

اثرات مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳ بر غلظت CRP, TNF- α و IL-2 در بیماران دیابتی نوع ۲

علی ملک شاهی مقدم: پژوهشگر، دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
احمد ساعدی صومعه علیا: استادیار، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران - نویسنده رابط:
a_saedi@tums.ac.ir

محمود جلالی: استاد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
فرشته سجودی: کارشناس، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۸/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: اسیدهای چرب امگا-۳ از طریق ساز و کارهای خاصی می‌توانند التهاب را کاهش دهند. در این مطالعه تأثیر مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳ بر غلظت CRP, TNF- α و اینترلوکین-۲ در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی گردید. روش کار: پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ صورت گرفت. افراد به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده امگا-۳ (۲۷۱۴ میلی‌گرم: ۱۵۴۸ میلی‌گرم EPA، ۸۲۸ میلی‌گرم DHA و ۳۳۸ میلی‌گرم سایر انواع اسیدهای چرب امگا-۳) و دریافت کننده دارونما (قرص روغن آفتابگردان: ۲۱۰۰ میلی‌گرم) تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته این مکمل‌ها را مصرف نمودند.

نتایج: TNF- α در گروه امگا-۳ در مقایسه با گروه دارونما، پس از انجام مطالعه به شکل معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.01$). IL-2 نیز در پایان مطالعه در گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد با کاهش معنی‌داری روبرو گشت ($p < 0.001$). میان دو گروه امگا-۳ و دارونما، چه در ابتدا و چه در انتهای کارآزمایی بالینی، در خصوص CRP تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتیجه‌گیری: با توجه به کاهش دو بیومارکر التهابی IL-2 و TNF- α در نتیجه مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳، استفاده از این مکمل‌ها یا از منابع غذایی سرشار از اسیدهای چرب مزبور از قبیل انواع ماهی‌ها جهت کاهش التهاب ناشی از دیابت توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: اسیدهای چرب امگا-۳، دیابت نوع ۲، CRP، TNF- α ، IL-2

بیومارکرها می‌توان به CRP (Brunner, Kivimaki et al. 2008). اینترلوکین-۶ (Gomez, Yaturu, Rains) و TNF- α (Vila et al. 2008) اشاره نمود. از طرفی مشاهده شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ از طریق ساز و کارهای خاصی می‌توانند التهاب را کاهش دهند. این ساز و کارها عبارتند از: الف: جلوگیری از واکنش‌های التهابی ناشی از اسید آراشیدونیک (Simopoulos 2002; Mori and Beilin 2004).

مقدمه

با توجه به این که ۳-۲/۵ درصد از مردم جهان از دیابت رنج می‌برند، سالانه هزینه‌های هنگفتی برای کنترل این بیماری بر سامانه‌های بهداشتی کشورهای مختلف جهان تحمیل می‌شود (Brunner, Kivimaki et al. 2008). تحقیقات فراوانی در مورد ارتباط بین دیابت نوع ۲ و التهاب صورت پذیرفته است. مشاهده شده است که بیومارکرها التهابی در دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابند. از میان این

اسیدهای چرب امگا-۳ می‌توانند روند التهاب را کند نمایند، در این مطالعه تأثیر مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳ به مدت ۸ هفته بر غلظت فاکتورهای التهابی چون CRP و TNF- α و اینترلوکین-۲ در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی گردید.

روش کار

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بر روی ۵۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۸۵-۴۵ ساله) صورت پذیرفت. بیمارانی که وارد مطالعه می‌شدند توسط انجمن دیابت ایران "دیابتی" تشخیص داده شده و حداقل ۲ سال از بیماری آنها سپری شده ولی بیماری دیگری نداشتند. به علاوه، دیگر معیارهای ورود به مطالعه شامل مواردی چون عدم مصرف مکمل‌های امگا-۳ یا مولتی‌ویتامین-مینرال، عدم دریافت فرآورده‌های دارویی تأثیرگذار بر پروفایل چربی، عدم مصرف ترکیبات الکلی و عدم ابتلا به دیگر عوارض همانند بیماری‌های کلیوی، کبدی، گوارشی، تنفسی، قلبی-عروقی، تیروئیدی و التهابی، می‌گردید. اندازه نمونه بر این اساس تعیین گردید که چه تعداد نمونه انتخاب شود تا اگر اختلاف بین مقدار میانگین کاهش در CRP در دو گروه دریافت کننده امگا-۳ و دریافت کننده دارونما حداقل ۰/۲۵ میلی‌گرم بر لیتر باشد، بتوان فرضیه عدم تأثیر امگا-۳ را در گروه‌های مورد مداخله و شاهد در سطح معناداری ۰/۰۵ و با توان ۰/۸ آماری رد نمود. انحراف معیار اختلاف ایجاد شده براساس مطالعات مشابه برابر با ۱/۴ میلی‌گرم بر لیتر بوده است. براین اساس، در هر گروه ۲۹ بیمار دیابتی انتخاب و در مطالعه شرکت داده شد. در ابتدای مطالعه، یکی از افراد گروه شاهد به سبب مشکلات شخصی از کارآزمایی کناره‌گیری نمود. افراد بیمار به صورت داوطلبانه همکاری نموده و کلیه اطلاعات اخذ شده از افراد مورد بررسی در تمام مراحل تحقیق از جمله انتشار نتایج محرمانه باقی ماند. به علاوه، پروتکل مطالعه در کمیته

ب: جلوگیری از آزاد شدن اسید آراشیدونیک توسط لیپوپروتئین لیپاز (Martin 1998).

ج: کاهش محتوای اسید آراشیدونیک غشای سلول‌ها (Kang, Man et al. 1992).

د: سرکوب کردن فعالیت سیکلو اکسیژناز-۲ (COX-2) که اسید آراشیدونیک را به پروستاگلاندین-۲ و ترومبوکسان-۲ تبدیل می‌کند (Lee, Zhao et al. 2004; Horia and Watkins 2007).

تحقیقات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب امگا-۳ به خوبی می‌توانند تولید سیتوکین‌ها را کاهش دهند (Saedisomeolia, Wood et al. 2009). البته بنابر نظر Marik and Varon جهت ظهور اثرات ضد التهابی حاصل از اسیدهای چرب امگا-۳ مدت معینی زمان نیاز است (Marik and Varon 2009). مطالعات انسانی نیز این موضوع را تأیید کرده است (Gomez, Vila et al. 2008). هر چند این تأثیر در بعضی از بیماری‌ها مانند آلزایمر مشاهده نشده است (Freund-Levi, Hjorth et al. 2009). Suresh and Das در پایان مطالعه خود نتیجه‌گیری نمودند، اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ می‌توانند سبب مهار تولید اینترلوکین ۱ و ۲ و TNF- α در سلول‌های لنفوسیت انسانی در محیط آزمایشگاهی و در بدن جاندار زنده گردند (Suresh and Das 2003). در مطالعات Pischon و همکاران و Tsitouras و همکاران نیز مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ سطوح CRP سرم را به شدت کاهش داد (Pischon, Hankinson et al. 2003; Tsitouras, Gucciardo et al. 2008). تأثیر اسیدهای چرب امگا-۳ بر التهاب در بیماران دیابتی مورد مطالعه قرار گرفته است. اما با این حال نتایج این تحقیقات ضد و نقیض می‌باشند (Nettleton and Katz 2005; Fedor and Kelley 2009). با توجه بدین حقیقت که التهاب یکی از پدیده‌های همراه با دیابت بوده و

از 30 pg/ml بوده و از لحاظ ویژگی، همانند کیت CRP فاقد هر نوع واکنش متقاطع بود. در این کارآزمایی، تمامی فراسنجه‌های التهابی با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شدند. جهت انجام آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS12 استفاده گردید. برای آنالیز وجود اختلاف نتایج بعد و قبل مداخله و نیز بین دو گروه آزمون t -test استفاده شد. هرگونه تغییر در بیومارکرهای التهابی براساس ($p < 0/05$) از نظر آماری معنی‌دار حساب شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سن، نمایه توده بدنی، انرژی، کربوهیدرات و چربی دریافتی افراد شرکت کننده در مطالعه، چه در گروه مداخله و چه در گروه شاهد در ابتدا و انتهای کارآزمایی بالینی تفاوت معنی‌داری نداشت. در خصوص شاخص پروتئین دریافتی مابین گروه دریافت کننده مکمل امگا-۳ و گروه دریافت کننده دارونما، چه در ابتدا و چه در پایان مطالعه تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0/05$). در خصوص فیبر دریافتی نیز تنها در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌دار میان دو گروه کارآزمایی بالینی مشاهده گردید ($p < 0/05$). میانگین و انحراف معیار شاخص‌هایی چون سن، نمایه توده بدنی، انرژی، کربوهیدرات، چربی، پروتئین و فیبر دریافتی در دو گروه شاهد و مداخله در ابتدا و پایان مطالعه در جدول شماره یک نشان داده شده است. جدول شماره دو به بررسی فراسنجه‌هایی چون $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-2 و CRP در دو گروه امگا-۳ و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه می‌پردازد. $\text{TNF-}\alpha$ در گروه امگا-۳ در مقایسه با گروه دارونما، پس از انجام مطالعه به شکل معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0/01$). IL-2 نیز در پایان مطالعه در گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد با کاهش معنی‌داری روبرو گشت ($p < 0/001$). دو شاخص ذکر شده در ابتدای مطالعه میان دو گروه مداخله و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشتند. میان دو گروه امگا-۳ و دارونما، چه در

اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شده و افراد بیمار فرم رضایت‌نامه‌ای آگاهانه‌ی کتبی را پیش از شرکت در مطالعه تکمیل نمودند. ابتدا پرسشنامه‌های مربوط به اطلاعات عمومی (شامل اطلاعات زمینه‌ای جنس و سن)، نمایه‌های تن‌سنجی (شامل قد، وزن و BMI) و یادآمد ۲۴ ساعته خوراک از طریق مصاحبه حضوری تکمیل گردیده و سپس از افراد خون‌گیری به عمل آمد. توسط پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک میزان دریافت انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، فیبر و چربی، در پیش و پس از کارآزمایی محاسبه شد. افراد به صورت تصادفی به دو گروه دریافت کننده امگا-۳ (حاوی 2714 میلی‌گرم اسیدهای چرب امگا-۳ که شامل 1548 میلی‌گرم EPA، 828 میلی‌گرم DHA و 338 میلی‌گرم سایر انواع اسیدهای چرب امگا-۳ می‌گشت) و یا دریافت‌کننده دارونما (قرص حاوی روغن آفتابگردان: 2100 میلی‌گرم) تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته (روزانه سه کپسول) این مکمل‌ها را مصرف نمودند. در پایان دوره هشت هفته‌ای، مجدداً از افراد مورد مطالعه پرسشنامه یادآمد خوراک و نمونه‌های خون ناشتا جمع‌آوری گشت. در ابتدا و انتهای مطالعه، غلظت مارکرهای التهابی از قبیل $\text{TNF-}\alpha$ و اینترلوکین-۲ (Bender MedSystems Diagnostics, GmbH, Vienna, Austria) در سرم افراد اندازه‌گیری شده و مقادیر در قبل و بعد مکمل یاری امگا-۳ و نیز در دو گروه مورد مطالعه با هم مقایسه گردید. ویژگی و حساسیت کیت الیزای IL-2 ، به ترتیب $1/87 \text{ pg/ml}$ و $0/97 \text{ pg/ml}$ بود. در خصوص حساسیت کیت الیزای CRP، حداقل دوز قابل شناسایی برابر با $0/03$ میکروگرم در هر میلی‌لیتر بوده و از نقطه نظر ویژگی، با هیچ یک از سیتوکین‌ها دارای واکنش متقاطع نبود. در نهایت، در خصوص حساسیت کیت الیزای $\text{TNF-}\alpha$ ، حداقل دوز قابل شناسایی کمتر

Sari et al. 2006). در مطالعه Jolly و همکاران (۱۹۹۷)، EPA و DHA رژیم‌می، ترشح IL-2 از لنفوسیت‌های طحال موش را در مقایسه با اسیدهای چرب اشباع یا اسیدآرانشیدونیک، به طرز قابل توجهی مهار نمود (Jolly, Jiang et al. 1997). در چندین مطالعه نیز، مکمل یاری با EPA و DHA سبب مهار آزادسازی سیتوکین‌هایی چون TNF- α گردیده است (Weber and Leaf 1991; Novak, Babcock et al. 2003; Magee, Pearson et al. 2008). در تضاد با یافته‌های مطالعه ما، در دو مطالعه EPA و DHA هیچ اثری بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین-۶ یا TNF- α نداشتند (Jellema, Plat et al. 2004; Klein-Plat, Draai et al. 2005). لازم به ذکر است، در یکی از این مطالعات که توسط Jellema و همکاران صورت پذیرفت، از روغن ماهی به جای مکمل امگا-۳ استفاده شده بود. به علاوه، مطالعه دیگر نیز بر روی نوجوانان دارای اضافه وزن صورت پذیرفته و دارای حجم نمونه بیشتری (۱۲۰ نفر) در مقایسه با کارآزمایی حاضر بود. در یک مطالعه مکمل یاری با اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه، اثر واضحی بر TNF- α نداشت (Schubert, Kitz et al. 2007). در خصوص مورد اخیر، حجم نمونه (۳۰ نفر) در مقایسه با کارآزمایی حاضر اندک بوده و از سوی دیگر، طول دوره مداخله تنها ۲ هفته بوده است. در دو مطالعه، مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ حتی سبب افزایش سطوح پلاسمایی TNF- α نیز گردید (Holm, Berge et al. 2001; Skuladottir, Petursdottir et al. 2007).

در یکی از این مطالعات که به وسیله Holm و همکاران اجرا گردید، مدت کارآزمایی بسیار طولانی بوده (یک سال) و به علاوه، گروه شاهد و مداخله همان بیماران دریافت کننده قلب بودند. مطالعه دیگر نیز در شرایط آزمایشگاهی و بر روی سلول‌های صفاق موش انجام گرفته است. در مطالعه حاضر، میان دو گروه امگا-۳

ابتدا و چه در انتهای کارآزمایی بالینی، در خصوص CRP تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

بحث

یافته‌های کارآزمایی بالینی حاضر نشان داد که مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ سبب کاهش قابل توجه فاکتورهای التهابی چون TNF- α و IL-2 در گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد می‌گردد. در خصوص دیگر فاکتور التهابی، CRP، تفاوت بین بیماران دیابتی دریافت کننده امگا-۳ و دارونما معنی‌دار نبود. دیگر محققان در مطالعات خود به اثرات ضدالتهابی اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماری‌های قلبی-عروقی اشاره نموده‌اند (Anand, Alkadri et al. 2008; Jung, et al. 2008). در چندین مطالعه نیز مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ موجود در روغن ماهی سبب کاهش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی در کشت سلولی، حیوانات و انسان‌ها گردیده است (Endres, Ghorbani et al. 1989; Bagga, Wang et al. 2003). در مطالعه حاضر، TNF- α در گروه دریافت کننده مکمل امگا-۳ در مقایسه با گروه دارونما، در پایان مطالعه به شکل معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0/01$). به علاوه، IL-2 نیز در پایان مطالعه در گروه مداخله در مقایسه با گروه شاهد با کاهش معنی‌داری روبرو گشت ($p < 0/001$). مشابه با مطالعه حاضر، در یک بررسی مکمل یاری با روغن ماهی غنی از EPA و DHA سبب کاهش تولید TNF- α و اینترلوکین-۶ توسط لکوسیت‌ها گردید (Das, Ferrucci, Cherubini et al. 2006). نیز طی دو مطالعه در سال ۲۰۰۵ به اثرات EPA و DHA در کاهش سطوح TNF- α و بهبود مقاومت به انسولین پی برد (Das 2005; Das 2005). در یک مطالعه دیگر، با مصرف مکمل‌های EPA و DHA، سطوح IL-2 به طرز قابل توجهی در بیماران دیابتی و گروه شاهد کاهش یافت (Alnajjar, Chabane)

چربی بیماران و یافته‌های کارآزمایی نمی‌گذارد. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، می‌توان به عدم همکاری برخی شرکت کنندگان در انجام مصاحبه، تکمیل پرسشنامه و خونگیری اشاره نمود. به علاوه، کارآزمایی بالینی صورت گرفته کوتاه مدت (۸ هفته‌ای) بوده، لذا یافته‌های حاصل از آن نشان دهنده اثربخشی و ایمنی کاربرد طولانی مدت اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماران دیابتی نمی‌باشد. ضروری است، اثر مکمل حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ بر سایر فاکتورهای التهابی نیز در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی گردد. در مطالعه حاضر جهت اطمینان از مصرف به موقع و مرتب قرص‌های مکمل/ دارونما، ارتباط لازم و موثر با بیماران برقرار گردید. در نهایت، بنابر یافته‌های کارآزمایی بالینی اخیر، مکمل یاری با EPA و DHA می‌تواند سبب کاهش فاکتورهای التهابی چون α -TNF و IL-2 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گردد.

نتیجه گیری

با توجه به کاهش دو بیومارکر التهابی IL-2 و α -TNF در نتیجه مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳، می‌توان به بیماران دیابتی نوع ۲ پیشنهاد کرد که از این مکمل‌ها یا از منابع غذایی سرشار از اسیدهای چرب امگا-۳ از قبیل انواع ماهی‌ها برای کاهش التهاب ناشی از دیابت استفاده نمایند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثرات مکمل یاری اسیدهای چرب امگا-۳ بر غلظت IL-2, α -TNF, CRP در بیماران دیابتی نوع ۲" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۸۸ به کد ۹۴۰۱-می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

و دارونما چه در ابتدا و چه در انتهای مطالعه در خصوص شاخص CRP تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. مشابه با مطالعه حاضر، در بررسی Mori و همکاران، سطوح CRP مابین دو گروه دریافت کننده EPA و DHA خالص و گروه دریافت کننده دارونمای روغن زیتون تفاوت معنی‌داری نداشت (Mori, Woodman et al. 2003). به‌طور مشابه در یک مطالعه دیگر، مصرف روغن ماهی هیچ اثری بر سطوح پلاسمایی CRP در بیماران مبتلا به دیس لیپیدمی و چاقی مفرط نداشت (Chan, Watts et al. 2002). در تضاد با یافته‌های مطالعه ما، چهار هفته مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ در افراد مبتلا به سرطان لوزالمعده و کاشکسی، سبب ۹۳ درصد کاهش در سطوح CRP سرم شد (Wigmore, Plester et al. 1997). البته، در بررسی مزبور حجم نمونه تنها ۲۰ مورد بود. در مطالعه فخرزاده و همکاران (۲۰۰۵) نیز، اسیدهای چرب امگا-۳ غنی‌شده در تخم مرغ خوراکی سبب کاهش قابل توجه CRP سرم در افراد سالم گردیدند (Fakhrzadeh, Poorebrahim et al. 2005). حجم نمونه در کارآزمایی مزبور در مقایسه با اثر حاضر کمتر بوده (۴۲ نفر)، اما طول دوره مطالعه مشابه بوده است (۸ هفته). از سوی دیگر، مطالعه مذکور بر روی دانشجویان ۱۸ تا ۲۵ ساله انجام گرفته است. در خصوص شاخص پروتئین دریافتی مابین گروه دریافت کننده مکمل امگا-۳ و گروه دریافت کننده دارونما، چه در ابتدا و چه در پایان مطالعه تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0/05$). در خصوص فیبر دریافتی، تنها در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌دار میان دو گروه کارآزمایی بالینی مشاهده گردید ($p < 0/05$). به‌طور کلی با وجود تفاوت معنی‌دار از لحاظ آماری، به سبب آن که میزان اختلاف شاخص‌های مزبور میان دو گروه شاهد و مداخله به لحاظ مقدار (گرم) اندک است، هیچ‌گونه تاثیر آماری قابل توجهی بر تغییر شاخص‌های

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در دو گروه شاهد (۲۸=تعداد) و مداخله در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	زمان	شاهد (۲۸=تعداد)	مداخله (۲۹=تعداد)	معنی دار بودن تفاوت
		انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	p-value
سن (سال)	ابتدا و انتهای مطالعه	۵۲/۹۶ ± ۱۰/۷۲	۵۵/۳۶ ± ۹/۸۸	۰/۳
نمایه توده بدن ($\frac{kg}{m^2}$)	ابتدای مطالعه	۲۷/۵۱ ± ۳/۱۶	۲۷/۷۲ ± ۳/۴۷	۰/۸
	انتهای مطالعه	۲۷/۲۲ ± ۳/۳۱	۲۷/۱۹ ± ۳/۴۳	۰/۹
انرژی دریافتی ($\frac{kcal}{day}$)	ابتدای مطالعه	۱۳۱۷/۴۷ ± ۳۰۷/۱۴	۱۲۱۲/۶ ± ۲۶۱/۵	۰/۱
	انتهای مطالعه	۱۳۰۳/۳۵ ± ۵۰۸/۴۶	۱۱۵۰/۸۵ ± ۴۵۳/۶۴	۰/۲
کربوهیدرات دریافتی ($\frac{g}{day}$)	ابتدای مطالعه	۱۹۰/۹۴ ± ۶۴/۰۰	۱۷۵/۵۰ ± ۴۸/۰۰	۰/۳
	انتهای مطالعه	۱۸۷/۶۲ ± ۸۳/۵۳	۱۶۴/۰۳ ± ۶۴/۶۹	۰/۲
فیبر دریافتی ($\frac{g}{day}$)	ابتدای مطالعه	۲۴/۵ ± ۱۲/۷	۱۷/۸ ± ۸/۵	۰/۰۳
	انتهای مطالعه	۲۱/۷ ± ۱۲/۱	۱۷/۴ ± ۹/۹	۰/۱
چربی دریافتی ($\frac{g}{day}$)	ابتدای مطالعه	۳۸/۲۳ ± ۱۲/۵۷	۳۷/۳۳ ± ۱۵/۲۶	۰/۸
	انتهای مطالعه	۳۷/۷۸ ± ۱۴/۵۸	۳۷/۷۸ ± ۲۸/۷۶	۱
پروتئین دریافتی ($\frac{g}{day}$)	ابتدای مطالعه	۶۳/۷۳ ± ۱۱/۷۸	۵۴/۷۲ ± ۱۷/۲۴	۰/۰۳
	انتهای مطالعه	۶۴/۲۴ ± ۲۶/۲۹	۴۸/۵۴ ± ۲۰/۶۱	۰/۰۳

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار CRP، TNF- α و IL-2 در دو گروه مکمل امگا-۳ و دارونما پیش و پس از مداخله

متغیر	زمان	دارونما (۲۸=تعداد)	مکمل امگا-۳ (۲۹=تعداد)	معنی دار بودن تفاوت
		انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	p-value
TNF- α ($\frac{pg}{ml}$)	ابتدای مطالعه	۳۸/۶۸ ± ۹/۵۳	۳۷/۵۲ ± ۶/۴۱	۰/۵
	انتهای مطالعه	۴۰/۶۷ ± ۱۱/۰۱	۳۴/۴۶ ± ۶/۴۰	۰/۰۰۹
IL-2 ($\frac{pg}{ml}$)	ابتدای مطالعه	۴۲/۴۶ ± ۱۹/۷۸	۴۲/۴۷ ± ۱۳/۸۵	۰/۹
	انتهای مطالعه	۵۱/۵۲ ± ۱۹/۷۱	۳۵/۲۵ ± ۱۱/۲۸	۰/۰۰۰۲
CRP ($\frac{mg}{L}$)	ابتدای مطالعه	۱۸/۶۷ ± ۱۶/۷۵	۲۵/۶۸ ± ۲۷/۳۸	۰/۲
	انتهای مطالعه	۱۸/۱۷ ± ۱۱/۳۳	۲۰/۳۵ ± ۲۴/۱۹	۰/۶

References

- Alnajjar, A., Chabane Sari, D., Abuharfeil, N., Hudaib, M. and Aburjai, T., 2006. Effect of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on lymphocyte proliferation, interleukin production and phospholipid fatty acids composition in type 2 diabetic and healthy subjects in Jordan people. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **74**(6), pp.347-356.
- Anand, R.G., Alkadri, M., Lavie, C.J. and Milani, R.V., 2008. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, **28**(2), pp.92-98.
- Bagga, D., Wang, L., Farias-Eisner, R., Glaspy, J.A. and Reddy, S.T., 2003. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**(4), pp.1751-1756.
- Brunner, E.J., Kivimaki, M., Witte, D.R., Lawlor, D.A., Davey Smith, G., Cooper, J.A., Miller, M., Lowe, G.D., Rumley, A., Casas, J.P., Shah, T., Humphries, S.E., Hingorani, A.D., Marmot, M.G., Timpson, N.J. and Kumari, M., 2008. Inflammation, insulin resistance, and diabetes--Mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med*, **5**(8), p.e155.
- Chan, D.C., Watts, G.F., Barrett, P.H., Beilin, L.J. and Mori, T.A., 2002. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem*, **48**(6Pt1), pp.877-883.
- Das, U.N., 2005a. Can COX-2 inhibitor-induced increase in cardiovascular disease risk be modified by essential fatty acids? *J Assoc Physicians India*, **53**, pp.623-627.
- Das, U.N., 2005b. COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids. *Med Sci Monit*, **11**(7), pp.233-237.
- Endres, S., Ghorbani, R., Kelley, V.E., Georgilis, K., Lonnemann, G., van der Meer, J.W., Cannon, J.G., Rogers, T.S., Klempner, M.S. and Weber, P.C., 1989. 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*, **320**(5), pp.265-271.
- Fakhrzadeh, H., Poorebrahim, R., Shooshtarizadeh, P., Raza, M. and Hosseini, S., 2005. The effects of consumption of omega3 fatty acid-enriched eggs on insulin and CRP. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **15**(4), pp.329-330.
- Fedor, D. and Kelley, D.S., 2009. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **12**(2), pp.138-146.
- Ferrucci, L., Cherubini, A., Bandinelli, S., Bartali, B., Corsi, A., Lauretani, F., Martin, A., Andres-Lacueva, C., Senin, U. and Guralnik, J.M., 2006. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab*, **91**(2), pp.439-446.
- Freund-Levi, Y., Hjorth, E., Lindberg, C., Cederholm, T., Faxen-Irving, G., Vedin, I., Palmblad, J., Wahlund, L.O., Schultzberg, M., Basun, H. and Eriksson, M., 2009. Effects of omega-3 fatty acids on inflammatory markers in cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease: the OmegAD study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **27**(5), pp.481-490.
- Gomez, J.M., Vila, R., Catalina, P., Soler, J., Badimon, L. and Sahun, M., 2008. The markers of inflammation and endothelial dysfunction in correlation with glycated haemoglobin are present in type 2 diabetes

- mellitus patients but not in their relatives. *Glycoconj J*, **25**(6), pp.573-579.
- Holm, T., Berge, R.K., Andreassen, A.K., Ueland, T., Kjekshus, J., Simonsen, S., Froland, S., Gullestad, L. and Aukrust, P., 2001. Omega-3 fatty acids enhance tumor necrosis factor-alpha levels in heart transplant recipients. *Transplantation*, **72**(4), pp.706-711.
- Horia, E. and Watkins, B.A., 2007. Complementary actions of docosahexaenoic acid and genistein on COX-2, PGE2 and invasiveness in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Carcinogenesis*, **28**(4), pp.809-815.
- Jellema, A., Plat, J. and Mensink, R.P., 2004. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest*, **34**(11), pp.766-773.
- Jolly, C.A., Jiang, Y.H., Chapkin, R.S. and McMurray, D.N., 1997. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J Nutr*, **127**(1), pp.37-43.
- Jung, U.J., Torrejon, C., Tighe, A.P. and Deckelbaum, R.J., 2008. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: mechanisms underlying beneficial effects. *Am J Clin Nutr*, **87**(6), pp.2003S-2009S.
- Kang, J.X., Man, S.F., Brown, N.E., Labrecque, P.A., Garg, M.L. and Clandinin, M.T., 1992. Essential fatty acid metabolism in cultured human airway epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*, **1128**(2-3), pp.267-274.
- Klein-Platat, C., Draï, J., Oujaa, M., Schlienger, J.L. and Simon, C., 2005. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr*, **82**(6), pp.1178-1184.
- Lee, J.Y., Zhao, L., Youn, H.S., Weatherill, A.R., Tapping, R., Feng, L., Lee, W.H., Fitzgerald, K.A. and Hwang, D.H., 2004. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem*, **279**(17), pp.16971-16979.
- Magee, P., Pearson, S. and Allen, J., 2008. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids Health Dis*, **7**, p.24.
- Marik, P.E. and Varon, J., 2009. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol*, **32**(7), pp.365-372.
- Martin, R.E., 1998. Docosahexaenoic acid decreases phospholipase A2 activity in the neurites/nerve growth cones of PC12 cells. *J Neurosci Res*, **54**(6), pp.805-813.
- Mori, T.A. and Beilin, L.J., 2004. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*, **6**(6), pp.461-467.
- Mori, T.A., Woodman, R.J., Burke, V., Puddey, I.B., Croft, K.D. and Beilin, L.J., 2003. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med*, **35**(7), pp.772-781.
- Nettleton, J.A. and Katz, R., 2005. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*, **105**(3), pp.428-440.
- Novak, T.E., Babcock, T.A., Jho, D.H., Helton, W.S. and Espot, N.J., 2003. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **284**(1), pp.84-89.
- Pischon, T., Hankinson, S.E., Hotamisligil, G.S., Rifai, N., Willett, W.C. and Rimm, E.B., 2003. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*, **108**(2), pp.155-160.

- Saedisomeolia, A., Wood, L.G., Garg, M.L., Gibson, P.G. and Wark, P.A., 2009. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br J Nutr*, **101**(4), pp.533-540.
- Schubert, R., Kitz, R., Beermann, C., Rose, M.A., Baer, P.C., Zielen, S. and Boehles, H., 2007. Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of healthy adults. *Nutrition*, **23**(10), pp.724-730.
- Simopoulos, A.P., 2002. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, **21**(6), pp.495-505.
- Skuladottir, I.H., Petursdottir, D.H. and Hardardottir, I., 2007. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on TNF-alpha and IL-10 secretion by murine peritoneal cells in vitro. *Lipids*, **42**(8), pp.699-706.
- Suresh, Y. and Das, U.N., 2003. Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus. Effect of omega-3 fatty acids. *Nutrition*, **19**(3), pp.213-228.
- Tsitouras, P.D., Gucciardo, F., Salbe, A.D., Heward, C., Harman, S.M., 2008. High omega-3 fat intake improves insulin sensitivity and reduces CRP and IL6, but does not affect other endocrine axes in healthy older adults. *Horm Metab Res*, **40**(3), pp.199-205.
- Weber, P.C. and Leaf, A., 1991. Cardiovascular effects of omega 3 fatty acids. Atherosclerosis risk factor modification by omega 3 fatty acids. *World Rev Nutr Diet*, **66**, pp.218-232.
- Wigmore, S.J., Plester, C.E., Richardson, R.A. and Fearon, K.C., 1997. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer*, **75**(1), pp.106-109.
- Yaturu, S., Rains, J. and Jain, S.K., 2008. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*, **44**(1), pp.168-171.

Archive