

## بررسی تغییرات کارنیتین، کلسترول و تری گلیسرید در زنان باردار و غیرباردار

دکتر مهین زهرایی \* دکتر صغری اکبرزاده مقدم \*\*

### The Study of Serum Carnitine, Triglyceride, and Cholesterol Changes in Pregnant and Non-Pregnant Women

#### Abstract

Carnitine is a water - soluble quaternary amine which increases the long - chain fatty acid metabolism by facilitation of their transport to the oxidation site (mitochondria). Carnitine most likely is present in all animal species, in many microorganisms , and in many plants.

In this study, we determined the carnitine level of sera in pregnant and non - pregnant women by segade modified method.

Average concentration of carnitine in the sera of fifty pregnant women was about 25 /83 umol/l :

first trimester - 30.96 umol/l

second trimester - 29.11 umol/l

third trimester - 25.11 umol/l

concentration of cholesterol and triglyceride in the above - mentioned group was the following :

Cholesterol : 258.84 mg/dl triglyceride : 267.02 mg/dl

The above values show that the carnitine level in sera of pregnant women decreases significantly and this decrease is tolerated well by pregnant women.

According to our results, the serum carnitine concentration in pregnant women gradually decreases as gestation proceeds. so that at the end of this period, is half of its concentration before conception.

During pregnancy , there was an inverse correlation between carnitine level and that of cholesterol and triglycerides.

Decrease in carnitine concentration and increase in cholesterol and triglyceride levels may be due to the following factors :

1. Increase in FFA oxidation in pregnancy
2. Hormones
3. Dilution of the blood
4. decrease in Fe storage in pregnant women

## خلاصه

کارنیتین یک آمین نوع چهارم محلول در آب می باشد که دارای دو منشأ برون زا و درون زا در بدن است. در این مطالعه با استفاده از روش اصلاح شده Segade (۱۹۸۵) (۴۲) میزان کارنیتین سرم در ۵۰ زن باردار و ۵۰ زن غیر باردار اندازه گیری شده است. نتایج بدست آمده حاکی از آن است که در دوران بارداری میزان کارنیتین نسبت به دوران غیر بارداری کاهش قابل ملاحظه ای دارد که بیشترین کاهش در سه ماهه اول و کمترین آن در سه ماهه دوم رخ می دهد. درحین پیشرفت حاملگی رابطه معکوسی نیز بین میزان کلاسترول و تری گلیسرید با کارنیتین سرم وجود دارد.

## مقدمه

کارنیتین یک آمین نوع چهارم محلول در آب بنام بتا هیدروکسی گاماتری متیل آمینوبوتیریک اسید به فرمول  $(CH_3)_3N^+ - CH_2 - CH(OH) - CH_2 - COOH$  می باشد (۳۶،۳۰). کارنیتین یک فاکتور رشد برای کرم زرد آرد می باشد. به همین دلیل به آن ویتامین B1 می گویند (۸). این آمین از دو طریق با منشأ خارجی (همراه مواد غذایی بخصوص گوشت و مواد لبنیات) و با منشأ داخلی (در اثر بیوسنتز آن در بدن) تامین می گردد (۳۹،۱۸). دریافت غذایی کارنیتین بخشی از نیاز بدن را به منظور جانشین کردن مقادیر دفع شده برطرف کرده (۱۳) و در سنتز کبدی آن نیز موثر است (۲۶). زنجیره کربن کارنیتین از آمینو اسید ضروری لیزین (۹) و گروه های متیل

آن از اسید آمینه متیونین مشتق می شوند (۳۰). در طی بیوسنتز کارنیتین آنزیم های مختلفی مانند میتیلاز، هیدروکسیلاز، دهیدروژ نازو هیدروکسیلاز سیتوزولیک دخالت دارند (۹). علاوه بر آن عوامل مختلفی مانند آهن، ویتامین نیاسین و ویتامین B6 بعنوان کو فاکتورهای سنتز کارنیتین عمل می کنند (۱۶). بخش عمده کارنیتین بدن انسان در عضلات اسکلتی (۱۴) و کمترین مقدار آن در بافت های مانند مغز مشاهده شده است (۴۴). زیرا مغز از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده می کند و کاهش کارنیتین موجب تحریک اکسیداسیون گلوکز می شود (۷). کارنیتین از مخاط روده جذب می گردد که بیشترین جذب از طریق ورید باب و مقدار ناچیزی (۰/۰۲٪) از طریق سیستم لنفاستیک منتقل می گردد (۲۲). دفع کارنیتین از طریق ادرار، شیر و صفرا صورت می گیرد (۱۰،۱۳،۸). کارنیتین حامل ترکیبات غنی از انرژی از غشاء سلول و میتوکندری می باشد و در اعمال مهمی از قبیل انتقال داخل سلولی اسیدهای چرب (۳۷)، در

سیستم آنزیمی انتقال دهنده گروه های استیل از غشاء میتوکندری (۴۳)، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب (۲۷،۲۴) و در نتیجه آن افزایش سنتز اوره (۳۴)، حفاظت سلول در مقابل ترکیبات سمی (۱۸)، دخالت در تنظیم میزان گلیکولیز (۸)، بلوغ اسپرم (۳۶،۳۳،۳۱) و افزایش سدیم داخل سلولی در افراد اورمیک (۲۵) نقش مهمی ایفاء می کند. اسیل کارنیتین با ایجاد میسل هایی موجب افزایش جذب ترکیباتی که جذب کمی از دستگاه گوارش دارند، می شود (۲۰). عوامل مختلف و بیماری های گوناگونی (۵) همراه با کاهش کارنیتین سرم مشاهده شده اند که از این عوامل می توان کاهش جذب کارنیتین از اپی تلیوم، افزایش دفع آن از بدن، کاهش ظرفیت بیوسنتز و افزایش میزان نیاز به آن را نام برد. (۳۸،۲۱،۴۷،۳۲،۱۵،۴،۱)

## نمونه روش کار

برای اندازه گیری کارنیتین از روش Segade Modified (۴۲) که در آن سرم توسط حرارت دپروتینه شده و سپس میزان ال- کارنیتین موجود در آن مطابق روش Marquis - Fritz (۲۹) با استفاده از دستگاه ABA ۱۰۰ و با اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۴۱۲ نانومتر و با استفاده از محلول استاندارد محاسبه شده است.

مواد لازم برای اندازه گیری کارنیتین عبارت از آنزیم کارنیتین استیل ترانسفراز (تهیه شده از عضله سینه کبوتر)، استیل کوآرملح تری لیتیم، دی یونیتروبنزین (DTNB)، اتیلین دی آمین تتراستات (EDTA)، هیدروکسی متیل آمین (TRIS) و استاندارد کارنیتین بوده که از شرکت سیگما خریداری شده اند.

جهت اندازه گیری میزان کلاسترول و تری گلیسرید از دستگاه اتوآنالیزور TECHNICON استفاده شده که روش های بکار رفته در آنها بر اساس واکنش های آنزیماتیک و با استفاده از کیت های شماره ۲۷۷۹ برای کلاسترول UV و شماره ۳۳۴ برای تری گلیسرید بوده است. (۴۵ و ۴۶).

آزمایشات در گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی تهران و بیمارستان طالقانی انجام شده اند.

افراد مورد مطالعه : دو گروه از زنان جهت بررسی انتخاب شدند. گروه اول ۵۰ زن باردار بودند که هیچ یک از آنان تحت درمان هورمونی قبل از حاملگی نبوده اند و سن جنین آنها بر اساس LMP و اولتراسونوگرافی تعیین شده و سن متوسط این زنان ۲۷/۵ سال (۴۰-۱۵) بوده است. این زنان بطور متوسط در حاملگی سوم بوده اند (حاملگی یکم تا پنجم G3P2Ab0) از

در خانمهای غیر باردار، مقدار کلسترول بین ۲۴۳-۱۲۱ با میانگین ۱۷۶/۱۴ میلی گرم درصد میلی لیتر و تری گلیسرید بین ۲۹۹-۷۰ با میانگین ۱۱۴/۱۵ میلی گرم درصد میلی لیتر محاسبه شده‌اند.

#### بحث

باتوجه به نتایج حاصله ملاحظه می شود که مقدار کارنیتین سرم خون در زنان باردار کاهش چشمگیری دارد که این کاهش با افزایش سن جنین بستگی دارد. این نتیجه قابل مقایسه با مورد گزارش شده توسط دکتر H.R.Scholte از دانشگاه Erasmus هلند می باشد. مطالعات نشان می دهند که کاهش کارنیتین در زنان باردار بخوبی تحمل شده و میزان کارنیتین نام سرم از شروع حاملگی تا پایان آن بتدریج کاهش یافته که در آخر دوره حاملگی تقریباً به نصف مقدار قبل از لقاح میرسد. در زنان بارداری که در سه ماهه اول حاملگی بودند، میزان متوسط کارنیتین ۳۰/۹۶ میکرومول در لیتر بدست آمده که در مقایسه با افراد غیر باردار ۴۶/۴۲ میکرومول در لیتر) به میزان ۳۳٪ و در زنان باردار سه ماهه دوم حاملگی در مقایسه سه ماهه اول ۵/۹٪ و در زنان باردار سه ماهه سوم حاملگی در مقایسه با سه ماهه دوم ۱۳/۷۴٪ کاهش یافته است. با این حال نتایج بدست آمده حاکی از کاهش کارنیتین در طی حاملگی بوده (۳۵، ۴۰) و بررسی ها موید آن است که این کاهش فقط در میزان کارنیتین آزاد می باشد، اما مقدار کارنیتین استریفیه برخلاف کارنیتین آزاد افزایش می یابد (۱۲). درخون مادر و جنین استیل کارنیتین، قسمت اعظم استرهای کارنیتین را تشکیل می دهد. ممکن است جفت در انتقال کارنیتین از مادر به جنین، خون و مایع آمنیوتیک نقشی داشته باشد، لیکن برخلاف پلاسما بدست آمده از شریان نافی، پلاسما مادر مقدار بیشتری گاما بوتیروبتائین و اسیل کارنیتین با زنجیره بلند دارد (۲۳). در نتیجه هیدروکسیلاسیون گاما بوتیروبتائین در مادر تبدیل به کارنیتین شده سپس به جنین انتقال می یابد. حال به مقایسه نتایج حاصله از مقدار کارنیتین، کلسترول و تری گلیسرید می پردازیم. در حین پیشرفت حاملگی رابطه معکوسی بین میزان کلسترول و تری گلیسرید با کارنیتین سرم وجود دارد. مشاهده شده است که در حین حاملگی کلسترول و تری گلیسرید سرم افزایش متوسطی را نشان می دهند که کاملاً فیزیولوژیک بوده و پس از حاملگی به حد نرمال می رسد. با پیشرفت حاملگی میزان کارنیتین مصرف شده برای متابولیسم اسیدهای چرب افزایش یافته و در نتیجه

این زنان فقط یک بار نمونه خون به مقدار ۱۰ میلی لیتر تهیه شد که از این مقدار، ۷ میلی لیتر برای اندازه گیری کارنیتین و ۳ میلی لیتر برای اندازه گیری تری گلیسرید و کلسترول استفاده گردیده‌اند. هیچیک از این زنان در طول حاملگی بیماری خاصی نداشته‌اند و فقط از داروهایی مانند کپسول هماتینیک و مولتی ویتامین استفاده کرده اند. ۵۰ زن غیر باردار نیز به عنوان کنترل انتخاب شدند که سن متوسط آنها ۲۹ سال (۲۰-۳۸) بوده و در زمان نمونه گیری بیماری خاصی نداشته و هیچگونه دارویی نیز مصرف نمی کردند.

نمونه های خون از بیمارستان های امام خمینی، طالقانی و شریعتی تهیه شده‌اند.

#### نتایج

در این مطالعه مقدار کارنیتین سرم خون خانمهای باردار و غیر باردار بررسی شده و همانطور که قبلاً توضیح داده شد است، چون این ترکیب در متابولیسم چربیها نقش دارد، جهت کنترل، کلسترول و تری گلیسرید سرم نیز اندازه گیری شده اند. چگونگی نتایج حاصل بقرار زیر می باشد:

مقدار کارنیتین در سرم خون ۵۰ زن باردار که سن متوسط آنها ۲۷/۵ سال (بین ۴۰-۱۵) بوده و به طور متوسط در حاملگی سوم بوده اند ( بین حاملگی یکم تا پنجم) با استفاده از روش Segade مدیفیه (۴۲) اندازه گیری شده که بین ۳۰/۸۸ - ۲۱/۲۸ با میانگین ۲۵/۸۳ میکرومول در لیتر بوده است.

مقدار کارنیتین در سرم خون ۵۰ زن غیر باردار با متوسط سن ۲۹ سال (بین ۳۸-۲۰ سال) بین ۴۷/۷۷ - ۴۰/۳۱ با میانگین ۴۶/۴۲ میکرومول در لیتر حاصل شده است.

جهت بررسی اثر طول زمان حاملگی، نتایج فوق نیز در مقاطع مختلف حاملگی محاسبه شده اند که عبارتند از:

سه ماهه اول حاملگی: ۳۰/۹۶ میکرومول در لیتر

دوم: ۲۹/۱۱

سوم: ۲۵/۱۱

مقدار کلسترول و تری گلیسرید در ۵۰ نمونه سرم متعلق به خانمهای باردار و ۵۰ نمونه غیر باردار با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور اندازه گیری شده اند، که نتایج حاصل بقرار زیراند:

در خانمهای باردار، مقدار کلسترول بین ۳۶۰-۱۴۷ با میانگین ۲۵۸/۸۴ میلی گرم درصد میلی لیتر و تری گلیسرید بین ۳۲۷-۲۲۰ با میانگین ۲۶۷/۰۲ میلی گرم درصد میلی لیتر بوده‌اند.

یعنی به ۴۰٪ می رسد. افزایش میزان حجم پلاسما موجب رقیق تر شدن و در نتیجه کاهش کارنیتین اندازه گیری شده آن می گردد (۴۸) یکی از دلایل احتمالی دیگر می تواند کاهش ذخیره آهن در بدن زنان باردار در حین حاملگی باشد، زیرا آهن یک کوفاکتور مهم در مسیر بیوسنتز کارنیتین محسوب می شود. براین اساس میزان کارنیتین سرم زنان باردار تحت تاثیر مجموعه ای از علل فوق کاهش قابل ملاحظه ای می یابد.

باتوجه به اینکه میزان کارنیتین در سرم زنان باردار به حدی می رسد که این مقدار در افراد غیر حامله، غیر طبیعی محسوب می شود، بنابراین باید نکات زیر را در نظر گرفت:

۱- در تست غربالی افراد خانواده دچار بیماری ارثی اختلال در بیوسنتز کارنیتین باید به نکته کاهش فیزیولوژیک کارنیتین در حین حاملگی توجه نمود تا در تستهای پیگیری دچار بروز اشتباه نشویم (۴۰)، زیرا با این اشتباه یک مسئله کاملاً فیزیولوژیک را به اشتباه یک عامل پاتولوژیک محسوب می نمایم.

۲- باتوجه به اینکه ویتامین B6 به عنوان کوفاکتور در سنتز کارنیتین عمل می کند و نیز در نظر گرفتن این مسئله که یکی از علل بیماری استفراغ جامائیکایی کاهش کارنیتین می باشد (۱۶) شاید بتوان اساس تحقیقات بعدی را براین بنیاد نهاد که آیا کاهش کارنیتین در سرم زنان حامله می تواند در بروز تهوع و استفراغ در دوران حاملگی نقشی داشته باشد یا خیر؟

میزان کارنیتین باقیمانده نیز کاهش می یابد. بدین ترتیب با افزایش متابولیسم و با پیشرفت حاملگی میزان تری گلیسرید و کلسترول نیز افزایش می یابند (۳) که این افزایش را می توان به علل زیر مربوط دانست:

### ۱- افزایش سنتز اسیدهای چرب در طی حاملگی

میزان کارنیتین با استفاده از ذخایر چربی و نیز مقاومت نسبت به انسولین در طی حاملگی افزایش می یابد. HPL<sup>۱</sup> که در طی حاملگی از جفت ترشح می شود، نقش مهمی در انتقال اسیدهای چرب آزاد دارد. در این دوران استفاده از متابولیسم چربی یک آلترناتیو مهم برای تولید انرژی محسوب می شود (۱۲).

### ۲- عوامل هورمونی

از میان آنها می توان از استروژن ها نام برد که در طی حاملگی موجب افزایش تولید پروتئین و کلسترول می گردند. (۱۲).

### ۳- رقیق شدن پلاسما

میزان حجم پلاسما در سه ماهه اول حاملگی شروع به افزایش نموده که این افزایش تا هفته ۲۴-۲۳ به حداکثر خود

## References

1. Angelini C, et al: Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyl transferase deficiency. Clin Biochem 20: 1-7, 1987.
2. Bohmer, et al: Carnitine levels in human serum in health and disease. Clin Chem Acta 57: 55-61, 1974.
3. Borump R: Plasma carnitine compartment and red blood cell carnitine compartment of healthy adults. Am J Clin Nutr 46: 437-41, 1987.
4. Bremer J: Carnitine metabolism and functions. Physiol Rev 63(4): 1422-1480, 1983.
5. Cederblad G, Lindstedt S: Excretion of L-carnitine in man. Clin Chem Acta 33:117-123, 1971.
6. Feller AG, Didman D: Role of carnitine in human nutrition. J Nutr 118:541-547, 1988.
7. Mitchell ME: Carnitine metabolism in human subjects. Am J Clin Nutr 31: 293-306, 1978.
8. Opie LH: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am Heart J. 97(3): 375-388, 1979.
9. Scholte HR, et al: Low carnitine levels in serum of pregnant women. N Engl J Med. 299:1079-1080, 1979.