

# مقایسه سطح سرمی لیپیدها در بیماران اسکیزوفرنی بستری با افراد سالم

مهناز طاهریان فرد<sup>\*</sup>، مهرداد شریعتی<sup>\*</sup>

خلاصه:

مقایسه سطح سرمی لیپیدها در بیماران اسکیزوفرنی بستری و افراد سالم گزارشات قبلی حاکی از نقش نواحی قشری سیستم کناری مغز بر پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی است، از طرفی بروز علائم اسکیزوفرنی در ارتباط با کاهش سیستم گاباآرژیک است. تزریق ۲۵ - نیدروکسی کلسترول دامنه فعالیت IPSP<sup>۱</sup> در گیرنده‌های GABA<sub>A</sub><sup>۲</sup> را افزایش می‌دهد و کلسترول نیز به طور نسبی اثرات ۲۵ - نیدروکسی کلسترول را تقلید می‌کند. لذا هدف از مطالعه حاضر این است که غلظت سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL<sup>۳</sup>، کلسترول HDL<sup>۴</sup> و تری‌گلیسرید در بیماران اسکیزوفرنی چگونه تغییر می‌کند، در این راستا ۴۹ بیمار اسکیزوفرنی مرد که به بیمارستان مراجعه کرده بودند؛ بر اساس DSM\_IV<sup>۵</sup> و شواهد بالینی قبل از شروع درمان، در حین درمان و پس از بهبودی مورد بررسی قرار گرفتند. غلظت سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید توسط روش RA1000 اندازه‌گیری شدند. نتایج نشان داد که غلظت سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL بطور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) در تمام مراحل در مقایسه با افراد سالم کمتر بود. در حالیکه، غلظت سرمی کلسترول HDL و تری‌گلیسرید در تمام مراحل تفاوت معنی‌داری ( $P > 0.05$ ) را نشان نداد. نتایج دال بر آن است که چربی‌های خون در بیماران اسکیزوفرنی تغییرات معنی‌داری نسبت به نمونه‌های سالم پیدا می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، کلسترول، تری‌گلیسرید.

مقدمه:

علل احتمالی آن نارسایی‌های ژنتیکی (۲)، بیماری‌های ویروسی (۳)، تغییر در ساختمان گیرنده‌های عصبی و تغییر در غلظت واسطه‌های شیمیایی نظیر دوپامین و گابا می‌باشد. یکی دیگر از علل ذکر شده اسکیزوفرنی افزایش فعالیت نرونهای دوپامینرژیک است (۵). از طرفی بالانس معکوس بین مقادیر دوپامین و گابا در مغز وجود

اسکیزوفرنی یک بیماری با علت نامشخص است، که باعث ایجاد بعضی ناهنجاری‌های درون مغزی و رفتارهای غیرطبیعی در انسان می‌شود. ویژگی اصلی بیماری عدم تعادل و نیز ترکیبی از علائم و نشانه‌های مثبت و منفی است (۱). علت بیولوژیکی بروز اسکیزوفرنی ناشناخته است. از

<sup>\*</sup> بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز

- 1- Inhibitory Post Synaptic Potential
- 2- Gama Amino butyric acid-A
- 3- LDL : Low Density Lipoprotein
- 4- HDL : High Density Lipoprotein
- 5- Diagnostic and Statistical manual of Mental disorder-version IV

دریافت مقاله: ۸۲/۱/۲۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۲/۱۰/۶ اعلام قبولی: ۸۲/۱۰/۷

لذا هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات غلظت سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری‌گلیسرید در بیماران اسکیزوفرنی قبل از شروع درمان، در حین درمان و در زمان بهبودی و مقایسه آن با افراد سالم که هیچ عارضه روانی را نشان ندادند، است.

#### روش کار:

این مطالعه روی ۴۹ مرد مبتلا به اسکیزوفرنی و ۴۹ مرد سالم از جهت روانی انجام گرفت. تعداد نمونه براساس محاسبات آماری و بر اساس مطالعات آزمایشی اولیه تعیین گردید. سن کلیه افراد بیمار بین ۱۷-۳۰ سال و در افراد سالم ۱۷-۳۱ بود و مطالعه در بخش روانی بیمارستان ابن سینای شیراز انجام گرفت. تشخیص بیماری اسکیزوفرنی بر اساس شواهد بالینی شامل اختلال فکر بصورت هذیان‌های گزند و آسیب، هذیان‌های بزرگ منشی و توهم با استفاده از مصاحبه بالینی بر طبق DSM-IV بوسیله متخصصین روان‌پزشکی انجام گرفت. اسکیزوفرنی اولین تشخیص در تمام بیماران بود (۷۱٪ با منشأ ارثی، و ۲۹٪ بدون منشأ ارثی). در مردان سالم هیچ نوع سابقه بیماری روانی در خود و یا افراد فامیل آنها وجود نداشت.

در ساعت ۸ صبح نمونه خون ناشتای بیماران و گروه شاهد گرفته شد. سرم تهیه شده از بیماران و افراد سالم در درجه حرارت ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در بیماران اسکیزوفرنی در سه مرحله خونگیری بعمل آمد که عبارت بود از: (۱) قبل از درمان در اولین جلسه ورود به بیمارستان؛ (۲) سه هفته بعد از شروع معالجه که

دارد، بطوریکه افزایش دوپامین باعث کاهش گابا می‌شود (۷ و ۶).

کاهش در تراکم نرونی گابا آرژیک و نارسایی در گیرنده گابا در بسیاری از ساختارهای مغزی مشاهده شده است (۸). ولک و لوئیس بیان کردند که اسکیزوفرنی در ارتباط با افزایش گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> نرونهای هرمی همراه است (۹). مطالعات پس از مرگ در انسان بیسانگر نارسایی در سیستم گاباآرژیک در بیماران اسکیزوفرنی است. این یافته‌ها حاکی از آن است که نارسایی در نرونهای گاباآرژیک همراه با حضور پروتئین‌های باند شونده به کلسیم است (۱۰). در این راستا در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی از داروهای خانواده بنزودیازپین استفاده می‌شود که با اثر بر گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> اثر گابا را تقویت می‌کنند. بنابراین اثرات جانبی حاصل از حذف گابا از بین می‌رود.

از طرفی داروهای خانواده بنزودیازپین علاوه بر اثرات مرکزی دارای جایگاه‌های اتصال در خارج سیستم عصبی مرکزی نیز هستند که گیرنده محیطی بنزودیازپین<sup>۱</sup> نامیده می‌شوند و گابا و آگونست‌های آن نظیر موسیمول نیز با این گیرنده باند می‌شوند و اثرات مشابهی را اعمال می‌نمایند (۴، ۱۱، ۱۲ و ۱۳). این گیرنده عمدتاً در سلولهای غدد فوق کلیوی، گنادها و جفت مشاهده شده‌اند. برطبق مطالعات *in vitro* این گیرنده می‌تواند کلسترول را از خارج به داخل سلول منتقل نماید. بر طبق این مطالعات در واقع گیرنده محیطی بنزودیازپین یک پروتئین است که بعنوان کانال کلسترول عمل می‌کند (۱۴).

1- peripheral benzodiazepine receptor= PBR

غلظت سرمی کلسترول LDL، در مراحل قبل از شروع درمان و در حین درمان بیماری نسبت به افراد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان داد. در بیماران در زمان بهبودی غلظت سرمی کلسترول LDL در مقایسه با افراد سالم اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. همچنین در مراحل قبل از شروع درمان و در حین درمان بیماری غلظت سرمی کلسترول LDL اختلاف معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) را نشان داد (نمودار ۲-الف).

غلظت سرمی کلسترول HDL در مراحل قبل از شروع درمان، در حین درمان و پس از بهبود بیماری از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۲-ب).

#### بحث و نتیجه‌گیری:

در تحقیق حاضر در بیماران اسکیزوفرنی غلظت سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL در مراحل قبل از شروع درمان و در حین درمان بیماری نسبت به افراد سالم کمتر بود؛ این نتایج مطابق با نتایج سایرین است. آتماکا و همکاران در سال ۲۰۰۲ بیان کردند که در بیماران اسکیزوفرنی و بیماران افسرده‌ای که پیشینه اقدام به خودکشی داشته‌اند، سطح سرمی کلسترول و لپتین نسبت به افراد سالم کمتر می‌باشد (۱۵). هیونگ و ویو در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند که غلظت سرمی کلسترول در بیماران اسکیزوفرنی از نوع پارانوئید و غیر پارانوئید اختلاف معنی‌داری ندارند. همچنین اختلاف غلظت در کلسترول سرمی در بیماران اسکیزوفرنی و بیماران افسرده‌ای که پیشینه خودکشی داشته‌اند، وجود ندارد (۱۶).

در این تحقیق پس از تشخیص بیماری اسکیزوفرنی، بیماران توسط داروهای بنزودیازپینی

در ضمن معالجه در نظر گرفته شد؛ ۳ در زمان بهبودی کامل بیماران در صورتیکه دوز دارو به مدت ۳ هفته به حداقل می‌رسید. بیماران با داروهای فلورازپام، نری زولام، دیازپام، کلردیازپوکساید، لورازپام و زویسی کلون معالجه شدند. پس از اتمام آزمایشات غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول LDL و کلسترول HDL توسط متد RA1000 و کیت‌های شرکت مدیکس بیوتکنولوژی اندازه‌گیری شدند. اختلاف بین گروه‌های مختلف توسط روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تست تعقیبی دانکن مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان و سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها:

متوسط سن افراد اسکیزوفرنی و افراد سالم  $24 \pm 4/9$  و  $26 \pm 4/6$  بود. اختلاف معنی‌داری در سن افراد سالم و بیمار وجود نداشت.

غلظت سرمی کلسترول تام در مراحل قبل از شروع درمان، و در حین درمان کاهش معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) نسبت به افراد سالم وجود داشت. در حالیکه، در بیماران در زمان بهبودی غلظت سرمی کلسترول تام در مقایسه با افراد سالم اختلاف معنی‌داری نشان نداد. در ضمن اختلاف غلظت سرمی کلسترول تام در مراحل قبل از شروع درمان و در حین درمان بیماری بطور معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) متفاوت بود (نمودار ۱-الف).

غلظت سرمی تری‌گلیسرید در مراحل قبل از شروع درمان، در حین درمان و پس از بهبود بیماری از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱-ب).

ارتباط آن با سیستم استروئیدوزن باعث بروز بیماری اسکیزوفرنی می‌شود، چنانچه به طریقی سلول‌های استروئیدوزن افزایش یابند، گیرنده‌های محیطی گابا نیز افزایش می‌یابد و در نتیجه ورود کلسترول به سلول‌های استروئیدوزن افزایش یافته و باعث بهبودی می‌گردد. برای این منظور داروی آلپرازولام که از خانواده بنزودیازپین است باعث افزایش سنتز استروئیدهای جنسی می‌شود و در نتیجه توازن بین دو سیستم گاباآرژیک و استروئیدوزن برقرار و بیماری اسکیزوفرنی بهبود می‌یابد (۲۲).

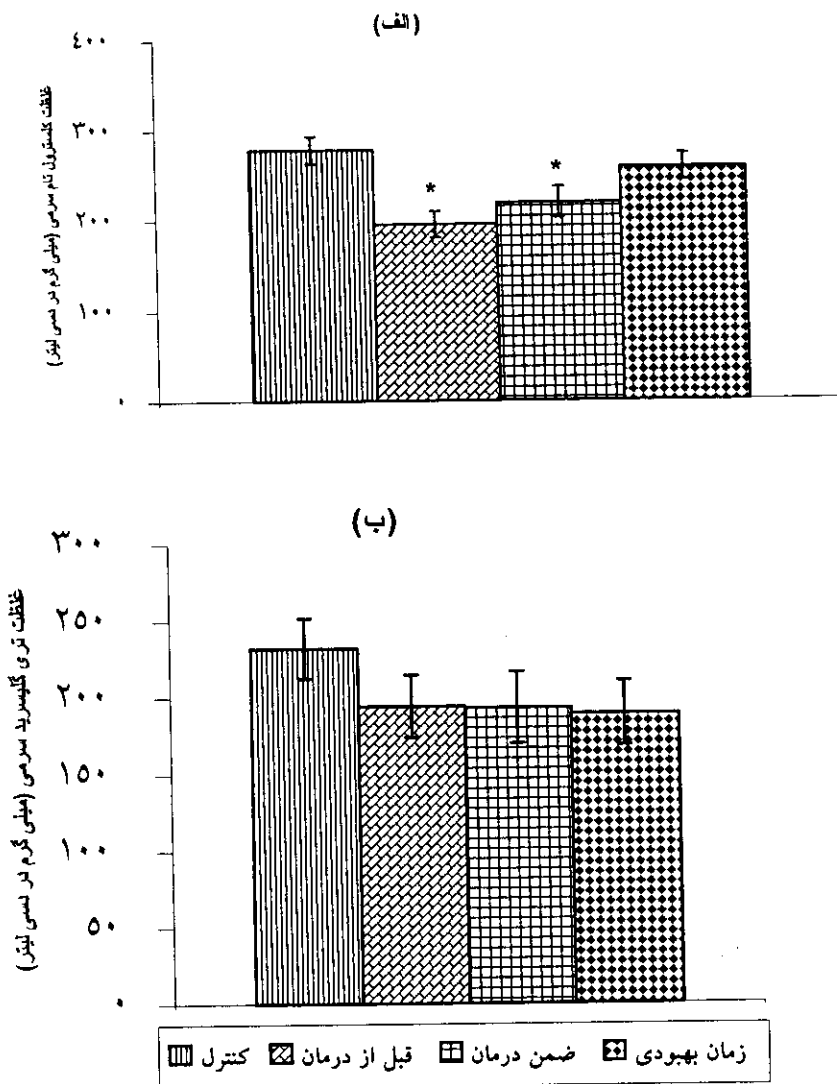
در این تحقیق در بیماران اسکیزوفرنی غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول HDL در تمام مراحل تفاوتی با افراد سالم نداشت. بایمیلر و همکاران نیز در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که غلظت سرمی کلسترول HDL در بیماران اسکیزوفرنی تفاوتی با افراد سالم ندارد؛ و پس از استفاده از داروی کلوزاپین که یک داروی بنزودیازپینی است تغییری در غلظت سرمی کلسترول HDL ایجاد نمی‌شود (۲۳).

بطور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که: اولاً در بیماران اسکیزوفرنی غلظت سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL کاهش می‌یابد. ثانیاً، مکانیزم دقیقی که باعث کاهش چربیها در بیماری اسکیزوفرنی می‌شود هنوز ناشناخته است. اینکه تغییرات سرمی چربیها یک تغییر اولیه و بدنبال آن اسکیزوفرنی بوجود می‌آید، و یا تغییرات سرمی چربیها یک تغییر ثانویه بدنبال اسکیزوفرنی باشد، معلوم نیست. بهر حال مطالعات دقیق‌تری مورد نیاز است تا اساس پاتوفیزیولوژیکی تغییرات

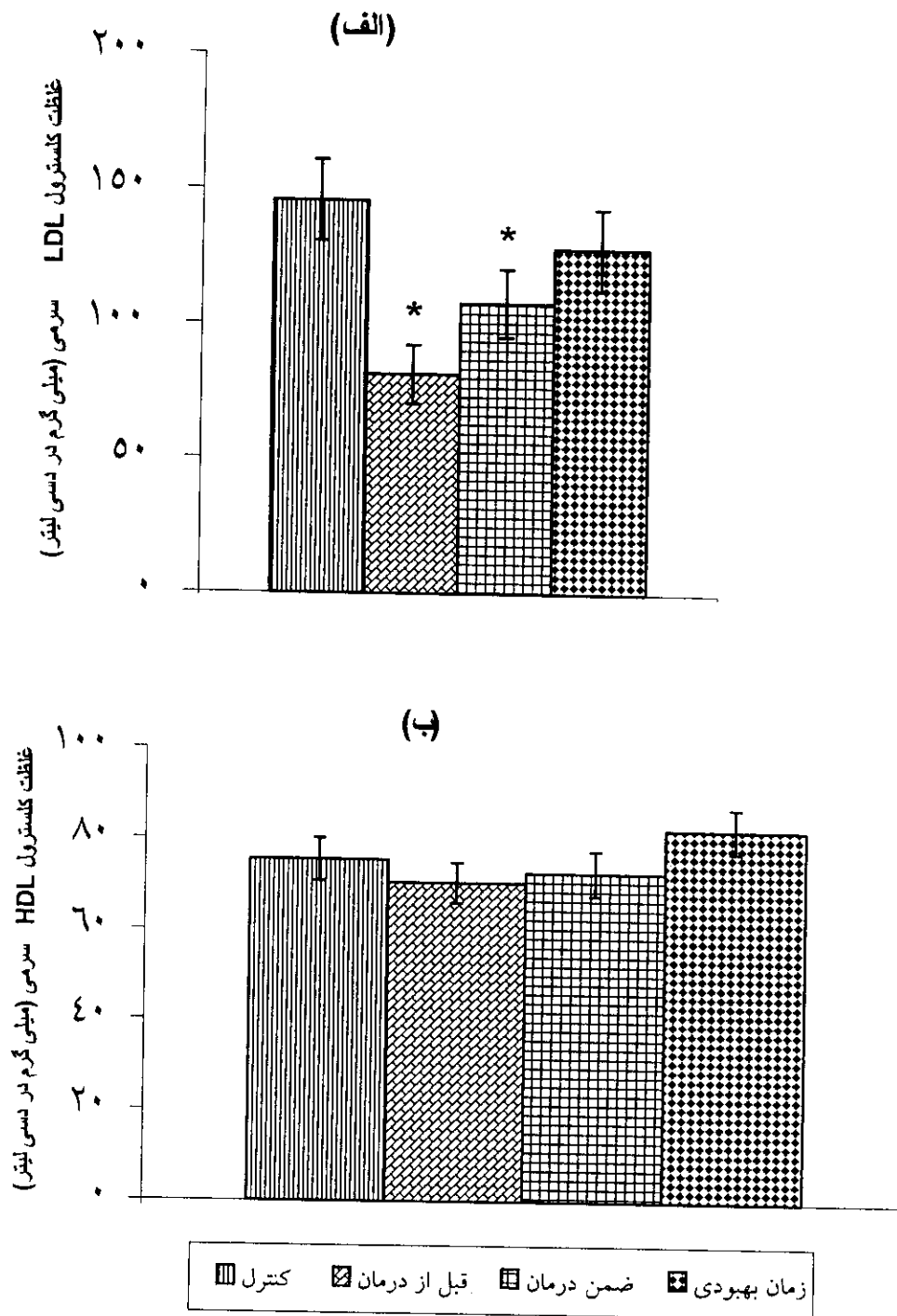
تحت درمان قرار گرفتند و پس از درمان غلظت سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL در بیماران بهبود یافته تفاوتی با افراد سالم نداشت؛ و در واقع غلظت سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL در بیماران پس از بهبودی کامل در مقایسه با مراحل قبل از درمان و در ضمن معالجه افزایش داشت. در این راستا ولکوویتس و همکاران در سال ۱۹۹۲ طی تحقیقی اظهار داشتند که عوامل بیوشیمیایی داخلی خون مثل کلسترول و تری‌گلیسرید در بیماران اسکیزوفرنی دستخوش تغییراتی می‌شود که بعد از استفاده از داروهای بنزودیازپین جبران می‌شود (۱۷). پادوپولوس و همکاران در سال ۱۹۹۷ بیان کردند که نسبت مستقیمی بین میزان کلسترول خون و تأثیر داروهای بنزودیازپینی وجود دارد که نتیجه آن پیشبرد فرایند استروئیدوزن است (۱۸). اخیراً از دارویی بنام الانزپین، که نوعی داروی بنزودیازپینی است در بیماران اسکیزوفرنی استفاده شده است؛ استفاده از این دارو باعث افزایش کلسترول سرمی همراه با افزایش فشار سیستولی و افزایش وزن بدن می‌شود (۱۹). ملکوسون و همکاران نیز در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند که درمان با الانزپین باعث افزایش لپتین و چربیهای خون می‌شود (۲۰).

شودر و همکاران در سال ۱۹۹۷ در فیزیوپاتولوژی اسکیزوفرنی عنوان کردند که به هم خوردن تعادل گابا در مناطق کورتکس لیمبیک منجر به کاهش سطح ممانعتی گاباآرژیک در این مناطق شده و علائم اسکیزوفرنی ظاهر می‌شود (۲۱). پادوپولوس و همکاران در سال ۱۹۹۸ اظهار داشتند که با توجه به اینکه تغییرات سطح گابا و

چربیهای خون در بیماری اسکیزوفرنی را روشن سازد.



نمودار ۱: الف) غلظت کلسترول تام سرمی ب) غلظت تری گلیسرید سرمی در افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی قبل از شروع درمان، در حین درمان و در زمان بهبودی. (داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  خطای معیار در نظر گرفته شده است) \* اختلاف معنی دار ( $P < 0,05$ ) در مقایسه با افراد سالم



نمودار ۲: الف) غلظت کلسترول LDL سرمی (ب) غلظت کلسترول HDL سرمی در افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی قبل از شروع درمان، در حین درمان و در زمان بهبودی. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  خطای معیار در نظر گرفته شده است) \* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) در مقایسه با افراد سالم.

منابع:

- 1-Purohit D, Perl DP, Haroutunian V, Alzheimer disease and related neurodegenerative disease in elderly patients with schizophrenia. *General psychiatry* 1998 .55: 205-211.
- 2- McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM, The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Euro. Arch. psychiatry clin. Neurosci.*1991. 240: 174-181.
- 3-McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM, Schizophrenia and the influence epidemics; *schizophr. Res.*, 1994. 14: 1-8.
- 4- Torrey EF, Are we over stimulating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophr.Bull.*, 1992-18:159-170.
- 5- Rybakowski J, Aininyet J, Szajnerman Z, Zakrzewska M, The study of the relationship between cholesterol and lipid concentration and suicidal behavior in patients with schizophrenia affective illness. *Psychiatr pol.*, 1996. 5: 699-712.
- 6- Akbarian S, Huntsman MM, Kim JJ, Tafazoli A, potkin SJ, Bunney WE, et al. GABA<sub>A</sub> receptor subunit gene expression in human prefrontal cortex: Comparison of schizophrenics and controls. *Psychiatr pol*, 1995.5: 550-560.
- 7- Seeman P, Guan HC, Nobrega J, Jiwa D, Marktein R, Black JH, et al. Dopamine D2-like sites in schizophrenia, but not in Alzheimer Huntington's. *Synapse.* 1997. 25: 137-146.
- 8- Wassef A, Baker J, Kochen LD, GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003. 6: 601-40.
- 9- Volk DW, Lewis DA, Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiological Behavior*, 2002. 4-5: 501-5.
- 10- Beasley CL, Zhang Zj, Patten I, and Reynold GP, Seleticve deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium- binding proteins. *Biological Psychiatry*, 2002. 7: 708-15.
- 11-Gavish M, Katz Y, Bar-Ami S, Weizman R, Biochemical, Physiological and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor. *J.Neurochem.* 1992. 58: 1589-1601.
- 12- Parola AI, Yamamura HI&, Laird HE, Peripheral-type benzodiazepine receptors. *Life Sci.*1993.52: 1329-1342.
- 13- Verma A, & synder SH, Peripheral type benzodiazepine receptors. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1989.29:307-322.
- 14- Thompson I, Fraser R, & Kenyon CJ, Regulation of adrenocortical steroidogenesis by benzodiazepines. *J. Steroid Biochem Mol.Biol.*1994.53: 75-80.
- 15- Atmaca M, kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Gecici O, L Firidin B, Serum leptin and cholesterol values in suicide attempts. *Neuropsychobiology.* 2002. 3: 124-7.
- 16- Huang T, & Wus, Serum cholesterol levels in paranoid and non-paranoid schizophrenia associated with physical violence or suicide attempts in Taiwanese. *Psychiatry Res.* 2000. 2: 175-8.
- 17- Wolkwits O & pickar D, Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A review and reappraisal. *Am. J. Psychiatry* 1992.149: 421-422.
- 18- Papadopoulos V, Amir H, Boujrad N, Cascio C, & Drieu K, Peripheral benzodiazepine receptor in cholesterol transport and steroidogenesis. *Elsvier Science* 1997.62:21-25.
- 19-Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, & Tollefson GD, long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2001. 100-92 : 2.
- 20- Melkersson KI, Hulting AI, & Brismar KE, Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin .Psychiatry* 2000.10:742-9.
- 21- Schorder J, Bubeck B, Demisch S., & Saur H, enzodiazepine receptor distribution and diazepam binding in schizophrenia: an exploratory study. *Psychiatry Res.* 1997. 68: 125-131.
- 22- Buhr A, & Singel E, A point maturation in the  $\gamma_2$  subunit of GABA<sub>A</sub> receptors results in altered benzodiazepine binding site specificity. *National Academy of Science* 1997. 94: 8824-9.
- 23- Baymiller SP, Ball P, McMahon RP& Buchanan RW, Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: The effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophrenic research*, 2003. 1:49-57