مجله دانشكده بهداشت و انستيتو تحقيقات بهداشتي
دوره ٦ شماره ٣و٤ پاييز و زمستان ١٣٨٧ ، صفحات : ٤١- ٢٧

تركيب اسيدهاي چرب پلاسما در افرادمبتلا به هيپرتري گليسريدمي داراي اضافه وزن و ياچاقي با ژنوتيپهاي مختلف FABP2

حميده پيشوا: دانشجوي دوره دكتري، گروه تغذيه، دانشكده بهدلشت و تغذيه، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تبريز ، ايران
دكتر سلطان علي محبوب: استاد، مركز تحقيقات تغذيه، دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تبريز، ايران
نويسنده رابط : Dr_Mahboob@hotmail.com
دكتر پروين مهدي پور: استاد، گروه ژنتيک پزشكي دانشكده پزشكي دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران ، ايران
دكتر محسن اميني: استاد، گروه شيمي پزشكي و علوم داروئي، دانشكده داروسازي، دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران ، ايران
دكتر محمد رضا اشراقيان: دانشيار، گروه اپيدميولوژي و آمار زيستي، دانشكده بهداشت و انستيتو تحقيقات بهداشتي، دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران، ايران
دكتر سعيد حسينی: استاديار، مركز تحقيقات بيماريهاي غدد و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران ، ايران
مظاهر رحماني: كارشناس، كارشناس علوم آزمايشگاهي، مركز تحقيقات بيماريهاي غدد و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران ، ايران
خسرو عبدي: كارشناس، كارشناس ارشد سم شناسي، گروه شيمي پزشكي و علوم داروئي، دانشكده داروسازي، دانشكده داروسازي، دانشگاه علوم پزشكي تهران، تهران ، ايران
تاريخ دريافت :١٣٨٧/٩/٥ تاريخ پذيرش : ١٣٨٧/١١/٢٠

چكيده

زمينه و هدف: تركيب اسيدهاي چرب پلاسما ، در افراد هيپرتري گليسريدمي مبتلا به چاقي ويا افزايش وزن، افزايش مي يابد. در اين مطالعه تركيب اسيدهاي چرب پلاسمادر افراد هيپرتري گليسريدمي چاق و يا افرادي كه افزايش وزن داشتند ، با ژنوتيپهاي مختلف FABP2 مورد مطالعه قرارگرفت.

روش كار:پلي مورفيسم ژن FABP2 و PPARα در۴۶ فرد هيپرتري گليسريدمي(٣٣ مرد و١٣ زن)بين سنين ٢٥ تا ٦٠ سال ارجاع شده به مركز بيماريهاي غدد و متابوليسم بيمارستان شريعتي از مهرتا اسفند ١٣٨٦ در تهران با روش PCR-RFLP تعيين شد. با استفاده از نمونه خون ناشتا(بعد از ١۴ ساعت ناشتا بودن)شاخص های چربي خون با روش آنزيمي، فتومتري و توربيدومتري وتركيب اسيدهاي چرب پلاسما با روش رنگ نگاري(Gas Choromatography) اندازه گيري شد. وزن و قد اندازه گيري و BMI محاسبه گرديد.

نتايج : ارتباطي مثبت و به لحاظ آماري معني دار بين سطوح اسيدهاي چربِ اشباع (SFA) ، چنداشباع نشده (PUFA)، ω-6 و ω-3 و اسيدهاي چرب تام پلاسما با پلي مورفيسم پروتئين FABP2 وجود داشت($p<$ ٠/٠٠١). به استثناء اسيدهاي چربω-3 پلاسما ($p<$ ٠/٠٥)، اختلاف معني دار آماري ، بين تركيب اسيدهاي چرب پلاسما با پلي مورفيسم ژن PPARα وجود نداشت.

نتيجه گيري: در افراد هيپرتري گليسريدمي چاق ويا مبتلا به اضافه وزن تركيب اسيدهاي چرب پلاسما درحاملين Thr54 نسبت به حاملين Ala54 در ژنوتيپ FABP2 و در حاملين Val162 نسبت به حاملين Lue162 در ژنوتيپ PPARα متفاوت می باشد. سطوح برخی از اسيدهای چرب در حاملين Thr54 و Val162نسبت به حاملين Ala54 وLue162 بيشتر و سطوح برخی ديگر از اسيدهای چرب كمتر می باشد. ليكن بالا بودن سطوحSFA و PUFA وω-6 وω-3 و اسيدهاي چرب تام پلاسما در حاملين Thr54 نسبت به حاملين Ala54 بيشتر و نافذتر مي باشد.

واژگان كليدي: پروتئين متصل كننده به اسيد چرب، گيرنده‌های فعال شده توسط عامل تكثير پراكسی‌زومها، شكستن قطعه DNA تكثير يافته با استفاده از روش هضم آنزيمی، هيپرتري گليسريدمي، تركيب اسيد چرب

مقدمه

تركيب اسيدهاي چرب پلاسما ، در افراد هيپرتري گليسريدمي چاق ويامبتلا به افزايش وزن ، افزايش مي يابد. متابوليسم غير طبيعي ليپوپروتئينها نقش مهمي در پيدايش آترواسكلروز دارد و ارتباط آن با بيماري قلبي-عروقي از مدتها پيش شناخته شده است (Lusis 2000). افزايش غلظت تري گليسريد پلاسما يک عامل خطر غيروابسته براي بيماري كرونر قلبي مي باشد (Hokanson

and Austin 1996). رژيم غذايي نقش مهمي در پيدايش اختلالات ليپيد خون دارد ولي تغيير در رژيم غذايي پاسخ يكساني در تمام افراد ايجاد نمي كند. به همين دليل به نظر مي رسد عوامل ژنتيک در چگونگي پاسخ دهي فرد به تغييرات غذايي نقش مهمي دارند (Masson et al. 2003). پروتئينهاي متصل شونده به اسيد چرب(FABP)در بافتهاي مختلف وجود دارند و در انتقال و متابوليسم اسيدهاي چرب با زنجيرة بلند نقش دارند. نوع روده اي اين پروتئين(FABP2) داراي آللهاي پلي مورفيک مي باشد و يكي از پلي مورفيسمهاي متداول آن در جمعيت،جايگزيني ترئونين بجاي آلانين در كدون ۵۴ (A54T) مي باشد. در مطالعات آزمايشگاهي نشان داده شده است كه پلي مورفيسم A54T باعث افزايش ميل اتصال اسيدهاي چرب به FABP2 و افزايش ترشح تري گليسريد در سلولهاي روده اي انسان مي شود (Baier et al. 1996; Levy et al. 2001) و در بررسي هاي باليني نيز اين پلي مورفيسم با افزايش غلظت تري گليسريد سرم مرتبط بوده است (Georgopoulos et al. 2000; Ribalta et al. 2005).

تركيب اسيدهاي چرب در ليپيدهاي پلاسما به عنوان نشانگر زيست شناختی مقدار چربي مي باشد ، و اغلب به عنوان يک شاخص بيماري محسوب مي شود (Aro 2003)؛ زيرا اغلب تركيب اسيدِ چربِ تغيير يافته منعكس كنندة بيماريهاي متابوليک و اختلالات قلبي عروقي در مطالعات مداخله اي مي باشد (Vessby 2000; Riccardi et al. 2004).

اندازه گيري اسيدهاي چرب پلاسما به عنوان نشانگر زيست شناختی معتبر دريافت اسيدهاي چرب مي‌باشد و جايگزيني ، معتبرتر از گزارش های دريافت غذا مي باشند و بنابراين اطلاعاتي در مورد دريافت Saturated Fatty Acid SFA) و MUFA (Monounsaturated Fatty Acid و(Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA را در رژيم غذايي دريافتي روزانه فردمي دهد. (Ma et al. 1995; Bingham 2002; Arab 2003). افزايش در غلظت اسيدهاي چرب تامِ غيراستريفة پلاسما نشان دهندة اسيدهاي چرب آزاد پلاسما بوده و در ارتباط با بسياري از عوامل خطر بيماريهاي قلبي عروقي (Steinberg et al. 1997; Kooner et al. 1998; Carlsson et al. 2000; Lind et al. 2000) و مرگ ناگهاني مي باشند. (Jouven et al. 2001).

مطالعاتي در مورد تغيير تركيب اسيدهاي چرب پلاسما از ليپيد تام پلاسما وجود دارد (Agostoni et al. 1994; Scaglioni et al. 2006).

افراد چاق كلاً يک الگوي اختلالاتِ ليپيد خون با در نظر گرفتن بالا بودن TG ناشتاي خون ، پائين بودن سطوح HDL-C و بالا بودن سطوح كلسترول تام خون، را نشان مي دهند (Wajchenberg 2000;Denke 2001). تغيير در تركيب اسيد چرب پلاسما منعكس كنندة غير طبيعي بودن متابوليسم ليپوپروتئين ها و عادات غذايي مي باشد كه به طور گسترده اي در حيوانات آزمايشگاهي و افراد چاق مورد مطالعه قرار گرفته است(Garaulet et al. 2001; Vessby 2003; Tremblay et al. 2004).

تاكنون مطالعه اي در مورد تركيب اسيدهاي چرب پلاسماي افراد مبتلا به افزايش تري گليسريد خون در ايران انجام نگرفته است و اطلاعاتي در مورد ژنوتيپ FABP2 در مورد آنان نيز وجود ندارد؛ بنابراين تصميم به انجام مطالعه اي با هدفِ بررسي تركيب اسيدهاي چرب پلاسما در افراد هيپرتري گليسريدمي با ژنوتيپهاي مختلف FABP2 گرفته شد.

روش كار

افراد مورد مطالعه: شركت كنندگان در مطالعه از افرادي كه از آزمايشگاه هاي بزرگ تهران (دانش، كاخ، مسعود و نور و بيمارستان قلب) به مركز تحقيقات غدد و متابوليسم دانشگاه علوم پزشكي تهران ارجاع داده شده بودند و از درمانگاه عوامل خطر (ريسک فاكتورها) در مركز بيماري‌هاي قلب بيمارستان شريعتي تهران انتخاب شدند. شرايط ورود به مطالعه تري گليسريد بيشتر از۲۰۰ ميلي گرم/ دسي ليتر

(۲/۳ ميلي مول / ليتر) و قند خون کمتر از ۱۱۰ ميلي گرم/ دسي ليتر (۶/۲ ميلي مول/ ليتر) بود.

افراد داراي شرايط زير وارد مطالعه نمي شدند: افرادي که از داروهاي کاهندة چربي خون استفاده مي کردند؛ افرادي که داراي سابقة بيماريهاي دستگاه گوارش بودند؛ افرادي که هورمون درماني مي شدند ويا از قرص پيشگيري از بارداري ويا داروهاي تيروئيدي مصرف مي کردند؛افرادي که از کپسولهاي امگا-۳ استفاده مي کردند.

با توجه به اينکه پلي مورفيسم Ala54Thr ژن FABP2 در سفيد پوستان حدود ۳۰%مي باشد، ۱۷۰ نفر از افراد داوطلب هيپر تري گليسريدمي واجد شرايط(۱۱۲ مرد و ۵۸ زن) انتخاب شدند و با گرفتن نمونه خون، ژنوتيپ FABP 2 آنان مشخص شد. سپس افراد بر اساس ژنوتيپ Ala/Ala يا Thr 54 به دو گروه تقسيم شدند (هر گروه ۲۳ بيمار و ترکيب اسيدهاي چرب در آن‌ها بررسی شد. نمونه خون ناشتا (پس از ۱۴ ساعت ناشتائي)از افراد گرفته شد. تمام افراد از ماهيت بررسي آگاه بودند و فرم رضايتنامه را امضاء نمودند. مطالعه به تأئيد کميته اخلاق پزشکي مرکز بيماريهاي غدد و متابوليسم دانشگاه علوم پزشکي تهران رسيده بود.

بررسی‌های بیوشیمیائی در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردید. بررسی های مربوط به تعیین ژنوتیپ در بخش سیتوژنیک و سرطان، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. بررسی های مربوط به کروماتوگرافی گاز در دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردید.

روش بر آورد حجم نمونه: اندازة نمونه بر اين اساس تعيين گرديد که بتوان فرضية يکسان بودن ميانگين اختلاف ايجاد شده در گروه ژنوتيپ Ala/Ala با ميانگين اختلاف ايجاد شده در گروه ژنوتيپ Ala/Thr ($H_0 = \overline{D_1} = \overline{D_2}$) در سطح احتمال خطاي نوع اول α =0.5 و توان β = o.80 -1 را رد نمود.

α = ۰/۰۵ β = ۰/۸۰

$n = (([Z_{1-\alpha/2}] + [Z_{1-\beta}])/ d)^2$ where

$d = \frac{\overline{D_1} - \overline{D_2}}{\sqrt{2}\sigma_d}$ if $\overline{D_1} - \overline{D}_{\ 2} = 2mm/l$

$d = \frac{2}{3.3} = 0.61$ n =۲۲

اندازه گيريهاي آنتروپومتري : وزن و قد با استفاده از ترازوي Seca (Germany) با لباس سبک و بدون کفش اندازه گيري شد و سپس BMI با استفاده از فرمول^{۲}(قد) / وزن، دور کمر و دور باسن با استفاده از متر اندازه گيري شد.

آزمايشات بيوشيميايي: از افراد انتخاب شده نمونه خون بعد از ۱۴ ساعت ناشتا بودن گرفته شد. جدا سازي سرم و پلاسما پس از ۱۵ دقيقه سانتريفوژ در $g\times$ ۱۸۰۰ و در دماي C˚ ۴ انجام گرفت و در ميکرو تيوبهاي µL۱۰۰۰تقسيم و در دماي C˚ ۸۰- تا هنگام آناليز ذخيره گرديدند.

تري گليسريد و کلسترول تام سرم با روش نور سنجي با استفاده از کيت انجام گرفت(پارس آزمون، تهران). LDL-CL و HDL-CL با روش آنزيماتيک (پارس آزمون، تهران) و با دستگاه اتوآنالايزر ۹۰۲ هيتاچي (Roche, Germany)انجام گرفت. VLDL پلاسما بااولتراسانتريفوژ(Optima TL X (d<1.006 g / L) در rpm(fixed-angle, BECKMAN, USA ۱۰۰۰۰۰ و در دماي ^{0}Cflnj 2 16 بمدت ۲ ساعت جدا گرديد و سپس تري گليسريد آن اندازه گيري شد (Ordovas 1998) .غلظتهاي ApoB توسط روش ايمونوتوربيدومتري اندازه گيري شد(پارس آزمون ، تهران). غلظتهاي ApoCIII با روش ايمونوتوربيدومتري اندازه-گيري شد (Randox, England). اندازه گيري ميزان غلظت اسيدهاي چرب پلاسما با روش رنگ نگاري (Gas chromatography) انجام گرفت .

استخراج چربي و رنگ نگاري (GasChoromatography) : استخراج چربي با روش Folch و بعضي تغييرات از جمله اضافه کردن يک ميلي‌ليتر نرمال سالين به ازاي ده ميلي ليتر محلول کلروفرم - متانول انجام شد (Folch et al. 1957) ؛ سپس عصارة چربي با استفاده از گاز ازت خشک مي شد و عصاره خشک شده تحت عمل صابوني شدن قرار

گرفت. صابوني كـردن بـا اسـتفاده از محلـول KOH در متانول (0.5 N) انجام شد. بـراي بدسـت آوردن مـشتق متيله اسيدهاي چرب مقـدار ۵۰۰ ميكروليتـر بـوران تـري فلوراید (BF3) به نمونه صابوني و خـشک شـده اضـافه گرديد و پس از مخلوط كردن به مدت ۱ ساعت در دماي $100\ ^0C$ انكوبه شـد. سـپس دمـاي آن بـه دمـاي محـيط رسانده شد و به آن ۲ ميلي‌ليتـر هگـزان ،۱۰۰ ميكروليتـر HCl (۰/۱ نرمال) و ۵۰۰ ميكروليتر آب اضافه شد و به مـدت ۵ دقيقـه سـانتريفوژ گرديـد. سـپس فـاز رويـي را برداشته و خشک شد و به مشتق خشک شده مقـدار ۱۰۰ ميكروليتر مشتق اتيله مارگاريک اسيد و متانول اضافه شـد و پس از مخلوط كردن به دستگاه تزريق گرديد.

تعيين ژنوتيپ) استخراج DNA : Genamic DNA با اسـتفاده از Flexi Gene DNA Kit (Qiagene , GmbM, Germany) از خـون كامـل اسـتخراج گرديد.غلظت DNA با دستگاه بيوفتومتر اندازه گيري شد

تعيـين پلـي مورفيـسم Ala54Thr در ژن FABP2 : جهـت تعيـين پلـي مورفيـسم از روش (Polymerase Chain Reaction –Restriction Fragment Length Polymerase) PCR-RFLP اسـتفاده شد.. Amplification قطعة DNA با روش PCR با استفاده از پرايمرهاي زير انجام گرفت . : Forward 5-ACA GGT GTT AAT ATA GTG AAA AG -3 و Reverse : 5-TAC CCT GAG TTC AGT TCC GTC -3 (Vimaleswaran et al. 2006) . جهـت انجـام ايجـاد بـرش ، ۷ µL از محصول PCR را با ۰/۲ µL از آنزيم hin61 و ۲ µL از بافر Tango ۱۰X در حجم ۲۰ µL تهيه شد و يک شب(overnight)در دماي $37\ ^0C$ انكوبه شد و سـپس با قرار دادن ميكروتيوب در دماي $0\ ^0C$ آنزيم غيـر فعـال مي شد. سپس عمـل الكتروفـورز محـصول هـضم شـدة PCR در ژل آگاروز ۴% در ولتاژ ۸۰ بمـدت ۳ سـاعت انجام شد و پـس از رنـگ آميـزي در اتيـديوم بروماي‌ـد، باندهاي تشكيل شده درDoc System روئيت شد.جهت تعيين طول محصول هضم شده از يـک 50 bp ladder استفاده شد. بعد از الكتروفورز Thr54 allele در قطعـة ۱۸۰bp مـشاهده مـي شـود در حاليكـه Ala54 allele توسط آنزيم به دو قطعة ۹۹ bp و ۸۱ bp آشكار مي شود.

تعيـين پلـي مورفيـسم Lue162Val در ژن PPARα : موتاسيون Lue162Val در PPARα به علت جـايگزين شدن باز گوانين (G)به جاي سـيتوزين (C) در نوكلئوتيـد ۴۸۴ در اگزون ۵ بوجود مي آيد. پرايمرهاي استفاده شـده در روش Mismatch PCR بكار گرفته شـده بـه قـرار زيـر بود، Forward : 5-GAC TCA AGC TGG TGT ATG ACA AGT -3 و Reverse – Misatch : 5- CGT TGT GTG ACA TCC CGA CAG AAT -3 (توجـه شـود كـه زيـر نوكلئوتيـد Mismatch در Reverse Primer خط كشيده شده است)(Vohl et al. 2000). از آنزيم Hinf I جهـت بـرش(هـضم) محـصول PCR اسنفاده شد. موتاسيون يافته مي تواند به دو قطعة bp ۲۴ وbp ۹۳ بشكند در حاليكه Allele طبيعي تحت عمل هضم قرار نمي گيرد و بنابراين نمي شـكند و قطعـة حـاوي Allele طبيعي داراي bp ۱۱۷ مي باشد.

تعيين پلي مورفيسم اينترون ۷ در ژن PPARα :جهت تعيين پلي مورفيسم اينترون ۷ از روش PCR – RFLP استفاده شـد. افـزايش هماننـد سـازی DNA بـه صـورت تـصاعد هندسی(Amplification) با اسـتفاده از پرايمرهـاي زيـر انجـام گرفـت. Forward : 5-ACA ATC ACT CCT TAA ATA TGG TGG -3 و Reverse : TAG GGA CAG ACA GGA CCA 5-AAG GTA -3.)(24 l Jamshidi et al. 2002). از آنزيم Taq I جهت انجام برش استفاده شـد. بعـد از الكتروفـورز آلل GG به علت اينكه تحت تأ ثيرعمل آنزيم قرار نمي گيرد در قطعـة ۲۶۶bp مـشاهده مـي شـود در حاليكـه آلـل CG توسط آنزيم در دو قطعة bp ۲۱۶ و۵۰ آشكار مي شود.

تجزيه وتحليل آماري:داده هاي جمع شـده پـس از ورود بـه كامپيوتر و ويرايش،نخست با شـاخص‌هـای آمـار توصـيفی، ارائـه شـده و نرمـال بـودن توزيـع توسـط آزمـون One Sample Kolmogrove–Smirnove تعيين گرديد. جهت نرمال كردن توزيع داده هايي كه از توزيع نرمال پيروي

نمي کردند از لگاریتم پایة۱۰ آنها استفاده شـد.از آزمـون t مستقل جهت بررسي اختلاف بین میانگین‌های شـاخص-های مورد مطالعه در دو ژنوتیپ استفاده شد.

نتایج

ژنوتیپ FABP2 افراد تحت مطالعه با روش PCR-RFLPتعیین گردید(شکل شماره)،جدول شماره۱ مشخصات افراد را برحسب جنس نشان مي دهد. ۱۷/۴% از افراد تحت مطالعه حامل Val162 و ۴۷/۸% از افراد حامل GC بودند.براي مقایسه ژنوتیپهاي FABP2, داده هاي افراد حامل Thr54 هوموزیگوت با داده هاي افراد حامل Thr54 هتروزیگوت روي هم ریخته شد(جدول شماره۲). اگرچه سطوح برخي از اسیدهاي چرب در هر دو گروه حاملینAla54وThr54 افزایش یافته بود، لیکن افزایش سطوح برخي از اسیدهاي چرب پلاسما از جمله اسیدلینولئیک($p< ۰/۰۳$)، α لینولنیک($p< ۰/۰۵$)،EPA ($p< ۰/۰۰۴$)، SFA ($p< ۰/۰۳$)،PUFA($p< ۰/۰۰۱$)، MUFA ($p< ۰/۰۰۴$)، ω – 6 ($p< ۰/۰۰۲$)و ω - 3 ($p< ۰/۰۰۷$)در حاملینThr54 در مقایسه باAla54 نافذتر بود(جدول شمارة۲).ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما در پلي مورفیسم هايPPARα (Lue162 و Val162 و پلي مورفیسمهاي اینترون GGVوGC) در جدول شمارة ۳ نشان داده شده است.

بحث

نتایج مطالعات اپیدمیولوژي و تجربي حاکي از این مي باشند که اسیدهاي چرب پلاسما تحت تأثیر رژیم غـذائي دریـافتي و سـنتزde novo و تغییـر شـکل اسـیدهاي چربِ درون زا نیز مي باشـند(Ma et al. 1995; Salo Vessby ;et al. 2000; Warensjo et al. 2006 2003). اغلب عوامل ژنتیک ممکـن اسـت بـا متابولیـسم اسیدهاي چرب تعامل داشته باشند و در ارتباط با ترکیـب اسـید چـرب و ویژگیهـاي سـندروم متابولیـک(چـاقي و اختلال چربي خون) باشـند (Kunesova et al. 2002; Dwyer et al. 2004)

در مطالعة حاضر افراد شرکت کننده در بررسي، علاوه بر هیپرتري گلیسریدمي مبتلا به اضافه وزن و یـا چـاقي نیـز بودند لیکن مبتلا به سندروم متابولیک نبودند. اگرچه سطوح اسـیدهاي n-14 (اسـید میریـستیک) و n-16 (اسـید پالمیتیک) و n-18 (اسید استئاریک)در حاملین Thr54 بیشتر از حاملین Ala54 بود لیکن سطح اسید پالمیتیـک در حاملین Thr54 بطور نافذي بیشتر از حاملینAla54 بود. میزان اسید آراشیدونیک(AA) در حاملین Thr54 نـسبت به حاملین Ala54 کاهش یافته بود لیکن این کـاهش در دو گروه تفاوت معني داري نداشت. بیشتر مطالعاتِ انجام شـده در مورد ترکیب اسـیدهاي چـرب پلاسـما در کودکـان و بـه میزان کمتري در نوجوانان انجام گرفته است که این مطالعات نیز بدون در نظر گرفتن ژنوتیپ آنان بوده است، و به استثناء مطالعـه Finn مطالعـة دیگـري در مـورد ترکیـب اسـیدهاي چرب پلاسما بر روي بزرگسالان انجام نگرفته است به همین علت امکان مقایسه نتایج این بررسي با مطالعات دیگر وجود نداشت لـیکن نتـایج چنـد مطالعـه اي کـه در کودکـان و یـا جوانان انجام شده بود گزارش گردید. مشاهده شده است که در جوانان داراي اضافه وزن بدون سـندروم متابولیـک، بـالا بودن نسبت اسید پالمیتیک در ارتباط با بالابودن پالمیتوئیـک بوده که نشاندهندة عمل غیراشباع شدن اسـیدهاي چـرب در افـرادِ چـاق مـي باشـد. (Rossner et al. 1989; Tremblay et al. 2004) همچنـین پلـي مورفیـسم ژن FABP2 و ترکیـب اسـید چـرب در محـیط in-vivo بررسي شده و پلي مورفیسم کدون ۵۴ اثري بر ترکیب اسـید چـرب سـرم در افـراد بزرگـسال Finns نداشـته اسـت (Vidgren et al. 1997)، و در افـراد سـالم Pima اختلاف معني دار مهمي بین حاملین Ala54 و Thr54 با مقادیر اسیدهاي چرب بلند زنجیرِ انـدازه گیـري شـده در بافـت چربـي و یـا بافـت ماهیچـه اي مـشاهده نـشده بـود (Pratley et al. 2000). میزان اسید آراشـیدونیک (AA) در کودکان چاق حامل Thr54 نسبت به حـاملین Ala54

کاهش یافته بود. اغلب مطالعات انجام شده در مورد ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما در کودکان چاق انجام شده است (Decsi et al. 1996; Samuelson et al. 2001) و بیشترین تأکیداین مطالعات بر ترکیب وشاخص‌های چربی خون بود که بیانگر این است که ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما در کودکان چاق به شکل اسیدهاي چرب چند اشباع نشدة طولاني زنجیر (LCPUFA) مي باشد.

Decsi و همکارانش گزارش مي کنند که متابولیسم اسید لینولئیک در کودکان چاق افزایش مي یابد. (Decsi et al. 1996). میزان اسید آراشیدونیک و دي همو گامالینولنیک در کودکان چاق نسبت به گروه کنترل بیشتر مي باشد و نسبت اسید آراشیدونیک به اسید لینولئیک(AA/ LA)در TG پلاسماي آنان بیشتر گزارش شده است درحالي‌که نسبت اسید آراشیدونیک به اسید دي هموگامالینولنیک (AA/DGLA) در TG این افراد کمتر گزارش شده است.نتایج مطالعة حاضر نشان میدهد که میزان اسیدهاي چرب n-6 در حاملین Thr54 بطور نافذي از حاملینAla54 بیشتر مي باشد. بطور کلي بررسي ها نشان مي دهند که میزان اسیدهاي چرب n-6 در این افراد بیشتر مي باشد(Decsi et al. 1996). نتایج مطالعات حیوانات آزمایشگاهي کاهش در سطوح اسید لینولئیک و افزایش در سطوح دي همو گامالینولنیک را نشان مي دهند(Phinney et al. 1994). نتایج حاکي از این مي باشد که افزایش بار اسیدهاي چرب همراه با چاقي ممکن است موجب تسریع بتا اکسیداسیون شود که این موجب افزایش خراب شدن اسید آراشیدونیک و کاهش آن مي شود (Nakamura et al. 2001). با فعال شدن بتا اکسیداسیون، افرادممکن است نیازبه جبران، بعلت افزایش نیاز به اسید آراشیدونیک(AA)بعلت فعال شدن مسیر متابولیکي از اسید لینولئیک به اسید آراشیدونیک(AA)، داشته باشند(Gasperikova et al. 2002).

در این مطالعه سطوح اسیدهاي چرب اشباع (SFA) و چند اشباع نشده(PUFA)و6-ω و3-ω واسیدهاي چرب تام پلاسما در حاملینThr5بطور نافذي از حاملین Ala54 بیشتر بود افزایش میل FABP2-Thr54 براي اسیدهاي چرب طولاني زنجیر، در مقایسه با FABP2-Ala مي تواند موجب افزایش دریافت اسیدهاي چرب بازنجیرة بلند شود و به نوبه خودمنجربه افزایش جذب این اسیدها چرب شده و غلظت آنها در پلاسما افزایش یابد(Marin et al. 2005)

در بررسي که در رابطه با ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما و سندروم متابولیک در جوانان مبتلا به افزایش وزن انجام شده است، بیانگر این مي باشد که ترکیب اسیدهاي چرب در افراد چاق و یا افرار با اضافه وزن نسبت به افراد طبیعي تغییر مي کند. نسبت SFA بستگي به میزان وزن دارد. بطورکلي نسبت SFA/ PUFA و اسیدهاي چرب طولاني زنجیر چند اشباع نشده(PUFA) در افرادي که افزایش وزن دارند بطور معکوس در ارتباط با سندروم متابولیک مي باشد؛ در حالي‌که در جوانان سالم این ارتباط وجود ندارد(Klein-Platat et al. 2005). میزانهاي بیشتر SFA و کمتر n-3 PUFA در افراد ي که اضافه وزن دارند نسبت به افراد نرمال دیده شده است.(Klein-Platat et al. 2005). بطور مشابه گزارش شده است که غلظت اسیدهاي چربPUFA-n-3 و اسید لینولئیک در بزرگسالان چاق کمتر مي باشد (Rossner et al. 1989). در مطالعة جوانان داراي اضافه وزن با سندروم متابولیک نیز کاهش در میزان اسیدهاي چرب n-3 - PUFA و اسید لینولئیک مشاهده شده است(Klein-Platat et al. 2005) در حالیکه در جوانان داراي اضافه وزن بدون سندروم متابولیک غلظت n-3 - PUFA کاهش مي یابد،ولی غلظت اسیدلینولئیک تغییرنمي کند(Klein-Platat et al. 2005). بر عکس، در مطالعة حاضر سطوح اسیدهاي چرب n-3 و EPA پلاسما در حاملین Thr54 نسبت به حاملین Ala54 بطور نافذي افزایش یافته بود احتمالاً علت این تضاد این مي باشد که این افزایش با در نظر گرفتن ژنوتیپ مي باشد در حالي‌که در مطالعات قبلي مقایسة بین دو ژنوتیپ صورت نگرفته است. و باتوجه به اینکه بررسي‌ها نشان مي دهند که برداشت و انتقال اسیدهاي چرب اشباع و

غیر اشباع طولاني زنجیر درحاملین Thr54 ۵-۲ برابر بیشتر از حاملینAla54 مي باشد (Baier et al. 1995) .بنابر این افزایش در سطوح این اسیدهاي چرب در حاملینThr54 مورد انتظار مي‌باشد. در جواناني که مبتلا به افزایش وزن بودند افزایش غلظت اسیدهاي چرب 3-6n-22 و غلظتهاي تام PUFA - n-3 مشاهده شده است (Couet et al. 1997). گزارش شده است که در کودکان سالم، میزان اسیدهاي چرب اشباع افزایش مي یابد و میزان اسیدهاي چرب غیر اشباع کاهش مي یابد.(Urban et al. 1989)

در جمعیتي از ناحیة مدیترانه میزان PUFA زیادو میزان SFA کم گزارش شده است. (Garaulet et al. 2001) در این جمعیت، در بافت چربي غلظت اسیدهاي چرب میریستیک، پالمیتیک، پالمیتولئیک و اسید آراشیدونیک زیاد در حالیکه غلظت اسیدهاي چرب استئاریک و اولئیک کاهش یافته بود.این یافته نشانگر این است که این دو اسید چرب فوق در مسیرهاي متابولیکي یا به منظور تولید انرژي اکسید شده ویا به منظور تولید اسیدهاي چرب دیگر، غیراشباع شده ویا طول زنجیرة آن افزایش یافته است(Garaulet et al. 2001) .در مطالعة حاضر نیز غلظت اسیدهاي چرب میریستیک، پالمیتیک در حاملین Thr54 افزایش یافته بود. داده هاي مختلفِ اپیدمیولوژي، یک ارتباط ضعیف منفي بین رژیم و غلظت PUFA- n-3 پلاسما و غلظت TG با یک ارتباط مثبت باغلظت HDL-CL را نشان مي‌دهند. (Vessby 2003; Riccardi et al. 2004).

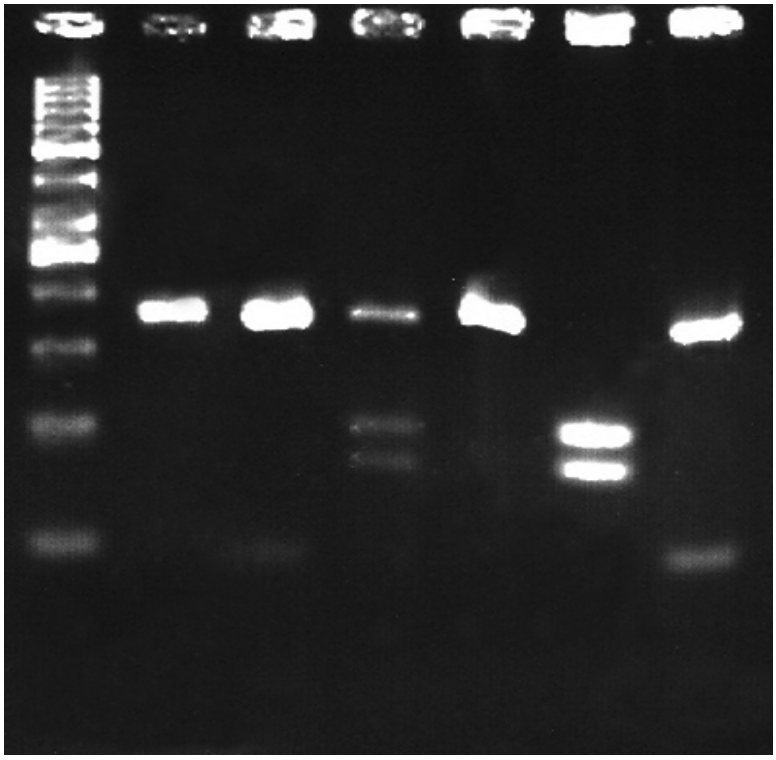
نتایج مطالعه حاضر نشان مي دهد که غلظت اسیدهاي چرب پلاسما با در نظر گرفتن ژنوتیپ PPARαو پلي مورفیسم Lue162Val مشابه ژنوتیپ FABP2 ، برخي افزایش (اسید میریستیک، پالمیتیک، استئاریک و لینولئیک)و برخي کاهش(آراشیدونیک) یافته بودند. لیکن اختلاف معني داري بین دو گروه از حاملین Lue162 و Val162 وجود نداشت. با توجه به اینکه انتخاب افراد براساس ژنوتیپ FABP2 بود و هنگامي که پلي مورفیسم Lue162Val ژن PPARα تعیین شد تعداد محدودي از شرکت کنندگان حامل Lue162Val بودند. مشاهده نکردن ارتباط بین دو گروه از حاملین Lue162 و val162 به علت محدود بودن تعداد حاملین Val162مي باشد. همانگونه که قبلاً نیز گفته شد بیشتر مطالعات انجام شده در مورد ترکیب اسیدهای چرب پلاسما در کودکان و به میزان کمتری در نوجوانان انجام گرفته است که این مطالعات بدون در نظر گرفتن ژنوتیپ آنان بوده است، به استثنای مطالعه Finn مطالعه دیگری در مورد ترکیب اسیدهای چرب پلاسما بر روی بزرگسالان انجام نگرفته است به همین علت امکان مقایسه نتایج این بررسی با مطالعات دیگر وجود نداشت لیکن نتایج چند مطالعه ای که در کودکان و یا جوانان انجام شده بود گزارش گردید.

نتیجه‌گیري

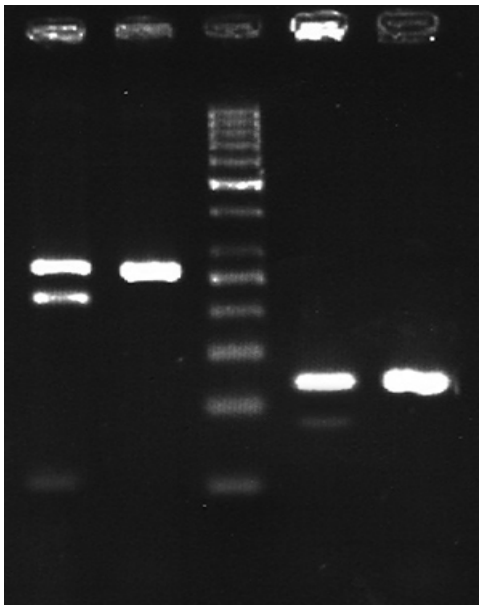
در افراد هیپرتري گلیسریدمي چاق ویا مبتلا به اضافه وزن ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما درحاملین Thr54 نسبت به حاملینAla54 در ژنوتیپFABP2 و در حاملین Val162نسبت به حاملین Lue162 درژنوتیپ PPARα متفاوت می باشد. سطوح برخی از اسیدهای چرب در حاملین Thr54 و Val162 نسبت به حاملین Ala54 و Lue162 بیشتر و سطوح برخی دیگر از اسیدهای چرب کمتر می باشد. لیکن بالا بودن سطوح SFA و PUFA و ω-6و ω-3 و اسیدهاي چرب تام پلاسما در حاملین Thr54 نسبت به حاملین Ala54 بیشتر و تافذتر مي باشد.

تشکر و قدرداني

نویسندگان از کلیة بیماران که در این پژوهش شرکت کردند تشکرمي کنند.همچنین از کلیة آزمایشگاه‌هاي بزرگ و مرکزي تهران بویژه آزمایشگاه دانش وکاخ قدرداني مي کنند. هزینه هاي لازم جهت انجام این بررسي توسط مرکز تحقیقات تغذیه دانشگاه علوم پزشکي تبریز و مرکز بیماریهاي غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکي تهران تأمین شده است.



شکل۱ – PCR-RFLP ژن FABP2(A)و ژن PPARα (B).
A) از سمت چپ به راست به ترتیب : Ladder (۵۰ bp) ، کنترل منفي ، Thr54/Thr (۱۸۰ bp) ، Ala54 / Thr هتروزیگوت (۱۸۰ bp و ۹۹ bp و ۸۱) ، کنترل منفي ، Ala54/Ala هموزیگوت (۹۹ bp و ۸۱) ، کنترل منفي.



شکل ۱ - B)از سمت راست به چپ به ترتیب: Lue162/Lue هموزیگوت (۱۱۷ bp)، Lue162/Val هتروزیگوت (۱۱۷ bp و ۹۳ bp و ۲۴)، Ladder (۵۰ bp)، GG اینترون ۷(۲۶۶ bp)، GC اینترون ۷هتروزیگوت(۲۶۶ bp و ۵۰ bp و ۲۱۶bp).

جدول ۱ - مشخصات افراد تحت بررسي بر حسب جنس

	مرد	زن	جمع	P value*
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
تعداد	۳۳(۷۱/۳)	۱۳(۲۸/۳)	۴۶(۱۰۰)	-
Thr54 carriers(%)	۱۶(۴۸/۵)	۷ (۵۳/۸)	۲۳(۵۰)	۰/۴۳۰
V162 carriers (%)	۷ (۲۱/۲)	۱(۷/۷)	۸(۱۷/۴)	۰/۲۰۹
C7 carriers (%)	۱۸ (۵۴/۵)	۴(۳۰/۸)	۲۲(۴۷/۸)	۰/۳۳۷
Age	۴۷/۰۹±۱۰/۴۶	۵۰/۴۶±۱۱/۳۵	۴۸/۰۴±۱۰/۷	۰/۳۴۲
BMI	۲۷/۷۴±۳/۴۵	۳۰/۷۶±۶/۹۸	۲۸/۵۹ ±۴/۸	۰/۰۶
TG (mg/dL)	۴۲۹/۴۸±۱۴۹/۵۸	۳۶۷/۵۷±۱۲۹/۶۰	۴۱۲/۰۳ ±۱۴۵/۵۳	۰/۱۹۸
Total CL (mg/dL)	۲۱۸/۲۰±۳۹/۰۸	۲۳۱/۲۴±۵۹/۱۶	۲۲۱/۱۹ ±۴۵/۳۲	۰/۳۸۶
LDL-CL (mg/dL)	۱۱۷/۰۵±۲۹/۰۹	۱۲۷/۴۱±۴۳/۹۱	۱۱۹/۹۷±۳۳/۷۳	۰/۳۵۴
HDL-CL (mg/dL)	۳۱/۷۳±۹/۰۰	۳۸/۷۷±۱۵/۴۶	۳۳/۷۱ ±۱۱/۴۷	۰/۰۶
VLDL (mg/dL)	۸۵/۹۰±۲۹/۹۲	۷۳/۵۵±۲۵/۹۲	۸۲/۴۰ ±۲۹/۱	۰/۱۹۸
FBS (mg/dl)	۱۰۲/۳۰±۶/۵۲	۱۰۲/۲۱±۷/۶۶	۱۰۲/۲۷ ±۶/۷	۰/۹۶۹
APOB (mg/dL)	۱۲۱/۰۷±۲۴/۱۸	۱۲۷/۸۱±۳۴/۹۶	۱۲۲/۹۷±۲۷/۴	۰/۴۵۸
APOCIII (mg/dL)	۱۷/۰۸±۵/۱۹	۱۵/۳۴±۴/۳۸	۱۶/۵۹±۴/۹	۰/۲۹۱

* آزمون t مستقل جهت بررسي ارتباط بين پارامترها و جنس استفاده شد- اعداد به صورت Mean±SD بيان شده اند.

جدول ۲- ترکیب اسید هاي چرب پلاسما در افراد هیپرتري گلیسریدمي برحسب ژنوتیپ FABP2

Fatty acids	(µg/ml)		P valve***
	Ala/Ala تعداد=۲۳	Ala/Thr تعداد=۱۹ Thr/Thr تعداد =۴*	
اسید میریستیک (C14:0)	۲۰/۴۶±۰/۶۱	۲۱/۴۶±۰/۵۶	۰/۲۴۳
اسید پالمیتیک (C16:0)	۱۰۴/۹۴±۶۵/۱۶	۱۹۹/۲±۲۴/۲۵ **	۰/۰۰۴
اسید استئاریک (C18:0)	۹۲/۹۶±۱۲/۰۵	۱۱۸/۸۵±۱۲/۰۵	۰/۲۲۸
اسید اولئیک (C18:1, n-9)	۷۶/۹۵±۱۴/۲۷	۱۸۶/۴۳±۲۷/۵۵ **	۰/۰۰۱
(C18:2n-6) LA	۱۱۶/۱۳±۲۶/۳۶	۲۸۴/۹۳±۴۴/۱۳ **	۰/۰۰۳
اسید آراشیدیک (C20:0)	۲۰/۵۰±۱۴/۲۲	۴/۲۱±۱/۲۹	۰/۲۴۵
(C18:3, n-6) GLA	۱/۴۵ ±۰/۴۰	۱۳/۳۸±۶/۳۹	۰/۰۷۶
اسید ایکوزانوئیک (C20-1)	۱۱/۵۸±۴/۶۳	۳۱/۷۲±۹/۳۷	۰/۰۷۶
اسید آلفا لینولنیک (C18:3, n-3)	۲/۶۹±۰/۹۴	۷/۲۵±۰/۲۲ **	۰/۰۴۹
اسید ایکوزا دي انوئیک (C20:2, n-6)	۱۱/۵۸ ±۰/۹۸	۷/۲۴±۲/۰۲	۰/۳۴۱
اسید بهنیک (C22:0)	۱۲/۱۷± ۰/۹۰	۱۴/۲۶±۱/۶۹	۰/۳۱۲
(C20:3, n-6) DGLA	۶/۶۴ ±۰/۰۴	۱۰/۹۴±۲/۲۹	۰/۰۸۵

اسید ایکوزا تري انوئیک (C20:3, n-3)	۳/۳۷±۰/۵۵	۴/۸۷±۱/۲۵	۰/۳۰۰
AA (C20:4, n-6)	۲۳/۱۶± ۵/۹۸	۸۱/۰۸±۴۰/۰۳	۰/۱۷۲
اسید دوکوزادي انوئیک (DDA, C22:2, n-6)	۵/۶۰±۰/۷۲	۵/۸۴±۰/۱۴	۰/۰۹۴
EPA (C20:5, n-3)	۱/۴۵±۰/۳۸	۴/۶۵±۱/۰۲ **	۰/۰۰۴
اسید نروونیک (C24:1)	۱۶/۸۶±۱۰/۴۹	۶/۰۴±۰/۲۳	۰/۲۹۷
DHA (C22:6, n-3)	۱۰/۴۷±۱/۵۳	۲۲/۲۲ ±۵/۹۵	۰/۰۷۲
مجموع اسیدهاي چرب اشباع اندازه گیری شده	۳۲/۵۲ ±۲۵۱/۰۳	۳۵۷/۹۶±۴۳/۴۷ **	۰/۰۳۱
مجموع اسیدهاي چرب MUFA اندازه گیری شده	۱۰۵/۳۸ ±۱۷/۸۰	۲۲۴/۲۰±۳۴/۴۹ **	۰/۰۰۴
مجموع اسیدهاي چرب PUFA اندازه گیری شده	۱۷۴/۹۳ ± ۳۴/۵۸	۶۵/۷۵±۴۴۲/۴۱ **	۰/۰۰۱
مجموع اسیدهاي چرب n-6 اندازه گیري شده	۱۵۶/۹۶ ±۳۲/۹۶	۴۰۳/۴۱±۶۳/۶۴ **	۰/۰۰۲
مجموع اسیدهاي چرب n-3 اندازه گیري شده	۱۵/۹۷±۲/۳۰	۳۸/۹۷±۶/۸۷	۰/۰۰۷
اسید های چرب تام اندازه گیری شده	۵۳۱/۳۵ ± ۷۰/۵۱	۱۰۲۴/۵۷±۱۲۰/۷۱ **	۰/۰۰۱
نسبت AA به مجموع DGLA بعلاوه EPA	۳/۲۸ ±۰/۱۶	۴۴/۰۹±۴۱/۸۷	۰/۳۴۸
نسبت n 6 به n3	۷/۶۵± ۰/۹۹	۱۲/۳۷±۲/۲۲	۰/۰۶۷

اعداد به صورتMean±SE بیان شده اند

*چون تعداد افراد گروه Thr54 /Thr کم بود بنابر این داده هاي گروه Thr54/Thr با داده هاي گروهAla54Thr54 روي هم ریخته شدند و بصورت یک گروه در نظر گرفته شدند

**اختلاف معني دار بین Ala54/Ala و Ala54/Thr +Thr54/Thr

***آزمون t مستقل بین داده هاي گروه Ala54/Thr+Thr54/Thr و داده هاي گروهAla54/Ala انجام شد

جدول ۳- ترکیب اسیدهاي چرب پلاسما در افراد هیپرتري گلیسریدمي برحسب ژنوتیپ **PPARα(Lue/Lue وLue/Val و GG و GC)**

µg/ml

Fatty acids	Lue/Lue تعداد=۳۸	Lue/Va تعداد=۸	*P* value*	GG تعداد=۲۴	GC تعداد=۲۲	P value*
اسید میریستیک (C14:0)	۲۰/۸۷±۰/۴۸	۲۱/۴۶±۰/۷۹	۰/۸۱۷	۲۰/۸۲±۰/۷۱	۲۱/۱۴±۰/۴۲	۰/۲۵۷
اسید پالمیتیک (C16:0)	۱۴۲/۷۷± ۱۷/۵۲	۱۸۸/۶۷±۴۱/۶۶	۰/۳۶۶	۱۱۰/۵۰±۱۷/۶۴	۱۹۴/۰۷±۲۴/۷۷	۰/۱۷۴
اسید استئاریک (C18:0)	۹۸/۵۴±۱۰/۱۵	۱۴۰/۷۳±۳۶/۷۸	۰/۵۸۷	۹۸/۹۳±۱۶/۲۲	۱۱۴/۲۱±۱۴/۳۰	۰/۰۶۱
اسید اولئیک (C18:1, n-9)	۱۲۱/۶۶±۱۸/۶۱	۱۷۹/۱۸±۴۱/۶۷	۰/۳۱۰	۸۲/۲۰±۱۵/۹۰	۱۸۴/۹۱±۲۶/۷۷	۰/۴۷۷
LA (C18:2n-6)	۱۷۵/۵۲±۲۸/۴۳	۳۰۰/۹۱۵ ±۷۹/۰۱	۰/۳۳۱	۱۳۳/۸۵±۳۰/۲۶	۲۶۶/۹۳±۴۳/۶۷	۰/۱۳۷
اسید آراشیدیک (C20:0)	۱۳/۲۵±۸/۵۸	۷/۱۲ ±۳/۱۹	۰/۶۵۴	۱۹/۶۶±۱۳/۵۸	۴/۲۱±۱/۲۹	۰/۶۱۲
GLA (C18:3, n-6)	۶/۵۲±۳/۵۰	۱۰/۶۳± ۸/۵۴	۰/۴۹۱	۲/۱۵±۰/۹۲	۱۲/۶۶±۶/۴۰	۰/۰۸۴
اسید ایکوزانوئیک (C20-1)	۱۸/۱۰±۵/۳۹	۳۴/۶۲ ± ۱۵/۹۴	۰/۸۱۳	۱۴/۷۱±۵/۱	۲۷/۹۴±۹/۳۵	۰/۱۶۱
اسید آلفا لینولنیک (n-3) (C18:3,	۴/۸۶±21/1	۵/۳۴± ۳/۱۲	۰/۳۲۳	۳/۲۱±۱/۱۲	۶/۷۸±۱/۹۵	۰/۳۸۷
اسید ایکوزا دي انوئیک (C20:2, n-6)	۵/۸۸±۱/۷۶	۴/۳۸±۱/۷۴	۰/۸۱۳	۴/۵۲±۱/۹۶	۶/۷۴±۲/۲۰	۰/۵۷۷
اسید بهنیک (C22:0)	۱۳/۰۶±۱/۰۷	۱۳/۵۵ ±۲/۳۰	۰/۲۹۹	۱۲/۱۷±۰/۸۶	۱۴/۱۹±۱/۷۰	۰/۷۳۸
DGLA (C20:3, n-6)	۹/۰۹±۱/۴۵	۶/۸۷±۲/۳۹	۰/۱۷۱	۶/۷۰±۰/۵۲	۱۰/۷۵±۲/۱۴	۰/۴۹۹
اسید ایکوزا تري انوئیک (C20:3, n-3)	۳/۹۰±۰/۶۷	۴/۹۰ ±۲/۲۰	۰/۳۹۹	۳/۳۳±۰/۵۲	۴/۸۸±۱/۲۵	۰/۲۸۲

(C20:4, n-6) AA	۲۹/۳۰±۵/۸۹	۱۴۷/۸۷±۱۰۲/۷۹	۰/۴۳۱	۶۵/۰۳±۳۸/۲۴	۴۰/۰۰±۹/۷۹	۰/۴۷۷
اسید دوکوزادي انوئیک (DDA, C22:2, n-6)	۵/۶۸±۰/۰۵	۵/۹۰ ±۰/۳۱	۰/۰۹۷	۵/۶۴±۰/۴۰	۵/۸۱±۰/۱۳	۰/۲۴۱
(C20:5, n-3) EPA	۳/۰۴±۰/۶۷	۳/۴۶±۱/۱۶	۰/۳۸۴	۱/۸۳±۰/۶۳	۴/۴۹±۰/۹۲	۰/۰۸۹
اسید نروونیک (C24:1)	۱۲/۶۰±۶/۳۰	۵/۷۲±۰/۰۰	۰/۶۷۷	۱۶/۵۳±۱۰/۰۱	۵/۷۸±۰/۱۵	۰/۳۱۹
(C22:6, n-3) DHA	۱۵/۵۲±۳/۷۰	۱۹/۰۳±۴/۳۱	۰/۸۱۰	۱۱/۲۶±۱/۷۰	۲۱/۳۱±۵/۹۶	۰/۱۲۵
مجموع اسیدهاي چرب اشباع اندازه گیری شده	۷۰۰/۱۶ ± ۷۹/۰۵	۱۱۰۰/۲۸ ±۲۰۲/۷۹	۰/۳۲۷	۶۱۳/۰۳±۹۲/۲۵	۹۴۳/۸۷±۱۱۶/۲۴	۰/۱۷۰
مجموع اسیدهاي چرب MUFA اندازه گیری شده	۲۸۸/۵۰±۲۶/۰۰	۳۷۱/۵۳±۶۰/۶۱	۰/۶۴۸	۲۶۲/۰۸±۳۵/۲۶	۳۴۷/۸۱±۳۰/۹۳	۰/۱۰۳
مجموع اسیدهاي چرب PUFA اندازه گیری شده	۱۵۲/۳۶±۲۲/۴۹	۲۱۹/۵۱±۵۱/۶۵	۰/۳۱۸	۱۱۳/۴۴±۲۰/۰۶	۲۱۸/۷۱±۳۳/۶۶	۰/۲۳۳
مجموع اسیدهاي چرب n-6 اندازه گیري شده	۲۵۹/۳۰±۳۷/۴۵	۵۰۹/۲۳±۶۰/۱۳۴	۰/۲۸۹	۲۳۷/۵۳±۵۷/۶۳	۳۷۷/۳۴±۵۶/۶۱	۰/۳۱۴
مجموع اسیدهاي چرب n-3 اندازه گیري شده	۲/۶۸ ±۱/۰۲	۱۱۲/۷۹ ±۱۰۹/۸۰	۰/۶۷۳	۴۳/۲۴±۳۹/۹۴	۲/۱۴±۰/۵۰	۰/۳۲۰
اسید هاي چرب تام اندازه گیری شده	۲۳۱/۹۸±۳۵/۱۵	۴۷۶/۴۷±۱۲۹/۶۸	۰/۲۸۵	۲۱۷/۸۹±۵۵/۷۳	۳۳۹/۸۸±۵۳/۵۹	۰/۳۸۵
نسبت AA به مجموع DGLA بعلاوه EPA	۲۷/۳۲±۴/۳۴	۳۲/۷۶±۸/۶۰	۰/۶۳۹	۱۹/۶۲±۲/۹۲	۳۷/۴۶±۶/۸۰ **	۰/۰۴۹
نسبت n 6 به n3	۸/۵۹±۰/۷۵	۱۵/۹۱±۵/۵۴	۰/۲۶۰	۹/۶۵±۲/۱۸	۱۰۲/۲۶±۱/۱۲	۰/۵۸۶

اعداد به صورت Mean±SE بیان شده اند. *آزمون t مستقل بین دو گروه انجام گرفت. **اختلاف معني دار بین دو گروه.

منابع

Agostoni**,** C., Riva, E., Bellu, R., Vincenzo, S.S., Grazia, B.M. and Giovannini, M., 1994. Relationships between the fatty acid status and insulinemic indexes in obese children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **51**, pp. 317-321.

Arab, L., 2003. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr,* **133** Suppl 3, pp. 925S-932S.

Aro, A.**,** 2003. Fatty acid composition of serum lipids: is this marker of fat intake still relevant for identifying metabolic and cardiovascular disorders? *Nutr Metab Cardiovasc Dis,* **13**, pp. 253-255.

Baier, L.J., Bogardus, C. and Sacchettini, J.C., 1996. A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells. *J Biol Chem,* **271**, pp. 10892-10896.

Baier, L.J.**,** Sacchettini, J.C., Knowler, W.C., Eads, J., Paolisso, G., Tataranni, P.A., Mochizuki, H., Bennett, P.H., Bogardus, C. and Prochazka, M., 1995. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest,* **95**, pp. 1281-1287.

Bingham, S.A., 2002. Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutr,* **5**, pp. 821-827.

Carlsson, M., Wessman, Y., Almgren, P. and Groop, L., 2000. High levels of nonesterified fatty acids are associated with increased familial risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* **20**, pp. 1588-1594.

Couet, C**.,** Delarue, J., Ritz, P., Antoine, J.M. and Lamisse, F., 1997. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord,* **21**, pp. 637-643.

Decsi, T., Molnar, D. and Koletzko, B., 1996. Long-chain polyunsaturated fatty acids in

Jamshidi, Y., Montgomery, H.E., Hense, H.W., Myerson, S.G., Torra, I.P., Staels, B., World, M.J., Doering, A., Erdmann, J., Hengstenberg, C., Humphries, S.E., Schunkert, H. and Flavell, D.M., 2002. Peroxisome proliferator--activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation,* **105**, pp. 950-955.

Jouven, X., Charles, M.A., Desnos, M. and Ducimetiere, P., 2001. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation,* **104,** pp. 761-756.

Klein-Platat, C., Drai, J., Oujaa, M., Schlienger, J.L. and Simon, C., 2005. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr,* **82**, pp. 1178-1184.

Kooner, J.S., Baliga, R.R., Wilding, J., Crook, D., Packard, C.J., Banks, L.M., Peart, S., Aitman, T.J. and Scott, J., 1998. Abdominal obesity, impaired nonesterified fatty acid suppression, and insulin-mediated glucose disposal are early metabolic abnormalities in families with premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* **18**, pp. 1021-1026.

Kunesova, M., Hainer, V., Tvrzicka, E., Phinney, S.D., Stich, V., Parizkova, J., Zak, A. and Stunkard, A.J., 2002. Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. *Lipids,* **37**, pp. 27-32.

Levy, E., Menard, D., Delvin, E., Stan, S., Mitchell, G., Lambert, M., Ziv, E., Feoli-Fonseca, J.C., Seidman, E., 2001. The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem,* **276**, pp. 39679-39684.

Lind, L., Fugmann, A., Branth, S., Vessby, B., Millgard, J., Berne, C. and Lithell, H., 2000. The impairment in endothelial function induced by non-esterified fatty acids can be plasma lipids of obese children. Lipids, **31**, pp. 305-311.

Denke, M.A., 2001. Connections between obesity and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol,* **12**, pp. 625-628.

Dwyer, J.H., Allayee, H., Dwyer, K.M., Fan, J., Wu, H., Mar, R., Lusis, A.J. and Mehrabian, M., 2004. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med,* **350**, pp. 29-37.

Folch, J.**,** Lees, M. and Sloane Stanley, G.H., 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem,* **226**, pp. 497-509.

Garaulet, M., Perez-Llamas, F., Perez-Ayala, M., Martinez, P., de Medina, F.S., Tebar, F.J. and Zamora, S., 2001 .Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr,* **74**, pp. 585-591.

Gasperikova, D., Demcakova, E., Ukropec, J., Klimes, I. and Sebokova, E., 2002. Insulin resistance in the hereditary hypertriglyceridemic rat is associated with an impairment of delta-6 desaturase expression in liver. *Ann N Y Acad Sci,* **967**, pp. 446-453.

Georgopoulos, A., Aras, O. and Tsai, M.Y., 2000. Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab,* **85**, pp. 3155-3160.

Hokanson, J.E. and Austin, A., 1996. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk,* **3**, pp. 213-219.

Ribalta, J., Halkes, C.J., Salazar, J., Masana, L. and Cabezas, M.C., 2005. Additive effects of the PPARgamma, APOE, and FABP-2 genes in increasing daylong triglycerides of normolipidemic women to concentrations comparable to those in men. *Clin Chem,* **51**, pp. 864-871.

Riccardi, G., Giacco, R. and Rivellese, A.A., 2004. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr,* 23, pp. 447-456.

Rossner, S., Walldius, G. and Bjorvell, H., 1989. Fatty acid composition in serum lipids and adipose tissue in severe obesity before and after six weeks of weight loss. *Int J Obes,* **13**, pp. 603-612.

Salo, P., Viikari, J., Hamalainen, M., Lapinleimu, H., Routi, T., Niinikoski, H., Rask-Nissila, L., Tammi, A., Ronnemaa, T., Seppanen, R., Jokinen, E., Valimaki, I. and Simell, O., 2000. Fatty acid composition of serum cholesterol esters as a reflector of low-saturated-fat, low-cholesterol diet in young children: the STRIP project. The Special Turku coronary Risk factor Intervention Project. *Acta Paediatr*, **89**, pp. 399-405.

Samuelson, G., Bratteby, L.E., Mohsen, R. and Vessby, B., 2001. Dietary fat intake in healthy adolescents: inverse relationships between the estimated intake of saturated fatty acids and serum cholesterol. *Br J Nutr,* **85**, pp. 333-341.

Sarkkinen, E.S., Agren, J.J., Ahola, I., Ovaskainen, M.L. and Uusitupa, M.I., 1994. Fatty acid composition of serum cholesterol esters, and erythrocyte and platelet membranes as indicators of long-term adherence to fat-modified diets. *Am J Clin Nutr*, **59**, pp. 364-370.

Scaglioni, S., Verduci, E., Salvioni, M., Bruzzese, M.G., Radaelli, G., Zetterstrom, R., Riva, E. and Agostoni, C., 2006. Plasma long-chain fatty acids and the degree of obesity in Italian children. *Acta Paediatr,* **95**, pp. 964-969.

Smedman, A.E., Gustafsson, I.B., Berglund, L.G. and Vessby, B.O., 1999. Pentadecanoic reversed by insulin. *Clin Sci* (Lond), **99**, pp. 169-174.

Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. *Nature,* **407**, pp. 233-241.

Ma, J., Folsom, A.R., Shahar, E. and Eckfeldt, J.H., 1995. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults.

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr,* **62**, pp. 564-571.

Marin, C., Perez-Jimenez, F., Gomez, P., Delgado, J., Paniagua, J.A., Lozano, A., Cortes, B., Jimenez-Gomez, Y., Gomez, M.J. and Lopez-Miranda, J., 2005. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat. *Am J Clin Nutr,* **82**, pp. 196-200.

Masson, L.F., McNeill, G. and Avenell, A., 2003. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, **77**, pp. 1098-1111.

Nakamura, M.T., Cho, H.P., Xu, J., Tang, Z. and Clarke, S.D., 2001. Metabolism and functions of highly unsaturated fatty acids: an update. *Lipids,* **36**, pp. 961-964.

Ordovas, J., M, 1998. Fast ultracentrifugation Methods for the Separation of Plasma Lipoproteins springer -verlag Boston MA.

Phinney, S.D., Fisler, J.S., Tang, A.B. and Warden, C.H., 1994. Liver fatty acid composition correlates with body fat and sex in a multigenic mouse model of obesity. *Am J Clin Nutr,* **60**, pp. 61-67.

Pratley, R.E., Baier, L., Pan, D.A., Salbe, A.D., Storlien, L., Ravussin, E. and Bogardus, C., 2000. Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans. *J Lipid Res*, **41**, pp. 2002-2008.

Vidgren, H.M., Sipilainen, R.H., Heikkinen, S., Laakso, M. and Uusitupa, M.I., 1997. Threonine allele in codon 54 of the fatty acid binding protein 2 gene does not modify the fatty acid composition of serum lipids in obese subjects. *Eur J Clin Invest,* **27**, pp. 405-408.

Vimaleswaran, K.S., Radha, V. and Mohan, V., 2006. Thr54 allele carriers of the Ala54Thr variant of FABP2 gene have associations with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia in urban South Indians. *Metabolism,* **55,** pp. 1222-1226.

Vohl, M.C., Lepage, P., Gaudet, D., Brewer, C.G., Betard, C., Perron, P., Houde, G., Cellier, C., Faith, J.M., Despres, J.P., Morgan, K. and Hudson, T.J., 2000. Molecular scanning of the human PPARa gene: association of the L162v mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J Lipid Res,* **41**, pp. 945-952.

Von Houwelingen, A.C., Kester, A.D. and Kromhout, D., Hornstra, G., 1989. Comparison between habitual intake of polyunsaturated fatty acids and their concentrations in serum lipid fractions. *Eur J Clin Nutr,* **43**, pp. 11-20.

Wajchenberg, B.L., 2000. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* **21**, pp. 697-738.

Warensjo, E., Sundstrom, J., Lind, L. and Vessby, B., 2006. Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr,* **84**, pp. 442-448.

Wolk, A., Furuheim, M., Vessby, B., 2001. Fatty acid composition of adipose tissue and serum lipids are valid biological markers of dairy fat intake in men. *J Nutr,* **131**, pp. 828-833.

acid in serum as a marker for intake of milk fat: relations between intake of milk fat and metabolic risk factors. *Am J Clin Nutr,* **69**, pp. 22-29.

Steinberg, H.O., Tarshoby, M., Monestel, R., Hook, G ,.Cronin, J., Johnson, A., Bayazeed, B. and Baron, A.D., 1997. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest,* **100**, pp. 1230-1239.

Tremblay, A.J., Despres, J.P., Piche, M.E., Nadeau, A., Bergeron, J., Almeras ,N., Tremblay, A. and Lemieux, S., 2004. Associations between the fatty acid content of triglyceride, visceral adipose tissue accumulation, and components of the insulin resistance syndrome. *Metabolism,* **53**, pp. 310-317.

Urban, M., Wojtowicz, J., Pedzinski, W. and Grojec, M., 1989. [Tests evaluating the influence of plasma fatty acid composition on the dynamics of contractions of the left heart ventricle in children with simple obesity. Part I. Influence of plasma fatty acid composition in children with simple obesity]. *Pediatr Pol,* **64**, pp. 9-16.

van Staveren, W.A., Deurenberg, P., Katan, M.B., Burema, J., de Groot, L.C. and Hoffmans, M.D., 1986. Validity of the fatty acid composition of subcutaneous fat tissue microbiopsies as an estimate of the long-term average fatty acid composition of the diet of separate individuals. *Am J Epidemiol,* **123**, pp. 455-463.

Vessby, B., 2000. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr,* **83** Suppl 1, pp. S91-96.

Vessby, B., 2003. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*, **14**, pp.15-19.