

## پراکندگی اسیدهای چرب سرم در بیماریه‌های مختلف

دکتر حسن محمدیها\* دکتر عادل رجبی\*\* دکتر ناصر ملک نیا\*

### مقدمه:

(C14\_0)، اسیدپالمیتیک (C16\_0)، اسیداولئو - پالمیتیک (C16\_9) اسید استئاریک (C18\_0)، اسید- اولئیک (C18\_9) و اسیدلینولئیک (C18\_9-12) که در این بررسی تعیین مقدار گردیدند. دیگر اسیدهای چرب سرم که مقادیرشان کمتر از ده درصد اسیدهای چرب تمام می‌باشد مورد بررسی قرار نگرفتند. افزایش اسید لورییک (C12\_0) سرم در گروهی از بیماران بطور کیفی در مقایسه با کنترل شناسائی شد. حین تعیین مقدار اسیدهای چرب، میزان کلسترول و تری گلیسرید سرم نیز اندازه گیری شد.

### انتخاب روش و بیمار:

در اندازه گیری اسیدهای چرب روشهای گوناگون از قبیل تیتریمتری - رنگسنجی - آنزیمی - کروماتوگرافی‌های مختلف و غیره وجود دارند که برخی اشکالات در آنها مانع رسیدن به نتیجه مطلوب مورد نظر در این بررسی میگردید. باین جهت روش کروماتوگرافی گاز - مایع (GLC) انتخاب شد و تغییراتی در آن بر اساس روش بکاررفته گذشته (۷) انجام گرفت. خون بیماران پس از ۱۴ ساعت ناشتا بودن از ورید

ترکیب اسیدهای چرب آزاد و اسیدهای پیوسته به کلسترول - فسفولیپیدها و تری گلیسریدهای سرم در بیماریه‌های مختلف متغیر است. در این زمینه گزارشاتی در مورد هیپرو همیپوتیروئیدی (۱)، دیابت (۲)، بیماریهای قلب و عروق (۳) موجود است که در بعضی موارد در این بررسی‌ها تناقضاتی مشهود است. با وجود فاکتورهای موثر در نحوه سیر این بیماریها مثل رژیم غذایی، جنس، سن و غیره گاهی اوقات تغییر کمی یا چند اسید چرب اشباعی و یا غیر اشباعی در سرم این گروه بیماران آنچنان واضح است که شایسته است نادیده گرفته نشود. امید است با وسیله سهل و سریع و دقیقی این تغییر در بیماریه‌ها بررسی و از آن بعنوان وسیله‌ای برای تشخیص و شناسائی بیماری استفاده شود. این بینش هدف این بررسی قرار گرفت و روش ساده و سریع و دقیقی از ادغام چند متد کروماتوگرافی گاز مایع G.I.C و تغییر مختصر در آنها انتخاب شد (۴)، (۵)، (۶) و (۷) و با این روش اسیدهای چرب سرم از نظر کیفی و کمی در سه گروه بیمار قلبی، دیابتی و تیروئیدی در مقایسه با افراد سالم بعنوان کنترل مورد اندازه گیری قرار گرفتند. اسیدهای چربی که شناسائی تغییراتشان بیش از همه اهمیت داشت عبارت بودند از اسید میریستییک

\* - گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

\*\* - کارشناس آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی - دانشگاه تهران.

و برای میزان احتمالات از محاسبه Student's t. test استفاده شد.

### انتخاب بیماران:

برای در دست داشتن کنترل و تهیه استاندارد طبیعی ۳۲ نفر شخص سالم (۱۸ مرد و ۱۴ زن) در سنین ۲۰ تا ۵۵ سال انتخاب و در همان شرایط فوق الذکر خونگیری شدند.

۳۴ نفر بیمار قلبی در سنین ۳۰ تا ۵۵ سال مورد آزمایش قرار گرفتند. ۱۹ نفر این بیماران (۱۴ مرد و ۵ زن) دچار انفارکتوس قلب و ۱۵ نفر (۵ مرد و ۱۰ زن) مبتلی به تنگی دریچه میترال بودند. ۲۶ نفر بیمار دیابتی (مرد و زن ۲۰ نفر) بدون در نظر گرفتن نوع دیابت مورد آزمایش قرار گرفتند. دسته سوم بیماران را ۷ نفر مبتلی به اختلال تیروئید (هیپوتیروئیدی) شامل بود که ۶ نفر زن و ۱ نفر مرد بودند. جمعا ۹۹ نفر در این بررسی مورد آزمایش قرار گرفتند.

بیماران از بخشهای بیمارستانهای امام خمینی و دکتر شریعتی معرفی شده بودند.

### نتایج و بحث:

جدول شماره I مقادیر اسدهای چرب سرم را بر حسب درصد نسبت به تام، میلی گرم درصد و میلی اکی والان در لیتر در افراد سالم (کنترل) نشان میدهد. مقدار اسید لوریک ( $C_{12}\Delta^0$ ) بعلت آنکه در افراد سالم با این روش اندازه گیری بی اندازه کم نشان داده میشود در این جدول منظور نشده است. این درصد بر حسب متد بکاررفته نتیجه شده است و نسبت به همین شش اسید چرب مشخص شده محاسبه گردیده است.

ارقام حاصله تا حدودی با مقادیر گزارش شده توسط Kirkeby (۱۰) و مقادیر گزارش شده توسط محمدیها و نورآذر (۷) مطابقت میکند.

جدول شماره II درصد اسدهای چرب سرم بیماران قلبی (کسانیکه دچار انفارکتوس شده و یا مبتلی به تنگی دریچه میترال میباشند) را در مقایسه با افراد کنترل نشان میدهد. در این بیماران در محل اسید لوریک پیک واضح مشاهده شد و این پیک مشابه پیک است که در سرم

گرفته شد. سرم جدا شده مستقیما "یا پس از چند روز نگاهداری در یخچال آزمایش گردید. چربی ۲ میلی لیتر سرم با ۴۰ میلی لیتر محلول متانول کلروفرم (۱-۲) استخراج و در خلاء تبخیر شد. باقیمانده تبخیر با ۵ میلی لیتر سودمتانوله نیم نرمال هیدرولیز گردید (۵ دقیقه رفلو) و پس از سرد شدن بوسیله بورون تری فلوراید (BF<sub>3</sub>) (۵/۰ میلی لیتر ۲ دقیقه رفلو) متیله شد. سپس استر متیل اسدهای چرب آزاد شده با ۲ میلی لیتر هپتان نرمال جدا گردید. در عمل جدا سازی فاز هپتان از آب نمک اشباع استفاده شد. در مورد مصرف BF<sub>3</sub> در روشهای مشابه مقادیر بیشتری به مصرف میرسد (روش قبلی ۵ میلی لیتر (۷) و در روش Stoffel, et al (۸) ۴ میلی لیتر) ولی در این روش حداقل ۵/۰ میلی لیتر مصرف شد بدون آنکه تغییری در میزان متیله شدن اسید چرب حاصل گردد.

دستگاه G.I.C. Varián aerograph — سری ۱۷۰۰ با دتکتور یونیزاسیون شعله همراه با رکوردرواریان آئروگراف مدل ۲۰ مورد استفاده قرار گرفت.

مقدار ۰/۰۰۲ میلی لیتر (۲ میکرولیتر) نمونه بدستگاه تزریق شد و شرایط زیر برای این بررسی مطلوب تشخیص داده شد. ستون فلزی SE 30 با فاز کروموسورب ۸۰-۶۰ مش حرارت آنزکتور ۲۵۰°C، حرارت ستون ۱۹۰°C، حرارت دتکتور ۲۸۰°C — فلوی گازها به ترتیب از ۲۱ (درجه دستگاه) هیدروژن ۴۰ ml/min و هوا ۳/۵ KP/Cm<sup>2</sup> حساسیت  $10^{-1}$  amps/mV و attenuator=16 زمان احتباس سه دقیقه — خروج تمامی اسدهای چرب در ۱۱ دقیقه.

پیکهای اسیدی از نظر ارتفاع و جایگاه با استاندارد داخلی و استاندارد در همان شرایط اندازه گیری و غلظت اسدهای چرب محاسبه شد. کلسترول سرم با روش Zao تغییر یافته (۹) و تری گلیسرید بوسیله کیت آماده ECS آزمایش شد.

محاسبات: مقادیر کلسترول و تری گلیسرید بر حسب میلی گرم درصد و مقادیر اسدهای چرب بر حسب درصد نسبت به اسدهای چرب تام محاسبه شد. در مورد اسدهای چرب سرم افراد سالم مقادیر بر حسب میلی گرم درصد و میلی اکی والان در لیتر نیز محاسبه بعمل آمد. از نظر آماری میانگین و انحراف معیار (+SD) برای هر اسید تعیین گردید

\* Environmental Chemical Specialties. 3700 East Miraloma Avenue, Anaheim, California 92806.

جدول شماره 1

اسیدهای چرب	اسید میریستیک	اسید پالمیتیک	اسید اولئوپالمیتیک	اسید استتاریک	اسید اولئیک	اسید لینولئیک
درصد	۴/۷	۴۱/۴	۴/۰	۷/۱	۲۲	۱۹/۹
	۱/۸	۳/۸	۱/۳	۱/۳	۴/۲	۵/۸
میلی گرم درصد	۱۸/۵	۱۶۳/۵	۱۶	۲۸	۸۷	۷۹
میلی اکی والان در لیتر	۰/۸۱	۶/۳۸	۰/۶۲	۰/۹۸	۳/۰۸	۲/۸۲

مقادیر اسیدهای چرب در سرم افراد سالم

جدول شماره II

S E A & C	ارزش نسبت SE P به سالم A & C	افراد سالم n=32 (A)		مبتلایان به تنگی n=15 میترال (B)		بیماران دچار انفارکتوس n=19 (C)		اسیدهای چرب
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
ns	ns	۴/۷	۱/۸	۳/۸۶	۲/۰	۳/۹	۱/۵۴	اسید میریستیک
p = ۰/۰۱	p = ۰/۰۱	۴۱/۴	۳/۸	۴۴/۷	۲/۶۴	۴۴/۳	۲/۵۳	اسید پالمیتیک
p < ۰/۰۱	ns	۴/۰	۱/۳	۴/۱۵	۱/۳۴	۵/۳	۱/۰۷	اسید اولئو پالمیتیک
ns	ns	۷/۱	۱/۳	۷/۸	۱/۴	۷/۴	۱/۷	اسید استتاریک
p < ۰/۰۱	ns	۲۲	۴/۲	۲۲/۳	۳/۲	۲۵/۳	۳/۰۸	اسید اولئیک
p < ۰/۰۱	ns	۱۹/۹	۵/۸	۱۷	۴	۱۳/۱	۴/۲	اسید لینولئیک

درصد اسیدهای چرب بیماران قلبی در مقایسه با کنترل و ارزش P نسبت به افراد سالم

S E = Statistical evaluation

ns = not significant

n = number of subjects.

افراد غیر ناشتا مشاهده میشود.

همانطوریکه از نتایج فوق مشهود است در بیماران مبتلی به انفارکتوس قلب و مبتلایان به تنگی دریچه میترال اسید پالمیتیک نسبت به کنترل افزایش نشان میدهد (در بیماران دچار انفارکتوس  $P = 0/01$  و در تنگی میترال  $P = 0/01$ ) است. اسید اولئیک در بیماران دچار انفارکتوس بیشتر از طبیعی ( $P < 0/01$ ) و اسید لینولئیک کمتر از طبیعی ( $P = 0/01$ ) ولی در مبتلایان به تنگی دریچه میترال این اسیدها با کنترل تفاوت معنی داری نشان ندادند. تغییرات در مورد اسید استئاریک از نظر آماری قابل تأیید نمی باشد. تغییراتی نیز بین این دو گروه بیمار قلبی از نظر اسدهای چرب دیده میشود که احتمالاً "بدلیل تخریب لیپو پروتئینهای با وزن مخصوص کم (LDLP) میباشد که چند روز پس از انفارکتوس میوکارد واقع شده و تغییر ترکیب اسدهای چرب سرم را موجب میشود (۱۱). طبق نظریه Hirsch, et al (۱۲) و Kuo, et al. (۱۳) کاهش اسید لینولئیک در بیماران قلبی نسبت به کنترل بعثت کم بودن اسدهای چرب چند غیر اشباعی در مواد غذایی آنها است. البته طبق گزارش تحقیقی Kirkeby درصد اسدهای چرب سرم دو گروه زنان که شوهران گروه اول سالم و گروه دوم مبتلایان به انفارکتوس بودند تفاوت نشان نداده است (۱۴) و این امر تا حدی تاثیر غذا را دارای اهمیت کمتری تلقی میکند. مطالعه دیگری نیز (۱۵) این امر را تأیید میکند، در این بررسی در نسوج آدیپوز دو گروه سالم و بیمار قلبی اندازه گیری درصد اسدهای چرب تقریباً یکسان گزارش شده است نتیجه میشود احتمالاً "اثر ژنتیک در مورد بیماریهای قلب و عروق موثرتر از رژیم غذایی باشد. در این مورد اثر داروها را نیز نباید نادیده گرفت چنانچه قرصهای ضدآبستگی تقریباً "چنین تغییراتی را در پراکندگی اسدهای چرب بوجود می آورد. (۱۶). بطور کلی نقش اسید لینولئیک و اسید آراشیدونیک که از این اسید سنتز میشود در بدن مشخص نمیشود احتمالاً "این اسدهای چند غیر اشباعی در سنتز پروستاگلاندینها و ساختمان غشاء سلولی نقشی دارند. طبق بررسی های موجود اهالی مناطقی که اسید لینولئیک بیشتر مصرف میکنند دارای چربی سرم کمتر و در نتیجه کمتر دچار بیماریهای قلبی میگرددند.

جدول شماره III درصد اسدهای چرب سرم مبتلایان به بیماری دیابت را در مقایسه با کنترل نشان می دهد در این گروه بیماران اسید میریستیک نسبت به سالم کاهش یافته است ( $P = 0/05$ ). اسید لینولئیک نیز بطور قابل ملاحظه و معنی دار ( $P = 0/01$ ) نسبت به کنترل کاهش نشان میدهد. در حالیکه در این دسته بیماران تصور میشود بعثت اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها میبایستی چربیها افزایش یابد که این بالا بودن میزان اسید چرب نسبت به اسید پالمیتیک ( $P = 0/05$ )، اسید اولئیک و استئاریک صدق میکند. احتمالاً "افزایش این دسته اسدها بعثت سنتز آنها در بدن و یا افزایش آنها در اثر کاهش کاتابولیسم قند میباشد. مصرف زیاد مواد قندی یا بالا بودن میزان قند خون موجب کاهش اسید لینولئیک میشود این کاهش در تمام استرهای چربیها (کلسترول، فسفو-لیپید و تری گلیسرید) ملاحظه میشود، (۱۷).

جدول شماره IV درصد اسدهای چرب سرم مبتلایان به هیپوتیروئیدیسم را در مقایسه با افراد سالم نشان میدهد. همانطوریکه از مقادیر مندرج در جدول مشهود است تنها میزان اسید میریستیک در این دسته از بیماران نسبت به افراد سالم کاهش یافته است ( $P = 0/05$ ). و بقیه اسدها افزایش نشان میدهند و این افزایش از نظر آمار تأیید نمی شود. میزان درصد اسید میریستیک نیز یک کاهش نسبی نسبت به کنترل ملاحظه میشود.

این نتایج با مقادیر گزارش شده توسط Kirkeby (۱) کاملاً "مطابقت دارد. این یافته ها احتمالاً "نتیجه تغییراتی است که در ترن آور چربیها در اثر اختلال عمل تیروئید بوجود آمده است. طبق بررسی های انجام شده (۱۸)، (۱۹)، (۲۰)، (۲۱) و (۲۲) در هیپرتیروئیدیسم از طرفی سنتز اسدهای چرب افزایش یافته و از طرف دیگر لیپولیز و اکسید شدن این ترکیبات بهمان نسبت زیاد میشود و در هیپوتیروئیدیسم عکس این پدیده انجام میشود و احتمالاً "این تغییر متابولیکی در ترکیب اسدهای چرب سرم موثر است.

جدول شماره V میزان کلسترول و تری گلیسرید را در بیماران مختلف نسبت به کنترل برحسب میلی گرم درصد نشان میدهد.

جدول شماره ۱۱۱

S.E.	n = 32 افراد سالم		n = 26 بیماران دیابتی		اسیدهای چرب
	+ SD	Mean	+ SD	Mean	
p = ۰/۰۵	۱/۸	۴/۷	۱/۷	۳/۸	اسید میریستیک
p < ۰/۰۵	۳/۸	۴۱/۴	۴	۴۳/۵	اسید پالمیتیک
ns	۱/۳	۴/۰	۱/۷	۴/۴	اسید اولئوپالمیتیک
ns	۱/۳	۷/۱	۱/۴	۷/۵	اسید استئاریک
p < ۰/۰۱	۴/۲	۲۲	۳/۸	۲۵/۳	اسید اولئیک
p < ۰/۰۱	۵/۸	۱۹/۹	۳/۳	۱۴/۷	اسید لینولئیک

درصد اسیدهای چرب سرم بیماران مبتلی به دیابت در مقایسه با کنترل

S.E. = Statistical evaluation.

n = شماره بیماران

ns = not significant

جدول شماره IV

S.E.	n = 32 افراد سالم		n = 7 بیماران هیپوتیروئیدیسمی		اسیدهای چرب
	+ SD	Mean	+ SD	Mean	
p = ۰/۰۵	۱/۸	۴/۷	۰/۸	۳/۲۵	اسید میریستیک
ns	۳/۸	۴۱/۴	۱/۲	۴۰/۲	اسید پالمیتیک
ns	۱/۳	۴/۱	۰/۸	۳/۵	اسید اولئوپالمیتیک
ns	۱/۳	۷/۱	۱/۱	۷/۲	اسید استئاریک
ns	۴/۲	۲۲	۲/۱	۲۳/۸	اسید اولئیک
ns	۵/۸	۱۹/۹	۳/۵	۲۱/۳	اسید لینولئیک

درصد اسیدهای چرب سرم بیماران هیپوتیروئیدیسمی در مقایسه با کنترل

S.E. = Statistical evaluation.

n = تعداد بیماران

ns = not significant.

جدول شماره ۷

بیماران قلبی		هیپوتیروئیدی	دیابتی	افرد سالم	
تنگی میترال	انفارکتوس				
۹۰ (۱۵/۵)	۲۰۴ (۱۵۸)	۶۲۵ (۱۷۲)	۲۷۲ (۹۷)	۱۱۴ (۳۸/۹)	تری گلیسرید
۱۹۱ (۱۱)	۲۱۲ (۳۹)	۵۰۳ (۱۹۵)	۲۶۶ (۸۳)	۲۰۷ (۳۶)	کلسترول تام

میزان تری گلیسرید و کلسترول تام سرم گروه های مختلف برحسب میلی  
گرم درصد  
( $\pm$  SD)

## خلاصه:

اسیدهای چرب سرم بیماران دیابتی - قلبی و  
تیروئیدی در مقایسه با افراد سالم بروش کروماتوگرافی گاز-  
مایع تعیین مقدارگردید و در میزان برخی از این اسیدهای  
چرب تغییراتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

## REFERENCES:

- 1- Kirkeby, K. Acta Endoc. 71: 62, (1972).
- 2- Isakova, G.L. Pediatría. 950: 22, (1971).
- 3- Kirkeby, K. Acta med. scand. 192: 513, (1972).
- 4- Sampson, D. and Hensley, W.J. Clin. Chim. Acta, 61:1, (1975).
- 5- Wijngarden, D. Van. Analytical Chem. 39:848, (1967).
- 6- Halgren, B. and Svanberg, A. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14:179, (1962).
- 7- Mohammadiha, H. Iranian J. Publ. Hlth. 6:67, (1977).
- 8- Stoffel, W., Chu, F.P. and Ahrens, E.H. Analyt. Chem. 31:307, (1959).
- 9- Webster, D. Clin. Chem. Acta. 7:277, (1962).
- 10- Kirkeby, K. Acta Endo. 71: 73, (1972).

Distribution of serum, fatty acids in some diseases.

Fatty acid composition of serum lipids have been determined in 77 patients with heart failure, diabetes mellitus and hypothyroidism and 32 healthy subjects of comparable age. The method of gas liquid chromatography was used. Some changes in fatty acids pattern were observed.

#### REFERENCES

- 11-Dodds, C. and Mills, G.L. *Lancet* 2: 1160, (1959).
- 12-Hirsch, J., Farquhor, J.W., Ahrens, E.H. Jr., Peterson, M.L. and Stoffel, W. *Am. J. Clin. Nutr.* 8: 409, (1960).
- 13-Kuo, P.T., Huang, N.N. and Bassett, D.R. *Trans. Ass. Amer. Phycns.* 74:147, (1961).
- 14-Kirkeby, K. *Acta med. Scand.* 192: 521, (1972).
- 15-Kirkeby, K., Ingvaldson, P. and Bjerkedal, L. *Acta med. Scand.* 192: 513, (1972).
- 16-Mohammadiha, H. and Nour-Azar, S.S. *Iranian J. Publ. Hlth.* 6:53, (1977).
- 17-Kuo, P.T. and Bassett, D.R. *Ann. intern. Med.* 62:1109, (1965).
- 18-Karp, A. and Stetten, D. Jr. *J. biol. Chem.* 179:819, (1949).
- 19-Marchi, P. and Mayer, J. *Experientia (Basel)* 15:359, (1959).
- 20-Rich, C., Bierman, E.L. and Schwartz, J.L. *J. Clin. Invest.* 38:275, (1959).
- 21-Dayton, S., Daton, J., Drimmer, F. and Kendall, F.E. *Am. J. Physiol.* 199:71, (1960).
- 22-Debons, A.F. and Schwartz, I.L. *J. Lipid Res.* 2:86, (1961).