیابتی، ۲/۵ گرم در مطالعه شیدفر (۲۹) در بیماران دیابتی، ۲ گرم در مطالعه Lovegrove (۳۹)، Brady (۴۱) و Axelrod (۳۴) و ۴ گرم EPA و یا DHA در مطالعات Mori (۳۳) و Woodman (۳۱) و ۱۲ گرم در مطالعه Puhakainen (۴۲) موجب کاهش معنی دار تری آسیل گلیسرول پلاسما شد. به طور کلی، دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ غذایی با تری گلیسرید پلاسما همبستگی معکوس دارد. به عبارت دیگر، مصرف زیاد اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا-۳ بر یکی از مهم‌ترین اجزای سندروم متابولیک اثر مثبت دارد و موجب کاهش آن می‌شود (۴۳، ۴۴).

در مطالعه حاضر، تفکر کاهش یا افزایش یک شاخص باید به توأمانت دو ماده مغذی ارتباط داده شود؛ از یک سو پیامد اساسی قسمت اعظم مطالعات مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ بلند زنجیره، کاهش تری آسیل گلیسرول خون است، حال آنکه در بسیاری از مطالعات پیامد اساسی تأثیر ویتامین E بر تری آسیل گلیسرول، عدم تغییر معنی دار این شاخص است که شاید در بسیاری از موارد اثر کاهنده اسیدهای چرب امگا-۳ را خنثی کند یا آنکه بر آن تأثیری نداشته باشد. دریافت اسیدهای چرب امگا-۳ رژیم غذایی با HDL-کلسترول همبستگی مستقیم دارد (۴۳). در حالی که مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ در برخی مطالعات (۴۰، ۴۱) سبب افزایش معنی دار HDL-کلسترول شد، اما در برخی مطالعات (۳۱، ۳۲، ۳۴) تغییر معنی داری بر HDL-کلسترول نداشت. در دو پژوهش دیگر (۴۵، ۴۷) مکمل یاری با ویتامین E به تنها یکی اثری بر تری آسیل گلیسرول پلاسما نداشت، در حالی که مکمل یاری با ۱۰۰ میلی گرم سولفات روی به مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر به کاهش معنی دار HDL-کلسترول شد (۴۳). فروید و همکاران (۴۸) در یک

تنها یکی در مقادیر، ترکیب و درجه خلوص متفاوت و بدون تجویز آنتی اکسیدان به افزایش معنی دار یا بدون معنی کلسترول تام و LDL-کلسترول و یا در کل، عدم تغییر معنی دار این شاخص‌ها منجر می‌شود. البته، تفاوت مطالعه حاضر با مطالعات پیشین، تجویز توأمان امگا-۳ و ویتامین E بود که اثر کاهنده‌ای بیشتر از سایر گروه‌های دیگر اما غیر معنی دار داشت. به این ترتیب، مشخص می‌شود که ویتامین E به تنها یکی قادر به کاهش اثر افزوده اسیدهای چرب امگا-۳ بر کلسترول تام و LDL-کلسترول است.

از طرف دیگر، کاهش همزمان دو آپو لیپوپروتئین Apo A1 و Apo B100 به راحتی قابل تفسیر نیست. به عبارت دیگر، داده‌های به دست آمده هیچ مکانیسمی را برای تفسیر کاهش همزمان دو آپو لیپوپروتئین Apo A1 و Apo B100 ارائه نمی‌دهد. اما آنچه از جدول ۵ تفسیر می‌شود، این است که مکمل یاری در بیماران با طول ابتلاء به دیابت کمتر یا مساوی ۷ سال، تأثیر معنی دارتر بیشتری در روند کاهش این دو شاخص داشته است.

بیشترین تأثیر مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E بر کاهش معنی دار تری گلیسرید پلاسما به عنوان یکی از مهم‌ترین اجزای متشکله سندروم متابولیک در مقایسه با مکمل یاری با روی همراه با ویتامین C بود؛ در حالی که تفاوت میانگین تغییر این شاخص در بین سه گروه، معنی دار نبود. زمانی که افراد مورد مطالعه براساس طول مدت ابتلاء به دیابت از زمان تشخیص به عنوان یک متغیر مداخله‌گر اساسی به بیش از ۷ سال و کمتر یا مساوی ۷ سال (متغیر مستقل) گروه بنده شدند، بیشترین تأثیر مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E بر کاهش معنی دار تری گلیسرید پلاسما بیماران با طول ابتلاء به دیابت کمتر یا مساوی ۷ سال بود. بنابراین، طول مدت ابتلاء به دیابت، یک عامل تأثیرگذار در تأثیر پذیری شاخص‌های بیوشیمیایی است. این امر در مورد بسیاری از عوامل مستقل و تأثیرگذار دیگر مثل نمایه توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن صادق است. Hartweg و همکاران (۴۵) در یک متأنالیز (۲۳ کارآزمایی بالینی تصادفی)

شاخص بیوشیمیایی نداشته باشد و ممکن است اثر یکدیگر را خنثی کنند یا بر یکدیگر بی اثر باشند. علاوه بر این، برخی از بررسی‌های گذشته نشان دادند که پاسخ افراد به مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ و یا یک آنتی اکسیدان متفاوت بوده است. که این موضوع منحصرأ به دلیل تفاوت در ترکیب و درصد خلوص مکمل و یا ویژگی‌های فیزیوپاتولوژیکی بیمار نبوده و ممکن است ژنتیک بیمار در آن سهم بزرگی داشته باشد که در مطالعات آینده به این نکته نیز باید توجه شود. از طرف دیگر، زمان تجویز ویتامین‌های آنتی اکسیدان اثرات متفاوتی بر شاخص‌ها داشت که ممکن است یکی از دلایل گزارش نتایج متناقض در طرح‌های تحقیقاتی مکمل‌یاری با موضوع پیشگیری از بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی باشد (۴۵) به طوری که تأثیر پذیری مکمل جدا از اثر فارماکوکینتیک مکمل، در بیماران یکسان نبوده است.

### سپاسگزاری

از ریاست و معاونت محترم پژوهشی/انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل حمایت مالی از این تحقیق، بنیانگذار و مدیر بازاریابی شرکت مینامی نوتریشن و مدیریت شرکت ریچارد کلر به دلیل تأمین مکمل‌های امگا-۳، مدیریت شرکت پورا طب به دلیل تأمین مکمل‌های ویتامین E و همچنین مدیریت شرکت حکیمان طب به دلیل تأمین مکمل‌های حاوی "روی" و ویتامین C سپاسگزاری می‌شود.

کارآزمایی بالینی، نشان دادند که مکمل‌یاری توأم با ویتامین‌های C و E و مواد معدنی (Zn و Mg) به مدت ۳ ماه، موجب افزایش HDL-کلسترول شد، در حالی که میزان تری آسیل گلیسرول بین گروه‌ها بدون تغییر باقی ماند. این مشاهدات نشان می‌دهند که مکمل‌یاری با آلفا-کوفرول و روی تغییر مفیدی بر متابولیسم لیپید نداشت. اثری که در تحقیق حاضر دیده شد، مشابه اثر مطالعه فروید (۳۸) است. همان طوری که در جدول ۳ نشان داده شده، مکمل‌یاری با آنتی اکسیدان‌های محلول در آب "روی" توأم با ویتامین C اثر معنی‌داری بر تری آسیل گلیسرول نداشته است، اما تأثیر بیشتری بر افزایش HDL-کلسترول در مقایسه با مکمل امگا-۳ توأم با ویتامین E دارد. از طرف دیگر، تأثیر مکمل‌یاری "روی" توأم با ویتامین C در بیمارانی که کمتر یا مساوی ۷ سال از ابتلا به دیابت آنها می‌گذرد، با افزایش معنی‌دار HDL-کلسترول همراه است؛ اما در بیمارانی که بیش از ۷ سال از مدت دیابت آنها می‌گذرد، معنی‌دار نیست. این موضوع در جدول ۳ به راحتی قابل مشاهده است.

یکی از مهم‌ترین فرضیه‌های این مطالعه این است که تأثیری‌پذیری شاخص‌های لیپیدی و لیپوپروتئین‌های پلاسما در طول مداخله ممکن است تحت تأثیر طول مدت ابتلا به دیابت باشد. این فرضیه ممکن است در مورد عوامل دیگری مثل نمایه توده بدن، دور کمر و نسبت دور کمر به باسن نیز صادق باشد. فرضیه دیگر این پژوهش این است که تجویز توأمان مکمل‌های "روی" توأم با ویتامین C و یا امگا-۳ توأم با ویتامین E ممکن است همواره اثر تشدید کننده فزاینده یا کاهنده در یک

### • 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 Obes 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.
- Dickinson PJ, Carrington AL, Frost GS, Boulton AJM. Neurovascular disease, antioxidants and glycation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(4):260-72.
- 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.
- Chong EWT, Sinclair AJ, Guymer RH. Facts on fats. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(5):464-71.

6. 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.
7. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem.* 2006;17(1):1-13.
8. Singh U, Jialal I. Anti-inflammatory effects of  $\alpha$ -tocopherol. *Ann New York Acad Sci* 2004;1031:195-203.
9. Jialal I, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radic Res.* 2002;36(12):1331-6.
10. Musalmah M, Fairuz AH, Gapor MT, Ngah WZ. Effect of vitamin E on plasma malondialdehyde, antioxidant enzyme levels and the rates of wound closures during wound healing in normal and diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11 (Suppl 7) 448-451.
11. Kadhim HM, Ismail SH, Hussein KI, Bakir IH, Sahib AS, Khalaf BH, et al. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J Pineal Res.* 2006;41(2):189-93.
12. Partida-Hernandez G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Roman-Ramos R, Revilla-Monsalve MC. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(4):161-8.
13. Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. Zinc and the diabetic heart. *Biometals.* 2005;18(4):325-32.
14. Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(1):47-54.
15. Rodriguez-Villar C, Perez-Heras A, Mercade I, Casals E, Ros E. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21(2):142-9.
16. Ceriello A, Quagliaro 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.
17. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 1996;22(1-2):359-78.
18. Hardy G, Hardy I, Ball PA. Nutraceuticals - A pharmaceutical viewpoint: Part II. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6(6):661-71.
19. 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.
20. 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.
21. Upritchard JE, Sutherland WHF, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(6):733-738.
22. 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.
23. Aso Y, Okumura K, Yoshida N, Tayama K, Kanda T, Kobayashi I, et al. Plasma interleukin-6 is associated with coagulation in poorly controlled patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2003;20(11):930-4.
24. [No author name available] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl. 1): S42-S47.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6): 499-502.
26. Ghaffarpour M, Houshiar-Rad A, Kianfar H, Banieghbal B. Food Album. 1th ed. Tehran: Nutrition World Press 2007 [in persian].
27. Hjerkinn EM, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann 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.
28. Van Tits LJ, Demacker PN, De Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF.  $\alpha$ -Tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(2):458-64.
29. Shidfar F, Keshavarz A, Hosseyni 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;14(2):305-13.
30. Finnegan YE, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, Muggli R, et al. Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood

- lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):783-95.
31. 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.
  32. 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.
  33. 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. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1085-94.
  34. 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;17(1):37-44.
  35. 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.
  36. Theobald HE, Chowienczyk PJ, Whittall R, Humphries SE, Sanders TAB. LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):558-63.
  37. 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.
  38. Farvid MS, Siassi F, Jalali M, Hosseini M, Saadat N. The impact of vitamin and/or mineral supplementation on lipid profiles in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65(1):21-8.
  39. Lovegrove JA, Lovegrove SS, Lesauvage SVM, Brady LM, Saini N, Minihane AM, et al. Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):974-82.
  40. 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;28(1):20-6.
  41. 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.
  42. Puukainen 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.
  43. 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.
  44. Patti L, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Riccardi G, et al. Long-term effects of fish oil on lipoprotein subfractions and low density lipoprotein size in non-insulin-dependent diabetic patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1999; 146(2): 361-7.
  45. 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;59(6):290-5.
  46. Carroll MF, Schade DS. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003;108(1):24-31.