

## اثر اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ بر کنترل قند و چربی های خون

### بیماران دیابتی نوع ۲

غلامحسین عمرانی\*: استاد دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

زهره مظلوم: استادیار بخش بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شیراز

محمود سوید: دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

علی اشرف رشیدی: کارشناس ارشد تغذیه

### چکیده

مقدمه: عوارض آترواسکلروز از علل شایع مرگ و میر در بیماران دیابتی نوع ۲ است. بر پایه بررسی های همه گیرشناختی، مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع امگا ۳ باعث کاهش بیماریهای قلبی - عروقی می شود. در مورد برخی آثار متابولیک این مواد در بیماران دیابتی نتایج بررسی ها متناقض بوده است. هدف از این مطالعه بررسی آثار متابولیک این ترکیبات در یک گروه از بیماران دیابتی ایرانی بوده است.

روشها: پنجاه بیمار دیابتی (۲۰ مرد و ۳۰ زن) با میانگین سنی  $49 \pm 7/3$  سال به طور تصادفی به دو گروه مورد (case) و شاهد (control) تقسیم شدند. در ابتدای ورود به مطالعه غلظت های قند و چربی های خون، فشار خون و وزن بیماران اندازه گیری شد. بیماران گروه شاهد رژیم غذایی و بیماران گروه مورد رژیم غذایی و روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع امگا ۳ به مدت ۳ ماه دریافت کردند. در پایان مجدداً پارامترهای اولیه اندازه گیری و مقایسه شد.

یافته ها: اسیدهای چرب غیر اشباع باعث کاهش معنی دار در غلظت تری گلیسریدهای خون در گروه مورد گردید ( $p < 0/001$ ). وزن، قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله نیز اگر چه در این گروه کاهش داشتند، در مقایسه با گروه شاهد، این تغییرات بی اهمیت بود. کلسترول تام، HDL و LDL تغییری نداشتند. دوز داروهای کاهنده قند خون در هر دو گروه ثابت نگه داشته شد.

نتیجه گیری: اسیدهای چرب امگا-۳ را می توان به عنوان کاهنده تری گلیسریدهای خون در بیماران دیابتی نوع ۲ توصیه نمود.

کلیدواژه ها: دیابت نوع ۲، اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳، روغن ماهی، تری گلیسرید، کلسترول

\* نشانی: شیراز، بیمارستان نمازی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، کدپستی: ۷۱۹۳۴؛ تلفن/ نامبر: ۰۷۱۱-۶۲۸۱۴۷۳

## مقدمه

اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ اسیدهای چربی هستند که بین اتم های کربن شماره ۳ و ۴ پیوند دوگانه دارند و شامل اسید چرب ضروری لینولنیک هستند. اسید لینولنیک در بدن متابولیزه و به اسید ایکوزاپنتانویک (EPA<sup>۱</sup>) و اسید دوکوزاهگزانویک (DHA<sup>۲</sup>) تبدیل می شود (۱). EPA و DHA در نهایت به پروستاگلین تبدیل می شوند. پروستاگلین از ایجاد لخته در عروق جلوگیری و باعث انقباض عروق می شود. این اسیدهای چرب از تولید ترومبوکسان A2 که منقبض کننده عروق و جمع کننده پلاکتها است نیز جلوگیری می کنند (۲). EPA و DHA در روغن ماهی به ویژه ماهی های چرب یافت می شوند (۳). بیماران دیابتی توانایی کمتری برای تبدیل اسید لینولنیک به EPA و DHA دارند (۴). عوارض ناشی از آترواسکلروز که شامل بیماریهای عروق کرونر و مغز و اندامها است در بیماران دیابتی شایعتر از سایرین می باشد و علت بیش از ۷۵٪ مرگ و میرهای بالغین دیابتی را تشکیل می دهد (۵). از سوی دیگر مطالعات همه گیرشناختی (epidemiologic) متعددی نشان داده اند که مرگ و میر ناشی از عوارض آترواسکلروز در جمعیت هایی که رژیم غذایی غنی از روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ دارند، کمتر از معمول است (۲، ۶). با توجه به مطالب فوق، علاقه زیادی به بررسی اثر مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در بیماران دیابتی وجود داشته است. نتایج مطالعات به ویژه در مورد اثر این مواد بر کنترل قند خون متناقض بوده است (۷-۱۰) و این مطالعات غالباً در کشورهای غربی انجام شده اند. در مطالعه فعلی اثر این اسیدهای چرب بر کنترل قند و لیپید در یک گروه بیمار دیابتی ایرانی بررسی شده است.

## روشها

تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در محدود سنی ۳۵ تا ۶۵ سال مراجعه کننده به مرکز دیابت شیراز انتخاب شدند.

این بیماران از داروهای خوراکی کاهنده قند خون استفاده می کردند. این داروها در طول مدت مطالعه ثابت نگه داشته شد و هیچکدام از بیماران داروی کاهنده چربی های خون مصرف نمی کردند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه درمان (treatment group) و شاهد (control group) تقسیم شدند. قد، وزن و فشار خون اندازه گیری و نمونه خون در حالت ناشتا در دو نوبت انجام گردید. برای بیماران هر دو گروه رژیم غذایی شامل ۲۵ کیلو کالری بر کیلوگرم در روز برای بیماران دارای اضافه وزن و ۳۰ کیلو کالری بر کیلوگرم برای بیماران با وزن طبیعی با تأمین ۵۵٪ انرژی از کربوهیدرات، کمتر از ۳۰٪ از چربی و ۲۰٪ از پروتئین تعیین گردید. به علاوه در گروه درمان در هر روز ۶ کپسول حاوی روغن ماهی (Seven Seas, Great Britain) حاوی ۳ گرم اسید چرب امگا-۳ (شامل ۱۵۶۰ میلی گرم EPA و ۱۴۴۰ میلی گرم DHA) به مدت ۱۲ هفته داده می شد. در پایان هفته ۱۲ بیماران هر دو گروه دوباره مورد بررسی قرار گرفتند. در نمونه های خون پیش و پس از مطالعه، متغیرهای زیر اندازه گیری شدند: تری گلیسرید و کلسترول تام به روش آنزیماتیک، HbA<sub>1c</sub> به روش TITAN GEL-PC، HDL به روش رسوبی (Technician RA) و کلسترول LDL با استفاده از فرمول محاسبه گردید. تجزیه و تحلیل تغییرات شاخص های پرابالینی (Paraclinical) و تن سنجی (anthropometrics) در هر دو گروه از آزمون paired t و برای مقایسه میانگین متغیرهای گروه درمان و گروه شاهد از آزمون independent t-test استفاده شد. تجزیه و تحلیل یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS (ver.6) صورت گرفت.

## یافته ها

در گروه درمان ۲۵ بیمار شامل ۹ مرد و ۱۶ زن و در گروه شاهد ۱۱ مرد و ۱۴ زن بود. میانگین سن در گروه درمان ۴۹ ± ۷/۳ سال و در گروه شاهد ۵۰/۱ ± ۹/۲ و شاخص توده بدن (BMI<sup>۳</sup>) و در گروه درمان ۲۸/۵ ± ۳/۳ و در گروه شاهد ۲۶/۱ ± ۴/۱ بود. قند خون ناشتا و هموگلوبین

<sup>۱</sup> Eicosapentaenoic acid

<sup>۲</sup> Docosahexaenoic acid

<sup>۳</sup> Body mass index

HDL و LDL در هیچکدام از دو گروه معنی‌دار نبود. غلظت تری‌گلیسرید فقط در گروه درمان کاهش معنی‌دار داشت و میانگین اختلاف در دو گروه نیز به صورت معنی‌داری با هم متفاوت بود (جداول ۱ و ۲).

گلیکوزیله در هر دو گروه کاهش قابل‌ملاحظه داشت ولی اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. وزن بیماران در گروه درمان کاهش معنی‌داری داشت ولی مقایسه میانگین اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. تغییر فشار خون، کلسترول تام و کلسترول

جدول ۱ - بررسی شاخص‌های تن‌سنجی (anthropometrics) و پرابالینی (paraclinical) در دو گروه درمان و شاهد

مقدار p	گروه شاهد		مقدار p	گروه درمان		گروه	متغیر
	پس از مطالعه	پیش از مطالعه		بعد از مطالعه	پیش از مطالعه		
۰/۰۸	۶۹/۸ ± ۸	۷۰/۵ ± ۸/۴	< ۰/۰۰۱	۷۰/۱ ± ۹	۷۱/۳ ± ۹/۲		وزن (کیلوگرم)
۰/۴	۱۲۷/۸ ± ۱۴	۱۳۰/۴ ± ۱۹	۰/۰۶	۱۲۱ ± ۱۸	۱۲۷ ± ۱۹		فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)
۰/۴۹	۸۱/۷ ± ۹/۸	۸۰ ± ۱۱/۲	۰/۸۶	۸۰ ± ۱۳/۱	۸۱ ± ۱۱/۱		فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)
۰/۰۰۵	۱۵۳/۶ ± ۳۶	۱۷۸/۵ ± ۵۴	۰/۰۲۴	۱۸۳ ± ۹۵	۲۰۴ ± ۹۹		قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۰۰۵	۸/۶ ± ۲/۱	۹/۵ ± ۲/۲	۰/۰۰۵	۸/۵ ± ۲/۲	۹/۴ ± ۲/۱		HbA <sub>1c</sub> (%)
۰/۸۶	۴۲ ± ۸	۴۱/۸ ± ۷	۰/۸	۴۱/۵ ± ۸/۸	۴۱/۷ ± ۷/۶		HDL-C * (mg/dl)
۰/۴۰	۱۴۵/۱ ± ۲۴	۱۴۸/۳ ± ۲۳/۸	۰/۹	۱۶۶ ± ۳۸	۱۶۶/۴ ± ۴۰		LDL-C † (mg/dl)
۰/۲۶	۲۱۹ ± ۲۷	۲۲۴/۷ ± ۲۵	۰/۸	۲۴۸ ± ۴۴	۲۰۵/۷ ± ۴۵		کلسترول تام (mg/dl)
۰/۲۹	۲۲۱ ± ۸۲	۲۰۹/۸ ± ۸۵	< ۰/۰۰۱	۲۳۶/۵ ± ۸۷	۲۹۳/۸ ± ۹۹		تری‌گلیسرید (mg/dl)

\* High- density lipoprotein cholesterol

† Low- density lipoprotein cholesterol

جدول ۲ - مقایسه تغییرات تن‌سنجی و پرابالینی در دو گروه درمان و شاهد

مقدار p	میانگین اختلاف در گروه شاهد	میانگین اختلاف در گروه درمان	متغیر
۰/۱۳	-۰/۵ ± ۱/۴	-۱/۲۵ ± ۱/۱۴	وزن (کیلوگرم)
۰/۴	-۲/۶ ± ۱۳	-۶ ± ۱۲	فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)
۰/۵	-۱/۷۴ ± ۱۱/۹	-۰/۵ ± ۱۲/۸	فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)
۰/۷	-۲۴ ± ۳۸/۱	-۲۰/۸ ± ۳۷/۹	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۱۷	-۰/۹۵ ± ۱/۵	-۰/۹ ± ۱/۹	HbA <sub>1c</sub> (%)
۰/۸	-۰/۲۲ ± ۵/۹	-۰/۱۵ ± ۵/۱	HDL-C * (mg/dl)
۰/۶	-۳/۲ ± ۱۸	-۰/۱ ± ۳۰	LDL-C † (mg/dl)
۰/۶	-۵/۶ ± ۲۳/۷	-۱/۶ ± ۲۸/۱	کلسترول تام (mg/dl)
< ۰/۰۰۱	۱۱/۶ ± ۵۱/۷	-۵۷/۴ ± ۵۷/۳	تری‌گلیسرید (mg/dl)

\* High- density lipoprotein cholesterol

† Low- density lipoprotein cholesterol

## بحث

با توجه به اینکه گروه شاهد فقط رژیم غذایی مورد نظر را رعایت می‌کردند، تغییرات در گروه شاهد مانند کاهش قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و کاهش وزن، به رژیم غذایی مربوط می‌شود. گروه درمان علاوه بر رژیم غذایی، از اسیدهای چرب امگا-۳ نیز استفاده می‌کردند و تغییرات حاصله در اثر رژیم غذایی و اسیدهای چرب امگا-۳ هر دو می‌باشند. مقایسه بین میانگین تغییرات هر یک از متغیرها در گروه درمان و شاهد نشان داد که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ تنها باعث کاهش تری‌گلیسریدهای خون شده است و کاهش در سطح هموگلوبین گلیکوزیله، قند خون ناشتا و وزن همانند گروه شاهد، به‌علت اثر رژیم غذایی بوده است. مطالعات Kasim نشان داده که در اثر مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است وزن افزایش یابد و دلیل احتمالی افزایش وزن را افزایش دریافت کالری در نتیجه مصرف چربی‌های حاوی مکمل‌های روغن ماهی می‌دانند (۹). اما در مطالعه حاضر از فرم تغلیظ‌شده اسیدهای چرب امگا-۳ به‌صورت کپسول استفاده شده و نیاز به مصرف مقدار زیاد روغنهای ماهی نبوده است. در بیماران ما وزن نه تنها افزایش نداشته بلکه به‌علت رعایت رژیم غذایی حتی کاهش وزن نیز پدید آمده است. مطالعات Singer حاکیست که مصرف روغن ماهی با افزایش سدیم ادرار و کاهش فعالیت رنین پلازما باعث کاهش فشار خون می‌شود (۱۱). در مطالعه ما نیز در گروه درمان فشار خون سیستولی کاهش معادل ۶ میلی‌متر جیوه نشان داد که هر چند از نظر آماری معنی‌دار نیست، قابل توجه می‌باشد.

در مورد اثر مکمل‌های روغن ماهی بر کنترل قند خون نتایج مطالعات متناقض است. در مطالعات Glauber (۷) و Schectman (۸) و Kasim (۹)، مکمل‌های روغن ماهی باعث افزایش غلظت قند خون و HbA<sub>1c</sub> گردیده است. از سوی دیگر بررسی نتایج ۲۶ مطالعه دیگر حاکیست که مکمل‌های روغن ماهی بر میزان قند خون اثر نداشته یا باعث افزایش جزئی آن گردیده است (۱۰). مکانیسم‌های متعددی برای توجیه آثار متناقض روغن ماهی بر متابولیسم

گلوکز پیشنهاد شده است. طبق نظریه Anderson، اسیدهای چرب امگا-۳ باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود (۱۲)؛ از سوی دیگر Kasim معتقد است که این ترکیبات ترشح انسولین را در پاسخ به غذا کم کرده، تولید گلوکز در کبد را افزایش می‌دهند (۹). در مطالعه Zambon، روغن ماهی اثر هیپوگلیسمیک گلیبوراید را در بیماران دیابتی تشدید کرده است (۱۳). در مجموع می‌توان گفت که تناقض در نتایج مطالعات مختلف ممکن است به دلیل اختلاف در دوز مصرفی روغن ماهی، افزایش دریافت کالری در نتیجه مصرف چربی اضافی و استفاده از داروهای هیپوگلیسمیک باشد (۱۰). به هر حال در بیماران ما مصرف مکمل روغن ماهی همراه با رژیم غذایی تعدیل‌شده باعث کاهش قند خون ناشتا و HbA<sub>1c</sub> شد، هر چند که این کاهش در مقایسه با گروه شاهد با اهمیت نبود.

در بیشتر مطالعات انجام شده، همانند مطالعه ما، مکمل‌های روغن ماهی بر غلظت HDL خون اثری نداشته‌اند (۱۴، ۱۵)، هر چند که در برخی مطالعات دیگر غلظت HDL تا ۲۵٪ افزایش یافته است (۱۶، ۱۷). در بیماران ما غلظت LDL سرم تغییر نکرد اما در برخی مطالعات، غلظت LDL در بیماران دیابتی پس از مصرف روغن ماهی افزایش جزئی داشته است که کاهش شمار گیرنده‌های LDL در کبد را در این افزایش سهیم دانسته‌اند (۱۰). چشمگیرترین اثر روغن ماهی کاهش تری‌گلیسریدهای سرم است. در گروه درمان غلظت تری‌گلیسرید ۵۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافته است. نتایج مطالعات دیگر هم نشان‌دهنده کاهش تری‌گلیسرید از ۴۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است (۴، ۱۵، ۱۸، ۱۹). EPA و DHA همانند اسیدهای فیبریک فعال‌کننده گیرنده هسته‌ای PAR- $\alpha$ <sup>۱</sup> هستند. این گیرنده نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها دارد (۲۰). این کاهش غلظت تری‌گلیسریدها در نتیجه کاهش VLDL است (۱۰). هیپرتری‌گلیسریدمی در بیماران دیابتی با بیماریهای قلبی و عروقی مرتبط می‌باشد، بنابراین هر عاملی که بتواند غلظت

<sup>1</sup> Peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$

در پایان به عنوان یک نتیجه گیری کلی می توان گفت که در بیماران دیابتی نوع ۲، اسیدهای چرب امگا-۳ باعث

کاهش غلظت تری گلیسرید که از عوامل خطرزای مهم بیماریهای قلبی و عروقی است، می شوند. همچنین با توجه با آثار ضدترومبوزی این ترکیبات، بیماران دیابتی را باید به گنجاندن ماهی در رژیم غذایی روزانه یا مصرف مکمل های حاوی روغن ماهی ترغیب نمود.

تری گلیسرید را در این بیماران کاهش دهد می تواند از پیدایش عوارض قلبی و عروقی پیشگیری نماید (۲۱).

مصرف روغن ماهی در بیماران ما عارضه ای نداشت. البته باید توجه کرد که مصرف EPA با دوز روزانه بیشتر از ۴ گرم در روز می تواند باعث افزایش زمان خونروی و کاهش برگشت پذیر شمار پلاکت ها شود (۲۲).

### مآخذ

1. Krummal D. Lipids. In: Shils ME (editor). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1996. p 47-88.
2. Kris PM, Krummel D, Dreon D, Mackey S. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins and coronary heart disease. *Journal of the American Dietetic Association* 1988; 88: 1373-99.
3. Bottiger LD, Dyerberg J. n-3 Fish oils in clinical medicine. *International Journal of Medicine* 1989; 225: 238-53.
4. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991; 54: 438-63.
5. American Diabetes Association. Detection and Management of Lipid Disorders in Diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 823-34.
6. Feldman EP. Nutrition and diet in the management of hyperlipidemia and atherosclerosis. In: Shils ME (editor). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1996. p 1298-316.
7. Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega 3 fatty acids in non insulin dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1988; 108: 663-8.
8. Schectman G, Kaul S, Kissebach AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1567-73.
9. Kasim SE. Dietary marine fish oil and insulin action in type 2 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 14: 250-7.
10. Friedberg CE, Janseen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 494-500.
11. Singer P, Jaeger W, Wirth M. Lipid and blood pressure lowering effect of mackerel diet in man. *Atherosclerosis* 1983; 49: 99-108.
12. Anderson JW. Nutritional management of diabetes mellitus. In: Shils ME (editor). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1996. p 1259-86.
13. Zambon S, Friday KE, Childs MT, Fujitomo WY, Bierman EL, Ensinnck JW. Effect of glyburide and omega-3 fatty acid dietary supplements on glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* 1992; 56: 447-54.
14. Sanders TAB, Sullivan DR, Reeve J, Thompson GR. Triglyceride lowering effect of marine polyunsaturated fatty acids in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1985; 5: 459-65.
15. Nagakawa Y, Orimo H, Harasawa M, Morita I, Yashiro K, Murota S. The effect of EPA on platelet aggregation and composition of fatty acids in man. *Atherosclerosis* 1983; 47: 71-5.
16. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *Journal of Lipid Research* 1986; 30: 785-807.
17. Lovegrove JA, Brooks CN, Murphy MC, Gould BJ, Williams CM. Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *British Journal of Nutrition* 1997; 78: 223-36.

18. Miller JP, Heath ID, Choraria SK. Triglyceride lowering effect of MAXEPA fish lipid concentrate. *Clinical Chemistry* 1988; 178: 215-60.
19. Harris WS, Dujovne CA, Zuker ML, Johnson BE. Effect of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients. *Annals of Internal Medicine* 1988; 109: 465-70.
20. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator activated receptors  $\alpha$  and  $\delta$ . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:2312-17.
21. Gotto AM Jr. Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 22-5.
22. Saynor R, Veral D, Gillott T. The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets, and angina. *Atherosclerosis* 1984; 50: 3-10.

Archive of SID