Archive of SID

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۹، شماره ۴۱، صفحات ۲۸۱ تا ۲۸۷، آذر و دی ۱۳۸۳

تاثیر مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ بر شاخص‌های التهابی، حساسیت انسولینی و کنترل متابولیک بیماران دیابتی نوع دو

رضا راست منش[۱]، دکتر فروغ اعظم طالبان[۲]، دکتر مسعود کیمیاگر، دکتر یداله محرابی[۳]

خلاصه

سابقه و هدف: *دیابت نوع دو نشانه ای از یک بیماری سیستم ایمنی ذاتی است که مسوؤل یک پاسخ مداوم فاز حاد واسطه‌گری شده توسط سیتوکین است. از طرف دیگر اسیدهای چرب امگا-۳ شاخص‌های التهابی را سرکوب می‌نمایند. در این مطالعه توانایی اسیدهای چرب امگا-۳ برای سرکوب شاخص‌های التهابی و تاثیر متعاقب آن بر روی قند خون و لیپیدهای ناشتا، فشار خون و حساسیت به انسولین بررسی شد.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو (۱۰ مرد و ۱۶ زن) که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، انجام شد. هر کدام از افراد روزانه ۳ گرم اسید چرب امگا-۳ طی مدت ۸ هفته دریافت نمودند. سطح سرمی شاخص‌های التهابی و فراسنج‌های بیوشیمایی با کیت‌های تجاری اندازه‌گیری شد و پرسشنامه‌ای مشتمل بر داده‌های تن‌سنجی در پزشکی تکمیل گردید.*

یافته‌ها: *تمام ۲۶ نفر (۱۰ مرد و ۱۶ زن) مطالعه را به پایان رساندند. میانگین‌های؛ سنی، ابتلا به دیابت و نمایه توده بدنی افراد مورد مطالعه به ترتیب، ۹/۲±۵۲/۷ سال (±انحراف معیار)، ۶/۰±۹ سال و ۲/۹±۲۷/۳۲ بود. نتایج این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی داری در غلظت قند خون ناشتا، انسولین سرم و حساسیت به انسولین در زمان پایه که منظور هفته چهارم و هشتم پس از مکمل یاری، به رغم کاهش معنی دار اسید سیالیک، وجود نداشت. تری گلیسرید، کلسترول و فشار خون سیستولی به طور معنی داری کاهش یافت.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *دوز متوسط اسیدهای چرب امگا-۳ موجب تاثیرات زیانبار بر روی کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نمی‌شود ولی در عین حال تاثیرات سودمند آن روی عوامل خطر دیگر همچنان محفوظ باقی می ماند.*

واژگان کلیدی: *سیتوکین، پروتیین های فاز حاد، اسید چرب امگا-۳، دیابت نوع دو*

مقدمه

دیابت نوع دو ممکن است نشانه‌ای از یک بیماری سیستم ایمنی ذاتی باشد که مسؤول یک پاسخ مداوم فاز حاد واسطه گری شده توسط سیتوکین است (۱). مطالعات متعدد غلظت های بالای اینترلوکین-۶(IL-6)، CRP (C-reactive protein)، فاکتور نکروزان تومور ـ آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) را در افراد مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده است. از طرف دیگر TNF-α می‌تواند تیروزین کیناز گیرنده انسولین را در بافت چربی و عضلانی مهار کند (۶-۲). وجود آلل 308A- پل مورفیزم پروموتور ژن TNF-α یک پیش‌آگهی دهنده برای تغییر شکل بیماری از عدم تحمل به گلوکز به T2DM است (۷). از سوی دیگر، هیپرگلیسمی از طریق مکانیسم اکسیداتیو به طور حاد باعث افزایش غلظت‌های سیتوکین‌های در حال گردش می‌شود(۷). مطالعات بالینی تاثیرات ضد التهابی اسید چرب امگا-۳را نشان داده‌اند (۸،۹). در تنها مطالعهٔ مشابه، مکمل یاری با اسید چرب امگا-۳ باعث کاهش غیر معنی‌دار سطح TNF-α و گلوکز خون بیماران دیابتی نوع دو شده است (۱۰).

این مطالعه با هدف بررسی تاثیر اسید چرب امگا ـ۳ بر روی سرکوب سیتوکین‌های التهابی، لیپیدها، فشار خون و شاخص‌های گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طی سال ۱۳۸۲ در انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۲۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که شامل ۱۰ مرد و ۱۶ زن با میانگین سنی ۹±۵۲ (±انحراف معیار) بودند. شاخص‌های ورود به مطالعه حاضر از این قرار بود: T2DM (Type (II) Diabetic Melitus) تشخیص داده شده که بیش از

www.SID.ir

Archive of SID

۲ سال از زمان تشخیص بیماری گذشته بود. شروع T2DM بعد از ۳۰ سالگی، عدم مصرف مکمل‌های رژیمی روغن ماهی،عدم مصرف الکل، BMI (Body mass Index) کمتر از ۳۵ kg/m^2، فشار خون سیستولی (SBP) بیشتر از ۱۱۵ و کمتر از ۱۸۰ میلی‌متر جیوه، فشار خون دیاستولی (DBP) کمتر از ۱۱۰ میلی متر جیوه، عدم درمان با انسولین. شرایط خروج بیماران از مطالعه به این قرار بود: ۱- تمام بیمارانی که طی یک سال اخیر سابقهٔ بیماری قلبی (آنژین صدری)، کلیوی،کبدی و سکته مغزی داشتند. ۲- بیماران مبتلا به آسم، آمفیزم، آرتریت روماتوئید، برونشیت مزمن، بیماری عفونی و سرماخوردگی (تا چهار هفته قبل). ۳- بیمارانی که در حال مصرف داروهای کاهش دهندهٔ چربی خون، آسپرین، بتابلوکرها، مهار کننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) و مهار کننده های کانال کلسیم بودند. درطی یک دوره ۸ هفته‌ای، تمام افراد روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم اسید چرب امگا-۳ (در مجموع ۹۰۰ میلی گرم اسیدایکوزاپنتاانوئیک و ۶۰۰ میلی‌گرم اسید دوکوزا هگزاانوئیک) دریافت نمودند. کپسول‌ها حاوی ٤ UI ویتامین E، مقادیر بسیار جزئی ژلاتین، گلیسیرین و آب تصیفه شده بود. داده‌های غذایی سه روزه (یک یادآمد ۲٤ ساعته هنگام مصاحبه و یک ثبت غذایی دو روزه) توسط دو کارشناس ارشد تغذیهٔ مجرب با استفاده از روش پیمانهٔ خانگی جمع آوری شد. همچنین پرسشنامه دیگری حاوی سابقهٔ بیماری، دریافت مکمل، داروها، اندازه‌گیری‌های تن سنجی، اطلاعات دموگرافیک و فعالیت بدنی در زمان پایه، (هفته چهارم و هشتم)، تکمیل و نسبت دور کمر به باسن (WHR) نیز اندازه‌گیری گردید (۱۱). از برنامه Nutritionist IV برای تبدیل داده ها ی غذایی استفاده شد. اندازه‌گیری متغیرها به قرار زیر بود: فشار خون با دقت ۲ میلیمتر جیوه توسط فشار سنج جیوه‌ای، گلوکز سرم طبق روش گلوکز اکسیداز توسط دستگاه اتوآنالیزر، غلظت انسولین سرم با کیت تجاری ELISA گردید، غلظت کلسترول و تری گلیسیرید سرم پس از ناشتایی شبانه و HDL کلسترول پس از رسوب دادن با اسید فسفوتنگستیک/mg2+ (Roche Diagnostics)، LDL کلسترول با فرمول Friedewald (۱۲)، حساسیت به انسولین از فرمول QUIKI (Quantitative insulin seninty cheek index) (۳)، غلظت سرمی TNF-α، IL-1β، IL-6 و CRP دوبار(توسط کیت سریع ELISA) و اسیدسیالیک مطابق با روش Bhavanadan اندازه‌گیری شدند(۱٤). ضرایب تغییرات Intra-assay و Inter-assay برای TNF-α به‌ترتیب ٤/۳ و ٤/۸ درصد، IL-1β به ترتیب ٤/٦ و ٤/۷ درصد، IL-6 به ترتیب ٥/۲ و ٥/۱ درصد و برای CRP به ترتیب ٥/۲ و ٤/۸ درصد بود.

آنالیز آماری توسط استفاده از SPSS v.12 صورت گرفت. تمام مقادیر به صورت Mean ± SD گزارش شده‌است. تمام آزمون به صورت دو دامنه انجام شد. جهت مقایسه متغیرها از آنالیز واریانس اندازه‌های مکرر، همبستگی بین متغیرها از همبستگی پیرسون (یا همبستگی اسپیرمن در مواقع نیاز) و از $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری استفاده شد.

یافته‌ها

تمام افراد مطالعه را به پایان رساندند که شامل ١٦ زن و ۱۰ مرد با میانگین سنی ۹/۲±۵۲/۷ سال (± انحراف معیار)، میانگین ابتلا به دیابت ٦/۰±۹ سال و میانگین نمایه توده بدنی ۲/۹±۲۷/۳۲ مورد بررسی قرار گرفتند(جدول۱).

جدول ۱- ویژگی بیماران دیابتی نوع ۲ در زمان پایه (n=۲٦)

جنس (مرد/زن)	١٦/١٠
سن (سال)	۹/۲±۵۲/۷
مدت تشخیص دیابت (سال)	٦/۰±۹
نمایهٔ تودهٔ بدن (kg/m^2)	۲/۹±۲۷/۳۲
دور کمر به دور باسن (سانتیمتر)	۰/۰۷±۰/۸۸
متغیرهای رژیمی	
انرژی (Kcal)	٤٨٦±١٥٧٢
کل چربی (٪)	۲/۹±۲۸/۹
اسیدهای چرب با یک باند مضاعف(٪)	۸
اسیدهای چرب با چند باند مضاعف(٪)	۹/۲
نسبت پلی به اشباع (درصد انرژی)	۱/۰
کلسترول (روز/ میلی گرم)	۱۵۰±۲۳۰

تفاوت معنی‌داری در دریافت کل انرژی، درشت، ریز مغذی‌ها، فیبر غذایی و اسیدهای چرب امگا-۳ در زمان پایه، (هفته چهارم و هشتم) وجود نداشت (جدول ۲).

در پایان بررسی فشار خون سیستولی ۸٪ (٤/۰ mmHg±۱۱۳ هفته هشتم در مقابل mmHg ۲±۱۲۲پایه، ($p<۰/۰۱$) و فشار خون دیاستولی ۱/۲٪ (۲/۰ mmHg±۷۵/۳ در مقابل mm Hg ۳±۷٦/۲) کاهش یافت (NS). تغییر معنی‌داری در غلظت گلوکز، انسولین ناشتای سرم و حساسیت به انسولین پس از مکمل یاری وجود نداشت هرچند که حساسیت به انسولین به مقدار بسیار جزیی کاهش یافته بود (جدول ۳).

در این مطالعه، کلسترول، تری‌گلیسیرید و نسبت LDL/HDL به ترتیب ٦٪($p=۰/۰۲$)، ۱۹٪ ($p=۰/۰۰۹$)، ٤٪ (NS) کاهش یافت. اگر

www.SID.ir

Archive of SID

چـه سـطح HDL سرم در هفتهٔ هشتم نسبت به هفتهٔ چهارم به طور معنـی‌داری کـاهش یافت ولی سطح HDL سرم نسبت به زمان پایه تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۲- دریافت مواد مغذی مهم ، مقدار نمایهٔ توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن در زمان پایه، هفته چهارم و هفته هشتم

انرژی (کیلو کالری)	
پایه	۱۵۷۲/±٤۸٦
هفته چهارم	۱۵٦۰±٤٦۰
هفته هشتم	۱۵۵۰±۵۳۰
چربی (گرم)	
پایه	۵۲/۰±۲۸/۰
هفته چهارم	۵۲/۵±۲٦/۰
هفته هشتم	۵۳/۰±۲۵/۰
اسید ایکوزاپنتاانویک (میلی گرم)	
پایه	٤۰±۱٦
هفته چهارم	٤۱±۱۸
هفته هشتم	٤۵±٦۱
اسید دوکوزا هگزاانوییک(میلی گرم)	
پایه	۱۱±۱۳
هفته چهارم	۱۵±۱٦
هفته هشتم	۱٤±۱۵
فیبر تام (گرم)	
پایه	٤/٦±۲/۲
هفته چهارم	٤/۵±۲/۲
هفته هشتم	٤/۷±۲/٤
نمایهٔ تودهٔ بدن (kg/m^2)	
پایه	۲۷/۳±۲/۹
هفته چهارم	۲۷/٤±۲/۹
هفته هشتم	۲۷/۳±۲/۷
نسبت دور کمر به دور باسن	
پایه	۰/۸۸±۰/۰۷
هفته چهارم	۰/۸۷±۰/۰۹
هفته هشتم	۰/۸۹±۰/۰۹

بـر ای مقایسه زمان پایه ، هفته چهارم و هفتم هشتم از آنالیز واریانس اندازه های مکرر استفاده شد. هیچکدام از مقایسه ها معنی دار نبود.

تفـاوت معنـی‌داری در غلظـت TNF-α ، CRP و IL1-β پـس از مکمـل‌یـاری بـا اسـید چـرب امگـا-۳ در مقایسه با زمان پایه وجود نداشـت. میانگیـن غلظت سرمی اسید سیالیک در هفته هشتم به طور معنـی‌داری پاییـن‌تـر از زمـان پایـه بـود. غلظـت IL-6 یک کاهش معنی‌دار در هفته چهارم نشان داد (جدول ۵).

جدول ۳- غلظت گلوکز، انسولین ناشتا و حساسیت به انسولین در زمان پایه ، هفته چهارم و هفته هشتم

گلوکز ناشتا(mg/dl)	
پایه	۱۷۲/۵±۵۵/۰
هفته چهارم	۱۸۰/۵±۵۹/۵
هفته هشتم	۱۷۷/۰±٦٦/۵
انسولین ناشتا(I U/ml)	
پایه	۸/٤±۷/۰
هفته چهارم	۹/۷±۸/۰
هفته هشتم	۱۱/۲±۱۲/۵
حساسیت به انسولین (QUIKI)	
پایه	۰/۳۳۰۵±/۰۳۲۰
هفته چهارم	۰/۳۲۱۰±۰/۰۲۹۰
هفته هشتم	۰/۳۲٤٦±۰/۰۳۲۰

بـر ای مقایسه زمان پایه ، هفته چهارم و هفتم هشتم از آنالیز واریانس اندازه های مکرر استفاده شد. هیچکدام از مقایسه ها معنی دار نبود.

جدول ٤- لیپیدهای سرمی ناشتا در زمان پایه،هفته چهارم و هشتم

تری گلیسیرید(mg/dl)	
پایه	۱۵۷/۵±۸۲/۵[۱]
هفته چهارم	۱۲٤/۵±٤۱/۵
هفته هشتم	۱۲۷/۵±۵۰/۵[۲]
کلسترول(mg/dl)	
پایه	۲۰۳/۵±۳۲/۰[۳]
هفته چهارم	۱۹۷/۰±۲۹/۵[٤]
هفته هشتم	۱۹۱/۵±۳۲/۵[۵]
LDL (mg/dl)	
پایه	۱۲٤/۵±۲۷/۵
هفته چهارم	۱۲۱/۵±۲٦/۰
هفته هشتم	۱۲۰/۵±۲۵/۵
HDL (mg/dl)	
پایه	٤۷/۵±۱۱/۰
هفته چهارم	٤۹/۵±۸/۵
هفته هشتم	٤٦/۵±۷/۵[٦]
LDL/HDL	
پایه	۲/۷۵±/۸۲
هفته چهارم	۲/۵۲±/۷۵
هفته هشتم	۲/٦۵±/٦۸

[۱] p< ۰/۰۱ (پایه در مقابل هفته چهارم)،
[۲] p< ۰/۰۰۹(پایه در مقابل هفته هشتم)
[۳] p< ۰/۰۲ (پایه در مقابل هفته هشتم)
[٤] p< ۰/۰۰۱ (پایه در مقابل هفته چهارم)
[۵] p< ۰/۰۰۱ (هفته چهارم در مقابل هفته هشتم)
[٦] p<۰/۰۱ (هفته چهارم درمقابل هفته‌هشتم)

www.SID.ir

Archive of SID

همبستگی معنی‌داری بین شاخص‌های قند خون، انسولین ناشتا و لیپیدهای سرم با شاخص‌های التهابی در زمان شروع مطالعه وجود نداشت. غلظت سرمی CRP و اسید سیالیک همبستگی منفی با غلظت قند خون ناشتا (به ترتیب P=۰/۰۰۱ و r=-۰/٤٤٧؛ P=۰/۰۱ و r=-۰/٤٩٨) در هفتهٔ چهارم نشان داد. همبستگی معنی داری بین شاخص‌های التهابی با دوران ابتلا به دیابت در زمان پایه و همچنین بین خود شاخص‌های التهابی وجود نداشت.

جدول ٥- سیتوکین های سرم در حالت ناشتا در زمان پایه، هفته چهارم و هفته هشتم

TNF-α (pg/dl)	
پایه	۲۰/۳±۲۲/۹
هفته چهارم	۲۲/۸±۲۲/۵
هفته هشتم	۲۵/۵±۲٦/۵
Sialic acid (mmol/l)	
پایه	۲/۲٤±۰/۳۵*
هفته چهارم	۲/۱۸±۰/۳۰
هفته هشتم	۱/۸۰±/٤٥
IL-6 (pg/ml)	
پایه	٤/٥±۳/٦**
هفته چهارم	۳/٤±۳/۲
هفته هشتم	٤/۱±٤/۰
CRP(ng/ml)	
پایه	۸۰/۷±٦۰/٦
هفته چهارم	۸۱/۳±۷۱/٥
هفته هشتم	٦۳/۰±٦۰/۰
IL-1 β (pg/ml)	
پایه	۲۰/٤±۲۰/۰
هفته چهارم	۱٤/٦±٦/۹
هفته هشتم	۲۰/۰±۲٤/٥

* P<۰/۰٥۱ (پایه در مقابل هفته هشتم)

** P< ۰/۰۳ (پایه در مقابل هفته چهارم)

بحث

در مطالعه حاضر تغییر معنی داری در غلظت سرمی شاخص‌های التهابی IL-1β، CRP و TNF-α به جز کاهش معنی‌دار IL-6 در هفته چهارم و اسید سیالیک در هفته هشتم، متعاقب ۸ هفته مکمل یاری با اسید چرب امگا-۳، دیده نشد. داده‌های مطالعه حاضر با داده‌های حاصل از تنها مطالعه مشابه مطابقت دارد(۱۰). ولی در مطالعه یاد شده، یک روند کاهشی غیر معنی‌دار برای TNF-α بر عکس، مطالعه حاضر (یک روند افزایشی غیر معنی‌دار برای TNF-α) دیده شد. توضیح احتمالی این است که پس از تحریک التهابی، مقدار TNF-α تولید شده توسط پلی مورفیزم ها در ناحیه پروموتورژن TNF-α، تحت تاثیر قرار می‌گیرند(۱۵). همچنین افراد هتروزیگوت [(+/-)TNF*1/TNF*2] و هموزیگوت [-/-TNF*2/TNF*2] ممکن است استعداد بیشتری برای پیدایش مقاومت به انسولین و افزایش درصد چربی بدن داشته باشند (۱٦). Grimble و همکاران نشان دادند که ژنوتیپ TNF*1/TNF*1 باعث تولید سطح کم TNF-α و ژنوتیپ‌های TNF*2/TNF*2 و TNF*1/TNF*2 باعث تولید سطوح بالای TNF-α می‌شود. البته در مطالعه ایشان ارتباطی بین ژنوتیپ TNF-α با تولید TNF-α وجود نداشت. چرا که توزیع آلل های TNF*1 و TNF*2 قبل از مکمل یاری، برای افراد مورد بررسی در تمام ثلث‌های تولید TNF-α تقریباً یکسان بود(۱۷).

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که ژن TNF-α بیماران ژنوتیپ نگردید. این موضوع که آیا افزایش غلظت TNF-α متعاقب مکمل یاری با اسید چرب امگا-۳ ارتباط علیتی با آلل TNF*2 دارد، موضوعی است که نیازمند بررسی در نمونه بیشتری از بیماران است. این احتمال وجود دارد که توزیع آلل‌های TNF*1 و TNF*2 در بیماران مطالعه حاضر دقیقاً یکسان نبوده است.

TNF-α و IL-6 با همدیگر تداخل دارند به این شکل که TNF-α باعث تنظیم بیان ژنتیکی IL-6 شده و IL-6 باعث تنظیم کاهشی TNF-α می‌گردد (۱۸). همچنین پیشنهاد شده که TNF-α می تواند به شکل اتوکرین یا پاراکرین روی حساسیت به انسولین تاثیر بگذارد و برخی از تاثیرات TNF-α وابسته به محل تولید آن است و نه غلظت های پلاسمایی آن (۱۹). در نتیجه حتی در صورت کاهش شاخص‌های التهابی سرمی، معلوم نمی‌باشد که آیا این کاهش در سطح پاراکرینی هم رخ داده است یا خیر؟ تاثیر ترکیبی IL-1β و IL-6 (نه افزایش منفرد IL-6 به تنهایی)، به طور مستقل باعث افزایش خطر دیابت نوع دو می‌شود (٦) بنابراین تداخل اثر اسیدهای چرب امگا-۳ و بیولوژی سیتوکین‌ها پیچیده است. کارآزمایی‌های بالینی که با هدف بررسی تاثیر اسیدهای چرب چرب امگا-۳ دراین بیماران طراحی می‌شود لازم است نقش آلل TNF*2 را مد نظر قرار دهند.

داده‌های حاصل از این بررسی با داده‌های حاصل از مطالعات دیگر در مورد عدم تاثیر تنظیمی اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی TNF-α مطابقت دارد. (۲۳-۲۰ و۱۷). در مطالعات مشابه، دامنهٔ وسیعی از دوزهای اسیدهای چرب امگا-۳ (٦/۰۰-۰/٥٥ گرم در روز) مصرف شده است. تاثیر سرکوبی این مواد بر روی تولید TNF-α عموماً در مطالعاتی نشان داده شده است که دوز اسید چرب امگا-۳ مصرف شده، از مطالعهٔ حاضر بیشتر بوده است [۱۸ گرم روغن ماهی در روز

www.SID.ir

Archive of SID

بـه مـدت ٦ هفـته(٢٤)، ٦ گـرم روغـن ماهی در روز حاوی EPA (Eicosapentaenoic acid) و DHA (Docosahexaenoic) بـه مـیزان حداقل ٨٦٪ کل روغن ماهی مصرفی به مدت ٦ ماه (٢٥) و ٦ گرم DHA در روز به مدت ٣ ماه (٢٦)]. البته برخی از مطالعاتی که دوزهای بالاتر استفاده کرده بودند نیز هیچ تاثیری روی تولید TNF-α نشـان ندادند (٢٣-٢١). از سه مطالعه‌ای که دوزهای مشابه یا کمتر از دوز بـه کار رفته در مطالعه حاضر را استفاده کرده بودند (٢٧ و٢٢ و٢١). تنها یک مطالعه تاثیر مهاری اسید چرب امگا-٣ بر روی تولید TNF-α نشـان داد (٢٧). بـا ایـن حال در مطالعهٔ اخیر، اسید چرب امگـا-٣ به افرادی داده شده بود که از رژیم غذایی کم چربی استفاده مـــــی‌کـــــردند. در ایـــــن صـــــورت، رقابـــــت بیـــــن اسـیدهای چرب با چند باند مضاعف امگا-٦ حاصل از رژیم غذایی و اسـیدهای چـرب بـا چـند باند مضاعف امگا-٣ حاصل از مکمل، جهـت وارد شدن و ادغام در ساختار سلولی، کمتر از مقداری بود که در مطالعه حاضر وجود داشت.

ایـن مطالعـه نشان داد که مکمل با دوز پایین اسیدهای چرب امگا-٣ مـی‌تواند در یک دوره دو ماهه، تری گلیسیرید و کلسترول را کاهش دهـد. کـاهش تـری گلیسیرید بدون تغییر در سطح HDL یا LDL کلسترول زمان پایه، مطابق با بیشتر مطالعات است (٢٨)

در ایـن بررسـی، اسـیدهای چـرب امگا-٣ باعث کاهش فشار خون سیسـتولی بـه مـیزان ٨ میلیمتر جیوه در مقایسه با حالت پایه شد که مطـابق بـا مطالعه دیگری است که در آن افراد مبتلا به دیابت نوع دو بـه مـدت ٦ هفـته روزانـه ٢/٥ گرم اسیدهای چرب امگا-٣ دریافت نمودنـد. در مطالعـه اخـیر اسیدهای چرب امگا-٣ به طور معنی‌داری باعـث کاهش غلظت تری گلیسیرید در حدود ٠/٥ میلی مول در لیتر و کـاهش فشـار خون سیستولی به میزان ٨ میلی متر جیوه در مقایسه بـا گروه روغن گلزا شد در حالیکه هیچ تاثیری روی قند خون ناشتا، LDL یا HDL نداشت (٢٩).

ایـن مطالعـه همچنیـن نشـان داد کـه مکمل اسیدهای چرب امگا-٣ باعـث اخـتلال کنـترل قـند خـون نمی شود. در واقع در این مطالعه افـزایش معنـی داری در قـند خون و انسولین ناشتا دیده نشد اگرچه حساسـیت بـه انسولین به مقدار بسیار جزیی کاهش یافت. در برخی مطالعـات ذکـر مـی‌گـردد کـه اسیدهای چرب امگا-٣ باعث اختلال کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع دو می شوند (٣١-٣٠) و در سایر مطالعات قند خون بهبود یافته یا بدون تغییر باقی مانده است (٢٩،٣٢). مطـابق نظـر Puhakainen و همکـاران تفـاوت دوزاژ اسـیدهای چرب امگا-٣ ممکن است باعث تاثیر متفاوت اسید چرب امگا-٣بر روی کنترل قند خون شود(٣٣).

در بررسـی حاضـر، همبستگی معنی داری بین شاخص‌های التهابی با شـاخص‌های گلیسمی به استثنای، همبستگی منفی بین CRP سرمی و اسـید سـیالیک بـا غلظـت قـند خون ناشتا در هفته چهارم، وجود نداشـت. همبسـتگی منفـی بیـن غلظت CRP و گلوکز، نقش CRP رادر پـیدایش مقاومت به انسولین زیر سئوال نمی برد. شواهد فراوان حاکی از نقش بالقوهٔ CRP در بیماریزایی دیابت نوع دو است(٢). از آنجایـیکه CRP بـه طـور انتخابـی به LDL متصل می شود (٣٤) ، احـتمال دارد که روند کاهشی غلظت LDL متعاقب مکمل یاری در هفـتهٔ چهـارم و هشتم باعث مبهم شدن همبستگی بین CRP سرم و غلظـت گلوکـز گردد(جدول ٤). مطابق نظر Leinonen و همکاران همبستگی معنی‌داری بین شاخص‌های التهابی با مدت دیابت نوع دو وجـود نـدارد (٣٥) که در مطالعهٔ حاضر نیز این امر دیده شد. به نظر مـی‌رسد افزایش غلظت TNF-α در حال گردش یا مقاومت محیطی بـه انسـولین بـا افـزایش گلوکز و انسولین پلاسمایی در زمان قبل از شـروع دیابت نوع دو مرتبط باشد ولی تشدید بیشتر مقاومت محیطی نسـبت بـه انسـولین در دیابـت نـوع دو بـه افـزایش غلظـت سرمی TNF-α ارتباطی ندارد (٣٦).

در مطالعـه حاضـر شـواهد حمایـت کنـنده‌ای بـرای ارتـباط بیـن شاخص‌های التهابی سرم و شاخص‌های قند خون پیدا نشد. دستیابی بـه یک کاهش مداوم در غلظت تری گلیسرید و کلسترول، علاوه بر تاثـیرات مطلـوب بـر روی شـاخص‌هـای التهابی و فشار خون نشان دهـنده ایـن اسـت کـه دوز پاییـن یا متوسط اسیدهای چرب امگا-٣ مـی‌تواند یک مکمل مناسب برای این ناهنجاری متابولیکی که همراه بـا افـزایش خطـر آترواسـکلروز اسـت، فـراهم نمـاید. دوز ٣٠٠٠ میلـی‌گرمـی روغـن ماهـی موجب تاثیرات زیانبار بر روی کنترل قند خـون در بـیماران مبـتلا بـه دیابـت نـوع دو نمی‌شود و علاوه بر آن تاثـیرات مفـید کاهشـی بـر روی تـری گلیسـیرید و کلسترول سرم، برخی شاخص‌های التهابی و فشار خون، خواهد داشت.

یکی از محدودیت های این تحقیق بی اطلاعی از ژنوتیپ TNF-α بـیماران بـود. در ضمن توصیه می‌شود در مطالعات آینده اندازه‌گیری سـطح لپتیـن، چربـی درون شـکمی و همچنیـن منظور نمودن گروه شاهد، مد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر خود را از دکتر ناصر کلانتری رئیس انستیتو تحقـیقات تغذیـه ای و صـنایع غذایـی کشور به جهت حمایت های مالـی ، خـانم فـرناز خوشنویسان به جهت پشتیبانی، دکتر ابوالحسن احمدیانـی از بخش فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

www.SID.ir

Archive of SID

و دکتر موسی موذنی از بخش ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس به جهت توصیه های ارزشمند در طرح مداخله اعلام می دارند. این تحقیق با بودجهٔ تحقیقاتی مصوب انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور انجام شده است.

REFERENCES

1. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. ***Diabetologia*** 1997; 40:1286-92.

2. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. ***JAMA*** 2001; 286:327-34.

3. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, et al: Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. ***Life Sci*** 2000; 67:291-300.

4. Arnalich F, Hernanz A, Lopez-Maderuelo D, et al: Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older adults with type II diabetes. ***Horm Metab Res*** 2000; 32:407-12.

5. Muller S, Martin S, Koenig W, et al: Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. ***Diabetologia*** 2002;45:805-12.

6. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. ***Diabetes*** 2003; 52:812-17.

7. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. ***Circulation*** 2002; 106:2067-72.

8. James MJ, Gibson RA, Cleland LG: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. ***Am J Clin Nutr*** 2000; 71:343-8.

9. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, et al: Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. ***BrJ Nutr*** 2003;20:405-12.

10. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, et al: Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. ***Free Radic Biol Med*** 2003; 35:772-81.

11. Bjorntorp P: Metabolic implications of body fat distribution. ***Diabetes Care*** 1991;14:1132-43.

12. 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;18:499-502.

13. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2000; 85:2402-10.

14. Bhavanandan VP, Sheykhnazari M: Adaptation of the periodate-resorcinol method for determination of sialic acids to a microassay using microtiter plate reader. ***Anal Biochem*** 1993; 213:438-40.

15. Wilson AG, di Giovine FS, Duff GW: Genetics of tumour necrosis factor-alpha in autoimmune, infectious, and neoplastic diseases. ***J Inflamm*** 1995; 45:1-12.

16. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, et al. The TNF-beta gene Nco I polymorphism is not associated with hypertriglyceridemia or insulin resistance in lean and obese subjects. ***Biochem Biophys Res Commun*** 1997; 236:829-32.

17. Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. ***Am J Clin Nutr*** 2003; 76:454-9.

18. Terry CF, Loukaci V, Green FR: Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. ***J Biol Chem*** 2000; 275:18138-44.

19. Tracey KJ, Morgello S, Koplin B, et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor-secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. ***J Clin Invest*** 1990; 86:2014-24.

20. Schmidt EB, Varming K, Moller JM, et al. No effect of a very low dose of n-3 fatty acids on monocyte function in healthy humans. Scand. ***J Clin Lab Invest*** 1996; 56:87-92.

21. Blok WL, Deslypere JP, Demacker PN, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year. Eur. ***J Clin Invest*** 1997; 27:1003-8.

www.SID.ir

Archive of SID

22. Molvig J, Pociot F, Worsaae H, et al. Dietary supplementation with omega-3-polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1 beta content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. Scand. ***J Immunol*** 1991;34:399-410.

23. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, et al. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. ***Eur J Clin Invest*** 2000; 30:260-74.

24. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. ***N Engl J Med*** 1989; 320:265-71.

25. Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. ***J Neuroimmunol*** 1995; 56:143-53.

26. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. ***Lipids*** 1999; 34:317-24.

27. Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. ***J Clin Invest*** 1993; 92:105-13.

28. Malasanos TH, Stacpoole PW: Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. ***Diabetes Care*** 1991; 14:1160-79.

29. Axelrod L, Camuso J, Williams E, et al. 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; 17:37-44 .

30. Friday KE, Childs MT, Tsunehara CH, et al. Elevated plasma glucose and lowered triglyceride levels from omega-3 fatty acid supplementation in type II diabetes. ***Diabetes Care*** 1989; 12:276-81.

31. Borkman M, Chisholm DJ, Furler SM, et al. Effects of fish oil supplementation on glucose and lipid metabolism in NIDDM. ***Diabetes*** 1989; 38:1314-19.

32. Sirtori,C.R., Crepaldi,G., Manzato E, et al. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alterations. ***Atherosclerosis*** 1989; 137: 419-27.

33. 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: 121-6.

34. de Beer FC, Soutar A K, Baltz ML, et al. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. ***J Exp Med*** 1982; 156: 230-42.

35. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. ***Atherosclerosis*** 2003;166: 387-94.

36. MiyazakiY, PipekR, MandarinoL J,et al. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. ***Int J Obes Relat Metab Disord*** 2003; 27: 88-94.

www.SID.ir

Archive of SID

[1] دکترای تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[2] استاد، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[3] دانشیار، واحد آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سر صفحه ها :

www.SID.ir