

## Effects of $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation on Glycemic Status and High Sensitive C-Reactive Protein in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Rafraf M<sup>1</sup>, Mohammadi E\*<sup>2</sup>, Farzadi L<sup>3</sup>, Asghari-Jafarabadi M<sup>4,5</sup>, Sabour S<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutrition in Community, Nutritional Research Center, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> Students Research Committee, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup> Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup> Medical Education Research Center, School of Health, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>5</sup> Department of Statistics and Epidemiology, School of Health, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>6</sup> Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding Author. Tel: +989112155479 Fax: +984113340634 E-mail: e.mohamadi52@yahoo.com

Received: 2 March 2012 Accepted: 20 May 2012

### ABSTRACT

**Background & Objectives:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the major endocrine disorders among females. PCOS is associated with development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. The objectives of this study were to determine the effects of omega-3 fatty acids on glycemic status and high sensitive C-reactive protein in women with PCOS.

**Methods:** This double-blind randomized controlled clinical trial was conducted on 61 PCOS patients. Subjects in  $\omega$ -3 fatty acids (n=30) and placebo (n=31) groups take 4  $\omega$ -3 fatty acids capsules (each one contained 180 mg eicosapentaenoic acid and 120 mg docosahexanoic acid) or placebo daily for 8 weeks. Anthropometric and biochemical measurements and food intakes were assessed at the beginning and at the end of the study.

**Results:**  $\omega$ -3 fatty acid supplementation caused significant decrease in serum levels of glucose, insulin ( $p < 0.001$  for both) and insulin resistance ( $p = 0.002$ ) at the end of the study in comparison with baseline values. This was also statistically significant compared to the placebo group ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$  and  $p = 0.001$ , respectively). No statistically significant differences in serum levels of high sensitive C-reactive protein were observed in any of groups at the end of the study ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:**  $\omega$ -3 fatty acid supplementation had some beneficial effects on glycemic status of PCOS patients and may be useful in prevention and control of metabolic complication of this syndrome.

**Key words:** Polycystic Ovary Syndrome;  $\omega$ -3 Fatty Acids; Glycemic Status; High Sensitive C-Reactive Protein

## اثر مکمل یاری اسیدهای چرب ۳- $\omega$ بر وضعیت گلیسمی و پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

مریم رف رف<sup>۱</sup>، الهه محمدی<sup>۲\*</sup>، لعلیا فرزندی<sup>۳</sup>، محمد اصغری جعفر آبادی<sup>۴</sup>، سیامک صبوری<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه تغذیه در جامعه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۲</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۳</sup> مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۴</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۵</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران <sup>۶</sup> گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۱۲۱۵۵۴۷۹. فاکس: ۰۴۱۱ ۳۳۴۰۶۳۴. E-mail: e.mohamadi52@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از مهمترین بیماری های آندوکراین در زنان می باشد. این بیماری با پیشرفت دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی عروقی در ارتباط می باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مکمل یاری اسیدهای چرب ۳- $\omega$  بر وضعیت گلیسمی و پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا در زنان مبتلا به PCOS انجام گرفت.

**روش کار:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به PCOS انجام شد. افراد در گروه اسیدهای چرب ۳- $\omega$  (۳۰ نفر) و دارونما (۳۱ نفر) به مدت ۸ هفته روزانه ۴ کپسول اسیدهای چرب ۳- $\omega$  (هر یک حاوی ۱۸۰ میلی گرم ایکوزاپنتانویک اسید و ۱۲۰ میلی گرم دوکوزاهگزانوئیک اسید) یا دارونما دریافت کردند. اندازه گیری های تن سنجی، بیوشیمیایی و دریافت غذایی در ابتدا و انتهای مطالعه صورت گرفت.

**یافته ها:** مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  سبب کاهش معنی دار در سطح سرمی گلوکز، انسولین ( $p < 0.01$ ) برای هر دو متغیر) و مقاومت انسولینی ( $p = 0.002$ ) در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه شد. این کاهش نسبت به گروه دارونما نیز معنی دار بود (به ترتیب  $p < 0.01$ ،  $p = 0.002$  و  $p < 0.01$ ). در انتهای مطالعه تغییر معنی دار در سطح پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا در هیچ یک از دو گروه مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  اثرات مطلوبی بر وضعیت گلیسمی در زنان مبتلا به PCOS داشته و ممکن است در پیشگیری و کنترل عوارض متابولیک ناشی از این بیماری مؤثر باشد.

**کلمات کلیدی:** سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ اسیدهای چرب ۳- $\omega$ ؛ وضعیت گلیسمی؛ پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا

پذیرش: ۹۱/۲/۳۱

دریافت: ۹۰/۱۲/۱۲

### مقدمه

جمله ایگومنوره یا آمنوره، افزایش سطح آندروژن ها، هیرسوتیسم و آکنه همراه است [۲]. عوامل خطر متعددی از جمله چاقی، هیپرانسولینمی، دیس لیپیدمی و افزایش التهاب در زنان مبتلا به PCOS آنها را در معرض خطر ابتلا زودرس به دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی عروقی قرار می دهد [۱، ۲]. هیپرانسولینمی برجسته ترین نقش را در پاتوژنز PCOS بر عهده دارد و سبب تحریک

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> شایع ترین بیماری آندوکراین در زنان سنین باروری است [۱]. این بیماری که شیوع آن در دنیا حدود ۶-۱۰٪ می باشد، مهمترین علت ناباروری ناشی از عدم تخمک گذاری محسوب می شود [۱] و با علائمی از

<sup>۱</sup> Polycystic Ovary Syndrome

زنان مؤثر باشد [۱۰]. مطالعه کاسنز<sup>۵</sup> و همکاران تنها مطالعه ای است که اثر مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  را در زنان مبتلا به PCOS (و دچار کبد چرب غیرالکلی) مورد بررسی قرار داده است. در مطالعه مذکور مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  اثرات مثبتی بر روی بعضی از ریسک فاکتورهای کاردیومتابولیک در بیماران مبتلا به PCOS داشته است [۱۱]. برخی مطالعات بر روی سایر بیماری های مزمن، بهبودی در وضعیت مقاومت انسولینی و کاهش سطح فاکتورهای التهابی از جمله hs-CRP را به دنبال دریافت اسیدهای چرب ۳- $\omega$  نشان داده اند [۱۲-۱۴]. با توجه به اینکه مقاومت انسولینی به همراه فرآیندهای التهابی می تواند علاوه بر نقش در پاتوژنز بیماری PCOS در ایجاد عوارض متابولیک این بیماری دخالت داشته باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  بر وضعیت گلیسمی و سطح سرمی hs-CRP در زنان مبتلا به PCOS انجام شد.

### روش کار

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به PCOS مراجعه کننده به مرکز آموزشی- درمانی الزهرا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز در بهار سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۲۰-۳۵ سال و نمایه توده بدنی (BMI)<sup>۶</sup> در محدوده  $25-30 \text{ kg/m}^2$  بود. تشخیص بیماری PCOS بر اساس معیار رتردام<sup>۷</sup> ۲۰۰۳ و توسط پزشک متخصص زنان و زایمان صورت گرفت. به این صورت که زنانی که حداقل دو معیار از معیارهای آمنوره یا الیگومنوره، هیپرآندروژنیسم بالینی یا آزمایشگاهی و وجود تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی [۱۵] را

تولید آندروژن ها در تخمدان ها می شود [۱]. شیوع دیابت نوع ۲ در زنان مبتلا به PCOS، ۵ برابر بیشتر از سایر زنان می باشد [۳]. هیپر انسولینی در این بیماران معمولاً ناشی از چاقی به خصوص چاقی شکمی می باشد. چرا که بیش از ۵۰٪ مبتلایان به PCOS چاق می باشند [۴].

همچنین PCOS یک وضعیت التهابی خفیف به شمار می آید. چندین مطالعه نشان داده اند که این بیماری با افزایش سطح فاکتورهای التهابی از جمله پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا (hs-CRP)<sup>۱</sup> همراه می باشد [۵،۶].

تغییرات در شیوه زندگی، کاهش وزن، استفاده از رژیم غذایی مناسب و مکمل های غذایی اولین خطوط درمانی در PCOS می باشند [۷]. اسیدهای چرب ۳- $\omega$  از دسته اسیدهای چرب غیر اشباع با چند باند دو گانه هستند. ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA)<sup>۲</sup> و دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA)<sup>۳</sup> اسیدهای چرب ۳- $\omega$  بلند زنجیره می باشند که غنی ترین منبع غذایی آنها، ماهی های آبهای آزاد می باشند. دریافت ناکافی این اسیدهای چرب از طریق رژیم های غذایی کنونی، در بروز بسیاری از بیماری های مزمن نقش دارد [۸].

نتایج مطالعات حاکی از این است که اجزای خاصی از رژیم غذایی از جمله اسیدهای چرب غیر اشباع می توانند بر روی شاخص های متابولیک و هورمونی در بیماران مبتلا به PCOS اثرات مطلوب داشته باشند [۹]. مندال<sup>۴</sup> و همکاران گزارش کردند که سطح EPA پلازما و DHA گلبولهای قرمز در زنان نابارور به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده است و پیشنهاد کردند که احتمالاً مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  می تواند در مدیریت ناباروری

<sup>1</sup> High Sensitive C-Reactive Protein

<sup>2</sup> Eicosapentaenoic Acid

<sup>3</sup> Docosahexanoic Acid

<sup>4</sup> Mehendale

<sup>5</sup> Cussons

<sup>6</sup> Body Mass Index

<sup>7</sup> Rotterdam

دارا بودند، توسط پزشک به عنوان فرد مبتلا به PCOS معرفی شدند. معیارهای خروج از مطالعه مواردی از جمله سابقه ابتلا به اختلالات تیروئیدی، بیماری های کبدی، کلیوی، بیماری های قلبی- عروقی و دیابت، هیپرپرولاکتینمی، سندرم کوشینگ، بارداری، مصرف هر گونه دارو، کشیدن سیگار، داشتن برنامه ورزشی منظم و استفاده از هر نوع مکمل غذایی در ۳ ماه گذشته یا در طول مطالعه در نظر گرفته شد.

تحقیق حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسید و سپس در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT)<sup>۱</sup> به شماره IRCT201011083664N3 ثبت شد. در ابتدای مطالعه، هدف از اجرای مطالعه و روش اجرای آن برای شرکت کنندگان شرح داده شد و از داوطلبان، رضایت نامه کتبی اخذ شد. برای هر فرد یک پرسشنامه ویژگی های عمومی تکمیل شد. وزن افراد با استفاده از ترازوی سکا با کمترین میزان لباس و بدون کفش و قد افراد با استفاده از قد سنج سکا اندازه گیری شد. BMI بوسیله فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد.

جهت اختصاص افراد به یکی از گروه های مداخله یا دارونما از روش بلوک تصافی و نرم افزار RAS استفاده شد. حجم بلوک به منظور حفظ کور بودن مطالعه ۴ در نظر گرفته شد و بلوک ها از نظر سن و BMI همسان بودند. در شروع مطالعه از کلیه شرکت کنندگان ۵ سی سی خون وریدی پس از ۱۴- ۱۲ ساعت ناشتایی جهت سنجش متغیرهای بیوشیمیایی سرم (شامل گلوکز، انسولین، مقاومت انسولینی و hs-CRP) به عنوان پیامدهای ثانویه اخذ شد. سرم ها توسط سانتریفوژ جداسازی و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایشات (انرژی، درشت مغذی ها و ریز مغذی ها)، پرسشنامه

یادآمد غذایی ۲۴ ساعته برای ۳ روز (شامل دو روز عادی و یک روز تعطیل) برای هر فرد تکمیل شد. سپس اعضای گروه اسیدهای چرب ۳- ω (۳۲ نفر) به مدت ۸ هفته روزانه ۴ عدد کپسول ۱ گرمی اسیدهای چرب ۳- ω، محصول شرکت Good Health آمریکا (هر کپسول حاوی ۱۸۰ میلی گرم EPA و ۱۲۰ میلی گرم DHA) دریافت کردند. اعضای گروه دارونما (۳۲ نفر) به مدت مشابه دارونمای حاوی پارافین خوراکی ساخت شرکت زهراوی (تبریز، ایران) دریافت کردند. از شرکت کنندگان خواسته شد تا رژیم غذایی معمول و فعالیت فیزیکی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. در پایان مطالعه مجدداً اندازه گیری های تن سنجی و دریافت غذایی و خونگیری از تمامی افراد جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی صورت گرفت. اندازه گیری سطح سرمی گلوکز به روش آنزیماتیک و رنگ سنجی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (کرج، ایران) و توسط دستگاه اتوآنالیزور Abbott (مدل ۳۰۰ Alcyon، ساخت مشترک آمریکا و آلمان) صورت گرفت. سطح سرمی هورمون انسولین با روش الایزا و با استفاده از کیت DiaMetra ساخت کشور ایتالیا اندازه گیری شد. برای محاسبه مقاومت انسولینی از فرمول HOMA-IR<sup>۲</sup> به صورت زیر استفاده شد:

$$40.5 / [(میلی گرم در دسی لیتر) غلظت گلوکز ناشتا \times (میکرو واحد در میلی لیتر) انسولین ناشتا] = HOMA-IR$$

[۱۶]. اندازه گیری سطح سرمی hs-CRP با استفاده از روش ایمونوتوربیدیمتری و کیت شرکت پارس آزمون و در طول موج ۵۰۰ نانومتر انجام گرفت. آنالیز پرسشنامه های یاد آمد غذایی ۲۴ ساعته توسط نرم افزار Nutritionist نسخه ۴ صورت گرفت.

<sup>2</sup> Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

<sup>1</sup> Iranian Registry of Clinical Trials

## تجزیه و تحلیل آماری داده ها

تجزیه و تحلیل آماری داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ انجام گرفت. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف ارزیابی شد. جهت مقایسه میانگین اندازه گیری های تن سنجی و دریافت های غذایی بین دو گروه اسیدهای چرب ۳- و ۵- و دارونما، در حالت پایه و همچنین در انتهای مطالعه از independent samples *t*-test استفاده شد. مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بین دو گروه، در ابتدای مطالعه توسط independent samples *t*-test انجام شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بعد از مداخله، بین دو گروه، با تعدیل عوامل مداخله گر و مقادیر پایه از تحلیل کوواریانس استفاده شد. مقایسه میانگین متغیرها در هر گروه در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه، توسط paired

*t*-test samples انجام شد. مقادیر *p* کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در طی مطالعه ۳ بیمار (۱ نفر به علت بارداری و ۲ نفر به علت مهاجرت) از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت ۶۱ نفر (۳۰ نفر در گروه اسیدهای چرب ۳- و ۳۱ نفر در گروه دارونما) مطالعه را به پایان رساندند. ویژگی های عمومی و اندازه های تن سنجی افراد شرکت کننده قبل از شروع مطالعه و در انتهای آن در جدول ۱ نشان داده شده است. همانطور که در این جدول مشاهده می شود از نظر متغیر سن و شاخص های تن سنجی تفاوت آماری معنی داری در بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه و در داخل هر گروه در پایان مطالعه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

جدول ۱. ویژگی های عمومی و اندازه های تن سنجی افراد در دو گروه اسیدهای چرب ۳- و ۵- و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	گروه اسیدهای چرب ۳- (n=۳۰)			گروه دارونما (n=۳۱)		
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	<i>p</i> value*	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	<i>p</i> value†
سن (سال)	۲۷/۳۳ ± ۴/۲۷	-	-	۲۷/۷۳ ± ۴/۵۳	-	-
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۶۵ ± ۸/۸۷	۷۳/۴۱ ± ۸/۸۸	۰/۴۶۱	۷۴/۹۳ ± ۹/۹۵	۷۵/۰۸ ± ۹/۸۸	۰/۴۹۵
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۶۷ ± ۳/۲۱	۲۸/۵۸ ± ۳/۳۰	۰/۴۳۵	۲۸/۷۷ ± ۲/۹۲	۲۸/۸۳ ± ۲/۹۴	۰/۷۵۳

\*مقادیر *P* value مربوط به paired samples *t*-test بین ابتدا و انتهای مطالعه  
 † مقادیر *P* value مربوط به independent samples *t*-test در انتهای مطالعه داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند.

ابتدا و انتهای مطالعه در داخل هر گروه و در بین دو گروه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).  
 سطح متغیرهای بیوشیمیایی سرم شامل گلوکز، انسولین، مقاومت انسولینی و hs-CRP در دو گروه اسیدهای چرب ۳- و ۵- و دارونما، قبل و بعد از انجام مطالعه در جدول ۳ نشان داده شده است.

دریافت های غذایی افراد مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. میانگین دریافت کلسترول رژیم غذایی در شروع مطالعه در گروه دارونما به طور معنی دار بیشتر از گروه اسیدهای چرب ۳- و ۵- بود ( $p = 0.043$ ). تفاوت معنی داری از نظر دریافت انرژی، سایر درشت مغذی ها و ریز مغذی ها در

جدول ۲. دریافت های غذایی افراد در دو گروه اسیدهای چرب ۳-ω و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	گروه اسیدهای چرب ۳-ω (n=۳۰)		گروه دارونما (n=۳۱)	
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
انرژی (کیلو کالری در روز)	۱۷۴۱/۸۰ ± ۴۱۹/۱۳	۱۶۶۸/۱۴ ± ۴۱۵/۳۰	۱۷۳۴/۵۰ ± ۴۰۸/۰۸	۱۶۸۰/۱۳ ± ۷۶۳/۷۵
کربوهیدرات (گرم در روز)	۲۲۳/۶۷ ± ۶۵/۹۰	۲۰۹/۳۶ ± ۵۱/۵۰	۲۱۴/۶۳ ± ۶۳/۴۹	۲۱۶/۱۰ ± ۵۲/۸۳
پروتئین (گرم در روز)	۶۳/۵۸ ± ۱۹/۱۹	۶۱/۷۱ ± ۲۱/۹۳	۶۲/۸۱ ± ۱۹/۴۷	۶۲/۱۰ ± ۱۸/۷۰
چربی کل (گرم در روز)	۶۴/۹۸ ± ۲۱/۱۸	۶۴/۵۶ ± ۲۰/۰۶	۶۶/۹۷ ± ۲۱/۹۵	۶۵/۷۵ ± ۱۹/۸۴
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)	۱۶/۷۹ ± ۶/۲۰	۱۸/۰۵ ± ۶/۸۲	۱۷/۷۴ ± ۶/۵۹	۱۷/۲۷ ± ۶/۳۰
اسیدهای چرب غیر اشباع با یک باند دو گانه (گرم در روز)	۱۸/۲۵ ± ۶/۷۲	۱۹/۷۳ ± ۶/۸۷	۲۰/۳۳ ± ۶/۲۰	۲۱/۰۶ ± ۷/۱۱
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند باند دو گانه (گرم در روز)	۱۹/۹۷ ± ۹/۵۵	۱۷/۷۶ ± ۶/۸۱	۲۰/۸۹ ± ۸/۶۵	۱۹/۰۷ ± ۷/۶۲
کلسترول* (میلی گرم در روز)	۱۸۳/۳۶ ± ۳۴/۵۲	۱۹۱/۴۲ ± ۳۸/۰۶	۲۰۳/۱۰ ± ۳۹/۳۶	۱۸۷/۶۱ ± ۴۵/۷۸
ویتامین A (میکرو گرم در روز)	۵۶۲/۷۶ ± ۲۹۵/۵۱	۵۲۴/۹۴ ± ۲۸۰/۸۹	۵۱۰/۳۵ ± ۲۴۸/۳۸	۴۹۶/۰۵ ± ۲۴۴/۳۲
ویتامین E (میلی گرم در روز)	۱۳/۳۷ ± ۷/۶۹	۱۳/۴۹ ± ۶/۵۳	۱۲/۵۶ ± ۷/۴۲	۱۱/۷۷ ± ۶/۳۷
ویتامین C (میلی گرم در روز)	۱۴۶/۷۰ ± ۵۷/۵۰	۱۴۱/۲۶ ± ۴۷/۱۴	۱۴۲/۵۵ ± ۴۱/۳۸	۱۴۴/۸۸ ± ۴۶/۱۶
کلسیم (میلی گرم در روز)	۵۷۷/۵۲ ± ۳۱۰/۵۹	۶۶۱/۹۹ ± ۳۳۹/۱۶	۵۳۳/۶۸ ± ۳۳۷/۷۶	۵۵۶/۳۹ ± ۲۴۵/۷۵
فسفر (میلی گرم در روز)	۹۳۹/۱۲ ± ۲۴۷/۶۰	۹۵۴/۴۰ ± ۲۴۱/۷۷	۱۰۰۲/۲۶ ± ۳۳۱/۶۲	۹۵۶/۸۰ ± ۳۵۴/۶۸
منیزیم (میلی گرم در روز)	۱۹۲/۲۱ ± ۶۵/۰۷	۲۰۱/۱۶ ± ۵۸/۷۰	۱۹۰/۳۷ ± ۴۴/۵۸	۱۸۲/۶۶ ± ۳۴/۲۴
روی (میلی گرم در روز)	۶/۶۰ ± ۲/۸۷	۶/۱۲ ± ۳/۲۶	۶/۶۵ ± ۳/۵۲	۵/۵۴ ± ۲/۲۸

\*تفاوت معنی دار بین دو گروه در ابتدای مطالعه (P = ۰/۰۴۳، independent samples t-test) داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند.

جدول ۳. سطح متغیرهای بیوشیمیایی سرم در دو گروه اسیدهای چرب ۳-ω و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	گروه اسیدهای چرب ۳-ω (n=۳۰)		گروه دارونما (n=۳۱)		p value <sup>†</sup>
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	
گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۵/۱۷ ± ۱۰/۳۰	۸۵/۳۷ ± ۸/۹۵	۹۱/۷۰ ± ۱۲/۳۳	۹۲/۴۰ ± ۹/۹۲	<۰/۰۰۱
انسولین (میکرو واحد در میلی لیتر)	۱۶/۴۷ ± ۲/۹۶	۱۵/۰۵ ± ۲/۶۸	۱۶/۴۰ ± ۳/۵۴	۱۶/۴۳ ± ۳/۳۹	۰/۰۰۲
HOMA-IR	۳/۹۱ ± ۱/۰۳	۳/۲۰ ± ۰/۸۰	۳/۷۹ ± ۱/۲۸	۳/۸۰ ± ۱/۱۱	<۰/۰۰۱
hs-CRP (میلی گرم در لیتر)	۲/۲۶ ± ۰/۷۰	۲/۱۱ ± ۰/۸۰	۲/۲۲ ± ۰/۸۳	۲/۰۸ ± ۰/۸۰	۰/۶۸۰

\*مقادیر p value مربوط به paired samples t-test بین ابتدا و انتهای مطالعه  
 † مقادیر p value مربوط به تحلیل کوواریانس در انتهای مطالعه داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند.

جمله میزان دریافت انرژی، کلسترول و اسیدهای چرب غیر اشباع با چند باند دو گانه و مقادیر پایه متغیرها تعدیل شد. بر اساس یافته های تحلیل کوواریانس، مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω سبب کاهش معنی دار در سطح سرمی گلوکز، انسولین و

جدول ۳ نشان می دهد میانگین متغیرهای بیوشیمیایی در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند (p > ۰/۰۵). برای مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه بعد از مداخله، اثر متغیرهای مخدوشگر احتمالی از

و BMI را پس از ۸ هفته مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω با دوز ۴ گرم در روز در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش کردند [۲۰].

اثرات متفاوت اسیدهای چرب ۳-ω بر روی شاخص‌های تن سنجی در مطالعات مختلف ممکن است تا حدودی به جنس، سن، BMI و وضعیت متابولیک افراد شرکت کننده مربوط باشد [۲۱، ۲۲]. در مطالعه حاضر در پایان ۸ هفته مداخله، دریافت انرژی در هیچیک از دو گروه و همچنین در بین دو گروه تغییرات معنی‌داری نداشت بنابراین عدم تغییر معنی‌دار در شاخص‌های تن سنجی قابل انتظار بود.

در مطالعه حاضر، مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω سبب بهبودی قابل توجهی در وضعیت گلیسمی شد. نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج برخی از مطالعات انسانی و حیوانی می‌باشد که کاهش مقاومت انسولینی به دنبال مصرف اسیدهای چرب ۳-ω را گزارش کرده‌اند. اریتسلند<sup>۴</sup> و همکاران نشان دادند مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω با دوز ۳/۴ گرم EPA و DHA در روز به مدت ۶ ماه باعث کاهش معنی‌دار در سطح انسولین در بیماران دچار هیپرتری گلیسیریدمی خفیف شد [۱۳]. نتایج مطالعه بزرگی که توسط رامل<sup>۵</sup> و همکاران بر روی ۳۴۰ زن و مرد چاق از کشورهای ایرلند، اسپانیا و ایسلند انجام شد، نشان داد که ۸ هفته مکمل یاری با ۳ گرم روغن ماهی در روز (۱/۳ گرم اسید چرب ۳-ω در روز) به همراه یک رژیم کم کالری سبب کاهش معنی‌دار در سطح انسولین و مقاومت انسولینی در مقایسه با رژیم کم کالری بدون دریافت مکمل روغن ماهی شد و این کاهش در سطح انسولین و مقاومت انسولینی مستقل از کاهش وزن بود [۲۳]. پرز-ماتوت<sup>۶</sup> و همکاران و فلچز<sup>۷</sup> و همکاران در مطالعات حیوانی کاهش معنی‌دار در سطح انسولین [۲۴، ۲۵] و مقاومت

مقاومت انسولینی در انتهای مطالعه نسبت به دارونما شد (به ترتیب  $p < 0.001$  و  $p = 0.002$  و  $p < 0.001$ ). اما در پایان مطالعه، تغییر در سطح سرمی hs-CRP در گروه اسیدهای چرب ۳-ω نسبت به دارونما، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ). همچنین مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω سبب کاهش معنی‌دار در سطح سرمی گلوکز ( $p < 0.001$ )، انسولین ( $p < 0.001$ ) و مقاومت انسولینی ( $p = 0.002$ ) در گروه اسیدهای چرب ۳-ω در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن شد. تفاوت در سطح hs-CRP در هیچ یک از دو گروه در انتهای مطالعه نسبت به مقادیر پایه معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω سبب ایجاد تغییر معنی‌دار در وزن، BMI و دریافت‌های رژیمی در حین مطالعه نشده است. نتایج مطالعه ما همسو با نتایج مطالعه کاسنز و همکاران می‌باشد که اثر مکمل یاری ۳-ω را در زنان مبتلا به PCOS (و دچار کبد چرب غیر الکلی) مورد بررسی قرار دادند [۱۱]. در مطالعه مذکور مکمل یاری با دوز روزانه ۴ گرم اسیدهای چرب ۳-ω (EPA ۲۷٪ + DHA ۵۶٪) به مدت ۸ هفته تغییر معنی‌داری در اندازه‌های تن سنجی ایجاد نکرد. در مطالعه موری<sup>۱</sup> و همکاران مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω در افراد هیپرلیپیدمیک به مدت ۶ هفته، سبب تغییر معنی‌دار در وزن، BMI و دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها نشد [۱۷]. در مطالعه وودمن<sup>۲</sup> و همکاران بر روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ [۱۸] و در مطالعه تسیتوراس<sup>۳</sup> و همکاران بر روی افراد سالمند [۱۹] نیز نتایج مشابهی به دست آمد. از طرفی حاجیان فر و همکاران کاهش معنی‌دار در وزن

<sup>4</sup> Eritsland

<sup>5</sup> Ramel

<sup>6</sup> Perez-Matute

<sup>7</sup> Flachs

<sup>1</sup> Mori

<sup>2</sup> Woodman

<sup>3</sup> Tsitouras

دیگری که ممکن است بر روی وضعیت مقاومت انسولینی تأثیرگذار باشد از جمله پرفشاری خون و التهاب، عدم کنترل رژیم غذایی در حین مداخله، تفاوت در حساسیت روش های آزمایشگاهی به کاربرد شده در مطالعات مختلف جهت سنجش مقاومت انسولینی نیز می‌توانند از جمله عوامل دخیل در ایجاد تفاوت در نتایج مطالعات باشند [۱۹،۲۶].

بر بهبود مقاومت انسولینی ذکر شده است. یکی از این مکانیسم ها در ارتباط با PPAR<sup>1</sup> می‌باشد که نوعی رسپتور هسته ای و یک فاکتور رونویسی فعال شونده با لیگاند است. EPA و DHA به عنوان لیگاندهای طبیعی برای PPAR عمل می‌کنند. مطالعات نشان داده اند که فعالسازی PPAR $\gamma$  با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  می‌تواند سبب افزایش کلیرانس گلوکز از طریق افزایش تعداد گیرنده های گلوکز (GLUT<sup>2</sup> و GLUT<sup>4</sup>) در ماهیچه ها و بافت چربی و همچنین باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب شود [۲۶]. افزایش دریافت اسیدهای چرب ۳- $\omega$  سبب افزایش سیالیت غشا در سلولهای ماهیچه ای می‌شود که بهبود عملکرد گیرنده های انسولین، گیرنده گلوکز و اتصال بهتر انسولین به گیرنده را در پی دارد [۱۲]. علاوه بر این بخشی از اثرات اسیدهای چرب ۳- $\omega$  از طریق فعالسازی آنزیم AMPK<sup>3</sup> اعمال می‌شود. فعال شدن AMPK سبب مهار گلوکونئوزنز در کبد، افزایش برداشت گلوکز توسط ماهیچه ها و افزایش مصرف گلوکز در بدن می‌شود [۲۶]. تفاوت در نتایج برخی از مطالعات موجود در این زمینه ممکن است به دوز اسیدهای چرب ۳- $\omega$  به کار برده شده، سهم EPA و DHA در مکمل مورد استفاده، مدت زمان مداخله، نوع بیماری، درجه چاقی و مقاومت انسولینی در افراد مورد مطالعه مربوط باشد. همچنین حضور شرایط

انسولینی [۲۴] را به دنبال دریافت اسیدهای چرب ۳- $\omega$  گزارش کردند. از طرفی در مطالعه کاسنز و همکاران مکمل یاری با دوز روزانه ۴ گرم اسیدهای چرب ۳- $\omega$  به مدت ۸ هفته تغییر معنی‌داری در سطح متغیرهای ذکر شده در زنان مبتلا به PCOS ایجاد نکرد [۱۱].

چندین مکانیسم در توجیه اثرات اسیدهای چرب ۳- $\omega$  بر بهبود مقاومت انسولینی ذکر شده است. یکی از این مکانیسم ها در ارتباط با PPAR<sup>1</sup> می‌باشد که نوعی رسپتور هسته ای و یک فاکتور رونویسی فعال شونده با لیگاند است. EPA و DHA به عنوان لیگاندهای طبیعی برای PPAR عمل می‌کنند. مطالعات نشان داده اند که فعالسازی PPAR $\gamma$  با اسیدهای چرب ۳- $\omega$  می‌تواند سبب افزایش کلیرانس گلوکز از طریق افزایش تعداد گیرنده های گلوکز (GLUT<sup>2</sup> و GLUT<sup>4</sup>) در ماهیچه ها و بافت چربی و همچنین باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب شود [۲۶]. افزایش دریافت اسیدهای چرب ۳- $\omega$  سبب افزایش سیالیت غشا در سلولهای ماهیچه ای می‌شود که بهبود عملکرد گیرنده های انسولین، گیرنده گلوکز و اتصال بهتر انسولین به گیرنده را در پی دارد [۱۲]. علاوه بر این بخشی از اثرات اسیدهای چرب ۳- $\omega$  از طریق فعالسازی آنزیم AMPK<sup>3</sup> اعمال می‌شود. فعال شدن AMPK سبب مهار گلوکونئوزنز در کبد، افزایش برداشت گلوکز توسط ماهیچه ها و افزایش مصرف گلوکز در بدن می‌شود [۲۶]. تفاوت در نتایج برخی از مطالعات موجود در این زمینه ممکن است به دوز اسیدهای چرب ۳- $\omega$  به کار برده شده، سهم EPA و DHA در مکمل مورد استفاده، مدت زمان مداخله، نوع بیماری، درجه چاقی و مقاومت انسولینی در افراد مورد مطالعه مربوط باشد. همچنین حضور شرایط

<sup>4</sup> Chan

<sup>5</sup> Madsen

<sup>6</sup> Berbert

<sup>7</sup> Satoh

<sup>1</sup> Peroxisome Proliferator Activated Receptor

<sup>2</sup> Glucose Transporter

<sup>3</sup> AMP-activated kinase



### نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω سبب تغییر در دریافت های غذایی، اندازه گیری های تن سنجی و سطح سرمی hs-CRP در زنان مبتلا به PCOS نشد اما اثرات مطلوبی بر سطح سرمی قند خون، انسولین و مقاومت انسولینی داشت. احتمال می رود این اسیدهای چرب بتوانند در پیشگیری و کنترل عوارض متابولیک ناشی از این بیماری مؤثر باشند. رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر و گسترده تر دارد.

### تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم تغذیه می باشد که در دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز که با حمایت مالی امکان اجرای این تحقیق را فراهم نمودند و نیز کلیه شرکت کنندگان در مطالعه تشکر و قدردانی می گردد.

به عنوان سوپسترا با آراشیدونیک اسید جهت سنتز ایکوزانوئیدها رقابت می کنند. به این ترتیب ایکوزانوئیدهایی تولید می شوند که اثرات التهابی ضعیف تری دارند [۲۸]. در مطالعه حاضر عدم مشاهده تغییرات معنی دار در سطح سرمی hs-CRP به دنبال مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω ممکن است تا حدودی به بالا نبودن سطوح پایه این متغیر (میانگین کمتر از ۳ mg/l در تمامی افراد بررسی شده) مربوط باشد. با اینحال عدم تغییر معنی دار در سطح hs-CRP در مطالعه حاضر لزوماً به معنی عدم تأثیر مکمل یاری با اسیدهای چرب ۳-ω بر وضعیت التهابی در بیماران مورد مطالعه نمی باشد زیرا در مطالعه حاضر سطوح سایر فاکتورهای التهابی از جمله انترلولین ها و فاکتور نکروز دهنده تومور مورد سنجش قرار نگرفته است. لذا پیشنهاد می شود مطالعات دیگری در این خصوص، بر روی سایر فاکتورهای التهابی با به کارگیری دوزهای متفاوت مکمل اسیدهای چرب ۳-ω در بیماران مبتلا به PCOS انجام گیرد. محدودیت دیگر این تحقیق عدم شرکت دادن بیماران با BMI طبیعی و پایین در مطالعه می باشد بنابراین نتایج به دست آمده قابل تعمیم به این افراد نمی باشد.

### References

- 1- Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Oct; 122(1-3):42-52.
- 2- Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar; 352(12):1223-1236.
- 3- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;65(5):2038-2049.
- 4- Gambinineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J of obes Relat Metab Disord.* 2002 Jul; 26(7):883-96.
- 5- Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May; 89(5):2160-2165.
- 6- Wu Y, Zhang J, Wen Y, Wang H, Zhang M, Cianflone K. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):213-9.
- 7- Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):679-688.

- 8- Oh R. Practical applications of fish oil ( $\Omega$ -3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract.* 2005 Jan-Feb;18(1):28-36.
- 9- Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):28-36.
- 10- Mehendale S, Kilari Bams AS, Deshmukh CS, Dhorepatil BS, Nimbargi VN, Joshi SR. Oxidative stress-mediated essential polyunsaturated fatty acid alterations in female infertility. *Hum fertile.* 2009 Mar;12(1):28-33.
- 11- Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BGA. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3842-3848.
- 12- Ebbesson SOE, Risica RM, Ebbesson LOE, Kennish JM, Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health.* 2005 Sep;64(4):396-408.
- 13- Eritsland J, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Torjesen A. Long-term effects of  $\omega$ -3 fatty acids on serum lipids and glycaemic control. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994 Jul;54(4):273-80.
- 14- Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suqanami T, et al. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes care.* 2007 Jan;30(1):144-6.
- 15- Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives. *Atherosclerosis.* 2006 Apr;185(2):227-39.
- 16- Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustan Y. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(3):880-884.
- 17- Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts JF, Oneal DN, Best JD, et al. 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 May;71(5):1085-1094.
- 18- 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 Nov;76(5):1007-15.
- 19- Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM. High omega-3 fat intake improves insulin sensitivity and reduces CRP and IL6, but does not affect other endocrine axes in healthy older adults. *Horm Metab Res.* 2008 Mar;40(3):199-205.
- 20- Hajianfar H, Hosseinzadeh MJ, Bahonar A, Mohammad K, Askari GR, Entezari MH, et al. The effect of omega-3 on the serum visfatin concentration in patients with type II diabetes. *J Res Med Sci.* 2011 Apr;16(4):490-495.
- 21- Sneddon AA, Tsofliou F, Fyfe CL, Matheson I, Jackson DM, Horgan H, et al. Effects of a conjugated linoleic acid and  $\omega$ -3 fatty acid mixture on body composition and adiponectin. *Obesity.* 2008 May;16(5):1019-1024.
- 22- Hill AM, Buckley D, Murphy KJ, Howe PRC. Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1267-1274.
- 23- Ramel A, Martinez JA, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I. Effects of weight loss and seafood consumption on inflammation parameters in young, overweight and obese European men and women during 8 weeks of energy restriction. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Sep;64(9):987-93.
- 24- Perez-Matute P, Perez-Echarri N, Martinez JA, Marti A, Moreno-Aliaqa MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr.* 2007 Feb;97(2):389-98.
- 25- Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Hensler M, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia.* 2006 Feb;49(2):394-7.
- 26- Fedor D, Kelley D. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Mar;12(2):138-46.

- 
- 27- Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high sensitive C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem*. 2002 Jun;48(6 Pt 1):877-83.
- 28- Madsen T, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr*. 2003 Apr;89(4):517-22.
- 29- Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2005 Feb;21(2):131-6.