

## اثر اسیدهای چرب امگا ۳ خالص شده بر وضعیت لیپوپروتئین‌ها و کنترل گلیسمی در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر فرزاد شیدفر<sup>۱</sup>، دکتر شهین یاراحمدی<sup>۲</sup>، دکتر محمود جلالی<sup>۳</sup>، دکتر محمد حسن افتخاری<sup>۴</sup>، شریعه حسینی<sup>۵</sup>، لیلا اهری<sup>۱</sup>

۱) دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران؛ ۲) بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران؛ ۳) دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران؛ ۴) دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز؛ ۵) دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، میدان آرژانتین، خیابان لوند، پلاک ۵۲، دانشکده‌ی بهداشت e-mail: farzadshidfar@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ باعث کاهش عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود. دیابت نوع ۲ در ایجاد وضعیت نامطلوب خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان بعد از یائسگی نقش مهمی دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر اسیدهای چرب امگا ۳ خالص شده بر مقاومت به انسولین، گلوکز و لیپو پروتئین‌های سرم زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. **مواد و روش‌ها:** ۳۲ زن یائسه ( $53/7 \pm 11/4$  سن) مبتلا به دیابت نوع ۲ و دارای اضافه وزن ( $BMI = 28/7 \pm 0/6$ ) در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، روزانه ۲ گرم اسید چرب امگا ۳ خالص شده یا دارونما به مدت ۱۰ هفته مصرف کردند. در شروع مطالعه و پایان هفته‌ی دهم ۱۰ سی‌سی خون وریدی از افراد گرفته شد. تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و گلوکز سرم به روش آنزیمی، انسولین سرم با روش رادیو ایمنوآسی، هموگلوبین گلیکوزیله به روش رنگ‌سنجی و مقاومت به انسولین از طریق فرمول HOMA-IR اندازه‌گیری و محاسبه شدند. **یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در میزان تری‌گلیسرید سرم و TG/HDL-C، در گروه مصرف‌کننده‌ی امگا ۳ در مقایسه با گروه شاهد در پایان مطالعه وجود داشت. تفاوت معنی‌داری در میزان کلسترول تام، LDL-C، HDL-C، گلوکز سرم، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت به انسولین در پایان مطالعه بین دو گروه وجود نداشت. افزایش معنی‌داری در میزان انسولین سرم در گروه مصرف‌کننده‌ی امگا ۳ در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه و کاهش معنی‌داری در میزان کلسترول تام در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** مصرف ۲ گرم اسید چرب امگا ۳ خالص شده به مدت ده هفته در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ اگرچه باعث کاهش تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم می‌شود، اثر سودمندی بر سایر لیپوپروتئین‌ها و کنترل گلیسمی ندارد. توصیه به مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در زنان یائسه‌ی دیابتی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

**واژگان کلیدی:** اسیدهای چرب امگا ۳، زنان یائسه، دیابت نوع ۲، لیپوپروتئین، گلوکز

دریافت مقاله: ۸۵/۱۲/۱۷ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۳/۳ - پذیرش مقاله: ۸۶/۳/۷

### مقدمه

مرگ در زنان می‌باشند<sup>۱</sup>. دیابت نوع ۲ خطر مرگ ناشی از CVD را دو تا چهار برابر افزایش می‌دهد و از طرف دیگر احتمال مرگ ناشی از CVD در زنان مبتلا به دیابت، چهار برابر مردان است.<sup>۲،۳</sup> فقدان ترشح استروژن ناشی از یائسگی

بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD)<sup>i</sup> به خصوص بیماری عروق کرونر قلب (CHD)<sup>ii</sup> و عروق مغز مهم‌ترین علل نهایی

لیپوپروتئین‌های سرم و کنترل گلیسمی (غلظت گلوکز، انسولین سرم و مقاومت به انسولین) در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

## مواد و روش‌ها

۳۲ زن یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دوسوکور از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه غدد بیمارستان شریعتی در سال ۸۱ به طور تصادفی انتخاب شدند. زنانی یائسه در نظر گرفته شدند که دوره‌ی قاعدگی برای بیش از یک‌سال قطع شده و میزان FSH افزایش یافته بود (FSH > 40 Iu/mL). همچنین زنان یائسه برای ورود به مطالعه باید میزان قند خون ناشتا بیش از ۱۲۶ mg/dL یا قند خون ۲ ساعته‌ی (2HPP) مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ mg/dL داشتند. معیارهای خروج از مطالعه هیپرگلیسمی ناشی از بیماری‌های دیگر به غیر از دیابت، سابقه انفارکتوس قلبی، استفاده از HRT یا استروژن در ۶ ماه گذشته، درمان انسولین، بیماری‌های کبد، تیروئید یا کلیوی و سرطان پستان یا رحم بود. زنان یائسه‌ای که داروهای کاهنده‌ی قند خون مصرف می‌کردند اما انسولین مصرف نمی‌کردند نیز وارد مطالعه شدند. به همه‌ی افراد توصیه شد که رژیم غذایی و مقدار فعالیت فیزیکی را در طول مطالعه تغییر ندهند. زنانی که داروهای کاهنده‌ی چربی خون از ۳ ماه قبل مصرف می‌کردند، نیز وارد مطالعه شدند ولی به آنان تاکید شد که مقدار داروی مصرفی را تغییر ندهند. ۳۲ زن یائسه بر حسب میزان BMI، تری‌گلیسیرید و کلسترول تام سرم به مدت ۱۰ هفته به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده‌ی دو گرم اسید چرب امگا ۳ خالص شد و دارونما قرار گرفتند.<sup>۵،۷</sup> کپسول‌های اسید چرب امگا ۳ حاوی ۵۲۰ میلی‌گرم EPA و ۴۸۰ میلی‌گرم DHA و ساخت کمپانی (Advanced Nutritional Technology U.S.A) بود. کپسول‌های دارونما نیز ۱ گرمی و حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم اسید چرب اشباع، ۱۰۰ میلی‌گرم MUFA و ۶۰۰ میلی‌گرم اسیدلینولئیک و ساخت همان کمپانی بود. یک پرسشنامه‌ی ۲۴ ساعته‌ی یادآمد خوراک در ابتدای مطالعه، پایان هفته‌ی سوم، ششم و دهم و همچنین پرسشنامه‌ی اقتصادی - اجتماعی در ابتدا و انتهای مطالعه شامل میزان فعالیت فیزیکی، درآمد، تعداد فرزندان، سواد و شغل از بیماران گرفته شد. بیماران هر هفته توسط تلفن پیگیری شدند و از

افزایش مقاومت به انسولین نیز در افزایش خطر ابتلا به CVD در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر می‌گذارند. از طرف دیگر خطر بروز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان یائسه افزایش می‌یابد که بخشی از آن ناشی از تغییر هورمون‌های جنسی به خصوص استروژن است.<sup>۴</sup> اختلال لیپوپروتئین‌های سرم در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ بیشتر به صورت افزایش تری‌گلیسیرید و کاهش HDL-C است در حالی که کلسترول تام (TC)، LDL-C مشابه افراد غیر دیابتی است.<sup>۱،۲،۴</sup> اگرچه HDL-C و LDL-C از عوامل تثبیت شده‌ی CHD هستند، امروزه مشخص شده که هر ۸/۸ mg/dL افزایش TG سرم خطر CVD را در مردان ۳/۲٪ و در زنان ۷/۶٪ افزایش می‌دهد به خصوص TG سرم زنان در مقایسه با مردان عامل خطرزای مهمتری می‌باشد. نسبت TG/HDL-C عامل پیش‌بینی کننده‌ی مهمتری برای انفارکتوس میوکارد در مقایسه با LDL-C/HDL-C است و غلظت بالای TG همراه با غلظت پایین HDL-C تأثیر عمده‌ای در انتقال از وضعیت آتروما به آتروترومیوزیر دارد.<sup>۵</sup> اسیدهای چرب امگا ۳ نقش مهمی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی به خصوص در جمعیت‌های در معرض خطر دارند. اسیدهای چرب امگا ۳ موجود در روغن ماهی، یعنی اسید ایکوزاپنتا انوئیک (EPA) و اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) باعث بهبود دیس‌لیپیدمی، عملکرد عروقی و پلاکت‌ها و کاهش فشارخون می‌شوند.<sup>۶</sup> علاوه بر آن، حساسیت به انسولین همبستگی مثبتی با غلظت اسیدهای چرب امگا ۳ در ماهیچه‌ی اسکلتی دارد.<sup>۷،۸</sup> همچنین مرگ ناگهانی ناشی از بیماری‌های قلبی و آریتمی نیز در پاسخ به مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ کاهش می‌یابد.<sup>۹،۱۰</sup> تعدادی از مطالعه‌ها اثر نامطلوب روغن ماهی را بر کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش کرده‌اند<sup>۱۱-۱۳</sup> و در برخی مطالعه‌ها که از اسیدهای چرب امگا ۳ به میزان ۱/۸ تا ۶ گرم در روز استفاده شده، اثر نامطلوب بر کنترل گلیسمی گزارش نشده است<sup>۱۴-۱۶</sup> با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثر اسیدهای چرب امگا ۳ در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام نشده است و با توجه به اهمیت وضعیت گلیسمی و لیپوپروتئین‌ها در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲ و اثر بارز آن در مرگ و میر این بیماران، مقدار مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ و تأثیر آن در زنان یائسه‌ی دیابتی از اهمیت زیادی برخوردار است. هدف از این مطالعه تعیین اثر اسیدهای چرب امگا ۳ خالص شده بر وضعیت

نظر دریافت انرژی و مواد مغذی و BMI در ابتدای مطالعه و نیز هفته‌های سوم، ششم، نهم و دوازدهم وجود نداشت. مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ تأثیر معنی‌داری بر گلوکز، HDL-C، LDL-C و HbA1C و مقاومت به انسولین نداشت (جدول ۲ و ۳).

جدول ۱- ویژگی‌های زن یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ در دو گروه در شروع مطالعه

گروه	شاهد (n=۱۶)	امگا ۳ (n=۱۶)
سن (سال)	۵۴/۱±۱۱/۱	۵۳/۴±۱۱/۷
وزن (Kg)	۸۹/۱±۲/۳	۸۸/۷±۲
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۹±۰/۷	۲۸/۴±۰/۵
دور کمر به باسن	۰/۹۳±۰/۰۱	۰/۹۴±۰/۰۱

اختلاف معنی‌داری از نظر گلوکز سرم، مقاومت به انسولین، انسولین، HbA1C و لیپوپروتئین‌ها در شروع مطالعه بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲ و ۳) در گروه دارونما نیز تغییری در وضعیت لیپوپروتئین‌ها، گلوکز و انسولین سرم در پایان مطالعه دیده نشد. کاهش معنی‌داری در میزان TG سرم گروه مصرف کننده اسیدهای چرب امگا ۳ در پایان مطالعه در مقایسه با گروه دارونما (P=۰/۰۳) و همچنین در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه (P=۰/۰۰۲) (جدول ۳) دیده شد. مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر معنی‌داری بر TC/HDL-C، نسبت LDL-C/HDL-C و LDL-C و HDL-C نداشت اما باعث کاهش معنی‌دار TC سرم در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه شد (P=۰/۰۴). تفاوت معنی‌داری از نظر TC در پایان مطالعه بین دو گروه وجود نداشت. افزایش معنی‌داری در میزان انسولین سرم در گروه مصرف کننده امگا ۳ در انتهای مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه وجود داشت (P=۰/۰۴) (جدول ۲) اما میزان مقاومت به انسولین در گروه مصرف کننده امگا ۳ در پایان مطالعه در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲). در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه نسبت TG/HDL-C در گروه مصرف کننده امگا ۳ کاهش معنی‌دار (P=۰/۰۴) و همچنین در مقایسه با گروه شاهد نیز کاهش معنی‌دار داشت (P=۰/۰۴) (جدول ۳).

بیماران فاقد تلفن خواسته شد که هر دو هفته یکبار به درمانگاه غدد مراجعه نمایند. در ابتدا و پایان هفته‌ی دهم ۱۰cc خون ناشتا از بیماران گرفته شد. سرم بیماران بلافاصله استخراج شد. گلوکز سرم به روش آنزیمی (توسط کیت داروآش، شرکت داروآش، کمپانی MAN، تهران، ایران)، انسولین سرم به روش رادیوایمیونیوآسی (کیت سیگما گلیکوزیل به روش رنگ‌سنجی (کیت داروآش شرکت داروآش کمپانی، تهران، ایران)، TC و TG به روش آنزیمی (کیت داروآش شرکت داروآش، کمپانی MAN، تهران، ایران)، HDL-C پس از رسوب کیلومیکرون‌ها، LDL و VLDL توسط اسید فسفوتنگستیک و Mg +2 با روش آنزیمی (کیت داروآش شرکت داروآش، کمپانی MAN، تهران، ایران) اندازه‌گیری شدند. LDL-C با فرمول فریدوالد و مقاومت به انسولین<sup>۱۷</sup> توسط شاخص HOMA-IR و به صورت زیر محاسبه شد.

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulin } (\mu\text{u/mL}) \times \text{glucose (mmole/L)} \div 22/5$$

داده‌ها توسط نرم‌افزار Spss نسخه ۱۱ آنالیز شدند. توزیع نرمال متغیرها توسط آزمون کولموگوروف - اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه میانگین متغیرها قبل و بعد از مطالعه از آزمون تی جفتی و مقایسه‌ی میانگین‌ها در انتهای مطالعه بین دو گروه از آزمون تی استفاده شد. برای بررسی میانگین مصرف مواد مغذی در فواصل مختلف توسط پرسشنامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته‌ی خوراک از آزمون آنوا و برای بررسی داده‌های کیفی مثل سطح سواد، شغل و درآمد، تعداد فرزندان و فعالیت فیزیکی روزانه از آزمون مجذور خی استفاده شد. همچنین از نرم‌افزار Food Processor II برای آنالیز دریافت مواد غذایی استفاده شد.<sup>۱۸</sup> تغییرات درون آزمون (Intra-assay) برای TG، LDL-C، HDL-C و TC و گلوکز و انسولین به صورت ۰/۸ و ۰/۸ و ۰/۸۵ و ۱/۲ و ۲/۱ و ۱/۹ درصد و تغییرات بیرون آزمون (Inter-assay) به ترتیب ۰/۹ و ۱/۱ و ۰/۹۵ و ۱/۸۴ و ۲/۳۵ و ۲/۱ درصد به ترتیب بود.

## یافته‌ها

ویژگی‌های بیماران (جدول ۱) نشان داد که بیماران از نظر شاخص‌های ورود کاملاً جور بودند و اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. اختلاف معنی‌داری از

جدول ۲- میزان گلوکز، انسولین و HbA1C سرم در ابتدا و پایان مطالعه در دو گروه

متغیر	زمان	گروه	
		شاهد (n=۱۶)	امگا ۳ (n=۱۶)
گلوکز (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۱۴۶/۴ ± ۲۸/۱	۱۴۸/۱ ± ۲۹/۲
	انتهای مطالعه	۱۴۵/۳ ± ۳۰	۱۵۰/۹ ± ۳۰/۱
انسولین (Pmol/L)	ابتدای مطالعه	۱۱۴/۶ ± ۵۷/۲	۱۱۵/۹ ± ۶۴
	انتهای مطالعه	۱۱۹/۷ ± ۸۴/۵	۱۲۵/۷ ± ۸۴/۵*
HbA1C (%)	ابتدای مطالعه	۷/۱۲ ± ۰/۱۳	۷/۴۱ ± ۰/۱۶
	انتهای مطالعه	۷/۱ ± ۰/۱۲	۷/۳۵ ± ۰/۳
HOMA-IR	ابتدای مطالعه	۵/۷ ± ۰/۷	۵/۸ ± ۰/۱۳
	انتهای مطالعه	۶ ± ۰/۸	۶/۴ ± ۰/۶

\* تفاوت معنی‌دار با ابتدای مطالعه در گروه با مصرف امگا ۳: P=۰/۰۴

جدول ۳- میزان لیپوپروتئین‌های سرم در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه

متغیر	زمان	گروه	
		شاهد (n=۱۶)	امگا ۳ (n=۱۶)
کلسترول تام (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۲۵۰/۵ ± ۴۴/۳	۲۴۵/۲ ± ۲۹/۹
	انتهای مطالعه	۲۳۸/۶ ± ۳۲/۶	۲۳۱/۲ ± ۳۷/۱*
HDL-C (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۳۹/۱ ± ۷/۳	۳۹/۸ ± ۷/۷
	انتهای مطالعه	۳۸/۷ ± ۸/۱	۳۸/۲ ± ۹/۱
LDL-C (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۱۶۹/۲ ± ۳۶/۲	۱۶۹/۵ ± ۴۰/۲
	انتهای مطالعه	۱۷۱/۲ ± ۴۰/۲	۱۵۹/۱ ± ۴۳
LDL-C/HDL-C	ابتدای مطالعه	۴/۳ ± ۱/۱	۴ ± ۱/۳
	انتهای مطالعه	۴/۴ ± ۱/۱	۴/۱ ± ۱/۸
TG/HDL-C	ابتدای مطالعه	۷/۸ ± ۱/۲	۷/۶ ± ۱/۹
	انتهای مطالعه	۸/۳ ± ۱/۹	۵/۶ ± ۱/۱*†
TG (mg/dL)	ابتدای مطالعه	۳۰۷/۳ ± ۳۸/۱	۳۰۰/۱ ± ۲۷/۱
	انتهای مطالعه	۳۲۳ ± ۳۵/۵	۲۱۶/۲ ± ۲۲/۵§‡

\* تفاوت معنی‌دار با ابتدای مطالعه در گروه با مصرف امگا ۳: P = ۰/۰۴; † تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد: P=۰/۰۴; ‡ تفاوت معنی‌دار با گروه

شاهد: P=۰/۰۳; § تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد: P=۰/۰۲.

## بحث

تعدادی از مطالعه‌ها عدم اثر نامطلوب اسیدهای چرب امگا ۳ را بر کنترل گلیسمی در دیابتی‌ها گزارش کرده‌اند.<sup>۲۰،۱۹،۱۴،۲۷</sup> اما برخی افزایش HbA1C و گلوکز ناشتا را در بیماران دیابتی نوع ۲ بعد از مصرف رژیم ماهی<sup>۵</sup> یا اسیدهای چرب امگا ۳ گزارش کرده‌اند.<sup>۲۲، ۲۱، ۱۳-۷</sup> اثر نامطلوب روغن ماهی بر کنترل گلیسمی ناشی از تغییرات مسیر سوبستراها از لیپوژنر به گلوکونئوژنر در روند مهار سنتز تری‌گلیسیرید کبد

این مطالعه نشان داد که در زنان یائسه‌ی مبتلا به دیابت نوع ۲، مصرف دو گرم اسید چرب امگا ۳ خالص شده به مدت ۱۰ هفته اثر مطلوبی بر وضعیت لیپوپروتئین‌های سرم دارد و اگرچه اثر نامطلوبی بر گلوکز سرم و مقاومت به انسولین ندارد، میزان انسولین سرم را افزایش می‌دهد.

است<sup>۵۷</sup> این اثر متفاوت اسیدهای چرب امگا ۳ بر کنترل گلیسمی ناشی از مقدار مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ است زیرا به نظر می‌رسد که اثر نامطلوب بر گلوکز سرم در مقادیر بیش از ۳ گرم اسید چرب امگا ۳ در روز به وجود می‌یابد.<sup>۸۲</sup> همچنین تفاوت در نوع داروهای مصرفی مؤثر بر گلیسمی، میزان چاقی، مقاومت به انسولین و شرایط دیگری مانند فشارخون بالا و عدم کنترل رژیم غذایی حین مصرف اسید چرب نیز باعث بروز اثر نامطلوب اسیدهای چرب امگا ۳ بر کنترل گلیسمی می‌شوند<sup>۲۷،۱۹</sup> که البته در مطالعه‌ی حاضر، از آنجا که بررسی رژیم غذایی بیماران طی مداخله انجام شد و تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد نمی‌تواند عامل تعیین‌کننده‌ای برای سطح گلوکز سرم باشد. از طرفی طول مدت بیشتر مطالعه‌های انجام شده حدود ۱۲ هفته بوده است که در مقایسه با مطالعه‌ی ما مدت بیشتری است. بنا بر این احتمال دارد با افزایش طول مدت مطالعه شاهد افزایش معنی‌دار گلوکز باشیم<sup>۳۳</sup> که بررسی این امر نیاز به مطالعه‌های بیشتر دارد.<sup>۲۷،۱۹</sup> افزایش معنی‌داری در میزان انسولین ناشتا در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی امگا ۳ وجود داشت اما نکته‌ی مهم آن است که مقاومت به انسولین تفاوت معنی‌داری نداشت. در بیماران دچار هیپرلیپیدمی و هیپرانسولینمی توأم، مصرف ۳/۴ گرم روغن ماهی برای ۶ ماه کاهش معنی‌دار در انسولین ناشتا سرم ایجاد کرده است<sup>۱۱</sup> اما برخی مطالعه‌ها افزایش انسولین ناشتای سرم را گزارش کرده‌اند.<sup>۲۷،۱۹</sup> افزایش میزان گلوکز سرم در سایر مطالعه‌ها به دلیل افزایش خروج گلوکز کبد است که همبستگی زیادی با میزان هیپرگلیسمی ناشتا دارد.<sup>۲۱</sup> بنا بر این احتمال افزایش گلوکز سرم در اثر مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ در زنان یائسه‌ی دیابتی که گلوکز سرم ناشتای بالاتری داشته باشند، وجود دارد. که نیاز به مطالعه‌های بیشتر دارد. در مطالعه‌ی ما، کاهش معنی‌دار TG سرم در زنان یائسه‌ی دیابتی وجود داشت. اثر کاهنده‌ی TG سرم توسط اسید چرب امگا ۳ در سایر مطالعه‌ها نیز به اثبات رسیده است که در ارتباط با افزایش خروج گلوکز کبد است.<sup>۲۱</sup> افزایش در رسپتورهای آلفا پراکسی‌زوم‌ها به صورت (activated receptor $\alpha$ ) - Peroxisome proliferator در اثر اسیدهای چرب امگا ۳ منتهی به افزایش برداشت کبدی و اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد و به همان نسبت اکسیداسیون اسیدهای چرب در ماهیچه‌ی اسکلتی می‌شود. در نتیجه کاهش قابلیت دسترسی

اسیدهای چرب آزاد به کاهش سنتز TG منجر می‌شود<sup>۲۱،۲۲</sup> از طرفی افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد کبد باعث افزایش گلوکونئوز کبدی و کاهش اکسیداسیون گلوکز از طریق چرخه‌ی گلوکز - اسید چرب راندل<sup>۱</sup> می‌شود.<sup>۲۳-۲۵</sup> TG بر ترکیب انسولین با گیرنده‌های مربوطه تأثیر نامطلوب می‌گذارد یا باعث می‌شود در برابر اثر آنتی‌لیپولیتیک انسولین می‌شود. بنا بر این کاهش TG سرم معمولاً به کاهش مقاومت انسولین منجر می‌شود<sup>۲۱،۲۲</sup> همان‌طور که در این مطالعه نیز میزان مقاومت به انسولین در زنان یائسه‌ی دیابتی کاهش یافت اگرچه این کاهش معنی‌دار نبود که به نظر می‌رسد به علت طول مدت کوتاه‌تر مطالعه‌ی ما در مقایسه با مطالعه‌ی وودمن و مطالعه‌ی موری باشد.<sup>۲۱،۲۲</sup> اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر TG سرم وابسته به دوز است به عنوان مثال در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با مصرف ۴ گرم اسید چرب امگا ۳، حدود ۴۲٪ کاهش در مقایسه با ۲۰٪ در مطالعه‌ی ما دیده شد،<sup>۲۲</sup> اثر اسیدهای چرب امگا ۳ بر سایر لیپوپروتئین‌ها در سایر مطالعه‌ها متناقض است. گریمزگارد افزایش سطح TC سرم را گزارش کرده است.<sup>۲۶</sup> علت اختلاف نتایج مطالعه‌ی گریمزگارد با مطالعه‌ی ما مربوط به اختلاف در مقادیر اولیه‌ی لیپوپروتئین‌های سرم بیماران دیابتی نوع ۲ است.<sup>۲۶</sup> تعدادی از مطالعه‌ها، افزایش LDL-C سرم را در اثر مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ گزارش کرده‌اند که به علت استفاده از روغن ماهی یا اسیدهای چرب امگا ۳ حاوی اسید چرب اشباع و کلسترول (مانند MaxEPA) بوده است اما در مطالعه‌ی حاضر چون از فرم‌های خالص شده‌ی امگا ۳ استفاده شد، افزایش LDL-C سرم وجود نداشت.<sup>۲۶</sup> با توجه به اینکه نسبت TG/HDL-C کاهش معنی‌داری در زنان یائسه‌ی مصرف‌کننده‌ی اسیدهای چرب امگا ۳ داشت می‌توان نتیجه گرفت که خطر CHD کاهش یافته، از آتروترنومبوزیر پیشگیری می‌شود.<sup>۴،۲۷</sup> از طرفی کاهش TG سرم در مطالعه‌ی ما، باعث پیشگیری از انتقال استرهای HDL-C به لیپوپروتئین‌های غنی از TG توسط آنزیم CETP (کلسترول استرترانسفر پروتئین) می‌شود و مقدار HDL-C را بالا نگه می‌دارد که باعث محافظت دیواره‌ی شریان و جلوگیری از تشکیل زده‌های کوچک‌تر و متراکم‌تر LDL-C (یعنی LDLIII) می‌شود، به طوری که قسمت اعظم LDL-C را ذرات بزرگ و سبک (یعنی LDL،LDLII) تشکیل می‌دهند که

i- Randle glucose- fatty acid cycle

انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله تغییر معنی‌داری نداشتند؛ میزان انسولین سرم افزایش مختصری یافت بنا بر این تجویز اسیدهای چرب امگا ۳ در زنان یائسه‌ی دیابتی از نظر کنترل گلیسمی نیاز به بررسی بیشتر دارد.

قابلیت نفوذ آن‌ها به جدار عروق و اکسیداسیون کمتر است<sup>۲۲</sup> به طور خلاصه این مطالعه نشان داد که مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ باعث به تغییر مطلوب در وضعیت لیپوپروتئین‌ها می‌شود و اگرچه گلوکز سرم و مقاومت به

## References

- Bourre JM. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 105-12.
- Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45- 70y: the OPTILIP study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1290- 8.
- Steinmetz A. Treatment of diabetic dyslipoproteinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003 ; 111: 239-45
- Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J* 2002; 49: 503-9.
- Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1290-8.
- Mozaffarian D, Longstreth WT Jr, Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals. *Arch Intern Med* 2005; 165: 200-6.
- Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107: 1852-7.
- Nettleton JA, Katz R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 428-40.
- Li D. Omega-3 fatty acids and non-communicable diseases. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 453-8.
- Erkkila AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 626-32.
- Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108: 663-8.
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1528-35.
- Steenenbergh PA, Beekhof PK, Feskens EJ, Lips CJ, Hoppener JW, Beems RB. Long-term effect of fish oil diet on basal and stimulated plasma glucose and insulin levels in ob/ob mice. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 205-14.
- Christopher CL, Mathuram LN, Genitta G, Cyrus I, Jaya Sundar S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the accumulation of PAS-positive material in the myocardium of STZ-diabetic wistar rats. *Int J Cardiol* 2003; 88: 183-90.
- Thorsdottir I, Hill J, Ramel A. Omega-3 fatty acid supply from milk associates with lower type 2 diabetes in men and coronary heart disease in women. *Prev Med* 2004; 39: 630-4.
- Neff LM. Evidence-based dietary recommendations for patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Clin Care* 2003; 6: 51-61.
- West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, et al. Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 113-22.
- Jonnalagadda SS, Diwan S. Nutrient intake of first generation Gujarati Asian Indian immigrants in the U.S. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 372-80.
- Sirtori CR, Galli C. N-3 fatty acids and diabetes. *Biomed pharmacother* 2002; 56: 367-406
- Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham SA. Habitual fish consumption and glycated haemoglobin: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 277-84.
- Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1007-15.
- Mori TA, Burke V, Puddey IB. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1085-94.
- Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 2004; 44: 289-99.
- Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83 Suppl 1: S91-6.
- Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, Takishita E, Mawatari K, Okada K, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester v. oleic acid-rich safflower oil on insulin resistance in type 2 diabetic model rats with hypertriaclylglycerolaemia. *Br J Nutr* 2002; 87: 157-62.
- Grimsgaard S, Bona KH, Hansen JB, Nordoy A. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 649-59.
- Stark KD, Holub BJ. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 765-73.

## Original Article

# Effects of Purified Omega –3 Fatty Acids in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes

Shidfar F<sup>1</sup>, Yarahmadi SH<sup>2</sup>, Jalali M<sup>3</sup>, Eftekhari MH<sup>4</sup>, Hosseyni SH<sup>5</sup> & Ahari L<sup>1</sup>

1) School of Health , Iran university of Medical Sciences, 2) Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, School of Health , Tehran University of Medical sciences,3) Tehran , School of Health, Shiraz University of Medical Sciences , Shiraz, Islamic Azad University, Sari, I.R.Iran  
e-mail:farzadshidfar@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** Omega 3 fatty acid (O3FA) consumption has been shown to reduce risk factors for cardiovascular disease. TYPE 2 diabetes confers an adverse cardiovascular risk profile particularly in women after menopause. The aim of this study was to determine whether a dietary supplement with omega 3 fatty acids affected insulin resistance, glycemic control and cardiovascular risk markers in postmenopausal women with type 2 diabetes. A total of 32 postmenopausal overweight women with diet-controlled type 2 diabetes completed a randomized double blind parallel trial of purified omega 3 fatty acid supplementation (2g/day) versus placebo for 10 weeks. Evaluated were serum triglycerides (TG), HDL-c, total cholesterol (TC) and glucose using the enzymatic method, Insulin by radioimmunoassay and insulin resistance using the Homeostasis Model Assessment method (HOMA-IR) were calculated. Relative to those in the placebo group, TG decreased significantly (P=0.03) in the O3FA group. O3FA supplementation had no significant effect on serum LDL-c, HDL-c , glucose and insulin resistance but there was a significant increase in serum insulin and TC in the O3FA group at the end of study compared to the beginning (P=0.04, P=0.04 respectively). Intake of 2g O3FA had favorable effects on serum TG and TG/HDL-C, no effect of LDL-C, HDL-C, glucose and insulin resistance but did have an adverse effect on serum insulin and TC. Recommendation of O3FA intake in diabetic postmenopausal women needs further investigation.

**Key Words :** Omega -3 fatty acids, Postmenopausal Women ,Type2 Diabetes , Lipoprotein , Glucose