



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان آذربایجان غربی

دانشکده پزشکی ارومیه

پایان نامه جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد علوم تغذیه

عنوان:

**بررسی اثر مکمل یاری امگا ۳ و روی بر پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی
اکسیدانی و التهاب در بیماران دیابتی نوع ۲**

استاد راهنما:

آقای مهندس مجید منافی

پژوهش و نگارش:

مهدی خاکیان دهکردی

پاییز ۹۷

شماره ثبت:

سپاس از او که اندیشه را سرمایه انسانیت نهاد

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بی کران تقدیم می کنم به:

محضر ارزشمند پدر و مادر بزرگوارم که در تمام لحظات زندگی همواره بزرگترین حامی و یاور من بوده اند

با تقدیر و تشکر از اساتید گرامی جناب آقای مهندس مجید منافی و جناب آقای دکتر پیوند محمدی که در این مسیر پرنجانب

را راهنمایی و هدایت کردند

همچنین با تقدیر و تشکر از اساتید محترم گروه تغذیه، مدیر گروه محترم جناب آقای دکتر قوام زاده، آقای و دکتر زین و آقای

و دکتر علیزاده

مسئولین محترم آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی ارومیه

و شرکت داروسازی وینه در تهیه مکمل های خوراکی

چکیده:

پیش زمینه: در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً از مکمل های غذایی استفاده می شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی و مقایسه اثر مکمل های غذایی امگا ۳ و روی به صورت جدا و همزمان با هم بر پروفایل لیپیدی، وضعیت التهابی (hs-CRP) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشد.

روش ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور کنترل دار تصادفی، ۱۰۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ به صورت تصادفی به چهار گروه امگا ۳ (n=۲۵) روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم امگا ۳ حاوی ۱۸۰ میلی گرم EPA و ۱۲۰ میلی گرم DHA)، گروه روی (n=۲۵) ۳۰ میلی گرم زینک گلوکونات روزانه)، گروه روی به همراه امگا ۳ (n=۲۵) و گروه دارونما (n=۲۵) تخصیص یافته و به مدت دوماه مورد پیگیری قرار گرفتند. در این مطالعه برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف تک نمونه ای استفاده گردید. برای توصیف داده های کمی از شاخص های میانگین و انحراف معیار و یا میانه و دامنه میان چارکی استفاده شده است. کلیه مراحل تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲، تحت سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شده است.

نتایج: بعد از ۲ ماه افزایش معناداری در ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در گروه های مداخله نسبت به قبل از مطالعه مشاهده شد ($P<0/001$)، از طرفی می توان اظهار داشت که بیشترین مقادیر افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه همزمان مکمل امگا ۳ و روی مشاهده شد ($0/30 \pm 0/06 \mu M$). مقایسه درون گروهی قبل و بعد کاهش معنی داری از سطوح hs-CRP را در گروه های مداخله با امگا ۳، روی و امگا ۳ به همراه روی نشان می دهد ($P=0/004$ ، $P<0/001$ ، $P=0/003$ به ترتیب). سطوح خونی LDL نیز در گروه های دریافت کننده روی و مکمل روی به همراه امگا ۳ قبل و بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافت ($P=0/000$ ، $P=0/001$ به ترتیب). مقادیر کلسترول نیز تنها بعد از مداخله در گروه روی به طور معناداری کاهش یافت ($P=0/038$).

نتیجه گیری: مصرف مکمل روی به همراه امگا ۳ می تواند اثر تقویتی در افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش التهاب در بدن بیماران دیابتی داشته باشد. از طرفی تاثیر مکمل روی نسبت به امگا ۳ در افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بیشتر است. همچنین تاثیر مکمل روی در کاهش کلسترول، تری گلیسیرید و LDL بیشتر از امگا ۳ می باشد. اما تاثیر امگا ۳ در کاهش التهاب بیشتر از روی می باشد.

واژه های کلیدی: دیابت نوع ۲، امگا ۳، روی، پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی اکسیدانی، التهاب

فهرست اختصارات

معادل فارسی	معادل انگلیسی	نشان اختصاری
مهارکننده‌های آنزیم تبدیلی کننده آنژیوتانسین	Angiotensin converting enzyme inhibitors	ACEIs
آنالیز مقاومت الکتریکی	Bioelectrical impedance analysis	BIA
نمایه توده بدن	Body mass index	BMI
قند خون ناشتا	Fasting blood suger	FBS
کلسترول موجود در لیپوپروتئین با چگالی بالا	High density lipoprotein	HDL
ایکوزا پنتائونیک اسید	Eicosa Pentaenoic Acid	EPA
دکوزاهگزانوئیک اسید	Docosa Hexaenoic Acid	DHA
پروتئین واکنشی C- با حساسیت بالا	High sensitivity c-reactive protein	Hs-CRP
آلفا لیلینولنیک اسید	α -Linolenic Acid	ALA
پرسشنامه‌ی فعالیت بدنی بین المللی	Reactive oxygen species	ROS
دیابت ملیتوس	Diabates Mellitus	DM
کلسترول موجود در لیپوپروتئین با چگالی پایینی	Low density lipoprotein	LDL
لیپوپروتئین لیپاز	Lipoprotein lipase	LPL
معادل متابولیکی	Metabolic equivalent of task	MET
گیرنده گامای فعال کننده تکثیر پراکسی زومها	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ	PPAR- γ
سازمان بهداشت جهانی	World health organization	WHO
ظرفیت تام آنتی اکسیدانی	Total Antioxidant Capacity	TAC
کلسترول کل	Total Cholestrol	TC
تری گلسیرید	Trigliserid	TG

Table of Contents

۱	فصل اول
۱	کلیات پژوهش
۲	۱-۱ مقدمه
۲	۱-۱-۱ پاتوفیزیولوژی دیابت
۲	۱-۱-۲ انواع دیابت
۳	۱-۱-۳ دیابت نوع ۲
۳	۱-۱-۴ تاریخچه دیابت
۴	۱-۱-۵ عوارض دیابت
۴	۱-۱-۶ اختلالات لیپیدی در دیابت نوع ۲
۵	۱-۱-۷ استرس اکسیداتیو و دیابت
۵	۱-۱-۸ التهاب و دیابت
۶	۱-۲ اسیدهای چرب امگا ۳ و دیابت
۷	۱-۳ روی و دیابت
۸	۱-۴ اهمیت مساله و ضرورت تحقیق
۹	۱-۵ اهداف پژوهش
۹	۱-۵-۱ هدف یا اهداف کلی
۹	۱-۵-۲ اهداف اختصاصی

۹	۱-۵-۳ اهداف کاربردی طرح
۱۰	۱-۶ فرضیات پژوهش
۱۲	۱-۷ تعریف اصطلاحات
۱۴	فصل دوم
۱۴	بازنگری متون علمی
۱۵	۱-۲-۱ چارچوب جستجوی مقالات:
۱۵	۲-۲ مطالعات داخلی:
۱۸	۲-۳ مطالعات خارجی:
۲۳	۲-۴ نتیجه گیری:
۲۴	روش اجرای پژوهش
۲۵	۱-۳-۱ روش پژوهش:
۲۵	۱-۳-۱ نوع پژوهش:
۲۵	۲-۳ جامعه هدف
۲۵	جامعه مورد مطالعه:
۲۵	۳-۳ معیارهای ورود به مطالعه
۲۶	۳-۴ معیارهای خروج از مطالعه
۲۸	۳-۵ حجم نمونه و روش نمونه گیری
۳۱	۳-۶ روش و نحوه ی اجرای پژوهش

۳۳	۷-۳ روش گردآوری اطلاعات
۳۳	۱-۷-۳ جمع آوری اطلاعات توصیفی:
۳۴	۲-۷-۳ نحوه گردآوری اطلاعات مربوط به دریافت غذایی
۳۴	۳-۷-۳ بررسی میزان فعالیت فیزیکی
۳۵	۸-۳ جمع آوری نمونه های خونی
۳۶	۱۱-۸-۳ اندازه گیری غلظت TG
۳۶	۱۲-۸-۳ اندازه گیری غلظت کلسترول تام
۳۷	۱۳-۸-۳ اندازه گیری غلظت HDL-C
۳۷	۱۴-۸-۳ اندازه گیری غلظت LDL-C
۳۸	۱۵-۸-۳ اندازه گیری غلظت hs-CRP
۳۸	۱۶-۸-۳ اندازه گیری غلظت TAC
۳۸	۹-۳ تجزیه و تحلیل داده ها
۴۲	۱۰-۳ ملاحظات اخلاقی
۴۴	فصل چهارم
۴۴	یافته های پژوهش
۴۵	۴-۱ اطلاعات زمینه ای شرکت کنندگان
	۲-۴ مقایسه میزان فعالیت فیزیکی در بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما
۵۰	
	۳-۴ مقایسه تری گلیسیرید بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما ۵۱
۵۴	۴-۴ مقایسه کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما

۵۷	۵-۴ مقایسه LDL بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما
۵۹	۶-۴ مقایسه HDL بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما
۶۱	۷-۴ مقایسه ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما
۶۴	۸-۴ مقایسه hs-CRP بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و دارونما
۶۶	فصل پنجم
۶۶	بحث و پیشنهادات
۶۷	۵-۱ بحث و بررسی یافته ها
۶۷	۵-۲ سن، جنس و وزن:
۶۷	۵-۳ بحث در مورد نتایج مربوط به سطح سرمی TAC در چهار گروه مداخله و دارونما:
۶۹	۵-۴ بحث در مورد نتایج مربوط به تغییرات پروفایل لیپیدی در گروه های مداخله و دارنما:
۷۱	۵-۶ بحث در مورد نتایج مربوط به تغییرات hs-CRP در گروه های مداخله و دارونما:
۷۳	۵-۷ نتیجه گیری
۷۳	۵-۸ نقاط قوت پژوهش
۷۳	۵-۹ نقاط ضعف پژوهش
۷۳	پیشنهادهات:
۷۴	سپاسگزاری:
۷۵	منابع

۸۱	پیوست ها
۸۲	فرم ۱: فرم رضایت نامه
۸۲	پیوست ۲: مشخصات عمومی
۸۵	پیوست ۳: پرسشنامه‌ی روزانه‌ی فعالیت بدنی

فهرست نمودارها

۳۰	نمودار ۱-۳ فلوچارت پژوهش و نحوه تخصیص نمونه‌ها به گروه دریافت‌کننده‌ی روی، امگا ۳، امگا ۳ به همراه روی و گروه کنترل
۵۳	نمودار ۱-۴ مقایسه TG بیماران دیابتی نوع دو در گروه‌های آزمایشی ابتدا و انتهای مطالعه
۵۶	نمودار ۲-۴ مقایسه کلسترول سرم بیماران دیابتی نوع دو در گروه‌های آزمایشی در ابتدا و انتهای مطالعه
۶۳	نمودار ۳-۴ مقایسه ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بیماران دیابتی نوع دو در گروه‌های آزمایشی در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها:	جدول (۳-۱)	جدول
		۴۰

۴۶	جدول (۴-۱): مقایسه متغیرهای جمعیت شناختی و زمینه ای بیماران دیابتی نوع دو در گروه‌های دریافت‌کننده مکمل امگا ۳، روی، امگا ۳ به همراه روی و دارونما
۴۷	جدول ۲-۴ مقایسه میزان دریافت مواد غذایی بیماران دیابتی نوع دو در گروه‌های دریافت‌کننده مکمل روی ، امگا ۳، امگا ۳ به همراه روی و گروه دارونما

جدول ۳-۴ مقایسه میزان فعالیت فیزیکی در بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ ،
روی، امگا ۳ به همراه روی و گروه دارونما (MET.h/day) ۵۰

جدول ۴-۴ مقایسه تری گلیسیرید بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده امگا-۳ ، روی، امگا ۳ به
همراه روی و گروه دارونما ۵۲

جدول ۴-۵ مقایسه کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ ، روی، امگا ۳ به
همراه روی و گروه دارونما ۵۵

فصل اول

کلیات پژوهش

۱-۱ مقدمه

۱-۱-۱ پاتوفیزیولوژی دیابت

بیماری دیابت یکی از مزمن ترین بیماری ها می باشد که پاتوفیزیولوژی آن به صورت عدم کفایت تولید انسولین و یا عدم استفاده موثر از انسولین توسط سلول های بدن می باشد، مهم ترین علت بروز دیابت نوع ۲ نبود توانایی بدن از استفاده انسولین می باشد (۱). عوارض ناشی از این بیماری می تواند تمامی جنبه های زندگی افراد را تحت تاثیر قرار دهد (۲). به طوری که درمان بیماری دیابت، همواره با مخارج فراوانی همراه بوده است (۳).

۱-۱-۲ انواع دیابت

دیابت نوع یک: این بیماری خود ایمن بوده که طی آن سلول های پانکراس تخریب شده و تولید انسولین در بدن متوقف می شود (۴).

دیابت نوع دو: شایع ترین نوع دیابت می باشد که گیرنده های انسولین در سلول ها توانایی استفاده موثر از انسولین را ندارند و این امر موجب افزایش قند خون می شود (۵).

دیابت بارداری: این دیابت یا قبل از حاملگی تشخیص داده می شود و یا طی حاملگی تشخیص داده می شود، در دیابت حاملگی نیز مانند دیابت نوع دو علاوه بر مقاومت به انسولین، اختلال در ترشح آن نیز وجود دارد (۶).

۱-۱-۳ دیابت نوع ۲

اصلی ترین علت بروز دیابت نوع ۲ وراثت و چاقی می باشد، در حال حاضر بیش از ۹۰ درصد افراد دیابتی از این نوع دیابت رنج می برند (۱). در ابتدای ابتلا به بیماری سلول های پانکراس تولید و ترشح انسولین را از خود افزایش می دهند (۷). این بیماری که هم تحت تاثیر عوامل وراثتی قرار دارد و هم تحت تاثیر عوامل محیطی عوارض بیشماری را به همراه دارد (۸). تشخیص دیابت بر اساس آزمایش به سه روش امکان پذیر است (۹):

گلوکز خون ناشتا بیش از ۱۲۶ mg/dl

تست تحمل گلوکز خوراکی بیش از ۲۰۰ mg/dl

هموگلوبین گلیکوزیله Glycated Hemoglobin (HbA1C) بزرگتر مساوی ۶/۵ درصد

۱-۱-۴ تاریخچه دیابت

به طور کلی شیوع بیماری دیابت در کلیه کشورها به دلایل گوناگون از جمله تغییر شیوه زندگی، رژیم غذایی و عدم فعالیت بدنی رو به افزایش است (۱۰). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۴ بیش از ۴۲۲ میلیون نفر در جهان به دیابت مبتلا بوده اند، همچنین میزان شیوع دیابت از ۴/۷ درصد در سال ۱۹۸۰ به ۸/۵ درصد در سال ۲۰۱۴ افزایش پیدا کرده است (۱۱). همچنین با توجه به مطالعات انجام شده، میزان شیوع دیابت در سال ۲۰۱۱ در ایران بیش از ۴ میلیون نفر برآورد شده بود که حدود ۳۵ درصد رشد نسبت به سال ۲۰۰۵ نشان داده است (۱۲).

۱-۱-۵ عوارض دیابت

دیابت در طولانی مدت تمامی ارگان های بدن را تحت تاثیر قرار می دهد (۱۳). از مهم ترین عوارض بیماری دیابت می توان به نارسایی کلیه اشاره کرد، که این امر می تواند منجر به مشکلات فراوان اقتصادی و روانی برای بیماران و خانواده آن ها گردد (۱۴). در دیابت هیپرگلیسمی طولانی مدت و گلیکته شدن پروتئین ها منجر به تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) شده و استرس اکسیداتیو ایجاد شده در پی آن می تواند تمامی اعمال حیاتی در بدن را تحت تاثیر قرار دهد (۱۵). از طرفی افزایش سطح قند خون به عنوان یکی از عوامل بروز التهاب و افزایش سطح فاکتورهای التهابی در بدن شناخته می شود (۱۶).

۱-۱-۶ اختلالات لیپیدی در دیابت نوع ۲

یکی از مهم ترین عوارض بیماری دیابت اختلالات لیپیدی می باشد، به طوری که در دیابت سطح خونی تری گلیسیرید، LDL و کلسترول افزایش و در مقابل سطح خونی HDL کاهش پیدا می کند (۱۷). افزایش سطح قند خون و عدم استفاده موثر از گلوکز در این افراد منجر به افزایش تولید اسیدهای چرب آزاد شده که خود این امر می تواند در افزایش سطح چربی های خون موثر باشد (۱۷). هر چه میزان اسیدهای چرب آزاد در خون بیش تر شود در نتیجه تولید تری گلیسیرید کبدی بالا رفته و منجر به افزایش کلسترول خون می شود (۱۸). تولید سیتوکین های التهابی که در دیابت رخ می دهد می تواند به عنوان یک عامل دیگر در افزایش سطح چربی خون باشد (۱۹). از طرفی اکسیداسیون گلوکز در افراد دیابتی و تولید H_2O_2 ، کنترل آلدئید و دیگر رادیکال های آزاد در خون خود عاملی در افزایش پراکسیداسیون LDL در خون می باشد (۲۰).

۱-۱-۷ استرس اکسیداتیو و دیابت

در دیابت، گلوکز موجود در خون دچار فرآیند اکسیداسیون می شود، از طرفی پروتئین های خون گلیکته شده که خود این امر موجب تشکیل رادیکال های آزاد در خون می شود، همچنین سطح بالای غیر طبیعی رادیکال های آزاد و کاهش همزمان مکانیسم های دفاعی آنتی اکسیدانی می تواند منجر به آسیب تمامی ارگان ها و عملکرد غیر طبیعی آن ها شود، این اوامر می توانند به عنوان یک عامل مهم در افزایش عوارض ناشی از بیماری دیابت محسوب شوند (۲۱). در دفاع آنتی اکسیدانی دو دسته از مسیر ها وجود دارند، دیابت با اثری که بر مسیر دفاع آنزیمی می گذارد می تواند با اختلال در عملکرد این مسیر شرایطی مانند استرس اکسیداتیو را پدید آورد (۲۲). طبق مطالعات انجام شده افزایش سطح چربی خون و دیس لیپیدمیا می تواند به عنوان یک عامل در بروز استرس اکسیداتیو نقش داشته باشد (۲۳). علاوه بر این قرار گرفتن دیواره عروق به مدت طولانی در مجاورت با گلوکز سبب افزایش تولید رادیکال های آزاد شده و به دنبال آن دیواره عروق دچار سختی و گرفتگی می شوند که خود به عنوان یکی از عوامل اصلی در تنگ شدن عروق می باشد (۲۴). از طرفی افزایش داخل سلولی گونه های اکسیژن فعال (ROS) منجر به نقص در عملکرد عروق در پاسخ به حمله های ایسکمیک و فعال شدن تعدادی از مسیرهای پیش التهابی در بدن می شود (۲۵).

۱-۱-۸ التهاب و دیابت

یکی از عوامل خطر مستقل در بیماری دیابت التهاب سیستمیک می باشد (۱۶). التهاب به عنوان یک عامل دفاعی در بدن شناخته می شود، هنگامی که یک واکنش التهابی اتفاق می افتد مکانیسم هایی در مقابله این فرآیند در بدن فعال می شوند که شامل ترشح سیتوکین های ضد التهابی و مهار آبشارهای پیش التهابی است، زمانی که این شرایط بیش از حد اتفاق بیفتد مانند بیماری دیابت، این مکانیسم ها به عنوان یک عامل پاتوژنیک در بدن رفتار می کنند (۲۶). از طرفی مطالعات نشان داده اند که یک ارتباط معناداری بین افزایش سطح خونی فاکتورهای التهابی و افزایش قند خون و بروز دیابت نوع دو وجود دارد (۲۷، ۲۸). از طرفی به نظر می رسد

افزایش سطح خونی فاکتورهای پیش التهابی در خون مانند پروتئین واکنش گر C، اینترلوکین ۱ و ۶ و فاکتور نکروز تومور آلفا با بروز بیماری های قلبی عروقی، فشار خون بالا و اختلالات لیپیدی در ارتباط است (۲۷). مکانیسم اثر انسولین در گیرنده های خود به صورت فسفریلاسیون این گیرنده ها می باشد، زمانی که این سلول ها در معرض فاکتورهای التهابی و یا اسیدهای چرب آزاد قرار گیرند فسفریلاسیون گیرنده و سیگنال های پایین دست مهار شده، که موجب مقاومت به انسولین و افزایش قند خون می شود (۲۹).

۱-۲ اسیدهای چرب امگا ۳ و دیابت

اسیدهای چرب امگا ۳ به عنوان اسیدهای چرب ضروری در بدن شناخته می شوند و شامل EPA، ALA و DHA می باشند (۳۰). مکانیسم کاهش التهاب در بدن به وسیله این اسیدهای چرب به این شکل است که لوکوترین های نوع ۴ و پروستاگلاندین های نوع ۲ توسط EPA مهار شده، از طرفی DHA نیز از طریق بیان ژن سبب ایجاد پاسخ های خاصی به سیتوکین های التهابی می شود (۳۰). اسیدهای چرب امگا ۳ این توانایی را دارند که در بدن سیستم دفاع آنتی اکسیدانی را تقویت کنند (۳۱). مکانیسم این عمل بدین شکل است که امگا ۳ تولید تری گلیسیرید را کاهش داده و منجر به تقویت عملکرد آنزیم های دخیل در مسیر اکسیداسیون می شود (۲۲). ولی در مطالعه Toorang در سال ۲۰۱۵ در ایران با هدف تاثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر وضعیت آنتی اکسیدانی افراد دیابتی هیچ تاثیر معناداری از این اسیدهای چرب بر وضعیت آنتی اکسیدانی دیابتی ها مشاهده نشده بود (۲۲). اسیدهای چرب امگا ۳ به علت داشتن پیوند های دوگانه در معرض آسیب های اکسایشی قرار دارند، ولی مطالعات انسانی و حیوانی ، نتایج ضد و نقیضی در مورد اثر مکمل یاری با امگا ۳ بر وضعیت اکسیدان-آنتی اکسیدان نشان داده اند (۳۲، ۳۳). اسیدهای چرب امگا ۳ غلظت تری گلیسیرید پلاسما را کاهش داده و از ترومبوز پیش گیری می کنند، اما در مورد اثر این اسیدهای چرب بر کلسترول و LDL هنوز مطالعات نتایج ضد و نقیضی دارند (۲۲، ۳۰).

۱-۳ روی و دیابت

عنصر روی در عملکرد بیش از ۳۰۰ نوع آنزیم، هورمون، پروتئین و فعالیت غشای سلولی نقش دارد، حدود ۲۵ درصد جمعیت جهان در معرض کمبود روی قرار دارند (۳۴). دریافت غذایی روی در همه جوامع کاهش یافته است (۳۵). سطح اینترلوکین ۶ با کاهش روی در بدن افزایش می یابد (۳۶). روی در فعالیت آنزیم های اکسیداتیو نقش موثری دارد، کاهش سطح سرمی روی در این افراد خود می تواند منجر به آسیب های اکسایشی در بدن شود (۳۷، ۳۸). با توجه به نقشی که روی در فعالیت آنزیم سوپراکسید دیس موتاز در بدن به عنوان کوفاکتور دارد می تواند در انجام فعالیت های اکسیداسیون موثر باشد، در نتیجه کمبود روی در طولانی مدت می تواند منجر به افزایش حساسیت نسبت به واکنش های اکسیداسیون در بدن شود (۲۰). طبق مطالعات انجام شده دریافت مکمل روی با کاهش تولید فاکتورهای دخیل در اکسیداسیون از جمله مالون دی آلدئید ، ۴ هیدروکسی آلکان، و ۸ هیدروکسی دئوکسی گوانین در پلاسما همراه است که منجر به کاهش استرس اکسیداتیو می شود (۳۹). خود کمبود روی در بدن منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۴۰). عنصر روی همچنین می تواند در بدن نقش مهمی بر سطوح لیپیدی خون داشته باشد، به طوری که در مطالعه ای که توسط آقای Afkhami در سال ۲۰۰۲ در کشور ایران بر روی افراد دیابتی انجام شد، مکمل یاری با روی کلسترول خون را به طور معناداری کاهش داد (۸). مکانیسم کاهش سطوح لیپیدهای خون ممکن است به دلیل نقشی که روی در هموستاز انسولین در بدن و تاثیری که بر غلظت لیپیدی خون دارد، باشد (۲۳). این در حالی است که در مطالعه آقای Hernandez در سال ۲۰۰۶ در مکزیک هیچ تاثیر معناداری با مکمل روی بر سطوح LDL خون افراد دیابتی مشاهده نشده بود (۴۱).

۱-۴ اهمیت مساله و ضرورت تحقیق

آنزیم دساچوراز در تبدیل آلفا لینولنیک اسید به اسیدهای چرب امگا ۳ نقش دارد، از طرفی عنصر روی در فعالیت این آنزیم به عنوان کوفاکتور عمل می کند، در نتیجه در اثر کمبود روی در بدن فعالیت این آنزیم کاهش پیدا کرده و باعث کمبود EPA و DHA در خون می شود (۴۲). کارآزمایی بالینی انجام شده در سال ۲۰۱۵ در ژاپن نشان داده بود که مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ به همراه روی سبب بهبود عملکرد و حفاظت دیواره عروقی در افراد دیابتی مبتلا به آترواسکلروزیس می شود (۳۷). در دیابت سطح خونی روی به طور معناداری کاهش پیدا می کند (۳۷)، که خود منجر به کاهش سطح خونی اسیدهای چرب امگا ۳ می شود. با توجه به اهمیت سطوح لیپیدی خون، استرس اکسیداتیو و التهاب در افراد دیابتی و با توجه به ضد و نقیض بودن نتایج مطالعات، تا کنون مطالعه ای که تاثیر این دو مکمل غذایی را در کنار یکدیگر بر پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی اکسیدانی و التهاب در افراد دیابتی مورد ارزیابی قرار دهد، انجام نشده است لذا این مطالعه اولین مطالعه ای است که با استفاده همزمان از روی و اسیدهای چرب امگا ۳ به فرم مکمل با هدف تاثیر این دو نوترینت بر وضعیت التهابی، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی شده است .

۱-۱۵ اهداف پژوهش

۱-۵-۱ هدف یا اهداف کلی

تعیین اثر مکمل یاری امگا ۳ و روی برالتهاب، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی در بیماران دیابتی نوع ۲

۱-۵-۲ اهداف اختصاصی

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت hs-crp در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت LDL در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت HDL در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت CHOL در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت TG در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تعیین اثر جدا و همزمان مکمل یاری امگا ۳ و روی بر غلظت TAC در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

۱-۵-۳ اهداف کاربردی طرح

استفاده از مکمل روی به منظور کنترل و پیش گیری از عوارض بیماری دیابت

استفاده از مکمل امگا ۳ به منظور کنترل و پیش گیری از عوارض بیماری دیابت

استفاده همزمان مکمل امگا ۳ و روی به منظور بهبود کیفیت زندگی بیماران دیابتی

۱-۶ فرضیات پژوهش

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح hs-CRP را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ سطح hs-CRP را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری روی سطح hs-CRP را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح HDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ سطح HDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

✓ مکمل یاری روی سطح HDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح LDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ سطح LDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح LDL را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح کلسترول را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ سطح کلسترول را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری روی سطح کلسترول را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی سطح تری گلیسیرید را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ سطح تری گلیسیرید را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری روی سطح تری گلیسیرید را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می دهد.

✓ مکمل یاری امگا ۳ به همراه روی میزان TAC را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

✓مکمل یاری امگا ۳ میزان TAC را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

✓مکمل یاری روی میزان TAC را در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به دیابت افزایش می دهد.

۱-۷ تعریف اصطلاحات

اسیدهای چرب امگا ۳: دسته ای از اسیدهای چرب اشباع نشده می باشند که در بدن انسان ساخته نمی شوند ولی جهت انجام فعالیت های بدن ضروری بوده (۴۳).

روی: یکی از عناصر مورد نیاز در بدن که در فعالیت بیش از ۳۰۰ نوع آنزیم نقش دارد (۳۴).

پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا یا hs-CRP: یک نشان گر حساس جهت بررسی التهاب سیستمیک در خون (۴۴).

کلسترول تام سرم: سطح نرمال کلسترول تام خون، مقادیر کمتر از ۱۷۰ mg/dl می باشد و سطح در مرز خطر برای کلسترول خون معادل با مقادیر بین ۱۷۰ تا ۱۹۹ mg/dl می باشد و سطح خطرناک کلسترول خون معادل با مقادیر ۲۰۰ mg/dl و بیشتر می باشد (۴۵).

تری گلیسرید: تری گلیسرید یا تری آسیل گلیسرول از ترکیب یک الکل سه عامله به نام گلیسرول و سه اسید چرب ایجاد می شود. مقادیر کمتر از ۱۵۰ mg/dl نرمال، بین ۱۵۰-۱۹۹ mg/dl حد مرز بالا، بین ۱۹۹-۲۰۰ mg/dl بالا و بیشتر از ۲۰۰-۴۹۹ mg/dl بسیار بالا می باشد (۴۵).

TAC (Total Antioxidant capacity): ظرفیت آنتی اکسیدانی تام به توانایی آنتی اکسیدان ها جهت از بین بردن رادیکال های آزاد مضر در خون گفته می شود (۴۶).

LDL (Low Density Lipoprotein): لیپوپروتئین با دانسیته پایین می باشد که از شکستن VLDL-C حاصل شده و عمده ترین حامل کلسترول در خون می باشد، مقادیر پایین تر از ۱۰۰ mg/dl سطوح نرمال و مقادیر ۱۶۰-۱۹۹ mg/dl سطوح بالا در نظر گرفته می شود (۴۷).

HDL (High Density Lipoprotein): لیپوپروتئین با دانسیته بالا می باشد که وظیفه آن انتقال معکوس کلسترول از بافت ها به کبد می باشد، به دلیل اینکه سطح خون بالاتر از ۴۰ mg/dl آن مرتبط با خطر پایین بیماری های قلبی می باشد کلسترول خوب نامیده شده است (۴۷).

فصل دوم

بازنگری متون علمی

۲-۱ چارچوب جستجوی مقالات:

هدف از انجام این مرور بررسی تاثیر مکمل یاری امگا ۳ و روی بر وضعیت التهابی، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشد. مطالعه مروری با استفاده از موتور جستجوی Endnote و با کلید واژه های Diabetes ، Omega 3 ، Zinc ، Inflammation ، Antioxidant Capacity و Lipid Profile در عنوان مقالات و در بانک های اطلاعاتی Scopus ، ProQuest و PubMed انجام شد. جستجو انجام و پس از حذف مطالعات غیرمرتبط، ماحصل جستجو شامل ۱۴ مطالعه به زبان های انگلیسی و فارسی از بین سال های ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۸ می باشد. مقالات به دست آمده براساس معیارها و محدودیت های مختلفی از جمله محدودیت زمانی (مطالعات از سال ۲۰۰۲ به بعد) و محدودیت زبانی (فقط مقالات انگلیسی و فارسی) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

۲-۲ مطالعات داخلی:

Jazayeri و همکاران در سال ۲۰۰۸ کارآزمایی بالینی با هدف بررسی اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در ایران انجام دادند. مطالعه بر روی ۸۱ (۴۱ نفر در گروه مداخله و ۴۰ نفر در گروه پلاسبو) فرد مبتلا به دیابت به صورت دو سو کور و به مدت ۲ ماه انجام شده بود. دوز امگا ۳ استفاده شده در این مطالعه ۲۷۱۴ میلی گرم، به فرم کپسول حاوی ۱۵۴۸ میلی گرم EPA و ۸۲۸ میلی گرم DHA بود. در گروه پلاسبو از کپسول های حاوی روغن آفتابگردان استفاده شده بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل عدم استفاده از انسولین، عدم ابتلا به بیماری های کلیوی، کبدی و سرطان بود. جهت بررسی وضعیت غذایی افراد از یادآمد ۲۴ ساعته یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه استفاده شده بود. خون گیری از افراد نیز بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه انجام شده بود. بررسی نتایج نشان می دهد که هیچ تغییر معناداری در سطح خونی

سوپراکسیددیس موتاز، گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و TAC در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل مشاهده نشده بود (۲۲).

Taleban و همکاران در سال ۱۳۸۸ یک کارآزمایی بالینی با هدف بررسی اثر مکمل امگا ۳ بر غلظت شاخص های التهاب عروقی و سیستمیک سرم در ایران انجام دادند. در این مطالعه ۴۰ بیمار همودیالیزی به دو گروه مداخله (۲۰ نفر) با امگا ۳ و دارونما (۲۰ نفر) تقسیم شدند. دوز امگا ۳ استفاده شده در این مطالعه mg ۲۰۸۰ به صورت ۴ کپسول (حاوی mg ۳۱۰ ایکوزاپنتانویک اسید و mg ۲۱۰ دکوزا هگزانونیک اسید) بود. مدت زمان پی گیری مطالعه ۱۰ هفته بود. خون گیری افراد یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شده بود. جهت بررسی وضعیت غذایی افراد از یاد آمد ۲۴ ساعته استفاده شده بود. نتایج مطالعه نشان می دهد که هیچ تغییر معناداری در سطح خونی شاخص های التهابی در گروه دریافت کننده مکمل امگا ۳ نسبت به گروه پلاسبو مشاهده نشده بود. از طرفی سطح خونی مالون دی آلدهید در بیماران تحت مداخله نیز تغییر معناداری نشان نداد، به بیان دیگر مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ سبب افزایش استرس اکسیداتیو در این بیماران نشد (۴۸). از نقاط قوت مطالعه اشاره دقیق به دوزهای EPA و DHA در این مطالعه اشاره کرد و از نقاط ضعف نیز تعداد کم افراد تحت مداخله.

Afkhami و همکاران یک کارآزمایی بالینی در ایران در سال ۲۰۰۸ با هدف بررسی اثر مکمل روی بر سطح لیپیدهای خونی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام دادند. تعداد افراد شرکت کننده در این مطالعه ۴۰ نفر بودند که به دو گروه مداخله با روی با دوز mg ۶۶۰ و پلاسبو تقسیم شده بودند. مدت زمان پیگیری مطالعه شش هفته بود. جهت بررسی وضعیت غذایی افراد از یاد آمد ۲۴ ساعته استفاده شده بود. خون گیری یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام گرفته بود. بررسی نتایج نشان می دهد که در گروه دریافت کننده مکمل روی میزان خونی LDL و کلسترول به طور معناداری کاهش

یافته بود، ولی تغییر معناداری در سطح خونی HDL مشاهده نشده بود (۸). از نقاط ضعف مطالعه می توان به تعداد نمونه کم و مدت پیگیری کوتاه در این مطالعه اشاره کرد، همچنین این دوز روی می تواند خود سبب بروز عوارض شود که در این مطالعه نادیده گرفته شده است.

Toorang و همکاران در سال ۱۳۸۷ یک کارآزمایی بالینی با هدف بررسی اثر مکمل یاری امگا ۳ بر لیپوپروتئین ها و آپو لیپوپروتئین ها در ۸۱ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ در ایران انجام دادند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از : عدم مصرف مکمل امگا ۳ تا سه ماه قبل مطالعه، عدم ابتلا به بیماری های کبدی، کلیوی یا سرطان، عدم پیروی از رژیم های غذایی خاص و عدم تزریق انسولین. مکمل های امگا ۳ مصرفی حاوی ۲۷۱۴ mg امگا ۳ در هر سروینگ (۳ کپسول) شامل EPA ۱۵۴۸ mg و DHA ۸۲۸ mg و ۳۳۸mg سایر اسیدهای چرب امگا ۳ بود. در گروه کنترل نیز از کپسول های حاوی ۲۱۰۰ mg روغن آفتاب گردان استفاده شده بود. نمونه خونی افراد پس از ۱۲ ساعت ناشتایی یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در پایان مطالعه گرفته شده بود. افراد مورد مطالعه از نظر فعالیت بدنی غیر از فعالیت های روزانه شرکت نداشتند و از آن ها درخواست شده بود فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند. مدت پیگیری در این مطالعه ۸ هفته بود و افراد کپسول های مصرفی را در سه وعده همراه با غذا مصرف می کردند. بررسی نتایج نشان می دهد که هیچ تغییر معناداری در سطح خونی لیپوپروتئین های LDL و HDL در گروه مداخله نسبت به گروه پلاسبو مشاهده نشده بود. اما سطح خونی تری گلیسیرید و آپو لیپوپروتئین ها به طور معناداری در گروه مداخله با امگا ۳ کاهش یافته بود (۴۹).

Farahbakhsh و همکاران در سال ۲۰۱۴ در ایران یک کارآزمایی بالینی با هدف بررسی اثر مکمل یاری امگا ۳ (روغن ماهی) بر پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع ۲، که در آن ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سنی ۳۰-۶۵ سال در گروه مورد و ۲۲ نفر فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و همسان سازی شده از

نظرسن و جنس در گروه شاهد بودند، انجام دادند. میزان دوز استفاده شده مکمل امگا ۳ در این مطالعه ۴ گرم روزانه به مدت ۱۰ هفته بود. در گروه پلاسبو از کپسول های حاوی روغن ذرت با دوز ۴ گرم استفاده شده بود. بیماران هر دو هفته یک بار از جهت مصرف مکمل ها مورد ارزیابی قرار گرفته بودند. نمونه های خونی افراد بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی جمع آوری و اندازه گیری شده بود. نتایج مطالعه نشان می دهد که تغییر معناداری در سطح خونی پروفایل لیپیدی در گروه مداخله نسبت به اول مطالعه مشاهده نشده بود، همچنین در مقایسه با گروه پلاسبو سطح خونی HDL افزایش معناداری در گروه مداخله پیدا کرده بود (۵۰).

Samimi و همکاران در سال ۲۰۱۴ مطالعه ای با هدف تاثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر پروفایل لیپیدی و غلظت انسولین در بیماران مبتلا به دیابت بارداری انجام دادند. در این مطالعه ۵۶ بیمار مبتلا به دیابت بارداری به دو گروه مداخله با امگا ۳ و دارونما تقسیم شدند. دوز امگا ۳ استفاده شده در این مطالعه ۱۰۰۰ میلی گرم شامل ۱۲۰ میلی گرم DHA و ۱۸۰ میلی گرم EPA بود. مدت زمان پیگیری مطالعه ۶ هفته بود. خونگیری افراد یکبار در ابتدای مطالعه و یکبار در انتهای مطالعه انجام شد. نتایج مطالعه نشان می دهد که غلظت سرمی انسولین بعد از ۶ هفته کاهش معناداری در گروه مداخله پیدا کرد. همچنین نتایج این مطالعه نشان می دهد که سطح خونی hs-CRP در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما کاهش معناداری پیدا کرده بود. هیچ تاثیر معناداری از اسیدهای چرب امگا ۳ بر پروفایل لیپیدی این بیماران مشاهده نشد. از نقاط قوت این مطالعه می توان به حجم نمونه مناسب اشاره کرد (۵۱). یکی از دلایل عدم تاثیر معناداری این اسیدهای چرب بر پروفایل لیپیدی مدت زمان پیگیری کوتاه این مطالعه می باشد.

۲-۳ مطالعات خارجی:

Usman و همکاران در سال ۲۰۱۳ کارآزمایی بالینی در هند با هدف بررسی اثر مکمل یاری روی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دریافت کننده داروهای کاهنده قند انجام دادند. بیماران شرکت کننده در مطالعه شامل ۵۴ نفر بودند که به دو گروه مداخله (۲۷ نفر) و دارونما (۲۷ نفر) تقسیم شده بودند. دوز روی استفاده شده در این مطالعه ۵۰ میلی گرم بود. مدت زمان پیگیری افراد و مداخله طی ۱۲ هفته انجام شده بود. شاخص های مورد ارزیابی در این مطالعه شامل پروفایل لیپیدی، شاخص های گلیسمیک و شاخص التهابی CRP بود. نتایج مطالعه نشان می دهد که میزان قند خون ناشتا، HbA1C و سطح خونی VLDL و TG به طور معناداری کاهش پیدا کرده بود. ولی تغییر معناداری در سطح خونی LDL و کلسترول مشاهده نشده بود. همچنین سطح CRP خون در افراد تحت مداخله با مکمل روی نسبت به افراد گروه کنترل یک کاهش معناداری پیدا کرده بود (۵۲). یکی از نقاط قوت این مطالعه حجم نمونه کافی و مدت زمان پیگیری مناسب مطالعه است. اما یکی از ایرادات وارده به این مطالعه استفاده از دوز بالای روی در این افراد می باشد که خود می تواند به عنوان عامل خطر محسوب شود.

Foster و همکاران در سال ۲۰۱۳ مطالعه ای با هدف تاثیر روی به همراه اسید لینولنیک بر فاکتورهای التهابی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در استرالیا انجام دادند. مطالعه به صورت دوسوکور کنترل دار تصادفی همراه با گروه دارونما به مدت ۱۲ هفته انجام شد. دوز روی استفاده شده در این مطالعه ۴۰ میلی گرم و دوز آلفالینولنیک اسید ۲ گرم بود. اینتر لوکین ۱ و ۶، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا و hs-CRP در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد افراد دیابتی در این مطالعه ۴۸ نفر بودند که به چهار گروه تقسیم شدند. نتایج مطالعه نشان می دهد که سطح سرمی روی در افراد دریافت کننده مکمل روی بعد از مطالعه افزایش معناداری داشت. اما هیچ گونه تاثیر معناداری از مکمل روی و یا لینولنیک اسید بر فاکتورهای التهابی چه به صورت جدا از هم و چه به صورت همزمان مشاهده نشده بود. در واقع می توان از این مطالعه نتیجه گرفت که

اسیدهای چرب امگا ۳ و روی هیچ اثری بر التهاب در افراد دیابتی ندارند . یکی از نقاط ضعف این مطالعه تعداد افراد کم در مداخله بود. اما نقطه قوت مطالعه مدت زمان پیگیری مناسب مطالعه بود.

Fayh و همکاران مطالعه ای با هدف تاثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر وضعیت التهابی و اکسیداتیو استرس در بیماران دیابتی دارای فعالیت بدنی شدید در آمریکا در سال ۲۰۱۸ انجام دادند. در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به گروه مداخله با امگا ۳ با دوز ۱۸۰ میلی گرم EPA و ۱۲۰ میلی گرم DHA و گروه دارونما تقسیم شدند. مدت زمان پیگیری مطالعه ۸ هفته بود. نمونه های خونی افراد یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه جمع آوری شد. بعد از مداخله یک کاهش معناداری در سطح خونی تری گلیسیرید در گروه مداخله با امگا ۳ دیده شد. اما هیچ گونه تاثیر معناداری از مکمل امگا ۳ بر وضعیت التهابی و شاخص های اکسیداسیون این افراد مشاهده نشده بود. در واقع نتایج این مطالعه نشان می دهد که اسیدهای چرب امگا ۳ هیچ تاثیری بر وضعیت التهابی و اکسیداسیون بیماران دیابتی دارای فعالیت ورزشی شدید ندارند (۵۳).

Foster و همکاران در سال ۲۰۱۳ یک کارآزمایی بالینی دیگری با هدف بررسی اثر مکمل روی و آلفالینولینیک اسید بر شاخص های گلیسمیک و پروفایل لیپیدی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ در استرالیا انجام دادند. تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه ۴۳ نفر بود. گروه اول ۱۲ نفر با دریافت ۴۰mg مکمل روی، گروه دوم ۱۰ نفر با دریافت ۲۰۰۰ mg میلی گرم آلفالینولینیک اسید، گروه سوم ۱۱ نفر دریافت مکمل روی و آلفالینولینیک اسید با هم و گروه پلاسبو تقسیم شدند. نمونه های خونی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه گرفته شده بود. مدت زمان پیگیری مطالعه ۱۲ هفته بود. نتایج مطالعات نشان می دهد که در گروه دریافت کننده مکمل روی میزان HDL خون و نسبت HDL به تری گلیسیرید به طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. اما میزان کلسترول خون، LDL، قند خون،

انسولین خون و HbA1c تغییر معناداری نسبت به پلاسبو نداشت. هیچ تغییر معناداری در پروفایل لیپیدی و شاخص های قند خون در گروه دریافت کننده آلفالینولینیک اسید و همچنین گروه روی به همراه آلفالینولینیک اسید مشاهده نشده بود (۲۳). از نقاط ضعف مطالعه میتوان به حجم نمونه اندک اشاره کرد.

Gunasekara و همکاران یک کارآزمایی بالینی با هدف بررسی تاثیر مکمل روی بر پروفایل لیپیدی در سال ۲۰۱۱ در سریلانکا در ۹۶ بیمار مبتلا به دیابت انجام دادند. این مطالعه در سه گروه انجام شده بود. گروه اول دریافت کننده مولتی ویتامین (۳۱ نفر)، گروه سوم دریافت کننده روی به همراه مولتی ویتامین (۲۳ نفر) و گروه پلاسبو (۳۶ نفر) بودند. دوز روی استفاده شده در این مطالعه ۲۲۰ mg بود. مدت زمان پیگیری مطالعه ۴ ماه بود. نمونه گیری یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه گرفته شده بود. جهت بررسی وضعیت تغذیه ای افراد از یادآمد ۲۴ ساعته خوراکی استفاده شده بود. نتایج مطالعه نشان می دهد استفاده از روی به همراه مولتی ویتامین تاثیرات مفیدی بر وضعیت متابولیسمی افراد دیابتی دارد. همچنین در گروه استفاده کننده از مکمل روی به همراه مولتی ویتامین میزان LDL و کلسترول خون به طور معناداری کاهش و همچنین میزان HDL خون نیز به طور معناداری افزایش یافته بود (۵۴).

Takagy و همکاران در ژاپن در سال ۲۰۱۴ یک مطالعه مقطعی با هدف بررسی تاثیر همبستگی بین مصرف امگا ۳ به همراه روی و منیزیم بر شاخص های متابولیک بر روی ۶۴ مرد و ۷۷ زن که مورد تست دیابت قرار گرفته بودند انجام دادند. جهت بررسی وضعیت تغذیه ای افراد شرکت کننده از پرسش نامه بسامد خوراک در این افراد استفاده شده بود. نمونه گیری یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شده بود. میزان مصرف امگا ۳ در این مطالعه حاوی ۴۶۰ mg که حاوی ۸۵ mg EPA و ۱۳۵ mg DHA و روی مصرف شده ۵ mg و منیزیم به مقدار ۲۵mg روزانه بود. نتایج مطالعه

نشان می دهد که ترکیب مقادیر کافی اسیدهای چرب امگا ۳ به همراه روی می تواند سبب افزایش سطح HDL خون شده و میزان ابتلا به بیماری های قلبی عروقی را کاهش دهد. اسیدهای چرب امگا ۳ می توانند سبب کاهش التهاب کبدی شود. این مطالعه اظهار نیاز به مطالعات بیش تر را جهت بررسی تاثیر این نوترینت ها در کنار یکدیگر بر وضعیت سلامتی دارد (۵۵).

Hernandez و همکاران در سال ۲۰۰۶ کارآزمایی بالینی با هدف اثر مکمل یاری روی بر سطوح لیپیدی و لیپوپروتئین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در مکزیک انجام دادند. تعداد افراد شرکت کننده در این مطالعه ۳۰ نفر بودند که به دو گروه مداخله با زینک سولفات و پلاسبو تقسیم شده بودند. مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ هفته بود. دوز روی استفاده شده در این مطالعه ۱۰۰ میلی گرم بود. جهت بررسی وضعیت غذایی افراد از پرسش نامه بسامد غذایی در این مطالعه استفاده شده بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد دیابتی نوع ۲ که ۵ تا ۱۰ سال از بیماری آن ها گذشته باشد، بود. بررسی نتایج نشان می دهد که سطح سرمی کلسترول، تری گلیسیرید و VLDL به طور معناداری کاهش و HDL به طور معناداری نسبت به قبل مطالعه در گروه مداخله افزایش یافته بود، ولی هیچ تغییر معناداری بر سطح LDL خون مشاهده نشده بود. از نقاط ضعف مطالعه می توان به حجم نمونه اندک و استفاده از دوز بالای روی که می تواند سبب عوارض در افراد دیابتی شود، اشاره کرد (۴۱).

Marreiro و همکاران در سال ۲۰۱۶ یک مطالعه مروری با هدف ارتباط بین روی و استرس اکسیداتیو در برزیل انجام دادند. یکی از اهداف این مطالعه بررسی مکانیسم روی بر استرس اکسیداتیو بود. روی به عنوان یک کوفاکتور در مسیرهای آنزیمی مربوط به استرس اکسیداتیو عمل میکند. همچنین روی می تواند با تاثیری که در تولید متالوتیونین داشته باشد با حذف رادیکال های آزاد به عنوان یک عامل قوی در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری های سرطان و دیابت داشته باشد. نتایج این مطالعه مروری نشان می دهد که

روی می تواند به عنوان یک عامل محافظتی قوی در برابر استرس اکسیداتیو در بدن در بسیاری از بیماری ها نقش داشته باشد (۵۶).

۲-۴ نتیجه گیری:

لزوم انجام این پژوهش از آن جهت است که تاکنون مطالعه ای که تاثیر همزمان اسیدهای چرب امگا ۳ و روی را بر وضعیت التهابی، پروفایل لیپیدی و استرس اکسیداتیو افراد دیابتی ارزیابی کند، انجام نشده است. از طرفی در مطالعات انجام شده هیچ گونه اثر سویی از مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ و روی در افراد دیابتی گزارش نشده است. طبق مطالعات انجام گرفته بر روی بیماران دیابت نوع ۲، اثر امگا ۳ و روی به تنهایی بر التهاب، وضعیت اکسیداسیون و لیپید های خون دچار تناقضاتی است و نیاز به انجام مطالعات بیش تر را دو چندان می کند. بعضی از مطالعات انجام شده نیز دارای ضعف هایی می باشند که از جمله آن می توان به حجم نمونه اندک و یا مدت زمان پیگیری کوتاه اشاره کرد. همچنین مطالعات نشان داده اند که مکمل امگا ۳ با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم و مکمل روی با دوز ۳۰ میلی گرم نتایج بهتری دارند. لذا مطالعه پیش رو با جبران نقاط ضعف مطالعات پیشین و با تعداد نمونه کافی و مدت زمان پیگیری مناسب، اثر مکمل یاری با امگا ۳ و روی را به طور همزمان و جدا از هم بر وضعیت التهابی، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کرده است.

فصل سوم

روش اجرای پژوهش

۱-۳ روش پژوهش:

۱-۳-۱ نوع پژوهش:

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور می باشد، که با هدف بررسی اثر مکمل یاری امگا ۳ و روی بر التهاب، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طی هشت هفته انجام گرفته است.

۲-۳ جامعه هدف

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

جامعه مورد مطالعه:

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی ارومیه مطابق با معیارهای ورود و خروج مطالعه

۳-۳ معیارهای ورود به مطالعه

- تمایل به همکاری

- بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

تشخیص با استفاده از ابتلا به یکی از موارد : گلوکز ناشتای سرم بیش تر مساوی 126mg/dl

(بیش تر مساوی 7 mm/l)، هموگلوبین گلیکوزیله بیشتر مساوی $6/5$ درصد، قند خون دو ساعته بعد از

غذا بیش تر مساوی ۲۰۰ mg/dl (بیشتر مساوی ۱۱/۱ mm/l)، یا در بیماران با علائم هیپوگلیسمی که سطح قند خون تصادفی آن ها بیش تر مساوی ۲۰۰ mg/dl (بزرگتر مساوی ۱۱/۱ mm/l) باشد (۹).

- مصرف داروی قند متفورمین یا گلی بنگلامید یا داروهای مشابه توسط بیماران

- محدوده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال

۳-۴ معیارهای خروج از مطالعه

- عدم تمایل به شرکت در مطالعه

- تزریق انسولین

- عدم مصرف ۸۰٪ مکمل ها در هر دوره؛ این عدد با توجه به میانگین مطالعات مختلف در نظر گرفته شده است .

- آلرژی به خانواده امگا ۳

- داشتن اختلالات گوارشی بیماران

- افراد مبتلا به سرطان پانکراس و بیماران دریافت کننده داروهای ضدالتهابی استروئیدی (به علت هیپر گلیسمی ثانویه) (۵۷).

- افراد مبتلا به بیماری های تیروئیدی (علت: هورمون های تیروئید نقش مهمی در تنظیم لیپیدها ، کلسترول و متابولیسم گلوکز دارند ، در نتیجه انتظار می رود که بیماری های تیروئید در پیشرفت دیابت نقش داشته باشد) (۵۸).

- فعالیت بدنی شدید

- بارداری و شیردهی

- استفاده از مکمل امگا ۳ و روی در سه ماه گذشته

- ابتلا به هر گونه بیماری زمینه ای عروق کرونر قلبی و سرطان

- ابتلا به بیماری های عفونی مزمن مثل هپاتیت، و بیماری های التهابی مانند لوپوس، سرما خوردگی

و تب که در آن ها hs-CRP بالای ۵ باشد، به علت اینکه این بیماری ها می توانند بر شاخص های التهابی
تاثیر گذار باشند(۵۹).

- داشتن وزن بیش از ۱۵۰ kg یا BMI بدنی بالای ۴۰؛ زیرا BMI خارج از این محدوده می تواند

سطح قند خون و میزان مقاومت به انسولین را تحت تاثیر قرار دهد (۶۰، ۶۱)

- تغییر نوع و دوز داروهای مصرفی طی مدت مداخله

- مصرف هر گونه داروی کاهنده چربی از جمله استاتین ها و جم فیبروزیل توسط بیماران

۳-۵ حجم نمونه و روش نمونه‌گیری

با توجه به مطالعه Khan در سال ۲۰۱۳ که در آن $\text{Mean} \pm \text{SD}$ متغیر hs-CRP در گروه مداخله به ترتیب $10/51 \pm 1/68$ و $7/75 \pm 1/56$ گزارش شده است (۵۲)، و با توجه به فرمول تعیین حجم نمونه و با اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۵ درصد تعداد نمونه برابر است با :

۱۰ نفر در هر گروه که مجموعاً ۴۰ نفر بودند. از طرفی جهت جبران ریزش، نمونه‌ها در هر گروه ۲۵ نفر استفاده شد، که جمعاً ۱۰۰ نفر بودند.

$$n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S^2_1 + S^2_2) / (x_1 - x_2)^2$$

$$\beta = 0/05 \quad \alpha = 0/05$$

$$Z_{1-\alpha} = 1/96 \quad Z_{1-\beta} = 2/64$$

$$x_1 = 10/51 \quad x_2 = 7/75$$

$$s_1 = 1/68 \quad s_2 = 1/56$$

فراخوان شرکت در مطالعه، در کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام و از کلیه افراد دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به این کلینیک درخواست شد تا در صورت تمایل و با اطلاع پزشک معالج در مطالعه شرکت نمایند. در این مطالعه پژوهشگر با حضور در کلینیک، ۲۸۵ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را مورد بررسی قرار داد، چنان که در نمودار ۱ مشاهده می شود، از مجموع بیماران ۱۸۵ نفر به دلیل داشتن معیارهای خروج از مطالعه حذف شدند. سپس از افراد دارای شرایط دعوت به عمل آمد .

کل افراد مورد بررسی (N=۲۸۵)

حذف از مطالعه به دلیل عدم مطابقت با
معیارهای ورودی یا دارا بودن معیارهای
خروج

(N=۱۸۵)

کل تعداد افراد واجد شرایط ورود به مطالعه

(N=۱۰۰)

دارونما

(N=۲۵)

امگا ۳ به همراه

روی

(N=۲۵)

روی

(N=۲۵)

امگا ۳

(N=۲۵)

حذف از مطالعه

۱ نفر به دلیل فوت

۳ نفر به دلیل عدم

مصرف مکمل ها

۱ نفر به دلیل برنامه

کاهش وزن

۱ نفر اظهار بی حالی

۱ نفر عدم تمایل

حذف از مطالعه

۱ نفر بدلیل عدم

دسترسی

۲ نفر بدلیل عدم

مصرف مکمل ها

۱ نفر بدلیل مسافرت

حذف از مطالعه

۲ نفر به دلیل عدم

دسترسی

۱ نفر بدلیل شروع

انسولین

۱ نفر عدم تمایل

حذف از مطالعه

۱ نفر بدلیل

جراحی روده

۱ نفر بدلیل عدم

دسترسی

دارونما

(N=۱۸)

روی و امگا ۳

(N=۲۱)

روی

(N=۲۱)

امگا ۳

(N=۲۳)

۳۰

نمودار ۳-۱ فلوجارت پژوهش و نحوه تخصیص نمونه‌ها به گروه دریافت‌کننده‌ی روی، امگا ۳، امگا ۳ به همراه روی و گروه کنترل

۳-۶ روش و نحوه‌ی اجرای پژوهش

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور کنترل دار تصادفی با چهار گروه مداخله و کنترل (دارونما) است که پس از تصویب در کمیته اخلاق و شورای پژوهشی دانشگاه انجام شد. تصادفی سازی از طریق یک لیست تخصیص تصادفی توسط یکی از اعضای تیم تحقیقاتی به عنوان تنها فرد غیر کور شده به تخصیص صورت گرفت. دیگر اعضای تیم تحقیقاتی (از جمله سرپرست تیم و هماهنگ کننده مطالعه (study coordinator)) و همچنین تمامی افراد شرکت کننده، به تخصیص تصادفی گروه‌ها کور بودند و تا انتها ی مطالعه کور باقی ماندند. تشخیص دیابت توسط فوق تخصص غدد با استفاده از نتایج آزمایش های خونی صورت گرفت. در ابتدای مطالعه بیماران دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی شهرستان ارومیه که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. پس از لحاظ نمودن معیارهای ورود و خروج به مطالعه، به افراد واجد شرایط در مورد اهداف و روش های انجام مطالعه توضیحاتی داده شد. آنگاه از بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند رضایت نامه آگاهانه کتبی (پیوست ۱) اخذ گردید. به افراد خاطر نشان شد در صورت عدم تمایل به همکاری حین پروژه می توانند از مطالعه خارج شوند و هر گونه اطلاعات ثبت شده از آن ها کاملاً محرمانه باقی خواهد ماند. برای به دست آوردن اطلاعات دموگرافیک افراد از پرسشنامه اطلاعات عمومی (شامل جنس، سن، تاهل، شغل، تحصیلات، سابقه خانوادگی دیابت، مدت ابتلا به دیابت، داروها و مکمل های مصرفی) بهره بردیم. از افراد خواسته شد در طول دوره ی مداخله، رژیم غذایی خود را تغییر ندهند. اطلاعات مربوط به بررسی تغییرات

غذایی در طول مطالعه و بررسی میزان امگا ۳ و روی موجود در غذا در حین مداخله به وسیله یادآمد ۲۴ ساعته غذایی در ۳ روز هفته (دو روز غیر تعطیل و یک روز تعطیل) در دو نوبت ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد. اطلاعات رژیم غذایی دریافت شده از طریق یادآمد با استفاده از نرم افزار N4 ارزیابی شد. به منظور بررسی میزان فعالیت فیزیکی افراد از پرسش نامه ¹MET استفاده شد. تخصیص تصادفی افراد براساس تصادفی سازی طبقه ای صورت گرفت. به این معنا که افراد واجد شرایط به روش طبقه ای تصادفی به چهار گروه تحت مطالعه اختصاص یافتند که طی آن دو طبقه بر اساس جنسیت افراد ساخته شد و سپس درون هر طبقه از روش بلوک های جایگشتی و جدول اعداد گروه های مطالعه شامل گروه امگا ۳، گروه روی، گروه امگا ۳ به اضافه روی و گروه دارونما دریافت کننده پلاسبو بودند. با توجه به بررسی مطالعات در بخش بررسی متون مطالعه، دوز امگا ۳ استفاده شده در این مطالعه ۱۰۰۰ mg شامل ۱۸۰ mg EPA و ۱۲۰ mg DHA و مابقی سایر اسیدهای چرب غیراشباع و دوز روی گلوکونات ۲۱۰mg زینک گلوکونات معادل ۳۰ میلی گرم روی و ما بقی نشاسته (شرکت داروسازی دینه) بود. افراد گروه دارونما نیز یک عدد کپسول حاوی نشاسته دریافت کردند. مدت زمان پیگیری افراد و مصرف مکمل ها ۸ هفته بود. نحوه مصرف مکمل ها به صورت دریافت امگا ۳ همراه با وعده غذایی ظهر و روی در میان وعده عصر بود. خون گیری یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه به عمل آمد. از بیماران خواسته شد در هنگام نمونه گیری به مدت ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا باشند. نمونه خون وریدی در ابتدا و انتهای مطالعه توسط یک فرد مجرب به اندازه ۵ ml با استفاده از سرنگ از سیاهرگ دست فرد شرکت کننده در مطالعه، در حالت استراحت و وضعیت نشسته جهت بررسی های آزمایشگاهی گرفته شد.

مکمل ها در ابتدای هر ماه در اختیار افراد قرار گرفت و جهت یادآوری بهتر مصرف مکمل ها با افراد هر هفته تماس گرفته شد. افرادی که کم تر از ۸۰٪ مکمل ها را مصرف کرده بودند و یا دچار بیماری و فوت شدند، از مطالعه حذف شدند. همچنین از بیماران درخواست شد در پایان مطالعه کپسول های مصرف

¹Metabolic equivalent of task

نشده و باقی مانده راجهت بررسی مقادیر مصرفی در طول مطالعه را به همراه خود بیاورند. مطالعه در سامانه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران به شماره (IRCT20170214032571N2) به ثبت رسید.

۳-۷ روش گردآوری اطلاعات

۳-۷-۱ جمع آوری اطلاعات توصیفی:

در ابتدای مطالعه وزن هر بیمار با حداقل پوشش و بدون کفش، با دقت ۱۰۰ گرم و قد هر بیمار بدون کفش به صورت ایستاده در صورتی که زانوها، لگن، شانه و پشت سر آنها در امتداد یک خط عمود، سر مستقیم و بازوها به طور آزاد در طرفین قرار داشت، با دقت ۰/۱ سانتی متر با استفاده از دستگاه اندازه گیری قد و وزن (Inbody BSM 370، ساخت کشور کره) اندازه گیری شد. نمایه ی توده ی بدنی (BMI) از طریق فرمول، با تقسیم وزن (kg) به مجذور قد (m^2) محاسبه شد. برای به دست آوردن اطلاعات دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه از پرسشنامه اطلاعات عمومی (پیوست ۲) استفاده شد.

۳-۷-۲ نحوه گردآوری اطلاعات مربوط به دریافت غذایی

برای افزایش انسجام مطالعه، قبل از شروع مداخله از کلیه ی افراد خواسته شد در طول مداخله رژیم غذایی و سبک زندگی خود را تغییر ندهند. اطلاعات مربوط به بررسی تغییرات غذایی در طول مطالعه و بررسی میزان امگا ۳ و روی موجود در غذا در حین مداخله به وسیله یادآمد ۲۴ ساعته غذایی در ۳ روز هفته (دو روز غیر تعطیل و یک روز تعطیل) در دو نوبت ابتدا و انتهای مطالعه ارزیابی شد. اطلاعات رژیم غذایی دریافت شده از طریق یادآمد با استفاده از نرم افزار N4 نسخه ۳.۵.۲ ارزیابی شد. برای کمک به یادآوری افراد از مواد غذایی مصرفی، از مقیاس‌های خانگی نظیر قاشق غذاخوری، لیوان و.. استفاده شد. همچنین شماره ی تلفنی از طرف محقق به کلیه ی افراد داده شد تا در صورت ایجاد مشکل بتوانند با محقق در ارتباط باشند.

۳-۷-۳ بررسی میزان فعالیت فیزیکی

میزان فعالیت بدنی افراد به عنوان فاکتور مداخله‌گر، با تکمیل پرسشنامه‌ی روا و پایا از طریق مصاحبه با افراد به دست آمد (پیوست ۳). این پرسشنامه در اروپا تهیه شده و اعتبار آن با Computer Science and Application, Inc. (CSA; Shalimar, FL) accelerometer (model 7164) و همچنین با پرسشنامه‌ی روزانه‌ی فعالیت بدنی به تأیید رسیده است (۶۲). این پرسشنامه براساس شدت فعالیت بدنی بر مبنای معادل متابولیک (MET) ۱ به نه ردیف تقسیم شده و ردیف‌های آن از بالا به پایین از بی‌حرکی (MET= ۰/۹) تا فعالیت‌های شدید (MET> ۶) تنظیم شده است. شدت فعالیت‌ها (MET) از بالا به پایین

¹ Metabolic Equivalents

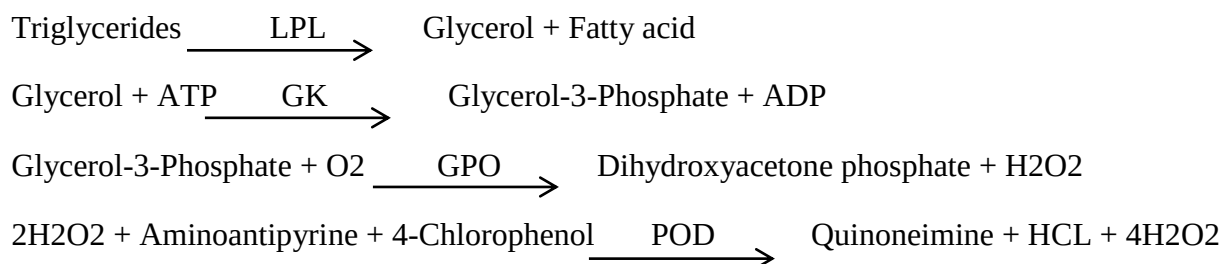
به ترتیب ۰/۹، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ و بیشتر از ۶ است. حاصل ضرب این عدد در مدت زمان انجام آن، شدت فعالیت انجام شده در واحد زمان (MET.time) را نشان می‌دهد. ساعات صرف شده برای هر یک از فعالیت‌های بدنی در مقدار MET آن فعالیت ضرب شده و اعداد به دست آمده (که به صورت MET.h و برحسب ساعت می‌باشند) با هم جمع شدند تا مقدار MET.h/day محاسبه شود. MET.h/day میزان فعالیت فیزیکی خام است. با توجه به کم یا بیش گزارش‌دهی (نسبت به ۲۴ ساعت در روز) MET بدست آمده تصحیح شد. بدین ترتیب که ساعات کم گزارش شده در عدد یک که MET نشستن، تماشای تلویزیون و مطالعه است ضرب شده و با میزان فعالیت فیزیکی خام جمع شدند. بدین ترتیب ساعاتی که بیش از ۲۴ ساعت گزارش شدند، در عدد یک ضرب شده و از میزان فعالیت فیزیکی خام کسر شد.

۳-۸ جمع‌آوری نمونه‌های خونی

نمونه‌های خون وریدی (۵ سی سی) یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه در حالی که بیماران ۱۲ ساعت ناشتا بودند گرفته پس از سانتریفیوژ با سرعت ۲۰۰۰-۱۵۰۰ دور در دقیقه در مدت ۱۵ دقیقه سرم‌ها جداسازی و جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گرفتند. سرم‌ها بمنظور انجام آزمایشات بیوشیمی به دو قسمت تسیم شدند که یک قسمت جهت اندازه‌گیری LDL- TC- TG در یخچال آزمایشگاه و در دمای منفی بیست درجه نگهداری و در انتها بصورت یکجا مورد بررسی قرار گرفتند. قسمت دیگر سرم‌ها به منظور اندازه‌گیری hs-CRP و TAC در دمای منفی هشتاد درجه تا هنگام آنالیز نگهداری شدند. لازم به ذکر است کلیه آزمایشات بیوشیمیایی در ابتدا و انتهای مطالعه توسط اشخاص یکسان و زیر نظر متخصص علوم آزمایشگاهی انجام شد.

۳-۸-۱ اندازه گیری غلظت TG

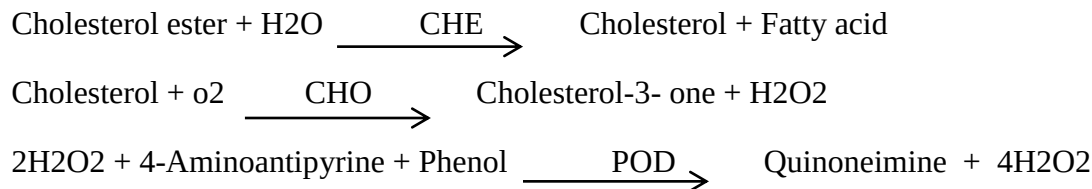
به روش آنزیمی، کالریمتری برای اندازه گیری تک نقطه ای با روش فتومتریک و با استفاده از کیت پارس آزمون بود. در ابتدا گلیسرول توسط آنزیم لیپوپروتئین لیپاز جدا می شود. در طی این فرایند پراکسید هیدروژن از گلیسرول آزاد شده و در مجاورت آنزیم پراکسیداز با ۴-آمینو آنتی پیرین و فنول تشکیل کینونیمین می دهد. کینونیمین با مقدار تری گلیسیرید رابطه مستقیم دارد و به صورت فتومتریک قابل اندازه گیری است. سپس گلیسرول در حضور یک واکنش نیازمند به ATP توسط گلیسرول کیناز فسفریله می شود. گلیسروفسفات توسط گلیسروفسفات اکسیداز به دی هیدروکسی استون و H_2O_2 اکسیده می شود. H_2O_2 در حضور پراکسیداز ماده رنگی کینونیمین تولید میکند که جذبش در طول موج ۵۴۶ نانومتر قابل اندازه گیری است.



۳-۸-۲ اندازه گیری غلظت کلسترول تام

برای اندازه گیری غلظت سرمی کلسترول تام از روش آنزیماتیک استفاده شد. در این آزمایش پراکسید هیدروژن تولید شده در نتیجه هیدرولیز و اکسیداسیون کلسترول به همراه فنول و ۴-آمینو آنتی پیرین در مجاورت آنزیم پراکسیداز تشکیل کینونیمین می دهد. میزان کینونیمین تشکیل شده که به صورت فتومتریک قابل اندازه گیری است با مقدار کلسترول رابطه مستقیم دارد. در این روش اصولاً از

معرف کلسترول استر هیدرولاز برای هیدرولیز کلسترول استر استفاده می شود. سپس گروه ۳-OH کلسترول در یک واکنش وابسته به اکسیژن توسط کلسترول اکسیداز کاتالیز شده و به کتون اکسید می شود. H₂O₂ در حضور ۴- آمینو آنتی پیرین به وسیله آنزیم پراکسیداز تولید ماده رنگی کینونیمین می کند که جذبش در طول موج ۵۴۶ نانومتر قابل اندازه گیری است.



۳-۸-۳ اندازه گیری غلظت HDL-C

این کیت نیازی به طی مراحل سانتریفیوژ ندارد. غلظت سرمی HDL-C با استفاده از روش آنزیماتیک اندازه گیری شد. در این آزمایش غلظت HDL-C بعد از رسوب و بلوکه شدن لیپوپروتئین های حاوی آپو B-100، VLDL، IDL، LDL و شیلومیکرون ها اندازه گیری می شود. غلظت HDL در طول موج ۶۰۰ نانومتر قابل اندازه گیری است.

۳-۸-۴ اندازه گیری غلظت LDL-C

غلظت سرمی LDL-C توسط معادله Freidelwald برآورد گردید.

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

۳-۸-۵ اندازه گیری غلظت hs-CRP

غلظت سرمی hs-CRP به روش نفلومتری انجام پذیرفت. تمام نمونه ها با محلول رقیق کننده مخصوص نفلومتری ۴۰ برابر رقیق شد. مقدار ۲۰ میکرولیتر از هر نمونه سرم را با یک همزن مغاطیسی در یک کووت ریخته و در مخزن دستگاه نفلومتر قرار گرفت و سپس ۴۰۰ میکرولیتر از بافر مخصوص hs-CRP و ۴۰ میکرولیتر reagent hs-CRP به کووت اضافه شد و همزمان در داخل دستگاه فشار قرار داده شد. در این واکنش hs-CRP موجود در سرم با آنتی بادی موجود در میکروپارتیکل ها پلی استرینی کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی تشکیل داده و کمپلکس های ایجاد شده در مقابل نور دستگاه قرار گرفت. شدت تفريق نور لیزر که با دستگاه اندازه گیری می شود با غلظت hs-CRP در نمونه ها متناسب است.

۳-۸-۶ اندازه گیری غلظت TAC

به منظور تعیین شاخص استرس اکسیداتیو ((TAC با روش رنگ سنجی با دستگاه الایزا ریدر کیت ZellBio آلمان استفاده شد. در طول و انتهای آزمایش، ۲ بار جذب با طول موج (nm 492) توسط دستگاه الایزاریدر (biotek, epoch) آمریکا خوانده شد. در آخر غلظت TAC (Mm) نمونه های سرم هر فرد بر اساس نمودار جذب ($\Delta OD = OD2 - OD1$) محلول استاندارد به غلظت آن توسط نرم افزار Excel Microsoft 2010 تعیین گردید. محدوده غلظتی تعیین شده توسط تولید کننده برای TAC، Mm 2- 125/0 بود.

۳-۹ تجزیه و تحلیل داده ها

در این مطالعه برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف تک نمونه ای استفاده گردید. در مواردی که حداقل در یک گروه توزیع متغیرهای وابسته مورد نظر نرمال نبوده از آزمون کروسکال والیس استفاده شده است. برای شناسایی متغیرهای مخدوش کننده از روش بررسی متون و نیز

مقایسه چهار گروه با آزمون های تک متغیره مجذور کای و کروسکال-والیس استفاده گردید و آن متغیرهایی که در مقایسه چهار گروه دارای P- مقدار کمتر از ۰/۲۵ بودند به عنوان مخدوش کننده جهت ورود به مدل چند متغیره انتخاب شدند. در نهایت، متغیره های مخدوش کننده مورد استفاده در مدل های آماری چند متغیره عبارت بودند از :

سن، سطح تحصیلات، نوع شغل، تغییر انرژی رژیمی، تغییر چربی رژیمی، تغییر SFA رژیمی، تغییر PUFA رژیمی، تغییر MUFA رژیمی، تغییر فیبر رژیمی و تغییر فیبر نامحلول. درضمن برای مدل بندی چندمتغیره به همراه تعدیل اثر متغیره های مخدوش کننده از مدل آنالیز کوواریانس استفاده گردید و در کلیه موارد، متغیر وابسته به صورت «میزان تغییر در طول زمان» در نظر گرفته شده است. برای بررسی اثرات اصلی و اثرات متقابل موجود در مدل آنالیز کوواریانس (اثر اصلی امگا ۳، اثر اصلی مکمل روی و اثر متقابل مکمل امگا ۳ و مکمل روی) از دو مدل جداگانه به صورت زیر استفاده شد:

مدل ۱: در این مدل خام، به جز مقادیر پایه متغیره های وابسته، اثر هیچ کدام از متغیره های مخدوش کننده تعدیل نشده است .

مدل ۲: در این مدل علاوه بر مقادیر پایه متغیره های وابسته، اثر سایر متغیره های مخدوش کننده نیز تعدیل شده است.

برای توصیف داده های کمی از شاخص های میانگین و انحراف معیار و یا میانه و دامنه میان چارکی و به ازای داده های کیفی از جداول توزیع فراوانی (فراوانی و درصد) استفاده شده است.

لازم به ذکر است که کلیه مراحل تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲، تحت سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شده است

جدول (۱-۳) جدول متغیرها:

ردیف	نوع متغیر	نقش متغیر				نوع متغیر		تعریف علمی و عملی	مقیاس و نحوه اندازه گیری
		مداخله گر	وابسته	مستقل	زمیندای	پ	ت		
۱	گروه های مورد مطالعه			•			•	گروه امگا ۳: دریافت روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم امگا ۳ حاوی ۱۸۰ میلی گرم EPA و ۱۲۰ میلی گرم DHA گروه روی: دریافت روزانه ۳۰ میلی گرم روی گروه امگا ۳ به همراه روی: گروه امگا ۳ و روی همزمان گروه دارونما: گروه دریافت دارونما	مصرف یا عدم مصرف مکمل ها و دارونما
۲	سن				•		•	تعریف علمی: به طول مدت زمانی که فرد زندگی کرده است گویند تعریف عملی: تعداد سالهای کامل عمر فرد تا آخرین سالگرد تولد	سال – پرسشنامه
۳	جنس				•	•		تعریف علمی: به دو جنس نر و ماده در زیست شناسی اشاره دارد تعریف عملی: فنوتیپ مشاهده شده	زن – مرد شناسنامه
۴	وزن				•		•	تعریف علمی: نیرویی که در اثر گرانش به یک جسم وارد می شود، وزن می گویند تعریف عملی: وزن فرد با لباس سبک و بدون کفش با دقت ۱۰۰ گرم	کیلوگرم – ترازو

قد	۵	•	•					تعریف علمی: فاصله انتهایی پا تا نوک سر هر شخص در حالت ایستاده و عمودی تعریف عملی: قد فرد در حالت ایستاده و بدون کفش با دقت ۰/۵ سانتی متر	سانتی متر-متر دیواری
نمای به توده بدنی	۶	•	•					تعریف علمی: سنجشی آماری برای مقایسه وزن و قد یک فرد است. تعریف عملی: نسبت وزن (بر حسب کیلوگرم) به توان دوم قد (بر حسب متر	کیلوگرم/مترمربع-BMI
hs-CRP	۷	■				■		تعریف علمی: پروتئینی جهت بررسی وضعیت التهابی تعریف عملی: غلظت hs-CRP سرم	میلی گرم بر دسی لیتر-روش الایزا
LDL	۸	■				■		تعریف علمی: نوعی لیپوپروتئین که کلسترول را به بافت های خارج کبدی می برد . تعریف عملی: غلظت LDL خون در حالت ناشتا	میلی گرم در دسی لیتر -به روش آنزیماتیکی
HDL	۹	■				■		تعریف علمی: نوعی لیپوپروتئین که کلسترول را از بافت های محلی طی به کبد منتقل می کند. تعریف عملی: غلظت HDL خون در حالت ناشتا	میلی گرم در دسی لیتر -به روش آنزیماتیکی

۱۰	کلسترول						■	تعریف علمی: نوعی لیپید در بدن از دسته استرول ها . تعریف عملی: غلظت سرمی آن در حالت ناشتایی	mg/dl-آنزیماتیکی
۱۱	تری گلیسیرید						■	تعریف علمی: نوعی استر در بدن که از سه اسیدچرب و یک گلیسرول تشکیل شده است . تعریف عملی: غلظت سرمی آن در حالت ناشتایی	mg/dl
۱۲	TAC						■	تعریف علمی: ظرفیت آنتی اکسیدانی تام به توانایی آنتی اکسیدان ها جهت از بین بردن رادیکال های آزاد مضر در خون گفته می شود . تعریف عملی: غلظت TAC در حالت ناشتا	رنگ سنجی-μmol/ml

۳-۱۰ ملاحظات اخلاقی

مطالعه در کمیته اخلاق تحقیقات انسانی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با شماره (IR.UMSU.REC.1395.371) به تصویب رسید. به بیماران شرکت کننده در پژوهش این اطمینان داده شد که می توانند در هر مرحله ای از پژوهش در صورت عدم تمایل، مطالعه را ترک کنند. به افراد شرکت کننده در پژوهش این اطمینان داده شد تمام اطلاعات دریافت شده از آنان کاملاً محرمانه باقی خواهد ماند. تلفن و آدرس محل کار مجری طرح و همکاران در اختیار بیماران قرار گرفت تا در صورت

داشتن هر گونه سوال مربوط به طرح اجرایی به راحتی و در اسرع وقت بتوانند با مجری طرح تماس حاصل کنند. تمامی ملاحظات اخلاقی در مورد استفاده از منابع علمی رعایت شد.

فصل چهارم

یافته های پژوهش

۱-۴ اطلاعات زمینه ای شرکت کنندگان

از ۱۰۰ بیماری که در مطالعه شرکت کرده بودند، ۸۳ نفر مداخله را تا آخر ۲ ماه به پایان رساندند. در جدول ۱، برخی متغیرهای جمعیت شناختی و زمینه ای در چهار گروه آزمایشی مقایسه شده است. نتایج آزمون مقایسه نسبت های مجذور کای نشان داد که بین جنسیت، سطح تحصیلات، BMI، نوع شغل بیماران و محل سکونت با نوع گروه آزمایشی ارتباط معناداری وجود ندارد ($P > 0.05$) همچنین آزمون کروسکال-والیس نشان داد که تفاوت معناداری بین چهار گروه از نظر سن و مدت ابتلا به بیماری وجود نداشته است ($P > 0.05$).

جدول (۱-۴): مقایسه متغیرهای جمعیت شناختی و زمینه ای بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده

مکمل امگا ۳، روی، امگا ۳ به همراه روی و دارونما

نام متغیر	رده	گروه آزمایشی				P* مقدار
		امگا-۳	روی	امگا-۳ و روی	کنترل	
سن (سال)	-	۵۸/۰±۱۳/۰	۵۷/۰±۸/۰	۵۳/۰±۷/۰	۵۴/۵±۸/۰	۰/۰۸۹
مدت ابتلا به	-	۵/۰±۵/۰	۴/۰±۲/۰	۴/۰±۳/۰	۴/۵±۲/۰	۰/۵۵۳
BMI(kg/m2)	-	۳۴/۳۴±۴/۵۶	۳۱/۵۷±۳/۸۸	۳۰/۲۵±۴/۳۴	۳۱/۸۹±۴/۲۷	۰/۳۱۹
جنسیت	زن	۱۲ (% ۵۲/۲)	۱۲ (% ۵۷/۱)	۱۲ (% ۵۷/۱)	۱۱ (% ۶۱/۱)	۰/۹۵۳
	مرد	۱۱ (% ۴۷/۸)	۹ (% ۴۲/۹)	۹ (% ۴۲/۹)	۷ (% ۳۸/۹)	
سطح تحصیلات	بیسواد	۲ (% ۸/۷)	۵ (% ۲۳/۸)	۷ (% ۳۳/۳)	۹ (% ۵۰/۰)	۰/۱۲۶
	ابتدایی راهنمایی	۹ (% ۳۹/۱)	۸ (% ۳۸/۱)	۵ (% ۲۳/۸)	۳ (% ۱۶/۷)	
	متوسطه بالاتر	۱۲ (% ۵۲/۲)	۸ (% ۳۸/۱)	۹ (% ۴۲/۹)	۶ (% ۳۳/۳)	
نوع شغل	خانه دار	۱۲ (% ۵۲/۲)	۱۲ (% ۵۷/۱)	۱۲ (% ۵۷/۱)	۹ (% ۵۰/۰)	۰/۱۴۷
	بازنشسته	۹ (% ۳۹/۱)	۲ (% ۹/۵)	۶ (% ۲۸/۶)	۳ (% ۱۶/۷)	
	شاغل	۲ (% ۸/۷)	۷ (% ۳۳/۳)	۳ (% ۱۴/۳)	۶ (% ۳۳/۳)	
محل سکونت	شهر	۲۲ (% ۹۵/۷)	۲۱ (% ۱۰۰/۰)	۲۰ (% ۹۵/۲)	۱۷ (% ۹۴/۴)	۰/۷۷۸
	روستا	۱ (% ۴/۳)	۰ (% ۰/۰)	۱ (% ۴/۸)	۱ (% ۵/۶)	

*برای مقایسه متغیرهای کمی در گروه ها از آزمون کروسکال-والیس و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده گردیده است

برای توصیف متغیرهای کمی از میانه (دامنه میان چارکی) و جهت توصیف متغیرهای کیفی از فراوانی (درصد) استفاده شده است

در جدول ۲-۴، میزان دریافت مواد غذایی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در چهار گروه تحت آزمایش نشان داده شده است. آزمون آنالیز کوواریانس نشان داد که بین چهار گروه از نظر دریافت SFA ، PUFA ، MUFA، فیبر رژیمی و فیبر نامحلول تفاوت معناداری از نظر آماری مشاهده شده است ($P>0/05$).

جدول ۲-۴ مقایسه میزان دریافت مواد غذایی بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل روی ، امگا ۳، امگا ۳ به همراه روی و گروه دارونما

نام متغیر	گروه آزمایشی						P-مقدار *
	امگا-۳ و روی			روی		امگا-۳	
انرژی (کیلوکالری)	۱۹۱۲/۲۱±۲۹/۳	۱۷۶۵/۷۸±۱۷/۵۳	۱۸۹۰/۶۶±۲۸/۹	۱۸۸۲/۵۲±۱۷/۸۶	۱۸۴۱/۹۵±۲۰/۱۲	۱۷۶۶/۱۱±۱۵/۱۴	۰/۱۵۶
پروتئین (گرم)	۶۸/۳۶±۱۳/۹	۶۹/۳۳±۱۱/۲	۶۷/۵۵±۱۲/۶	۶۹/۰۸±۱۱/۱	۷۱/۳۶±۱۰/۹	۷۰/۱۴±۹/۴	۰/۶۳۸
کربوهیدرات پیچیده (گرم)	۲۳۶/۳۷±۴۰/۷	۲۳۱/۴۲±۳۳/۴	۲۳۸/۵۷±۴۰/۶	۲۴۰/۴۹±۴۷/۸	۲۴۴/۴۳±۳۷/۵	۲۲۷/۹۳±۱۷/۳	۰/۳۵۱
چربی (گرم)	۷۴/۷۷±۱۴/۷	۶۷/۱۹±۱۲/۲	۶۶/۴۶±۹/۷	۷۲/۶۷±۱۵/۴	۶۴/۸۷±۱۰/۱	۷۱/۳۶±۱۳/۲	۰/۳۴۸
SFA (گرم)	۱۷/۷۲±۳/۶	۱۷/۵۱±۳/۸	۱۷/۶۱±۳/۷	۱۸/۳۸±۳/۳	۱۷/۰۴±۳/۶	۱۴/۰۹±۲/۶	۰/۰۱۰
PUFA (گرم)	۲۱/۱۰±۶/۸	۲۹/۱۶±۱۰/۷	۲۲/۳۵±۱۳/۲	۲۳/۹۲±۸/۴	۲۰/۹۵±۴/۳	۲۵/۴۸±۹/۱	<۰/۰۰۱
MUFA (گرم)	۲۵/۶۲±۹/۶	۲۵/۷۲±۸/۷	۲۱/۳۱±۵/۶	۲۱/۷۱±۶	۱۹/۷۷±۵/۲	۱۸/۳۰±۴/۷	۰/۰۱۹

۴-۲ مقایسه میزان فعالیت فیزیکی در بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل

امگا-۳ و روی و دارونما

در جدول شماره ۳-۴ سطح فعالیت فیزیکی بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. مدل آنالیز کوواریانس (با تعدیل اثر مقادیر پایه) هیچ تفاوت معناداری را بین چهار گروه از نظر متوسط تغییر میزان فعالیت فیزیکی نشان نداده است ($P=0/546$).

جدول ۳-۴ مقایسه میزان فعالیت فیزیکی در بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ ، روی، امگا ۳ به همراه روی و گروه دارونما (MET.h/day)

** -P مقدار	کنترل (n=۱۸)				امگا-۳ و روی (n=۲۱)				روی (n=۲۱)				امگا-۳ (n=۲۳)			
	تغییر		بعد	قبل	تغییر		بعد	قبل	تغییر		بعد	قبل	تغییر		بعد	قبل
۶۶۵/۰																
۳۹۴/۰																
۸/۶±۱/۲																
۷/۸۱±۶/۴																
۸/۵۱±۰/۰۴																
۶۶۷/۰																
۳/۵±۵/۰																
۵/۹۱±۲/۶۳																
۴/۱۱±۳/۷۱																
۸۰۶/۰																
۵/۵±۴/۱																
۱۰۱±۲/۴																
۵/۷۱±۷/۶۳																
۱۷۵/۰																
۳/۶±۵/۱																
۸/۸۱±۰/۴																
۶/۶۱±۱/۱۴																

**مقایسه چهار گروه را از نظر متوسط مقادیر تغییر نشان می دهد.

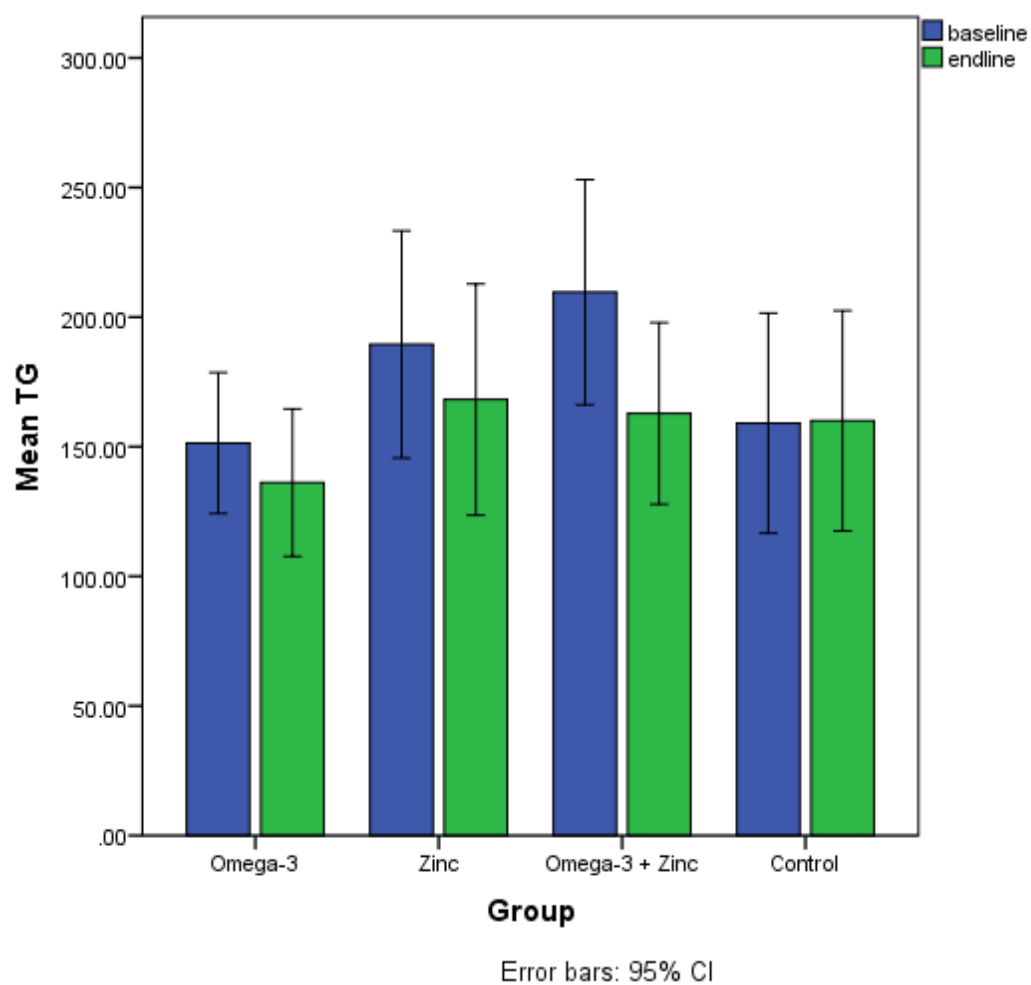
برای مقایسه چهار گروه از مدل آنالیز کوواریانس با تعدیل اثر مقادیر پایه استفاده شده است.

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده است. گروه دریافت کننده امگا ۳: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=23$ ؛ گروه دریافت کننده روی: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=21$ ؛ گروه دریافت کننده امگا ۳ و روی باهم: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=21$ ؛ گروه دارونما: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=18$.

۴-۳ مقایسه تری گلیسیرید بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و

روی و دارونما

در جدول ۴-۴، تری گلیسیرید بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. سطح خونی تری گلیسیرید بعد از مطالعه در گروه همزمان روی و امگا ۳ به طور معناداری کاهش یافته است. همچنین مدل آنالیز کوواریانس (با تعدیل اثر کلیه متغیرهای مخدوش کننده) نشان داد که تاثیر استفاده از مکمل امگا ۳ (به تنهایی و یا به همراه مکمل روی) بر متوسط تغییر TG غیر معنادار ولی قابل توجه بوده است ($P=0/075$)؛ تاثیر استفاده از مکمل روی (به تنهایی و یا به همراه مکمل امگا ۳) بر متوسط تغییر TG غیر معنادار ولی قابل ملاحظه بوده است ($P=0/068$).



نمودار ۴-۱ مقایسه TG بیماران دیابتی نوع دو در گروه های آزمایشی ابتدا و انتهای مطالعه

۴-۴ مقایسه کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و

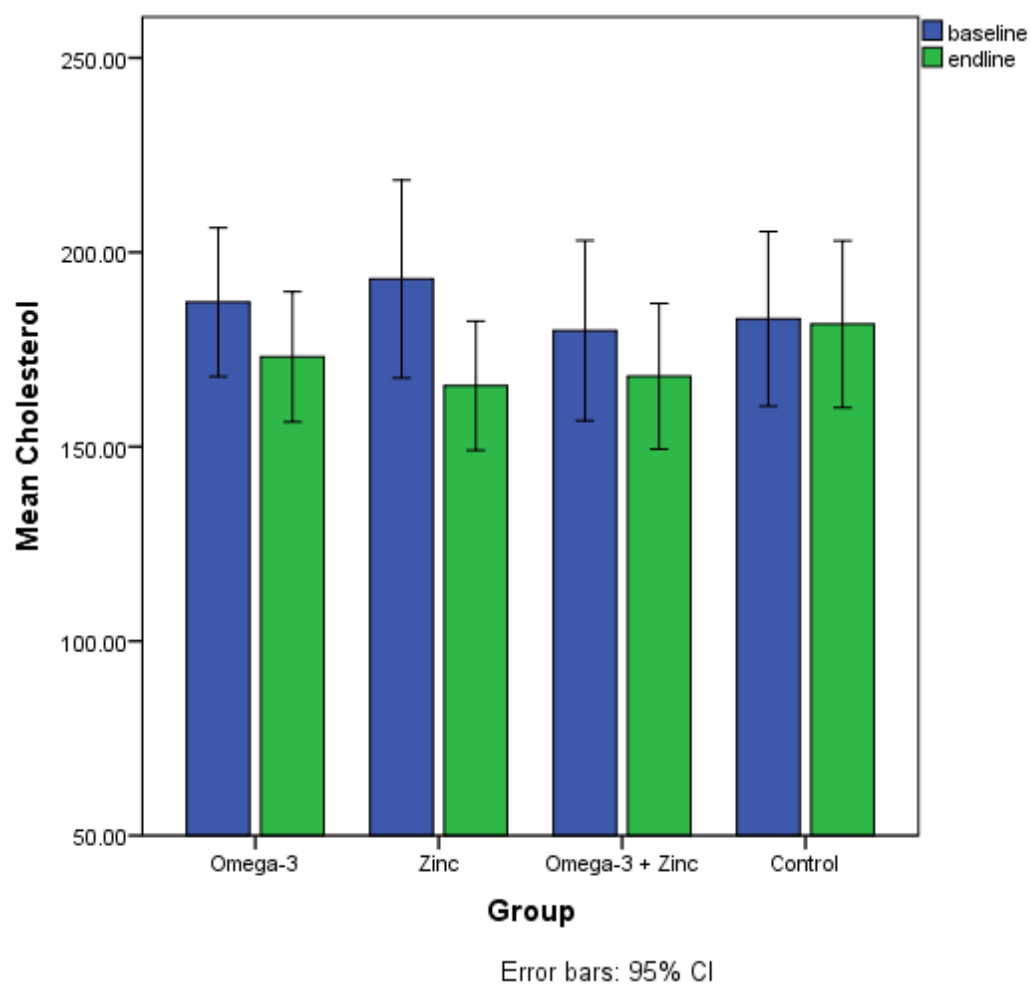
دارونما

در جدول ۴-۵، کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. مدل آنالیز کوواریانس (با تعدیل اثر کلیه متغیرهای مخدوش کننده) نشان داد تاثیر استفاده از مکمل روی (به تنهایی و یا به همراه مکمل امگا ۳) بر متوسط تغییر کلسترول سرم غیر معنادار و البته قابل ملاحظه بوده است ($P=0/061$). سطح خونی کلسترول در گروه مداخله با امگا ۳ کاهش غیر معنی دار ولی قابل ملاحظه ای بعد از مداخله نشان داد ($P=0/081$)، همچنین در گروه مداخله با روی بعد از مطالعه کاهش کلسترول معنی دار بود ($P=0/038$).

همراه روی و گروه دارونما

[illegible]

رژیمی و تغیر فیبر نامحلول. رژیمی، تغیر چربی رژی، تغیر SFA رژی، تغیر PUFA رژی، تغیر MUFA رژی، تغیر فیبر



نمودار ۲-۴ مقایسه کلسترول سرم بیماران دیابتی نوع دو در گروه های آزمایشی در ابتدا و انتهای مطالعه

۴-۵ مقایسه LDL بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و

دارونما

در جدول ۴-۶، LDL کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. بر اساس آزمون ویلکاکسون میزان LDL در گروه روی و گروه روی به همراه امگا ۳ قبل و بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافته است ($P=0/000$ و $P=0/001$ به ترتیب)، همچنین مدل آنالیز کوواریانس (پس از تعدیل اثر متغیرهای مخدوش کننده) نشان داد که اثر مصرف مکمل روی به تنهایی و یا با امگا ۳ بر میزان تغییر LDL معنادار بوده است $P=0/001$ ، به طوری که در گروه های مصرف کننده روی مقدار کاهش LDL ۱۵/۲۶۲ واحد بوده است، این در حالی است که در گروه هایی که روی مصرف نکرده اند، میزان کاهش ۰/۶۲۶ واحد بوده است. همچنین در گروه های مصرف کننده امگا ۳ میزان کاهش LDL ۸/۹۲۶ واحد بوده است.

جدول ۴-۶ مقایسه LDL بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳، روی، امگا ۳ به همراه

روی و دارونما

امگا-۳ (n=۲۳)			روی (n=۲۱)			امگا-۳ و روی (n=۲۱)			دارونما (n=۱۸)			مدل ۱ (بدون تعدیل اثر) مخدوش گرها			مدل ۲ (با تعدیل اثر) مخدوش گرها		
قبل	بعد	تغییر	قبل	بعد	تغییر	قبل	بعد	تغییر	قبل	بعد	تغییر	قبل	بعد	تغییر	قبل	بعد	تغییر
مقدار * P			مقدار * P			مقدار * P			مقدار * P			مقدار * P			مقدار * P		
۱۰/۱۱۳±۳۲/۲	۹۷/۶۵±۲۶/۸	-۳/۴۷±۳۱/۴	۰/۶۰۱	۱۰۳/۰۹±۲۹/۸	۹۰/۳۸±۳۲/۲	-۱۲/۷۱±۱۳/۱	۰/۰۰۰	۹۱/۱۹±۳۲	۷۹/۰۴±۲۵/۲	-۱۲/۱۴±۱۴/۲	۰/۰۰۱	۱۰۲/۰۰±۳۲/۳	۱۰۲/۷۲±۳۲	۰/۷۲±۸/۹	۰/۷۳۷	۰/۸۲۵	۰/۸۲۵

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده است. گروه دریافت کننده ی امگا ۳: ابتدای پژوهش: n=۲۵، انتهای پژوهش: n=۲۳؛ گروه دریافت کننده ی روی: ابتدای پژوهش: n=۲۵، انتهای پژوهش: n=۲۱؛ گروه دریافت کننده امگا ۳ و روی باهم: ابتدای پژوهش: n=۲۵، انتهای پژوهش: n=۲۱؛ گروه دارونما: ابتدای پژوهش: n=۲۵، انتهای پژوهش: n=۱۸.

*معناداری مقایسات قبل و بعد متغیرهای وابسته درون هر گروه آزمایشی را با استفاده از آزمون ویلکاکسون نشان می دهد.

**معناداری اثر اصلی مکمل امگا-۳ را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

+معناداری اثر اصلی مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل روی را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

++معناداری اثر متقابل مکمل امگا-۳ و مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد

متغیرهای مخدوش کننده مورد استفاده در مدل های آماری چند متغیره عبارت بودند از :

سن، سطح تحصیلات، نوع شغل، تغییر انرژی رژیمی، تغییر چربی رژیمی، تغییر SFA رژیمی، تغییر PUFA رژیمی، تغییر MUFA رژیمی، تغییر فیبر رژیمی و تغییر فیبر نامحلول.

۴-۶ مقایسه HDL بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و

دارونما

در جدول ۴-۷، HDL کلسترول بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. بر اساس آزمون ویلکاکسون میزان LDL در گروه امگا ۳ قبل و بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافته است ($P=0.08$)، هیچ یافته معناداری را در خصوص اثر اصلی مکمل امگا ۳، اثر اصلی مکمل روی و همچنین اثر متقابل مکمل روی و مکمل امگا ۳ بر متوسط تغییر سطح HDL دیده نشد ($P>0.05$).

روی و دارونما

مدل ۲ (با تعدیل اثر مخدوش گرها)			مدل ۱ (بدون تعدیل اثر مخدوش گرها)			دارونما (n=۱۸)			امگا-۳ و روی (n=۲۱)			روی (n=۲۱)			امگا-۳ (n=۲۳)		
						تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل
مقدار +۲	مقدار +۲	مقدار **۱	مقدار +۲	مقدار +۲	مقدار **۱	مقدار *P			مقدار *P			مقدار *P			مقدار *P		
۰/۶۱۳			۰/۸۲۷			۰/۰۲۶			۰/۱۲۳			۰/۵۹۹			۰/۰۰۸		
۰/۷۴۱			۰/۷۱۶			۲/۷۷±۴/۸			۲/۲۳±۶/۳			۰/۹۵±۸/۱			۴/۰۸±۶/۷		
۰/۴۲۸			۰/۲۴۱			۴۳/۸۸±۵/۵			۴۰/۶۶±۷/۸			۴۳/۰۹±۹/۴			۴۲/۸۲±۶/۹		
						۴۶/۶۶±۶/۵			۴۲/۹۰±۸/۱			۴۴/۰۴±۱۱/۶			۴۶/۹۱±۷/۴		

سن، سطح تحصیلات، نوع شغل، تغیر انرژی رژیمی، تغیر چربی رژیمی، تغیر SFA رژیمی، تغیر PUFA رژیمی، تغیر MUFA رژیمی، تغیر فیبر رژیمی و تغیر فیبر نامحلول.

۴-۷ مقایسه ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده

مکمل امگا-۳ و روی و دارونما

در جدول ۸-۴، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. در تمامی گروه های مداخله با روی و امگا ۳ ظرفیت تام آنتی اکسیدانی به طور معناداری بعد از مطالعه افزایش یافته است ($P < 0.001$). مدل آنالیز کوواریانس (با تعدیل اثر کلیه متغیرهای مخدوش کننده) نشان داد که اثر متقابل استفاده از مکمل امگا ۳ و مکمل روی بر متوسط تغییر ظرفیت آنتی اکسیدانی تام معنادار بوده است ($P < 0.001$)؛ بدین معنا که می توان اظهار داشت که بیشترین مقادیر افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه مکمل امگا ۳ و مکمل روی مشاهده شده (0.313 واحد) و این در حالی است که کمترین مقادیر افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه کنترل مشاهده گردیده است (0.026 واحد).

جدول ۸-۴ مقایسه ظرفیت تام آنتی اکسیدانی بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳،

روی، امگا ۳ به همراه روی و دارونما

[illegible]

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده است. گروه دریافت کننده امگا ۳: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=23$ ؛ گروه دریافت کننده وی: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=21$ ؛ گروه دریافت کننده امگا ۳ و روی باهم: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=21$ ؛ گروه دارونما: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=18$.

*معناداری مقایسات قبل و بعد متغیرهای وابسته درون هر گروه آزمایشی را با استفاده از آزمون ویلکاکسون نشان می دهد.

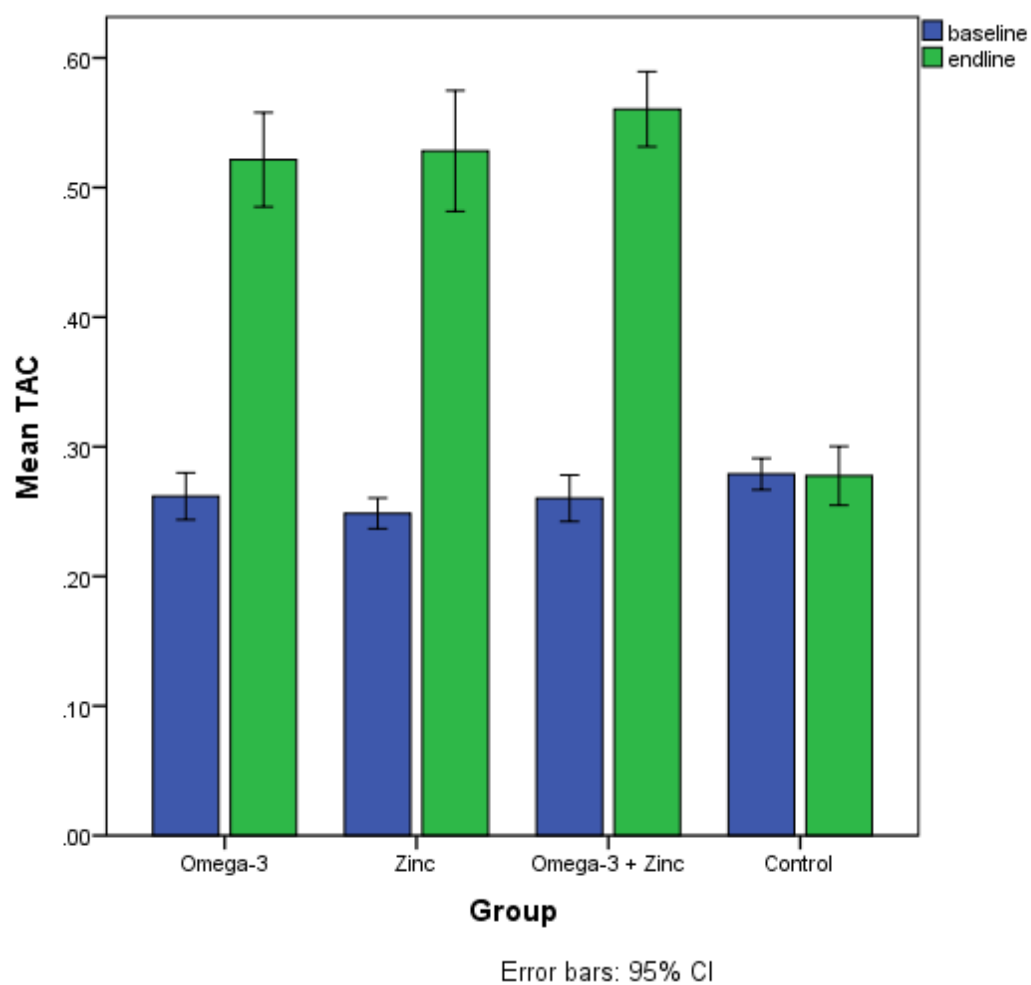
*معناداری اثر اصلی مکمل امگا-۳ را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

+معناداری اثر اصلی مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل روی را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

++معناداری اثر متقابل مکمل امگا-۳ و مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد

متغیرهای مخدوش کننده مورد استفاده در مدل های آماری چند متغیره عبارت بودند از :

سن، سطح تحصیلات، نوع شغل، تغیر انرژی رژیمی، تغیر چربی رژیمی، تغیر SFA رژیمی، تغیر PUFA رژیمی، تغیر MUFA رژیمی، تغیر فیبر رژیمی و تغیر فیبر نامحلول.



نمودار ۳-۴ مقایسه ظرفیت آنٹی اکسیدانی تام بیماران دیابتی نوع دو در گروه های آزمایشی در ابتدا و انتهای مطالعه

۴-۸ مقایسه hs-CRP بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ و روی و

دارونما

در جدول ۴-۹، سطح hs-CRP بیماران دیابتی نوع دو در گروه های مختلف دریافت کننده مکمل امگا ۳ و روی مقایسه شده است. سطح hs-CRP در گروه های مداخله امگا ۳، روی و امگا ۳ به همراه روی هر کدام بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافته است ($P < 0.004$ ، $P < 0.001$ و $P < 0.003$ به ترتیب) ولی بعد از تعدیل اثر کلیه متغیرهای مخدوش کننده هیچ یافته معناداری را در خصوص اثر اصلی مکمل امگا ۳، اثر اصلی مکمل روی و همچنین اثر متقابل مکمل روی و مکمل امگا ۳ بر متوسط تغییر سطح hs-CRP نشان نداده است ($P > 0.05$).

جدول ۹-۴ مقایسه hs-CRP بیماران دیابتی نوع دو در گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳، روی، امگا ۳ به همراه

روی و دارونما

مدل ۲ (با تعدیل اثر مخدوش گرها)			مدل ۱ (بدون تعدیل اثر مخدوش گرها)			دارونما			امگا-۳ و روی			روی			امگا-۳						
						(n=۱۸)			(n=۲۱)			(n=۲۱)			(n=۲۳)						
						تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل	تغییر	بعد	قبل				
مقدار P++	مقدار P+	مقدار P**	مقدار P++	مقدار P+	مقدار P**	مقدار P*			مقدار P*			مقدار P*			مقدار P*						
۰/۲۰۲	۰/۴۸۴	۰/۳۵۲	۰/۹۹۴	۰/۶۷۸	۰/۰۰۶	۰/۱۰۵	۰۰۰/۹۴±۲/۳	۶۳/۳۱±۲/۳	۷/۲۶±۰/۳	۰/۰۰۳	۲/۷۲±۳/۶	۵/۹۷±۳/۳	۸۷۰±۵/۰	<۰/۰۰۱	۲/۱۵۹±۰/۹	۷/۴۲±۰/۹	۹/۰۲±۱/۱	۰/۰۰۴	۲/۶۰±۳/۹	۵/۴۷±۴/۴	۸/۰۷±۶/۵

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده است. گروه دریافت کننده ۳ امگا: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=23$ ؛ گروه دریافت کننده ۳ و ۳ روئ باهم: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=21$ ؛ گروه دارونما: ابتدای پژوهش: $n=25$ ، انتهای پژوهش: $n=18$.

*معدناری مقایسات قبل و بعد متغیرهای وابسته درون هر گروه آزمایشی را با استفاده از آزمون ویلکاکسون نشان می دهد.

****** معناداری اثر اصلی مکمل امگا-۳ را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل امگا-۳ را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

+معناداری اثر اصلی مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد (گروه های دریافت کننده مکمل روی را با سایر گروه ها مقایسه می کند).

++معناداری اثر متقابل مکمل امگا-۳ و مکمل روی را بر متوسط تغییر پاسخ ها نشان می دهد

متغیرهای مخدوش کننده مورد استفاده در مدل های آماری چند متغیره عبارت بودند از :

سن، سطح تحصیلات، نوع شغل، تغیر انرژی رژیمی، تغیر چربی رژیمی، تغیر SFA رژیمی، تغیر PUFA رژیمی، تغیر MUFA رژیمی، تغیر فیبر رژیمی و تغیر فیبر نامحلول.

فصل پنجم

بحث و پیشنهادات

۵-۱ بحث و بررسی یافته ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی کنترل دار تصادفی با هدف بررسی و مقایسه اثر مکمل های غذایی امگا ۳ و روی به صورت جدا و همزمان با هم بر پروفایل لیپیدی (LDL, HDL, CHOL, TG)، وضعیت التهابی (hs-Crp) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۲ ماه طراحی و انجام شد. طبق اطلاعات ما، این مطالعه اولین مطالعه ای است که اثر مکمل اسیدهای چرب امگا ۳ و روی را به طور همزمان و جدا از هم بر پروفایل لیپیدی، وضعیت التهابی (hs-Crp) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی و مقایسه قرار می دهد.

۵-۲ سن، جنس و وزن:

میانگین سنی افراد شرکت کننده در محدوده ۵۵-۵۶ سال بود و مقادیر P برای وجود تفاوت سنی مابین چهار گروه مورد مطالعه ($p=0/089$) نشان دهنده عدم وجود تفاوت معنادار در بین گروه ها می باشد. از لحاظ توزیع جنسیتی شرکت کنندگان در مطالعه حاضر، ۳۶ نفر شرکت کنندگان مرد و ۴۷ نفر شرکت کنندگان زن بودند که نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار ($p=0/953$) در بین گروه ها می باشد. از طرفی نتایج آزمون مقایسه نسبت های مجذور کای نشان داد که بین BMI با نوع گروه آزمایشی ارتباط معناداری وجود ندارد ($P=0/319$).

۵-۳ بحث در مورد نتایج مربوط به سطح سرمی TAC در چهار گروه مداخله و دارونما:

افزایش قند خون می تواند موجب اکسیداسیون گلوکز و گلیکوزیله شدن پروتئین ها شود، این پروتئین ها در مغز سبب افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و استرس اکسیداتیو می شوند (۶۳). طبق مطالعات انجام شده اسیدهای چرب امگا ۳ به علت داشتن پیوند های دوگانه در معرض خطر اکسیداسیون قرار دارند و می

توانند منجر به پراکسیداسیون لیپیدی شوند (۳۲)، این در حالی است که اسیدهای چرب امگا ۳ بواسطه افزایش سطح کاتالاز در پراکسی زوم ها و سیتوپلاسم می توانند موجب بهبود دفاع آنتی اکسیدانی شوند، از طرفی مکمل یاری با امگا ۳ سبب جایگزینی این اسیدهای چرب با سایر اسیدهای چرب بلند زنجیر شده و می تواند منجر به تقویت دفاع آنتی اکسیدانی شود (۲۲، ۶۴). جزایری و همکاران نشان دادند مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ می تواند منجر به افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی شود، این امر زمانی اتفاق می افتد که این مکمل ها به مدت طولانی مصرف شوند (۶۵). در مطالعه حاضر به مانند مطالعه جزایری اسیدهای چرب امگا ۳ توانستند به طور معناداری ظرفیت آنتی اکسیدانی را در بیماران دیابتی افزایش دهند. در مطالعه ای که Yessouf در سال ۲۰۰۶ انجام داد نیز دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ توانست فعالیت آنتی اکسیدانی را در موش های دیابتی افزایش دهد (۶۶). Lim نیز با انجام مطالعه دیگری نشان داد دریافت امگا ۳ با افزایش فعالیت سوپراکسیددیس موتاز می تواند در تقویت فعالیت آنتی اکسیدانی تاثیر داشته باشد (۶۷). بر خلاف مطالعه ما، مطالعه ای توسط تورنگ و همکاران با هدف تاثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر وضعیت آنتی اکسیدانی افراد دیابتی انجام شد. در این مطالعه ۹۰ بیمار دیابتی به طور تصادفی به دو گروه مداخله و دارونما تقسیم شدند، افراد گروه مداخله روزانه ۲۰۰۰ میلی گرم امگا ۳ به مدت دوماه دریافت کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بعد از مداخله سطوح آنزیم های آنتی اکسیدانی بدون تغییر باقی ماندند (۲۲). اما مطالعه حاضر نشان داد که دریافت روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم امگا ۳ به مدت دوماه می تواند به طور معناداری دفاع آنتی اکسیدانی را در افراد دیابتی تقویت کند، این تفاوت می تواند به دلیل تفاوت در دوزهای DHA و EPA مصرفی در مطالعه ما نسبت به تورنگ باشد. از طرفی نشان داده شد مصرف مکمل روی با دوز ۳۰ میلی گرم به مدت دوماه می تواند به طور معناداری فعالیت آنتی اکسیدانی را در دیابتی ها افزایش دهد ($P < 0.001$). زینک به واسطه نقشی که در فعالیت های سلولی دارد، می تواند به عنوان یک عامل محافظتی قوی در برابر استرس های اکسیداتیو باشد (۶۸). روی دارای یک نقش ساختاری در فعالیت آنزیم سوپراکسیددیس موتاز است، همچنین می تواند در حفاظت از گروه های سولفیدریل علیه اکسیداسیون عمل و در مهار تولید رادیکال های آزاد شرکت کند، از

طرفی کمپلکس روی متالوتیونین در سلول های پانکراس می تواند یک نقش محافظتی در برابر رادیکال های آزاد تولید شده توسط سلول های سیستم ایمنی داشته باشد (۶۹). Dervis و همکاران نیز با انجام یک مطالعه در سال ۲۰۱۲ در افراد دیابتی نشان دادند که روی می تواند نقش مهمی در تعدیل و محافظت از استرس های اکسیداتیو در دیابتی ها داشته باشد (۷۰). مطالعات دیگری نیز نشان داده اند که دریافت ۳۰ میلی گرم مکمل روی می تواند با افزایش توان آنتی اکسیدانی منجر به کاهش عوارض و خطرات اکسیداسیون در بدن شود (۷۱)، (۷۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هم اسیدهای چرب امگا ۳ و هم روی می توانند با افزایش سطح TAC توان آنتی اکسیدانی را در بدن افراد دیابتی افزایش دهند، از طرفی نشان داده شد اگر این دو مکمل کنار همدیگر مصرف شوند چه بسا اثرات یکدیگر را در توان آنتی اکسیدانی بدن تقویت نمایند به طوری که بیشترین میزان افزایش TAC در گروه امگا ۳ به همراه روی بعد از مطالعه دیده شد. همچنین سطح خونی TAC در گروه دارونما کاهش غیر معنی داری نسبت به قبل از مطالعه داشت.

۵-۴ بحث در مورد نتایج مربوط به تغییرات پروفایل لیپیدی در گروه های مداخله و دارنما:

اختلالات لیپیدی یکی از مهم ترین عوامل تغییر پذیر بیماری های قلبی عروقی حتی بیشتر از فشار خون و قند خون در افراد دیابتی است (۷۳). در مطالعه حاضر همانند مطالعه Foster (۲۳)، که در آن به مدت ۱۲ هفته افراد دیابتی ۴۰ میلی گرم مکمل روی دریافت کردند، یک کاهش غیر معنادار در غلظت HDL سرم نسبت به اول مطالعه دیده شد، اما در مطالعه افخمی (۸) که در آن ۴۰ بیمار دیابتی به مدت ۶ هفته به میزان ۶۶۰ میلی گرم مکمل روی دریافت کردند بر خلاف مطالعه ما سطح HDL در پایان مطالعه افزایش غیر معناداری داشت، که این موضوع می تواند به دلیل نرمال بودن سطوح خونی روی سرم (۷۰-۱۲۰ $\mu\text{g/dl}$) در مطالعه حاضر به مانند مطالعه فاستر قبل از مطالعه باشد. مطالعات نشان می دهند که ذرات HDL مستقل از نقشی که در هموستاز کلسترول دارند، می توانند در حساسیت به انسولین نیز تاثیر داشته باشند (۷۴). در مطالعه ما مقادیر HDL

سرم در گروه امگا ۳ بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافته است که این نتایج با نتایج مطالعه فرح بخش (۵۰) که افراد دیابتی به مدت ۱۰ هفته میزان ۴ گرم امگا ۳ دریافت کرده بودند همخوانی دارد. این در حالی است که مقادیر HDL در مطالعه تورنگ (۷۵) که بیماران به مدت ۲ ماه به میزان ۲ گرم امگا ۳ دریافت کرده بودند افزایش یافته بود، که این امر می تواند ناشی از مصرف مکمل های روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب اشباع و کلسترول به گفته خود محقق باشد. اما مدل آنالیز کوواریانس (با تعدیل اثر کلیه متغیرهای مخدوش کننده) هیچ یافته معناداری را در خصوص اثر اصلی مکمل امگا ۳، اثر اصلی مکمل روی و همچنین اثر متقابل مکمل روی و مکمل امگا ۳ بر متوسط تغییر سطح HDL در مطالعه حاضر نشان نداده است ($P > 0.05$). در مجموع می توان گفت اثرات منابع اسیدهای چرب امگا ۳ بر HDL بستگی به دوز مصرف و مدت زمان مصرف مکمل دارد (۷۶). ممکن است مکمل یاری با دوزهای بالاتر حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ خالص و یا مدت زمان بیش تر اثرات مطلوب تری داشته باشد. این نتایج در گروه مداخله همزمان نیز مشاهده می شود به طوری که می توان گفت یک کاهش غیر معناداری در سطوح HDL سرم بعد از مداخله مشاهده شد. میزان LDL سرم در گروه مصرف کننده روی قبل و بعد از مطالعه به طور معناداری کاهش یافت ($P = 0.000$) که این نتایج در مطالعه افخمی (۸) که بیماران به مدت ۶ هفته به میزان ۶۶۰ میلی گرم روی دریافت کرده بودند نیز دیده شد. همچنین در مطالعه Parham (۷۷) دریافت مکمل روی با دوز ۳۰ میلی گرم سطوح LDL را در افراد دیابتی بعد از سه ماه کاهش داد. اما در مطالعه ای که Hernandez (۴۱) در سال ۲۰۰۶ انجام داد بر خلاف مطالعه ما دریافت ۱۰۰ میلی گرم مکمل زینک به مدت ۱۲ هفته مقادیر خونی LDL را در بیماران دیابتی افزایش داده بود. که این امر می تواند به علت تفاوت در دوز مصرفی روی در مطالعه حاضر باشد. از طرفی سطوح خونی LDL در گروه دارونما بعد از مداخله افزایش غیرمعناداری نشان داد.

طبق مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ انجام شد، مشخص گردید سطوح خونی تری گلیسیرید عامل خطر مستقل بیماری قلبی عروقی حتی بعد از تعدیل اثر HDL به شمار می رود (۷۸). مطالعه ما نشان داد تاثیر استفاده از

مکمل امگا ۳ (به تنهایی و یا به همراه مکمل روی) بر متوسط تغییر TG غیر معنادار ولی قابل توجه بوده است ($P=0/075$)؛ همچنین تاثیر استفاده از مکمل روی (به تنهایی و یا به همراه مکمل امگا ۳) بر متوسط تغییر TG غیر معنادار ولی قابل ملاحظه بوده است ($P=0/068$)؛ مکانیسم کاهش تری گلیسیرید توسط امگا ۳ به این شکل است که اسیدهای چرب امگا ۳ موجب برداشت اسیدهای چرب آزاد توسط کبد و اکسیداسیون آن ها شده و در نتیجه سنتز تری گلیسیرید در اثر نبود اسیدهای چرب آزاد کاهش می یابد (۷۹). از طرفی اسیدهای چرب امگا ۳ با فعال کردن آنزیم لیپوپروتئین لیپاز باعث افزایش تجزیه تری گلیسیرید و کاهش جذب تری گلیسیرید توسط کبد می شوند (۸۰). در مطالعه ما در گروه های مصرف کننده مکمل امگا ۳ و مکمل روی جدا از هم نسبت به قبل از مطالعه یک کاهش غیر معنی دار در سطوح تری گلیسیرید دیده شد، اما این کاهش تری گلیسیرید در گروه همزمان امگا سه و روی نسبت به قبل از مطالعه معنی دار بود ($P<0/001$)، به عبارت دیگر مصرف همزمان امگا ۳ و روی موجب تقویت اثر همدیگر در کاهش تری گلیسیرید شده بود. از طرفی با توجه به نتایج مطالعه، سطوح خونی تری گلیسیرید بعد از مداخله در گروه دارونما افزایش غیر معناداری نشان داد.

سطوح خونی کلسترول نیز همانند بیشتر مطالعات دیگر در این مطالعه در تمامی گروه های مداخله کاهش یافت (۸۱، ۴۱).

۵-۶ بحث در مورد نتایج مربوط به تغییرات hs-CRP در گروه های مداخله و دارونما:

ارتباط مستقیمی بین افزایش سطح قند خون و فاکتورهای التهابی به خصوص پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا در بدن وجود دارد (۲۷، ۲۸). hs-CRP یک نشانگر بسیار حساس در التهاب های سیستمیک است، و مقادیر بالای آن در خون می تواند منجر به اختلال در عملکرد اندوتلیال عروق شود (۸۲، ۸۳). مقادیر خونی hs-CRP ارتباط معکوس با سطوح اسیدهای چرب امگا ۳ پلاسما دارد (۸۴). اسیدهای چرب امگا ۳ دارای

خواص ضدالتهابی هستند، همچنین اضافه کردن اسیدهای چرب امگا ۳ به شکل روغن ماهی به رژیم غذایی منجر به کاهش علائم در بیماران التهابی می شود (۸۵، ۸۶). EPA تولید لوکوترین های سری ۴ و پروستاگلاندین های سری ۲ که هر دو التهابی می باشند را مهار می کند، از طرفی DHA نیز از طریق بیان ژن سبب ایجاد پاسخ های خاصی به سیتوکین های التهابی می شود، که این امر بیانگر اثرات مفید اسیدهای چرب امگا ۳ بر التهاب می باشد (۴۵). در مطالعه حاضر نیز سطوح خونی hs-CRP به طور معناداری در گروه مداخله امگا ۳ بعد از مطالعه کاهش یافت ($P=0/004$)، که این نتایج با نتایج مطالعه Tayebi (۸۶) که در آن به مدت ۲ ماه به ۳۷ بیمار روزانه ۳ گرم مکمل امگا ۳ با هدف تعیین اثرات مکمل امگا ۳ بر وضعیت التهابی انجام شده بود همخوانی دارد.

همچنین در مطالعه حاضر در گروه مداخله با روی سطوح خونی hsCRP به طور معناداری بعد از مداخله کاهش یافت ($P<0/001$). گیرنده های هسته ای PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) بعنوان واسطه جهت متابولیسم لیپوپروتئین، فرایند های التهابی و هوموستاز گلوکز، در بدن فعالیت می کنند (۸۷). عنصر روی با اتصال به این گیرنده ها و فعال شدن آن ها می تواند نقش موثری در تنظیم فرایندهای التهابی و محافظتی داشته باشد (۸۸). در مطالعه ای که Usman در سال ۲۰۱۳ با هدف تاثیر مکمل روی بر وضعیت التهابی بیماران دیابتی انجام داد، ۵۷ بیمار دیابتی به مدت ۱۲ هفته ۵۰ میلی گرم مکمل روی دریافت کردند. نتایج مطالعه نشان می دهد که سطح خونی hs-CRP به طور معناداری کاهش یافت. ولی در مطالعه ای که Asghari و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر خلاف مطالعه ما سطح خونی hs-CRP بعد از مداخله با روی در افراد دارای اضافه وزن به طور معناداری افزایش یافت (۸۹).

نتایج مطالعه نشان می دهد که میزان کاهش hs-CRP در گروه مداخله همزمان نسبت به گروه های مداخله جدا بیشتر بوده و در واقع تقویت اثرات یکدیگر در کاهش التهاب در بدن را به همراه داشته اند.

۵-۷ نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که مصرف مکمل روی به همراه امگا سه به مدت ۸ هفته، می تواند اثر تقویتی در افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بیماران دیابتی داشته باشد. همچنین مکمل روی موجب تقویت اثر امگا ۳ در کاهش تری گلیسیرید و LDL خون می شود. از طرفی مصرف امگا ۳ به تنهایی و یا در کنار مکمل روی می تواند در کاهش التهاب در بدن مفید باشد. در واقع می توان نتیجه گرفت که مصرف همزمان اسیدهای چرب امگا ۳ به همراه روی به تقویت اثرات یکدیگر در بهبود شرایط زندگی افراد دیابتی کمک می کند.

۵-۸ نقاط قوت پژوهش

براساس بررسی های انجام شده، این پژوهش، اولین کارآزمایی بالینی کنترل دار تصادفی است که با استفاده همزمان از روی و اسیدهای چرب امگا ۳ به فرم مکمل با هدف تاثیر این دو توترینت بر وضعیت التهابی، پروفایل لیپیدی و ظرفیت آنتی اکسیدانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی گردید. از مهم ترین نقاط قوت مطالعه، حجم نمونه بالای مداخله بود.

۵-۹ نقاط ضعف پژوهش

از نقاط ضعف و محدودیت های پژوهش می توان به عدم اندازه گیری سطح خونی اسیدهای چرب امگا ۳ و همچنین سایر شاخص های دخیل در وضعیت التهابی و اکسیداسیون اشاره کرد.

پیشنهادهات:

با توجه به این که این مطالعه اولین مطالعه انجام شده در جهان می باشد که اثر مکمل یاری امگا ۳ و روی را باهم مورد مقایسه و بررسی قرار داده است، ما پیشنهاد به انجام مطالعات بیشتر با دوزهای متفاوت تر از این مکمل ها را در آینده داریم.

سپاسگزاری:

بدین وسیله از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این پروژه یاری نمودند کمال تشکر و قدر دانی را داریم. از جناب آقای دکتر قوام زاده مدیر گروه علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که همکاری لازم و هماهنگی های مورد نیاز را در انجام پروژه انجام دادند. از جناب آقای مهندس منافی به عنوان سرپرست طرح. از جناب آقای دکتر پیوند محمدی که در انجام امور مشاوره تخصصی بیماران همکاری کردند و از **شرکت داروسازی دینه** که در تهیه مکمل های روی با این پروژه همکاری کردند. همچنین از همه بیمارانی که پا به پای طرح با ما همراه بودند و همکاری کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

- .1 Alberti KGMM, Zimmet Pf. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1:dcdm. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine. 1998;15(7):539-53.
- .2 Grzywacz JG, Arcury TA, Saldana S, Kirk JK, Bell RA, Ip E, et al. Social Control in Older Adults' Diabetes Self Management and Well-Being. SBM. 2012;38(4):115-20.
- .3 Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean.BWHO. 2003;81(1):19-27.
- .4 Kamali B, Hajiabohassan F, Fatahi J, Nasliesfahani E, Sarafzadeh J, Faghihzadeh S. Comparing the vestibular evoked myogenic potentials in patients with type I diabetes mellitus and normal people. aud-Tehran University of Medical Sciences. 2013;22(2):94-103.
- .5 Pham H, Utzschneider KM, De Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. NLM. 2011;20(6):640.
- .6 Roshanravan N, Alizadeh M, Hedayati M, Asghari-Jafarabadi M, Alamdari NM, Anari F, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance, energy and macronutrients intakes in pregnant women with impaired glucose tolerance. ijph. 2015;44(2):211.
- .7 Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Naghdi N, Rafieian-Kopaei M. An ethno-medicinal study of medicinal plants used for the treatment of diabetes. JNP 2016;5(1):44.
- .8 Afkhami-Ardekani M, Karimi M, Mohammadi SM, Nourani F. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients. Pak J Nutr. 2008;7(4):550-3.
- .9 Roden M. Diabetes mellitus--Definition, Klassifikation und Diagnose. Acta Medica Austriaca. 2004;31(5):156-7.
- .10 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. NEJM. 2001;344(18):1343-50.
- .11 WHO. Global Report on Diabetes. Geneva: 2016.
- .12 Esteghamati A, Etemad K, Koohpayehzadeh J, Abbasi M, Meysamie A, Noshad S, et al. Trends in the prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in association with obesity in Iran: 2005–2011. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):319-27.
- .13 Zimmet P. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. Diabetologia. 1999;42(5):499-518.
- .14 Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G ,Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. The Lancet. 2005;366(9498):1719-24.
- .15 Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Effect of chronic administration of Silymarin on oxidative stress markers in renal tissue of diabetic Rats. goums. 2012;14(2):10-6.
- .16 Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52(7):1799-805.
- .17 Suryawanshi N, Bhutey A, Nagdeote A, Jadhav A, Manoorkar G. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. IJCB. 2006;21(1):126-30.
- .18 Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nature jcem. 2009;5(3):150-9.
- .19 Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC. Obesity-related Changes in High-density Lipoprotein Metabolism. Obesity. 2008;16(6):1152-60.
- .20 El-Ashmony SMA, Morsi HK, Abdelhafez AM. Effect of Zinc Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profile, and Renal Functions in Patients with Type II Diabetes: A Single Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Trial. JBAH. 2012;2(6):33-7.
- .21 Maritim A, Sanders a, Watkins rJ. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. JBMT. 2003;17(1):24-38.
- .22 Toorang F, Djazayery A, Djalali M. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplement on Antioxidant Enzymes Activity in Type 2 Diabetic Patients. ijph. 2016;45(3):340.

- .23 Foster M, Petocz P, Caterson ID, Samman S. Effects of zinc and α -linolenic acid supplementation on glycemia and lipidemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *jdrc*. 2013;2(1):3.
- .24 Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *DC*. 1996;19(3):257-67.
- .25 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70.
- .26 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
- .27 Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
- .28 Nakanishi N, Shiraishi T, Mariko W. Association between C-reactive protein and insulin resistance in a Japanese population: the Minoh Study. *Internal medicine*. 20.7-542:(6)44;05
- .29 Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *JCI*. 2005;115(5):1111-9.
- .30 Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n- 3 Fatty acids and the metabolic syndrome. *The ajcn*. 2006;83(6):S1499-504S.
- .31 Cole GM, Lim GP, Yang F, Teter B, Begum A, Ma Q, et al. Prevention of Alzheimer's disease: Omega-3 fatty acid and phenolic anti-oxidant interventions. *Neurobiology of aging*. 2005;26(1):133-6.
- .32 Song JH, Miyazawa T. Enhanced level of n-3 fatty acid in membrane phospholipids induces lipid peroxidation in rats fed dietary docosahexaenoic acid oil. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):9-18.
- .33 Higdon JV, Liu J, Du S-H, Morrow JD, Ames BN, Wander RC. Supplementation of postmenopausal women with fish oil rich in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid is not associated with greater in vivo lipid peroxidation compared with oils rich in oleate and linoleate as assessed by plasma malondialdehyde and F2-isoprostanes. *ajcn*. 2000;72(3):714-22.
- .34 Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J TRACE ELEM MED BIO*. 2006;20(1):3-18.
- .35 Cakman I, KIRCHNER H, RINK L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon- α by leukocytes from elderly persons. *jicr*. 1997;17(8):469-72.
- .36 Lang C, Murgia C, Leong M, Tan L-W, Perozzi G, Knight D, et al. Anti-inflammatory effects of zinc and alterations in zinc transporter mRNA in mouse models of allergic inflammation. *AJP*. 2007;292(2):L577-L84.
- .37 Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *smj*. 2006;27(3):344-50.
- .38 RAHIMI SF, MOUSAVI FZ, DAVARI TF. Serum zinc levels in gestational diabetes. 2008.
- .39 Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *frbm*. 2004;37(8):1182-90.
- .40 Demirci M, Delibas N, Altuntas I, Oktem F, Yönden Z. Serum iron, zinc and copper levels and lipid peroxidation in children with chronic giardiasis. *JHPN*. 2003:72-5.
- .41 Partida-Hernandez G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Roman-Ramos R, Revilla-Monsalve M. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2006;60(4):161-8.
- .42 Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered ω 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry research*. 1999;85(3):275-91.
- .43 Ciccone MM, Scicchitano P, Gesualdo M, Zito A, Carbonara S, Ricci G, et al. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in childhood: a review. *rpcd*. 2013;8(1):42-55.
- .44 Nyström T. C-reactive protein: a marker or a player? *Clinical Science*. 2007;113(2):79-81.
- .45 Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's food & the nutrition care process: Elsevier Health Sciences; 2012.

- .46 Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertility and sterility*. 2000;73(3):459-64.
- .47 Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *ajcn*. 2005;81(2):397-408.
- .48 kashki z ta, tabib h. The effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum concentration and systemic vascular inflammation markers in hemodialysis patients.nfs. 2009;4(2):11.
- .49 Toorang F, Pooya S, Jalali M, Djazayery A, Koujan S. The effects of omega-3 fatty acids on serum lipoproteins and apo-proteins levels in type 2 diabetic patients. *nsft*. 2015;9(4):11-7.
- .50 Farsi PF, Djazayery A, Eshraghian MR, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA, Derakhshanian H, et al. Effects of supplementation with omega-3 on insulin sensitivity and non-esterified free fatty acid (NEFA) in type 2 diabetic patients. *ABE&M*. 2014;58(4):335-40.
- .51 Samimi M, Jamilian M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial.CN. 2015;34(3):388-93.
- .52 Khan MI, Siddique KU, Ashfaq F, Ali W, Reddy HD, Mishra A. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients. *jnsbm*. 2013;4(2):336.
- .53 Fayh APT, Borges K, Cunha GS, Krause M, Rocha R, de Bittencourt PIH, et al. Effects of n-3 fatty acids and exercise on oxidative stress parameters in type 2 diabetic: a randomized clinical trial. *ISSN*. 2018;15(1):18.
- .54 Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C, Lekamwasam S. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:53-60.
- .55 Takagi H, Kobayashi Y, Taguchi O, Takei Y, Sumida Y. Influence of dietary intake of fish oil, magnesium, and zinc on metabolic parameters among individuals tested for diabetes .*Nutrition*. 2015;31(7):988-93.
- .56 Marreiro DdN, Cruz KJC, Morais JBS, Beserra JB, Severo JS, de Oliveira ARS. Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants*. 2017;6(2):24.
- .57 Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R ,Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *JNB*. 2014;25(2):144-50.
- .58 van Tienhoven-Wind L, Dullaart RP. Low normal thyroid function as a determinant of increased large very low density lipoprotein particles. *Clinical biochemistry*. 2015;48(7):489-94.
- .59 kashki z, taleban a, tabib h. The effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum concentration and systemic vascular inflammation markers in hemodialysis patients
nfs. 2009;4(2):11-1.
- .60 Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *NEJM*. 2007;356(3):213-5.
- .61 Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. Obesity—the new frontier of public health law. *MMS*; 2006.
- .62 Aadahl M, Jørgensen T. Validation of a new self-report instrument for measuring physical activity. *msse*.202-1196:(7)35;2003 .
- .63 Fakher S, Djalali M, Tabei S, Zeraati H, Javadi E, Sadeghi M, et al. Effect of vitamins A, E, C and Omega-3 fatty acids on lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats. *ijph*. 2007;36(2.63-58:(
- .64 Masters C. Omega-3 fatty acids and the peroxisome. *mcb*. 1996;165(2):83-93.

- .65 Sarbolouki S, Djalali M, Dorosty A, Djazayeri S, Eshraghian M, Ebadi S, et al. Effects of EPA and vitamin E on serum enzymatic antioxidants and peroxidation indices in patients with type II Diabetes Mellitus. *ijph*. 2010;39(3):82.
- .66 Yessoufou A, Soulaïmann N, Merzouk S, Moutairou K, Ahissou H, Prost J, et al. N-3 fatty acids modulate antioxidant status in diabetic rats and their macrosomic offspring. *ijo*. 2006;30(5):739.
- .67 Li M, Kong Z, Liu Z. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation induced by eicosapentaenoic acid (EPA) in PC12 cells. *cvt*. 2006;33(5):22-26.
- .68 Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5):1447S-54S.
- .69 Ohly P, Dohle C, Abel J, Seissler J, Gleichmann H. Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin. *Diabetologia*. 2000;43(8):1020-30.
- .70 Özcelik D, Nazıroğlu M, Tunçdemir M, Çelik Ö, Öztürk M, Flores-Arce M. Zinc supplementation attenuates metallothionein and oxidative stress changes in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2012;150(1-3):342-9.
- .71 Faure P, Benhamou P, Perard A, Halimi S, Roussel A. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions :effects of an oral zinc supplementation. *EJCN*. 1995;49(4):282-8.
- .72 Anderson RA, Roussel A-M, Zouari N, Mahjoub S, Matheau J-M, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *JACN*. 2001;20(3):212-8.
- .73 Shepherd J. Dyslipidaemia in diabetic patients: time for a rethink. *DIABETES OBES METAB*. 2007;9(5):609-16.
- .74 Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atherosclerosis supplements*. 2011;12(3):267-70.
- .75 Toorang F, Pooya S, Jalali M. The effects of omega-3 fatty acids on serum lipoproteins and apoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *nsft*. 2015;9(4):711-persian.(
- .76 Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *atvb*. 1992;12(8):911-9.
- .77 Mahmoud Parham MA. Effect of Zinc Supplementation on Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial the review of diabetic studies. 2008;5(2):102-9.
- .78 Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
- .79 Shidfar F, Yarahmadi S, Jalali M, Eftekhari M, Hosseini S, Ahari L. Effects of purified omega-3 fatty acids in postmenopausal women with type 2 diabetes. *IJEM*. 2007;9(3):229-34.
- .80 Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men-. *ajcn*. 2007;86(2):324-33.
- .81 rastmanesh r, kimiagar m, taleban a. effect of omega-3 nflammatory index, insulin sensitivity and metabolites in patients with type 2 diabetes control. *IJPR*. 2004;41(9):281-7.
- .82 Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney international*. 2000;58(4):1703-10.
- .83 Stehouwer CD, Gall M-A, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving H-H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes :progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-65.
- .84 Micallef M, Munro I, Garg M. An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C-reactive protein in healthy individuals. *ejcn*. 2009;63(9):1154.

- .85 Tull SP, Yates CM, Maskrey BH, O'Donnell VB, Madden J, Grimble RF, et al. Omega-3 Fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment. *PLoS biology*. 2009;7(8):e100017.7
- .86 Tayyebi-Khosroshahi H, Houshyar J, Dehgan-Hesari R, Alikhah H, Vatankhah A-M, Safaeian A-R, et al. Effect of treatment with omega-3 fatty acids on C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in hemodialysis patients. *sjkdt*. 2012;23(3):500.
- .87 Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *atvb*. 2006;26(1.40-28:(
- .88 Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors α and γ require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *JN*. 2004;134(7):1711-5.
- .89 asghari s, Hosseinzadeh-Attar MJ, mohajeri tehrani MR, M. s. Effect of oral zinc gluconate supplements on serum lipids and inflammatory marker hs-CRP in diabetics overweight. *ijld*. 2011;10(6):614-20(persian.(

پیوست ها

فرم ۱: فرم رضایت نامه

شرکت کننده گرامی

ضمن تشکر از شرکت شما در این جلسه، باستحضار میرساند که طرح حاضر توسط گروه تغذیه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بمنظور بررسی تاثیر مکمل یاری امگا ۳ و روی بر شاخص های التهابی، لیپیدی و اکسیداسیون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بانجام خواهد رسید. در ابتدای مطالعه آزمایشات لازم از شرکت کنندگان گرفته خواهد شد و نیز سه پرسشنامه شامل پرسشنامه میزان فعالیت فیزیکی، پرسشنامه اطلاعات فردی و پرسشنامه یاد آمد بیست و چهار ساعته توسط شرکت کنندگان تکمیل خواهد شد. سپس به افراد شرکت کننده برای مدت دو ماه مکمل داده خواهد شده و بصورت ماهیانه ویزیت خواهند شد و پرسشنامه های میزان فعالیت فیزیکی و یاد آمد بیست و چهار ساعته تکمیل خواهند شد، مجددا پس از دو ماه تحت آزمایش خون قرار میگیرند. در پایان مطالعه نتایج کلیه آزمایشات در اختیار شرکت کنندگان محترم قرار خواهد گرفت. لازم بذکر است کلیه اطلاعات مربوط به فرد شرکت کننده محرمانه بوده و غیر از پژوهشگر و خود شخص، فرد دیگری به این اطلاعات دسترسی نخواهد داشت. هم چنین کلیه هزینه های مربوط به آزمایشات بر عهده پژوهشگر خواهد بود. توجه داشته باشید که شرکت در مطالعه فوق اختیاری بوده و شرکت کننده گان محترم در صورت عدم تمایل در هر مرحله از مطالعه بدون هیچ مانعی مجاز به خروج از مطالعه میباشند .

اینجانب..... با اطلاع کامل از اهداف و نحوه اجرای این طرح تحقیقاتی با رضایت کامل حاضر به شرکت در طرح تحقیقاتی مذکور

میباشم.

امضا و نام خانوادگی

پیوست ۲ : مشخصات عمومی

نام خانوادگی:

نام:

۱. جنس: زن ☐ مرد ☐

۲. سن: سال و ماه

۳. محل زندگی: شهر روستا

۴. میزان تحصیلات:

☐ سوم راهنمایی و کمتر

☐ سوم راهنمایی تا دیپلم

☐ دارای تحصیلات دانشگاهی

۵. وضعیت تاهل: مجرد ☐ متاهل ☐

۶. سابقه ابتلا به بیماری:

☐ بیماری قلبی ☐ دیابت نوع یک یا دو (بیماری قند ☐ (سرطان

☐ بیماری کلیوی ☐ هیپرتانسیون و هیپرکلسمی ☐ جراحی بای پس معده

☐ بیماری کبدی ☐ سندروم تخمدان پلی کیستیک ☐ جراحی کوله سیستکتومی

☐ هیپرکلسمی ☐ سارکوئیدوز ☐ هیپوتیروئیدیسم

۷. میزان درآمد خانوار:

☐ زیر سیصد هزار تومان

☐ بین سیصد هزار تومان تا یک میلیون تومان

☐ بین یک میلیون تا سه میلیون تومان

☐ بیش از سه میلیون تومان

۸ . مدت زمان ابتلا به بیماری

پیوست ۳: پرسشنامه‌ی روزانه‌ی فعالیت بدنی

شماره:

تاریخ تکمیل پرسشنامه: .../.../...

فعالیت های مختلف	دقیقه	ساعت	جمع زمان	MET
خواب- استراحت	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۰/۹
نشستن- تماشای تلویزیون- مطالعه	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۱
فعالیت های رایانه ای- نشستن در کلاس یا جلسه	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۱/۵
فعالیت های روزمره ی خانه- رانندگی	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۲
تمیزکاری (گردگیری، جارو کردن)- راه رفتن آرام (پیاده روی)	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۳
دوچرخه سواری- پیاده روی تند	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۴
بالا رفتن از پله با حمل اشیای سبک	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۵
باغبانی- نرمش و ایروبیک	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		۶
انجام فعالیت های ورزشی از قبیل دو، والیبال و غیره	☐ ☐ ☐ ۱۵-۳۰-۴۵	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ۱-۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰		>۶

Abstract

Background:

The aim of this study was to evaluate and compare the effect of *dietary* supplements of zinc and omega 3 separately and together on the lipid profile, inflammatory condition (hs-Crp) and total antioxidant capacity (TAC) in type 2 diabetic patients.

Methods:

In this, *double-blind*, randomized controlled trial, 100 type 2 diabetic patients were randomly divided into four groups: omega-3 (n =25 patients, 1,000mg of omega-3), zinc group (n =25, 30 mg zinc gluconate), zinc plus omega-3 group (n =25) and placebo group (n =25). They were followed for a two-month period.

Results:

After 2 months, a significant increase in total antioxidant capacity was observed in all the intervention groups ($P < 0.001$). On the other hand, it can be stated that the highest amount of total antioxidant capacity increase was observed in omega-3 plus zinc supplementation group (0/313 units). Intra-group comparisons showed significant reduction of hs-CRP levels before and after intervention in intervention groups. Also, LDL blood levels in the groups receiving zinc and zinc plus omega-3, were significantly decreased after the study ($P = 0.000$, $P = 0.0001$, respectively).

Conclusion:

Our study results suggest that zinc supplementation plus omega-3 can have a beneficial effect on increasing the antioxidant capacity of diabetic patients. Zinc supplementation also enhances the effect of omega-3 in reducing triglycerides (TG) and Low-density lipoprotein (LDL) in the blood. Also taking omega-3 alone or with zinc supplements can help reduce inflammation in the body.

Key words:

Omega-3, Zinc, Diabetes, Supplement, Inflammation, Antioxidant Capacity



Urmia University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

Thesis for the degree of M.Sc in Nutrition Science

Title:

**Evaluating Effect of Omega-3 and Zinc Supplements on
Inflammation, Lipid Profile and Antioxidant Capacity in Type 2
Diabetic Patients**

Supervisor:

Majid Manafi

Advisor:

Dr. Peyvand Mohammadi

By:

Mehdi Khakian Dehkordi

2018

Registration No: