

Changes in Lipid Profiles among Patients with with Coronary Vascular Diseases Treated with Omega3 and Vitamin E: A Randomized Control Clinical Trial

Atena Ramezani¹,
Mahmoud Djalali²,
Abbas Yosefinejad³

¹ Assistant Professor, Department of Nutrition, Health Sciences Research Center, Addiction institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Molecular and Cellular Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Public Health and Nutrition, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received January 14, 2018 ; Accepted May 19, 2018)

Abstract

Background and purpose: Omega-3 fatty acids and vitamin E have supportive effects against cardiovascular diseases due to antioxidant properties, reduced thrombosis, lipid metabolism, and inflammation. The aim of this study was to investigate the effect of these supplements on lipid profiles in cardiac patients.

Materials and methods: A randomized, double-blind, placebo controlled trial was conducted in 62 male patients with coronary vascular diseases (CVD). Participants were assigned into three study groups; OE (omega 3 fatty acids [EPA: 720 mg, DHA: 480 mg], n=22) plus vitamin E (400IU), OP (omega3 fatty acids [EPA: 720 mg, DHA: 480 mg], n=20), and PP (edible paraffin, n=20) for eight weeks. General information and 24-hour recall (at the beginning and the end of the study) and physical activity levels were recorded and serum lipid profiles were measured at the beginning and end of the study. Nutritionist IV was used to analyze dietary data and statistical data were analyzed using ANOVA, paired t-test, and Chi-square.

Results: Omega-3 supplementation alone and plus vitamin E supplement, significantly decreased serum triglyceride levels at the end of the study in all groups. According to ANCOVA, the mean differences were also significant after removing the effects of confounding variables such as waist to hip (WHR), fat mass, free fat mass, BMI, and hsCRP (P=0.008 and P=0.003, respectively).

Conclusion: This supplementation without affecting total cholesterol, LDL-C, and HDL-C levels reduced triglyceride levels compared to those of the control group.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT2013080514273N1)

Keywords: omega 3, vitamin E, coronary vascular diseases, lipid profile, triglyceride

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (162): 1-11 (Persian).

* **Corresponding Author:** Atena Ramezani - Health Sciences Research Center, Addiction institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Ramezaniatena@yahoo.com)

تغییرات پروفایل لیپید در بیماران با اختلال عروق کرونر قلب با مکمل یاری امگا ۳ و ویتامین E: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

آتنا رضانی^۱محمود جلالی^۲عباس یوسفی نژاد^۳

چکیده

سابقه و هدف: اسیدهای چرب امگا ۳ و ویتامین E از طریق ویژگی آنتی اکسیدانی، کاهش ترومبوز، متابولیسم لیپید و التهاب دارای اثرات حمایتی بر خلاف بیماری های قلبی و عروقی می باشند. لذا این مطالعه با هدف بررسی تاثیر مصرف این مکمل ها بر پروفایل لیپیدی در بیماران قلبی بوده است.

مواد و روش ها: این مطالعه کارآزمایی تصادفی دو سو کور کنترل شده روی ۶۲ بیمار مرد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب صورت گرفت که به سه گروه شامل ۲۲ نفر در گروه دریافت کننده اسید چرب n-3 (EPA:720mg, DHA:480mg) و ۲۰ نفر در گروه دریافت کننده توام n-3 و ویتامین E (EPA:720mg, DHA:480mg, VitE(400IU) و ۲۰ نفر در گروه دارونما (پارافین خوراکی) به مدت ۸ هفته تقسیم شدند، انجام شد. اطلاعات عمومی و یادآمد ۲۴ ساعته خوراک و میزان فعالیت بدنی ثبت و پروفایل لیپیدی سرم اندازه گیری شد. داده های بررسی مصرف با Nutritionist IV و داده های آماری با استفاده از ANOVA، تی زوج و کای ۲ مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته ها: مکمل یاری با امگا ۳ و توام امگا ۳ و ویتامین E سبب کاهش معنی داری در سطح تری گلیسیرید سرم در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه گردیده است و اختلاف این تغییرات با آزمون (ANCOVA)، پس از حذف اثر متغیرهای مخدوش گر دور کمر به دور باسن (WHR)، بافت چربی، بدون چربی و BMI، hsCRP معنی دار شد (به ترتیب $p=0/003$ و $p=0/008$).

استنتاج: این مکمل یاری، مکمل یاری بدون تاثیر بر سطوح کلسترول تام، LDL-C و HDL-C سبب کاهش سطح تری گلیسیرید نسبت به گروه کنترل شد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۳۰۸۰۵۱۴۲۷۳N۱

واژه های کلیدی: امگا ۳، ویتامین E، بیماری عروق کرونر قلب، پروفایل لیپید، تری گلیسیرید

مقدمه

بیماری عروق کرونر (Coronary Vascular Disease) عروق می باشد که به وسیله تجمع چربی ها و LDL-C و CVD) نتیجه تجمع پلاک های آتروماتوز درون دیواره های هم چنین فعالیت لوکوسیت ها شناخته می شود (۲،۱). این

E-mail: Ramezaniatena@yahoo.com

مؤلف مسئول: آتنا رضانی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم

۱. استادیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. استادیار، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱۲/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۲/۲۹

بیماری عامل اصلی مرگ ۱۷/۳ میلیون نفر در جهان است که تقریباً حدود ۳۱/۵ درصد کل مرگ و میرها را در جهان در سال ۲۰۱۳ شامل می‌گردد (۱). غلظت بالای سرمی توتال کلسترول، LDL-C، HDL-C و تری‌گلیسرید به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای بیماری قلبی و عروقی شناخته می‌شود (۲-۴). مطالعات بسیاری بر کاهش مصرف اسیدهای چرب اشباع در این گروه بیماران تاکید دارند چرا که مصرف زیاد آن‌ها سبب افزایش سطح LDL-C و به دنبال آن مرگ می‌گردد (۵، ۶). علاوه بر آن، جایگزینی اسیدهای چرب اشباع توسط اسیدهای چرب چند غیر اشباع در رژیم غذایی سبب کاهش بروز اختلالات عروق کرونری قلب می‌گردد (۷، ۸). در کشورهای آسیای شرقی و مدیترانه‌ای به دلیل مصرف کم اسیدهای چرب اشباع، مرگ ناشی از بیماری‌های عروق کرونری قلب کم‌تر می‌باشد و مطالعات نشان داده که مصرف کم اسیدهای چرب اشباع و دریافت و جایگزین کردن اسیدهای چرب غیر اشباع به جای آن سبب کاهش بروز CVD می‌گردد (۹). طبق راهنماهای انجمن قلب آمریکا (AHA: American Heart Association) و کالج قلب آمریکا، در افراد با LDL-C بالا، در رژیم غذایی مصرف اسیدهای چرب اشباع تا ۵ درصد تا ۶ درصد کالری دریافتی می‌بایستی کاهش یابد (۵) و راهنماهای آمریکایی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ تاکید بر اختصاص دادن کم‌تر از ۱۰ درصد کالری دریافتی در رژیم غذایی به اسیدهای چرب اشباع و جایگزین کردن آن با اسیدهای چرب غیر اشباع می‌نماید (۱۰). کیفیت و کمیت اسیدهای چرب رژیمی بر لیپیدهای پلاسما تاثیر می‌گذارد، با وجود این وسعت تاثیرات رژیمی بین افراد مختلف با عادات غذایی مختلف متفاوت است (۱۱). طبق مطالعات اپیدمیولوژیکی ارتباط بین افزایش لیپیدهای سرمی و بیماری قلبی و عروقی بسیار قوی است، درحقیقت کاهش سطح HDL-C و افزایش سطح تری‌گلیسرید با افزایش بروز عوارض ناشی از بیماری و مرگ و میر مرتبط می‌باشد (۱۲-۱۴). بررسی‌ها نشان دادند که عوامل

تغذیه‌ای نقش اساسی و مهمی در تامین سلامت این گونه افراد دارند و استفاده از اسیدهای چرب ω3 از منابع گیاهی و دریایی به دلیل کاهش پاسخ‌های التهابی، بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش خطر ترومبوز و کاهش میزان رشد پلاک‌های آترواسکلروز، در این گونه بیماران مفید به نظر می‌رسد (۱۵). در حقیقت اسیدهای چرب امگا ۳ از طریق کاهش ترومبوز، متابولیسم لیپید و التهاب، دارای اثرات حمایتی بر خلاف بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد و بروز این بیماری با مصرف فرآورده‌های دریایی (به دلیل سطح بالاتر امگا ۳) در جمعیت‌ها کم‌تر می‌باشد (۱۲، ۱۳). هم‌چنین ویتامین E، یک ویتامین محلول در چربی با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی شناخته شده می‌باشد (۱۶) که علاوه بر ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، در کاهش التهاب، چسبندگی سلولی و برداشت لیپیدی نیز نقش مهمی بازی می‌کند (۱۶). مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب امگا ۳، ایکوزاپنتانویک اسید (EPA: Eicosapentaenoic acid) و دکوزاهگزانویک اسید (DHA: Docosahexaenoic acid)، نقش بارزی در پیشگیری اولیه و حتی ثانویه در بیماری‌های قلبی-عروقی دارد (۱۷). تاثیر رژیم‌های غنی از EPA و DHA بر بسیاری از شاخص‌های خونی بیماری‌های مزمن مانند کاهش در غلظت تری‌گلیسرید، تعداد LDL (Low Density Lipoprotein) های کم چگالی و غلظت پروتئین التهابی سیتوکین و C-reactive پروتئین، و افزایش در HDL-C (High Density Lipoprotein) و غلظت سیتوکین‌های ضد التهابی، رابطه اسیدهای چرب امگا ۳ و بیماری‌های قلبی-عروقی را روشن‌تر می‌کند (۱۸) در رابطه با تاثیر DHA و EPA بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مکانیسم‌های متعددی از جمله اثرات ضد التهابی، تنظیمات رونویسی در محصولات سیتوکین، نقش مستقیم بر بیان ژن (ژن‌های مرتبط با پاسخ ایمنی، التهاب، متابولیسم لیپید و متابولیسم انرژی)، اثرات ضد آریتمی، کاهش فشارخون، اثرات ضد ترومبیک، بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش تری‌گلیسرید در افراد با سابقه

هایپرتری گلیسیریدی و عقب انداختن رشد پلاک‌های آترواسکلروتیکی بیان شده است (۱۸-۲۰). با توجه به مطالب فوق‌الذکر، این مطالعه با هدف اثرات مصرف اسیدهای چرب $\omega 3$ و توام $\omega 3$ و ویتامین E بر سطوح پلاسمایی این فاکتور در نمونه‌های انسانی مبتلا به اختلالات قلبی و عروقی صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بود که روی ۶۷ مرد مبتلا به بیماری قلبی و عروقی با BMI کم‌تر از ۳۰ و سن ۴۵ تا ۶۵ سال انجام گردید. بیماران غیر سیگاری و تنگی بیش از ۵۰ درصد در حداقل یکی از عروق کرونری ثابت شده با آنژیوگرافی در سه ماه اخیر را داشتند. هیچ‌گونه مکمل‌های رژیمی، ویتامینی مصرف نمی‌کردند و هم‌چنین مبتلا به بیماری‌های کلیوی، کبدی، دیابت، سرطان و اختلالات تیروئیدی نبودند و داروهای آگونیست PPAR γ از جمله تiazولیدین دیون (TZDs) و فیبرات‌ها و داروهای بلوکه‌کننده تیپ ۱ رسپتور آنژیوتانسین و مهارکننده‌های ACE را مصرف نمی‌کردند. اهداف و روش کار برای مردان شرکت‌کننده در این مطالعه توضیح داده شد و در صورت تمایل، تاریخچه پزشکی، آزمایشات بیوشیمیایی و وضعیت آنترپومتریک آنان سنجیده شد و براساس مطابقت با معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند. رضایت‌نامه آگاهانه از تمام بیماران در ابتدای مطالعه اخذ گردید. پرسش‌نامه اطلاعات عمومی که شامل سوابق درخصوص سن، زمان تشخیص بیماری، طول مدت بیماری و پرسش‌های بیش‌تری برای به‌دست آوردن اطلاعات کلی و جامع در زمینه فرد بیمار بوده است؛ به دقت با سوال از فرد شرکت‌کننده تکمیل گردید و آدرس و شماره تماس بیمار نیز ثبت شد و یادآمد ۲۴ ساعته ۲ روزه خوراکی مصرفی فرد شرکت‌کننده برای مدت ۲ روز در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت گردید. پرسش‌نامه یادآمد پس از تبدیل مواد غذایی به اوزان خود، توسط نرم‌افزار Nutritionist4

برای انرژی و مواد مغذی تجزیه و تحلیل گردید. هم‌چنین فرم ثبت نمایه‌های تن سنجی و فشارخون و پرسش‌نامه فعالیت فیزیکی IPAQ نیز تکمیل گردید و سپس به روش Permuted Randomized Block به سه گروه دریافت‌کننده مکمل $\omega 3$ (۴ کپسول حاوی امگا۳ که در مجموع ۷۲۰ میلی‌گرم EPA و ۴۸۰ میلی‌گرم DHA درروز)، گروه دریافت‌کننده مکمل توام $\omega 3$ و ویتامین E (۴ کپسول حاوی امگا۳ و ۴۰۰IU ویتامین E) و گروه دارونما (پارافین خوراکی) تقسیم شدند. بیماران در گروه دریافت‌کننده مکمل $\omega 3$ به مدت ۸ هفته روزانه ۴ کپسول حاوی امگا۳ و دارونمای ویتامین E به شکل ۴ کپسول ژل نرم (Softgel) و ۱ کپسول دارونمای ویتامین E، دریافت می‌کردند. به این صورت که ۲ عدد کپسول اسید چرب امگا ۳ را همراه با ناهار و ۲ عدد کپسول دیگر امگا ۳ و ویتامین E را همراه با شام مصرف کردند. بیماران در گروه دریافت‌کننده توام مکمل $\omega 3$ و ویتامین E به مدت ۸ هفته روزانه ۴ کپسول حاوی امگا ۳ و ۱ کپسول ویتامین E (۴۰۰ IU) به شکل کپسول ژل نرم (Softgel)، دریافت می‌کردند. به این صورت که ۲ عدد کپسول امگا ۳ را همراه با ناهار و ۲ عدد کپسول دیگر امگا ۳ و یک کپسول ویتامین E را همراه با شام مصرف کردند. بیماران در گروه دریافت‌کننده دارونمای ویتامین E به شکل کپسول ژل نرم (Softgel)، دریافت می‌کردند. به این صورت که ۲ عدد کپسول دارونمای امگا ۳ را همراه با ناهار و ۲ عدد کپسول دارونمای دیگر امگا ۳ و یک کپسول ویتامین E را همراه با شام مصرف کردند. مکمل‌ها طی دو مرحله به بیماران تحویل داده شد. به منظور اطلاع یافتن از مصرف مرتب مکمل در طول طرح دو هفته یک بار با بیماران تماس گرفته می‌شد تا از بروز مشکلات احتمالی اطلاع حاصل گردد و نیز در مراجعه دوم افراد، درباره چگونگی مصرف مکمل از آن‌ها سوال می‌گردید. در ضمن شماره تلفن پژوهشگر نیز در

اجرای روش دو سوکور، فرد سومی قوطی‌ها را با مکمل و یا دارونما کدگذاری کرد و در اختیار پژوهشگر قرار داد. قابل ذکر می‌باشد که تا انتهای پژوهش، بیمار و پژوهشگر از محتوای قوطی‌ها اطلاع نداشتند. داده‌های جمع‌آوری شده پس از کنترل به نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۸ منتقل گردید و برای توصیف داده‌ها از میانگین و خطای معیار (SEM) استفاده گردید. با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov نرمال بودن توزیع داده‌ها بررسی گردید. مقایسه نتایج به صورت قبل و بعد در داخل گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری t زوج صورت پذیرفت و مقایسه متوسط اختلاف‌های ایجاد شده در سه گروه نیز از آزمون ANOVA استفاده گردید. برای مقایسه داده‌های کمی که دارای توزیع نرمال نبودند، از آزمون ناپارامتری کروسکال والیس استفاده گردید. از آزمون کای دو برای مقایسه متغیرهای اسمی و یا گروه‌بندی شده استفاده شد. برای بررسی Correlation در صورتی که دو متغیر رابطه خطی داشتند از ضریب همبستگی پیرسون و در صورتی که مقایسه دو به دو مد نظر بود از اسپیرمن استفاده گردید. برای حذف اثر متغیرهای مخدوش‌گر از آزمون ANCOVA استفاده شد. در این مطالعه Pvalue کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی‌دار آماری پذیرفته شد. این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره ۸۶۶۸۶ مورد تایید قرار گرفت و هم‌چنین در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT2013080514273N1 ثبت گردید.

یافته‌ها

۶۷ بیمار با اختلال عروق کرونر قلبی مطابق با معیارهای مطالعه، ابراز تمایل به همکاری با این تحقیق نمودند که به سه گروه دریافت‌کننده امگا ۳ و دریافت‌کننده توام امگا ۳ و ویتامین E و گروه دریافت‌کننده دارونما تقسیم گردیدند. در اواسط پروژه ۳ بیمار به منظور عمل قلب در بیمارستان بستری گردیدند و ۲ بیمار بنا به دلایل شخصی از ادامه همکاری انصراف دادند، به

اختیار بیماران قرار گرفته بود تا در صورت بروز هرگونه مشکل یا سوالی تماس برقرار نمایند. از بیماران خواسته شد که قوطی دارو را برگردانند. مصرف کم‌تر از ۹۰ درصد از مکمل در پایان ده هفته به‌عنوان غیر موافق (Non-compliant) در نظر گرفته می‌شد؛ اما تمامی شرکت‌کنندگانی که طرح را به پایان رساندند بیش از این سطح را مصرف نموده بودند. قد، وزن در حالت ناشتا، دور کمر و دور باسن بیماران پیش و پس از مداخله تعیین گردید. تمام اندازه‌گیری‌های تن سنجی بر اساس روش ارائه شده توسط سازمان جهانی بهداشت انجام گرفت. برای توزین از ترازوی دیجیتال کفه‌ای seca مدل Clara 803 با دقت ۰/۰۱ گرم استفاده شد. قد با استفاده از قد سنج دیواری Seca (Stadiometer) بدون کفش با حساسیت ۰/۱cm (Seca, Germany) اندازه‌گیری شد. دور کمر و دور باسن با استفاده از متر نواری Seca مدل 201 و طبق استانداردهای سازمان جهانی بهداشت اندازه‌گیری شدند. اندازه‌گیری دور کمر در حالی که فرد صاف ایستاده و دست‌ها آزادانه در دو طرف بدن قرار گرفته‌اند و پاها حدود ۲۵ تا ۳۰ سانتی‌متر از هم فاصله داشتند، حد فاصل بین لبه دنده‌ای (دنده دهم) و تاج ایلیاک، از فرد خواسته می‌شد تا یک دم انجام بدهد و سپس در لحظه بازدم اندازه‌گیری انجام شد. اندازه‌گیری دور باسن در حالی که فرد صاف ایستاده و دست‌ها آزادانه در دو طرف بدن قرار گرفته بودند و پاها حدود ۲۵ تا ۳۰ سانتی‌متر از هم فاصله داشتند، در ناحیه‌ای که بیش‌ترین محیط را داشت، اندازه‌گیری شد. در هر نوبت اندازه‌گیری، قد و وزن دو بار اندازه‌گیری شده و میانگین دو اندازه‌گیری وارد فرم گردید. امگا-۳ و پلاسبو از شرکت دارویی - بهداشتی مینو تهیه گردید که به صورت کپسول‌های Soft gel در اختیار بیماران قرار گرفت. هر کپسول امگا ۳ حاوی ۱۸۰ میلی‌گرم EPA و ۱۲۰ میلی‌گرم DHA بود. دارونما از پرافین خوراکی تهیه گردید و از لحاظ ظاهری تفاوتی با مکمل نداشت. قوطی‌های یک شکل برای مکمل و دارونما استفاده گردید و جهت

این ترتیب ۶۲ نفر تا انتهای مطالعه باقی ماندند که بدین ترتیب ۲۰ نفر در گروه دریافت کننده امگا ۳ و ۲۲ نفر در گروه دریافت کننده توام امگا ۳ و ویتامین E و ۲۰ نفر در گروه دریافت کننده دارو نما قرار گرفتند. در این مطالعه میانگین سن بیماران در گروه امگا ۳، $54/68 \pm 1/27$ سال و در گروه دریافت کننده توام امگا ۳ و ویتامین E $58/50 \pm 1/33$ سال و در گروه دارونما $56/30 \pm 1/33$ سال بود و آزمون آماری اختلاف معنی داری را بین دو گروه از لحاظ سن نشان نداد ($p=0/16$) (۲۱). در مورد سطح تحصیلات در گروه دریافت کننده امگا ۳ $31/8$ درصد کم تر از دیپلم و $68/2$ درصد دیپلم و بالاتر، در گروه دریافت کننده توام امگا ۳ و ویتامین E 50 درصد کم تر از دیپلم و 50 درصد دیپلم و بالاتر و در گروه پلاسبو 40 درصد کم تر از دیپلم و 60 درصد دیپلم و بالاتر حضور داشتند که آزمون کای اس کوئر اختلاف آماری معنی داری را از لحاظ سطح تحصیلات بین سه گروه نشان نداد ($p=0/48$) (۲۱). از لحاظ شغل در گروه دریافت کننده اسید چرب امگا ۳، $45/5$ درصد بازنشسته و بیکار و $54/5$ درصد کارمند و شاغل، در گروه دریافت کننده توام اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E، 30 درصد بازنشسته و بیکار و 70 درصد کارمند و شاغل و در گروه پلاسبو، 40 درصد بازنشسته و بیکار و 60 درصد کارمند و شاغل بودند و آزمون کای اسکوئر تفاوت آماری معنی داری را از این نظر بین سه گروه نشان نداد ($p=0/58$) (۲۱). مدت ابتلا به بیماری در گروه امگا-۳، $3/93 \pm 0/28$ سال، در گروه دریافت کننده توام امگا ۳ و ویتامین E $2/66 \pm 0/88$ سال و در گروه دارونما $5/29 \pm 1/39$ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/22$) (۲۱). یافته های مربوط به انرژی، کربوهیدرات، چربی و پروتئین دریافتی براساس یاد آمد ۲۴ ساعته که در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل گردید (۲۳، ۲۲) و هم چنین دریافت غذایی امگا-۳، امگا-۶ و اسیدهای چرب اشباع بیماران براساس یاد آمد ۲۴ ساعته مورد آنالیز قرار گرفت (۲۳، ۲۲). یافته های تن سنجی شامل قد، وزن، نمایه توده بدنی (BMI)، دور

کمر، دور باسن و نسبت آن ها (WHR) و یافته های مربوط به ترکیب بدن شامل درصد و میزان توده چربی و توده بدون چربی نیز ثبت و آنالیز گردید (۲۳، ۲۲). یافته های مربوط به پروفایل چربی بیماران (کلسترول، تری گلیسرید ناشتا، HDL، LDL، نسبت LDL/HDL و قند خون ناشتا) در جدول شماره ۱ آورده شده است. همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود با مقایسه مقادیر قبل از مداخله و پس از مداخله، مکمل یاری با امگا ۳ موجب کاهش معنی داری سطح تری گلیسرید گردیده است؛ هم چنین مکمل یاری توام امگا ۳ و ویتامین E نیز سبب کاهش معنی داری در سطح تری گلیسرید سرم در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه گردیده است و به طور کلی در انتهای مطالعه، بین سه گروه مورد بررسی تفاوت آماری مشاهده گردید و اما اختلاف این تغییرات از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. اما پس از حذف اثر متغیر مخدوش گر دور کمر به دور باسن (WHR)، بافت چربی و بدون چربی و با حذف اثر مخدوش کننده هایی چون BMI و hsCRP با آزمون (ANCOVA) اختلاف این تغییرات بین سه گروه معنی دار شد (به ترتیب $p=0/008$ و $p=0/003$). در حالی که مکمل یاری با امگا ۳ و توام امگا ۳ و ویتامین E بر سطوح کلسترول تام و LDL و HDL تاثیر معنی داری نداشته است. هم چنین مصرف امگا ۳ و توام اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E بر نسبت LDL/HDL تاثیر معنی داری نداشته است و با وجود حذف اثر متغیر مخدوش گر دور کمر به دور باسن (WHR)، بافت چربی و بدون چربی و BMI و hsCRP با آزمون (ANCOVA) باز هم اختلاف آماری معنی داری بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. از طرفی جدول فوق یافته های مرتبط به کنترل قندخون را نیز نشان می دهد، همان طور که مشاهده می شود گلوکز ناشتا در هیچ یک از سه گروه مطالعه تغییر معنی داری نداشته است و هم چنین اختلاف میانگین آن طی دو ماه مداخله نیز معنی دار نبود.

جدول شماره ۱: مشخصات آماری پروفایل چربی و قند خون ناشتا در بیماران دریافت کننده امگا-۳، گروه توام امگا-۳ و ویتامین E و گروه دارونما، قبل و بعد از دو ماه مداخله

P ³	P ²	P ¹	P value [#]	گروه دارونما (n=۲۰)	گروه توام امگا-۳ و ویتامین E (n=۲۰)	گروه امگا-۳ (n=۲۲)	
			۰/۴۵	۱۸۹/۱۲±۱۹/۵۴	۱۷۶/۵۰±۱۷/۹۹	۱۵۹/۹۵±۱۲/۳۱	پیش
			۰/۰۰۳	۱۷۲/۴۰±۲۰/۰۴	۱۳۲/۴۰±۵۵/۹۲	۱۱۲/۰۷±۸/۱۸	پس
۰/۰۰۸	۰/۰۰۳	۰/۰۰۲	۰/۱۸	-۱۶/۸۲±۱۶/۶۳	-۵۵/۶۰±۱۷/۳۸	-۴۷/۸۸±۱۱/۸۴	اختلاف
				۰/۳۲	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	P value [§]
			۰/۱۰	۱۶۱/۸۸±۷/۳۸	۱۸۵/۱۵±۹/۱۲	۱۶۶/۱۶±۷/۲۱	پیش
			۰/۵۳	۱۵۷/۹۸±۸/۰۴	۱۶۸/۴۵±۱۲/۶۱	۱۵۳/۶۸±۷/۳۰	پس
۰/۵۶	۰/۶۵	۰/۵۳	۰/۷۷	-۳۹/۰±۱۰/۲۹	-۱۶/۷۰±۱۶/۶۹	-۱۲/۴۷±۱۰/۴۱	اختلاف
				۰/۷۰	۰/۳۳	۰/۲۴	P value [§]
			۰/۴۹	۱۰۲/۳۵±۵/۱۷	۱۰۹/۱۰±۴/۵۹	۱۰۱/۸۲±۴/۶۱	پیش
			۰/۱۷	۱۱۱/۰۵±۴/۹۹	۱۰۴/۸۵±۷/۰۲	۹۶/۴۴±۴/۸۳	پس
۰/۱۸	۰/۲۰	۰/۲۲	۰/۱۴	۸۷/۰±۵/۶۶	-۴/۲۵±۷/۲۹	-۵/۸۱±۳/۵۷	اختلاف
				۰/۱۴	۰/۵۶	۰/۱۱	P value [§]
			۰/۷۸	۳۲/۴۲±۱/۶۱	۳۱/۰۵±۱/۵۷	۳۲/۸۵±۱/۵۷	پیش
			۰/۲۶	۳۳/۳۹±۱/۷۶	۳۶/۱۳±۱/۵۰	۳۵/۲۲±۱/۶۶	پس
۰/۴۰	۰/۵۲	۰/۵۵	۰/۰۹	۹/۳۵±۲/۴۱	۲/۸۳±۲/۱۲	۳/۱۸±۲/۴۹	اختلاف
				۰/۴۲	۰/۰۹	۰/۱۱	P value [§]
			۰/۶۱	۳/۳۴±۰/۱۵۶	۳/۲۵±۰/۱۴۸	۳/۱۱±۰/۱۸۶	پیش
			۰/۴۷	۲/۸۷±۰/۱۵۶	۲/۸۳±۰/۱۲۶	۲/۶۵±۰/۱۲۷	پس
۰/۵۴	۰/۳۹	۰/۴۸	۰/۸۶	-۰/۴۷۵±۰/۱۳۳۶	-۰/۳۲۰±۰/۱۲۲۴	-۰/۴۵۸±۰/۲۰۰	اختلاف
				۰/۰۶	۰/۱۷	۰/۰۶	P value [§]
			۰/۷۴	۹۴/۴۸±۴/۲۲	۹۱/۳۰±۳/۲۴	۹۱/۰۹±۲/۷۶	پیش
			۰/۱۸	۹۵/۴۵±۳/۶۸	۹۵/۱۵±۲/۹۲	۹۸/۳۴±۲/۷۸	پس
۰/۱۳	۰/۱۸	۰/۱۷	۰/۲۸	-۰/۹۷۵±۳/۸۷	-۱/۱۵±۴/۳۳	۷/۲۵±۳/۵۰	اختلاف
				۰/۸۰	۰/۷۹	۰/۰۶	P value [§]

*خطای معیار ± میانگین؛ #آزمون ANOVA؛ §آزمون Post hoc (Tukey)؛ § آزمون تی زوج

P¹ تطبیق داده شده برای طول مدت ابتلا با آزمون آماری ANCOVA

P² تطبیق داده شده برای hsCRP، BMI، و آزمون آماری ANCOVA

P³ تطبیق داده شده برای دور کمر به دور باسن و بافت چربی و بدون چربی با آزمون آماری ANCOVA

§ تطبیق تی گلیسرید سرم، tukey test (OP,OE: ۰/۸۷) و (OP,PP: ۰/۰۰۴) و (OP,OE: ۰/۰۰۱) و (PP,OE: ۰/۰۰۱)

بحث

می دهد (۱۴،۱۳). به طوری که مصرف امگا ۳ باعث کاهش ۵۰-۲۰ درصد تری گلیسرید خون می شود (۲۷). مطالعات نشان می دهد که تاثیر مکمل یاری با امگا ۳ بر کاهش چشمگیر TG مشروط به دو عامل می باشد. عامل اول وضعیت TG سرم افراد دریافت کننده مکمل است، به این صورت که مکمل یاری زمانی موجب کاهش چشمگیر TG سرم می شود که افراد دارای درجاتی از هیپرتری گلیسریدمی باشند، به طوری که افزایش هر ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر در تری گلیسرید سرم پایه با کاهش ۱/۶ میلی گرم در دسی لیتر در تری گلیسرید سرم بعد از مصرف مکمل امگا ۳ همراه می باشد. عامل دوم دوز مصرفی امگا ۳ می باشد، به این صورت که افزایش مصرف هر ۱ گرم امگا ۳ باعث کاهش تقریباً ۸ میلی گرم در دسی لیتر TG می شود. دوز مکمل امگا ۳ به سطح اولیه تری گلیسرید مرتبط می باشد، هر چه TG سرم

مطالعات متعددی تاثیرات مکمل یاری با امگا ۳ را بر فراسنج های چربی در جمعیت های مختلف بررسی کردند (۲۴-۲۸). با توجه به این که فراسنج های چربی غیرطبیعی، از عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی محسوب می شود (۲۶) و افراد مبتلا به بیماری قلبی - عروقی نیز معمولاً از نظر فراسنج های چربی در وضعیت مطلوبی به سر نمی برند (۲۹)، از اهداف این مطالعه بررسی تاثیر ۸ هفته مکمل یاری با امگا ۳ و توام امگا ۳ و ویتامین E بر فراسنج های چربی در مردان مبتلا به بیماری قلبی - عروقی بود. از جمله نقش های امگا ۳، کاهش تری گلیسرید خون از طریق کاهش سنتز و ترشح VLDL و افزایش برداشت تری گلیسرید از شیلومیکرون و VLDL می باشد که این عمل را با تنظیم افزایشی بر آنزیم های چرخه متابولیسم چربی مانند لیپوپروتئین لیپاز انجام

بیش تر، اثربخشی امگا ۳ بیش تر خواهد بود (۲۶، ۲۷). یافته‌های مطالعه حاضر در جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که با حذف اثر مخدوش کنندگی hsCRP و تری‌گلیسرید و توده چربی و بدون چربی، مکمل یاری با اسید چرب امگا ۳ و هم‌چنین توام امگا ۳ و ویتامین E در مقایسه با دارونما موجب کاهش چشمگیر TG سرم در بیماران گردیده است. هم‌چنین تفاوت آماری معنی‌داری از نظر سطح سرمی تری‌گلیسرید سرمی بین سه گروه مورد بررسی در انتهای مطالعه مشاهده می‌گردد اما اختلاف میانگین این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبوده است، که البته پس از حذف اثر متغیر مخدوش کننده‌ها با آزمون (ANCOVA) اختلاف آماری بین سه گروه معنی‌دار شد. بنابراین می‌توان گفت با حذف اثر مخدوش کننده‌ها اسید چرب امگا ۳ و مصرف توام اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E توانسته سبب بهبود سطح سرمی تری‌گلیسرید در انتهای مطالعه گردد. درحالی که مصرف هشت هفته مکمل یاری با امگا ۳ به تنهایی و یا همراه با ویتامین E بر سطوح سرمی کلسترول کل و LDL-C و HDL-C و نسبت آن‌ها تاثیری نگذاشته است که هم‌سو با یافته Mori و همکارانش در سال ۲۰۰۹ می‌باشد که نشان دادند، در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی با اختلالات قلبی مصرف ۴ گرم اسید چرب امگا ۳ برای مدت ۸ هفته توانسته فشارخون و ضربان قلب و TG را کاهش دهد ولی بر سطح TC، HDL، LDL تاثیری نداشته است (۳۰). هم‌چنین Dawczynski و همکارانش در سال ۲۰۱۰ اثر فرآورده‌های غنی شده با اسیدهای چرب ω3 را روی کاهش عوامل خطر در بیماری قلبی و عروقی در یک مطالعه دوسو کور Cross-Over به مدت ۱۵ هفته بررسی کردند. در این مطالعه کل کلسترول و تری‌گلیسرید و نسبت LDL-C/HDL-C در پایان مطالعه بهبود یافت که ناهم‌سو با یافته تحقیق ماست (۳۱). عدم تاثیر اسید

چرب امگا ۳ و یا توام امگا ۳ و ویتامین E را شاید بتوان به سطح پایه کلسترول توتال و LDL-C و HDL-C نسبت داد (۳۲)، شاید اگر بیماران سطح بالای لیوپروتئین‌های بد و سطح پایین لیوپروتئین‌های خوب را در ابتدای مطالعه داشتند، تاثیر مفید اسید چرب امگا ۳ و توام اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E بر سطوح پیراسنج‌های لیپیدی مشاهده می‌گردید. در این زمینه و هم‌سو با یافته ما Goodfellow و همکارانش نشان دادند مصرف اسید چرب امگا ۳ در بیماران توانسته سبب کاهش سطح تری‌گلیسرید بدون تاثیر بر سطح کلسترول کل و LDL و غیره گردد (۳۳) که مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مکمل یاری با امگا ۳ باعث عدم تغییر HDL-C و LDL-C می‌شود به طوری که بر اساس نتایج مطالعه مت‌آنالیز، امگا ۳ باعث افزایش ۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در سطح LDL-C و افزایش ۱/۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در سطح HDL-C می‌شود و هم‌چنین بر کلسترول کل بی‌اثر می‌باشد (۲۶، ۲۷). مکانیسم‌های پیشنهاد شده بدین صورت می‌باشد که امگا ۳ با کاهش ترشح VLDL و افزایش فعالیت لیوپروتئین لیپاز و افزایش تبدیل VLDL به LDL-C باعث افزایش سطح LDL-C و کاهش سطح VLDL می‌شود اما مصرف هم‌زمان مکمل امگا ۳ و استاتین‌ها نسبت به مصرف داروهای استاتین تاثیر بهتری بر فراسنج لیپیدی دارد (۳۴، ۳۵). ارتباط طولانی مدتی بین افزایش سطح تری‌گلیسرید و بیماری قلبی و عروقی وجود دارد (۳۶)، با وجود این وسعت ارتباط، این که تری‌گلیسرید به طور مستقیم سبب پیشرفت CVD گردد و یا این که به تنهایی به عنوان یک فاکتور خطر محسوب گردد، هنوز بحث برانگیز است (۳۷، ۳۸). از سال ۱۹۹۳ در مورد آتروژنیسیته لیوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید (TRL)، تنظیم کننده‌های ژنتیکی و متابولیکی متابولیسم تری‌گلیسرید، طبقه‌بندی و درمان تری‌گلیسرید بیش‌های زیادی

نظر می‌رسد افزایش سطح تری‌گلیسرید که همراه با تغییرات کاهش‌دهنده سطح HDL و افزایش LDL همراه است می‌تواند به عنوان بیومارکر اصلی خطر بیماری قلبی و عروقی باشد (۳۸). در نهایت با توجه به فرضیه حاضر با حذف اثر فاکتورهای مخدوش‌کننده، مصرف مکمل اسید چرب امگا ۳ و توام اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E در مدت ۲ ماه مداخله توانسته سطح سرمی تری‌گلیسرید را نسبت به گروه کنترل کاهش دهد اما بر سطوح دیگر فراسنج‌های لیپیدی تأثیری نداشته است. به نظر می‌رسد، این مداخله تغذیه‌ای احتمالاً می‌تواند از عوارض متعاقب ناشی از بیماری قلبی و عروقی در این بیماران جلوگیری نماید.

صورت گرفته است و اما این مسئله در ایالات متحده که متوسط سطح تری‌گلیسرید را دارند، با اپیدمی روبه رشد چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در حال افزایش است (۳۹،۴۸). در بسیاری از مطالعات نمونه‌های با افزایش سطح تری‌گلیسرید (بدون توجه به فرکشن‌های لیپیدی و طبقه‌بندی داروها) بهبود CVD گزارش شده است اما افزایش سطح تری‌گلیسرید در پایه که عمدتاً با افزایش LDL و HDL (سه گانه دیس لیپیدی آتروژنیک) همراه می‌باشد، مرتبط با افزایش CVD می‌باشد (۳۸). سطح تری‌گلیسرید به تنهایی به عنوان یک فاکتور حیاتی در بروز CVD در حال حاضر مورد بحث است و به

References

1. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136(3): e1-e23.
2. Mirmiran P, Esfandiari Z, Hosseini Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, Sedaghati Khayat B, et al. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2017; 14(1): 77.
3. Hedman ÅK, Mendelson MM, Marioni RE, Gustafsson S, Joehanes R, Irvin MR, et al. Epigenetic patterns in blood associated with lipid traits predict incident coronary heart disease events and are enriched for results from genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10(1): e001487.
4. Paknahad Z, Zeraei-Bidgoli H. Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Approach for Prevention. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(252): 1461-1480 (Persian).
5. Mensink RP. Effects of Saturated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2016.
6. Nazari B, Asgary S, Sarrafzadegan N, Saberi S, Azadbakht L, Esmailzadeh A. Evaluation of Types and Amounts of Fatty Acid Content in some most Consumed Iranian Fast Foods. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(99): 527-535 (Persian).
7. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7(3): e1000252.
8. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(6): CD011737.
9. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.

10. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published corrections appear in *Circulation*. *Circulation* 2014; 129(Suppl 25): S76-S99.
11. Friedlander Y, Leitersdorf E, Vecsler R, Funke H, Kark J. The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis* 2000; 152(1): 239-248.
12. Sperling LS, Nelson JR. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(2): 301-11.
13. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Future Sci OA* 2017; 3(4): FSO236.
14. Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(4): 199-211.
15. Kris Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23(2): 151-152.
16. Gray B, Swick J, Ronnenberg AG. Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E-induced improvement in insulin sensitivity. *Nutr Rev* 2011; 69(3): 155-161.
17. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Diseases. *Am J Coll Cardiol* 2009; 54(7): 585-594.
18. Makhoul Z, Kristal AR, Gulati R, Luick B, Bersamin A, Boyer B, et al. Associations of very high intakes of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids with biomarkers of chronic disease risk among Yup'ik Eskimos. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3): 777-785.
19. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20(8): 1493-1499.
20. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1): 171S-175S.
21. Ramezani A, Djalali M. Effects of Administration of Omega-3 Fatty Acids with or without Vitamin E on Body Composition in Patients with Coronary Artery Disease: A Clinical Trial. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 25(133): 25-36 (Persian).
22. Ramezani A, Djazayeri A, Koohdani F, Nematipour E, Javanbakht MH, Keshavarz SA, et al. Omega-3 fatty acids/vitamin e behave synergistically on adiponectin receptor-1 and adiponectin receptor-2 gene expressions in peripheral blood mononuclear cell of coronary artery disease patients. *Current Topics in Nutraceutical Research* 2015; 13(1): 23-32.
23. Ramezani A, Koohdani F, Djazayeri A, Nematipour E, Keshavarz SA, Saboor Yaraghi AA, et al. Effects of administration of omega-3 fatty acids with or without vitamin E supplementation on adiponectin gene expression in PBMCs and serum adiponectin and adipocyte fatty acid-binding protein levels in male patients with CAD. *Anatol J Cardiol* 2016; 15(12): 981-989.
24. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Heuvel JPV, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 243-252.
25. Stalenoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME,

- Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153(1): 129-138.
26. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 19-30.
27. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 391-409.
28. Skyler J. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016; 30(3): 161-169.
29. Nizal Sarrafzadegan M, Sadeghi M, Shahram Oveisgharan M, Marshall T. Incidence of Cardiovascular Diseases in an Iranian Population: The Isfahan Cohort Study. *Arch Iran Med* 2013; 16(3): 138-144.
30. Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, et al. The effects of W3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2009; 27: 1863-1872.
31. Dawczynski C, Martin L, Wagner A, Jahreis G. n-3 LC-PUFA-enriched dairy products are able to reduce cardiovascular risk factors: A double-blind, cross-over study. *Clin Nutr* 2010; 29(5): 592-599.
32. Zare Javid A, Ashrafzadeh E, Babae H, Yousefimanesh H, Zakerkish M, Ahmadi-Angali K, et al. Impact of Cranberry Juice Enriched With Omega-3 and Their Individual Consumption Adjunct with Nonsurgical Periodontal Treatment on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(440): 919-926 (Persian).
33. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2): 265-270.
34. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29(7): 1354-1367.
35. Nordoy A, Bonna KH, Nilsen H, Berge RK, Hansen JB, Ingebretsen OC. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243(2): 163-170.
36. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81(4): 7B-12B.
37. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302(25): 1383-1389.
38. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20): 2292-2333.
39. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288(14): 1723-1727.