

# مقایسه ارتباط سطح سرمی مارکرهاي کلسترولي و لیپیدی در بررسی اختلالات لیپوپروتئینی در بیماران بستری در بیمارستان قلب دانشگاه علوم پزشکی مازندران

محمد رضا مهدوی امیری<sup>۱</sup> علی قائمیان<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** به دلیل به وجود برخی محدودیت‌های استفاده از لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (LDL) سرم بعنوان شاخص اندازه گیری کننده خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی و نیز اهمیت آپولیپوپروتئین B (APOB) بعنوان یکی از فاکتورهای مهم در تعیین خطر بیماری شریان کرونر (CAD)، اندازه گیری کلسترول غیر موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد (Non-HDL) که از کم کردن مقدار کلسترول موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد (HDL-C) از کلسترول تام به دست می آید، بدلیل در برداشتن کلیه ذرات لیپوپروتئینی دارای آپولیپوپروتئین در سنجش خطر بیماری شریان کرونر ارزش فراوانی دارد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه از بین بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قلب دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت آنژیوگرافی، ۱۰۰ مرد و زن که در آنژیوگرافی مبتلا به بیماری شریان کرونر بودند، بعنوان گروه مورد و ۱۰۰ نفر از افرادی که در آنژیوگرافی مبتلا به بیماری شریان کرونر نبودند، بعنوان گروه شاهد، وارد مطالعه شدند. سپس ارزش کلسترول غیر موجود در HDL با کلسترول موجود در LDL، بعنوان یک ریسک فاکتور مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** سطوح اندازه گیری شده تری گلیسرید، کلسترول تام، لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (LDL-C)، لیپوپروتئین ایجاد کننده لیپوپروتئین آتروژنیک (Lp(a)) و Non-HDL در گروه مورد بالاتر از شاهد بوده و سطح HDL در گروه مورد پایین تر از گروه شاهد بود. آزمون آنالیز همبستگی نشان داد که Non-HDL بر خلاف LDL-C، همبستگی بهتری با تری گلیسرید نشان می دهد و با HDL نیز ارتباط معکوس دارد.

**استنتاج:** نتایج نشان داد که Non-HDL یک معیار سنجش مناسب از اجزای کلسترولی همه Lp(a) به دست می دهد، چراکه پتانسیل ناشی از مقادیر افزایش یافته ذرات آتروژنیک باقی مانده غنی از تری گلیسرید را به عامل خطر LDL اضافه کرده و آنرا به عنوان عامل خطرزای شاخص، ارائه می کند.

**واژه‌های کلیدی:** کلسترول غیر موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد، آپولیپوپروتئین، بیماری شریان کرونر

## مقدمه

یکی از شایعترین بیماری‌هایی تهدید کننده جامعه قلبی عروقی در حال حاضر شایعترین علل مرگ را در بشری بیماری‌های مرتبط با قلب و عروق است. بیماری‌های اکثر نقاط جهان و ایران تشکیل می دهند. در بیشتر موارد،

E-mail: mahdavi899@gmail.com

مؤلف مسئول: دکتر محمد رضا مهدوی امیری - ساری: سه راه جویبار، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، امور آزمایشگاه ها

۱. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۳/۴ تاریخ تصویب: ۸۸/۴/۳۱

با وزن مولکولی کم (Low density lipoprotein) و لیپوپروتئینی آتروژنیک (Lipoprotein atherogenic, Lpa) است، می‌توان از آن بعنوان شاخصی برای سنجش خطر CAD استفاده کرد. Non-HDL-C از کم کردن کلسترول موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد از کلسترول تام به دست می‌آید (۶،۷).

با توجه به مطالعات متناقض انجام شده در خصوص وجود یا عدم وجود ارتباط کلسترول غیرموجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (Non low density lipoprotein cholesterol, Non-LDL-C) و کلسترول موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) (۱۱-۱۳)، هدف از این تحقیق بررسی علت بین عوامل فوق در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونر در منطقه مازندران است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی بوده و در گروهی از بیمارانی که جهت تشخیص CAD به بیمارستان قلب دانشگاه علوم پزشکی مازندران مراجعه کرده بودند و تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، صورت گرفت. پس از اخذ رضایت نامه کتبی، روز قبل از انجام آنژیوگرافی، متغیرهای لیپیدی آنها شامل Lpa، تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL بطور مستقیم اندازه گیری شد. سپس از بین بیمارانی که مبتلا به بیماری شریان کرونر تشخیص داده شدند، تعداد ۱۰۰ مرد و ۱۰۰ زن بعنوان گروه مورد و تعداد ۱۰۰ نفر از افرادی که مبتلا به بیماری شریان کرونر نبودند، بعنوان گروه شاهد، وارد مطالعه شدند. در این مطالعه هر فرد در متغیرهای ذکر شده فوق با خودش مقایسه گردید.

غلظت سرمی متغیرهای لیپیدی شامل، تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL به روش رنگ سنجی توسط دستگاه هیتاچی ۷۱۷ اندازه گیری شد. برای تعیین غلظت Non-HDL-C نیز میزان HDL-C از کلسترول تام کم شد. لیپوپروتئین آتروژنیک نیز به صورت کدورت

بیماری زودرس عروق کرونر با تعداد و شدت ریسک فاکتورهای آترواسکلروز رابطه مستقیم دارند. بررسی مارکرهای لیپیدی در تشخیص احتمال بروز و پیگیری آترواسکلروز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ چراکه اختلالات آنها از عوامل خطر ساز ایجاد کننده آترواسکلروز می‌باشد. برخی از افراد که استعداد ژنتیکی ابتلا به آترواسکلروز دارند یا افرادی که فاکتورهای خطری مثل کلسترول، تری گلیسرید و دیگر چربی‌های مضر را بیشتر از حد نرمال دارند، بتدریج دچار آسیب اندوتلیوم و رسوب این مواد در زیر اندوتلیوم شریانی شده و آترواسکلروز عارض می‌شود (۱). آترواسکلروز زمینه‌ساز اکثر بیماری‌های شریان کرونر، آنوریسم آنورت، بیماری‌های شریانی اندام‌های انتهایی و بیماری‌های عروق مغزی می‌باشد (۲). اگرچه میزان سطح سرمی کلسترول موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم (Low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) در تعیین اختلال لیپیدی از ارزش بالایی برخوردار است اما فاکتور قدرتمندی در افتراق بیماری شریان کرونر (CAD) (Coronary artery diseases) محسوب نمی‌شود (۳)، زیرا محاسبه آن با فرمول فریدوال (Friedewald) محدودیت‌هایی دارد که در افراد با تری گلیسرید بالای ۴۰۰ اندازه‌گیری آن امکان‌پذیر نیست (۴). هر چند اندازه‌گیری آپولیپوپروتئین B برای پیش‌گویی شانس ابتلا به بیماری شریان کرونر بر اندازه‌گیری سایر مارکرهای لیپیدی برتری دارد؛ اما بدلیل هزینه زیاد آن کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵). از این رو با اندازه‌گیری میزان کلسترول غیرموجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی زیاد (Non-high density lipoprotein, Non-HDL) و نیز از آنجا که حاوی تمام ذرات لیپوپروتئینی آتروژنیک خانواده آپولیپوپروتئینی B از قبیل لیپوپروتئین با وزن مولکولی خیلی کم (Very low density lipoprotein)، لیپوپروتئین با وزن مولکولی متوسط (Interwedial density lipoprotein)، لیپوپروتئین

سنجی ایمنی (Immunoturbidometric) اندازه گیری شد. جهت مقایسه یافته های کیفی متغیرها از آزمون K2 و جهت مقایسه یافته های کمی از t-test استفاده شد.

## یافته ها و بحث

پس از انجام آزمایشات روی نمونه های گروه مورد و شاهد و با توجه به معاینات بالینی و اطلاعات کسب شده توسط پرسشنامه نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در مطالعه حاضر شیوع ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه در جدول شماره ۱ به همراه ریسک فاکتورها و میانگین نتایج حاصل از سایر مطالعات آمده است. میزان CAD در بیمارانی که سابقه کشیدن سیگار و سابقه فامیلی CAD داشتند، در گروه مورد بیشتر بود. سطوح اندازه گیری شده تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL، لیپوپروتئین آتروژنیک و Non-HDL-C در گروه مورد بالاتر از شاهد بود ( $p < 0/001$ ) و سطح HDL در گروه مورد پایین تر از گروه شاهد بود ( $p < 0/001$ ) که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: یافته های آزمایشگاهی در گروه های مورد و شاهد

متغیرها	افراد بدون CAD*	افراد CAD	ارزش P
سن (سال)	60 ± 10	60 ± 10	-
جنس (مرد/زن) %	30/70 %	43/57 %	-
کلسترول تام (mg/dl)	201 ± 28	254 ± 42	< 0/001
تری گلیسرید (mg/dl)	164 ± 98	210 ± 120	< 0/001
HDL (mg/dl) کلسترول	43 ± 8	34 ± 9/1	< 0/003
لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم کلسترول (mg/dl)	131 ± 28	154 ± 34	0/01
Non HDL (mg/dl) کلسترول	168 ± 33	196 ± 41	< 0/001
LP(a) (mg/dl)	46 ± 8	54 ± 9/3	< 0/001

\* CDA: بیماری شریان کرون

Lu و همکاران در مطالعه ای به بررسی عوامل خطرزای بیماری های قلبی-عروقی در سه منطقه آمریکا پرداختند، در مطالعه آنها، گزارش شد که Non-HDL.C بعلت اینکه نمایه ای از سطح آپولیپوپروتئین B است و همچنین در افراد دارای تری گلیسرید بالای 400 نیز

قابل محاسبه است، می تواند معیاری برای جایگزینی سنجش LDL برای پیش بینی شانس خطر ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی محسوب شود (۱۱).

نتایج مطالعه Chopra و همکاران روی 38 بیمار غیر دیابتیک که 30 نفر از آنها مرد و 8 نفر زن بودند، نشان داد که هیچ رابطه آماری بین مقادیر Non-HDL-C و LDL-C و لیپوپروتئین آتروژنیک، در گروه شاهد و مورد وجود ندارد (۱۲).

نتایج مطالعه توسط بیتز و همکاران روی 1514 نفر از مبتلایان به بیماری های قلبی-عروقی گویای آن بود که سطح Non-HDL-C یک متغیر پیشگویی کننده قوی و مستقل برای وقایع قلبی-عروقی است. در آنالیز چندمتغیره این مطالعه Non-HDL-C قویترین متغیر پیشگویی کننده سکنه قلبی غیر کشنده و تنها متغیر پیشگویی کننده آئزین قلبی بود.

همچنین در این نتایجی دال بر اینکه Non-HDL-C بهترین معیار سنجش برای آپولیپوپروتئین B است، بدست آمد، چرا که وابستگی بهتری نسبت به کلسترول موجود در لیپوپروتئین با وزن مولکولی کم در محدوده وسیعی از مقادیر تری گلیسرید را نشان داد (۱۳).

در مطالعه اپیدمیولوژیکی که در جامعه قند و لیپید تهران انجام شد، نشان داده شد که Non HDL-C دارای قدرت پیشگویی کنندگی بالاتری نسبت به سایر متغیرهای لیپیدی است (۱۴) که با نتایج بدست آمده در این تحقیق همخوانی داشته و سطوح بالاتر Non HDL-C همراه با افزایش همه عوامل خطرزای قلبی و عروقی بود.

در این مطالعه مورد-شاهدی، تاثیر شاخص های لیپیدی متعدد در کنار سایر عوامل خطر ساز غیر لیپیدی در پیش گویی شانس ابتلا به CAD مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه کنونی نشان داده شد که Non-HDL-C یک معیار سنجش مناسب از اجزای کلسترولی همه لیپوپروتئین های آتروژنیک بدست می دهد، چرا که پتانسیل ناشی از مقادیر افزایش یافته ذرات آتروژنیک باقی مانده غنی از تری گلیسرید را به عامل خطر LDL اضافه کرده و آنرا به عنوان عامل خطر زای شاخص، ارائه می کند.

## References

1. Azizi F, Moemenan AA, Habibi M, Rahmani M. Study of Non-HDL Cholesterol distribution at age of 3-19 years old. *Iranian J End Metab* 2004; 8(3): 209-214 (Persian).
2. Hadaegh F, Harati H, Azizi F. Coronary artery disease prognosis (at age of over 30) related to plasma lipid profile. *Iranian J Diabet Lipid Dis* 2005; 5(4): 56-63 (Persian).
3. Karim El Harchaoui, Wim A. Van der Steeg, Erik S.G. Stroes, Jan Albert uivenhoven, James D. Otvos, Nicholas J. Wareham, Barbara A. Hutten, John J.P, Kastelein, Kay-Tee Khaw, S. Matthijs Boekholdt. Value of Low-Density Lipoprotein Particle Number and Size as Predictors of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 547-553.
4. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative participations. *Hypertension* 1983; 5: 160-89.
5. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definition for Acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA council on epidemiology and classification. *Circulation* 1982; 15-18.
6. DeLong ER, DeLond DM, Clark-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845.
7. Srinivasan SR, Myers L, Gerald S. Berenson. Distribution and Correlates of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Children: The Bogalusa Heart Study, *Pediatrics* 2002; 110: 1-4.
8. Barzigar A, Shojaei H. Prevalence of Atherosclerosis Risk Factors in Sowmesara District of Gilan in 1996. *J Kerman Univ Med Sci* 1997; 4(4): 21-25 (Persian).
9. Kelishadi R, Hashemipour M, Sarafzadegan N. Study of Coronary Artery Disease risk factor in children (age 2-14) with myocardial infarction in Esfahan. *J Tehran Univ Med Sci* 2001; 14: 62-66 (Persian).
10. Esmaili A, Ahmadi J. Serum lipid disorder in Rafsanjan city population. *Iranian J Diabet Lipid Dis* 2003; 3(2): 149-145 (Persian).
11. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 16-23.
12. Chopra V, Vasisht S, Gulati S, Aggarwal R, Bahl VK, Manchanda SC. Interrelationship between angiographically defined coronary artery disease, plasma insulin levels and lipids in Indian patients. *Indian J Med Sci* 2000; 54: 81-86.
13. Bittner V, Hardison P, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Spoko G. Bypass angioplasty Revascularization Investigation. Non High Density Lipoprotein cholesterol level predict five-year outcome in the Bypass angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2537-2542.
14. Solati S.M, Ghanbarian A, Azizi F. Is Non HDL cholesterol the best variable due to others lipid profile for coronary artery disease. *J Tehran Univ Med Sci* 2005; 65-70 (Persian).