مجله دانش و تندرستی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود
دوره۲، شماره۳، پاییز ۱۳۸۶

مقایسه نتایج سنجش سرمی LDL-C به روش آنزیماتیک با روش محاسباتی فرید والد، دلونگ و فرید والد تعدیل شده

احمد خسروی*[۱]، دکتر مجید نوریان[۲]، حسین خسروی‌بروجنی[۳]، حمید کلالیان‌مقدم[۴]، حسین ابراهیمی[۵]

۱- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- کارشناس ارشد اپیدمیولوژی
۲- بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود- متخصص پاتولوژی بالینی
۳- دانشگاه علوم پزشکی زنجان- گروه بیوشیمی
۴- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه علوم پایه
۵- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه پرستاری

چکیده

مقدمه: *کاهش کلسترول به‌ویژه LDL-C از اهداف اصلی در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر می‌باشد. اولین قدم، تغییر رفتار و سبک زندگی فرد است مانند تغییر رژیم غذایی، کاهش وزن، ورزش و در قدم دوم استفاده از داروهای پایین آورنده لیپیدهای خون است. اندازه‌گیری مستقیم LDL روشی مناسب ولی گران می‌باشد. در اکثر آزمایشگاه‌ها از روش محاسباتی فریدوالد استفاده می‌شود که تحت تاثیرعوامل مختلفی از قبیل بالا بودن سطح تری‌گلیسرید، ضرورت ناشتا بودن و تأثیرپذیری از ضریب تغییرات آنالیز دیگر متغیرها، قرار می‌گیرد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه روش آنزیماتیک Wako با روش‌های محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ برای سنجش سطح سرمی LDL-C طراحی شده است.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه ۴۷۵ نمونه سرمی ناشتا مشتمل بر نمونه سرم ۱۹۹ نفر مرد و ۲۷۶ نفر زن با میانگین سنی ۵۶/۳ سال جهت تعیین LDL-C به روش آنزیماتیک بررسی شده است. جمعیت مورد مطالعه را بیماران بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود تشکیل داده که مقدار تری گلیسیرید آنها کم‌تر از ۴۰۰ mg/dl می‌باشد. بر حسب مقادیرTG نمونه ها به ۴ همگروه (۱۰۰>، ۱۹۹-۱۰۰، ۲۹۹-۲۰۰ و ۴۰۰-۳۰۰) تقسیم شده است. با استفاده از روش‌های محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ مقادیر سرمی LDL محاسبه و با نتایج روش آنزیماتیک با استفاده از نرم افزار Table Curve و SPSS تجزیه و تحلیل شده است.*

نتایج: *بررسی تفاوت بین مقادیر LDL به‌روش آنزیماتیک با روش‌های محاسباتی نشان می‌دهد: ۱- میزان هم‌بستگی در فاصله ۲۰±۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، پایین می‌باشد. ۲- روش فریدوالد از هم‌بستگی بالاتری نسبت به دلونگ و فریدوالد تعدیل شده برخوردار می‌باشد (۵۱/۲٪ در مقابل ۳۸/۷٪ و ۴۲/۷٪). ۳- روش‌های محاسباتی باعث ایجاد بیش‌تخمینی مقدار LDL می‌شوند (میانگین روش فریدوالد ۱۷/۷ mg/dl بیش‌تر از روش آنزیماتیک). ۴- با افزایش مقادیر تری‌گلیسیرید، میزان هم‌بستگی کاهش و بیش‌تخمینی LDL افزایش می‌یابد. ضریب هم‌بستگی پیرسون ۰/۶۶ می باشد ($p<0/05$).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به اهمیت اندازه‌گیری LDL در بیماری‌های عروقی و نتایج مشاهده شده که در بیش از ۵۰ درصد نمونه‌ها، قدر مطلق تفاوت مقادیر LDL بیش از ۲۰ mg/dl می‌باشد، پیشنهاد می‌شود در این بیماران برای انجام مداخله از روش آنزیماتیک استفاده شود.*

واژه‌های کلیدی: LDL-C ، تری‌گلیسیرید، فریدوالد، دلونگ، روش آنزیماتیک

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۸ **تاریخ پذیرش:**۸۶/۷/۵

***نویسنده مسئول:** شاهرود- میدان هفت تیر- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- امور پژوهشی.
تلفن: ۳۳۳۴۴۹۹- ۰۲۷۳ ، **نمابر:**۳۳۴۸۰۰-۰۲۷۳، **E-mail:** khosravi@shmu.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

آترواسکلروز و بیماری عروق کرونر از مهم‌ترین علل مرگ‌و-میر و ناتوانی جسمی در جوامع پیشرفته و در حال توسعه هستند (۱). عوامل خطرزای این بیماری به دو دسته تغییرپذیر و تغییرناپذیر تقسیم می‌شوند. مهم‌ترین عوامل تغییرپذیر عبارتند از: بالا بودن میزان کلسترول خون، مصرف سیگار و عدم فعالیت جسمی و از دیگر عوامل، می‌توان به چاقی، دیابت و وجود دود سیگار در محیط اطراف اشاره نمود. سطح خونی کلسترول حدوداً در نیمی از بزرگسالان بیش از mg/dl ۲۰۰ و در ۲۵٪ آنها بالغ بر mg/dl ۲۴۰ می‌باشد (۲ و ۳).

افزایش کلسترول خون به بیش از mg/dl ۲۴۰، خطر ابتلا را دو برابر می‌کند (۴). جابجایی کلسترول در خون توسط چهار نوع لیپوپروتئین، HDL, LDL, VLDL, IDL صورت می‌گیرد. حدود ۷۰-۶۰ درصد کلسترول خون به همراه LDL جابجا می شود که در اصل ساختار تری‌گلیسیریدی دارد. مطالعات متعدد دلالت بر آن دارند که در صورت افزایش LDL-C سرمی حتی در شرایطی که مقدار کلسترول تام در حد طبیعی است، شانس ابتلا زودرس به بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد (۵). چربی‌های موجود در ضایعات آترواسکلروزیس از LDL مشتق می‌شود.

عوامل خطر مهم افزایش کلسترول خون عبارتند از: ۱- چربی های دریافتی خصوصاً اسیدهای چرب اشباع شده. ۲- چاقی (باعث کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسیریدهای زودرس می شود). ۳- سیگار کشیدن ۴- عدم تحرک (با سطح پایین HDL مرتبط است). در جلسات اخیر کمیته آموزش ملی کلسترول(NCEP: National cholesterol education program) لزوم ارایه برنامه پیش‌گیری ثانویه مبنی بر آنالیز لیپوپروتئین‌ها در تمامی بیماران و طبقه بندی اولیه بر مبنای اندازه‌گیری LDL-C سرم، مورد تصویب قرار گرفت (۶ و ۷). هدف اصلی در بیمارانی که دارای عوامل خطر زیاد بیماری‌های عروق کرونری می‌باشند، پایین آوردن LDL-C به زیر مقدار mg/dl ۱۰۰ می‌باشد و در افرادی که دو یا بیش‌تر عامل خطر دارند، باید LDL-C کم‌تر از mg/dl ۱۳۰ و در افراد بدون عامل خطر و یا دارای یک عامل خطر LDL-C کم‌تر از mg/dl ۱۰۰ باشد (۸). اولین قدم در جهت کاهش LDL-C تغییر رفتار و سبک زندگی فرد است مانند تغییر رژیم غذایی، کاهش وزن، ورزش و در قدم دوم استفاده از داروهای پایین آورنده لیپیدهای خون است (۹). بنابراین جهت درمان و انجام مداخله نیاز داریم که مقادیر واقعی LDL-C را اندازه‌گیری کنیم. روش اولترا سانتریفوژ به‌عنوان روش مرجع برای تعیین LDL کلسترول مورد پذیرش قرار گرفته است ولی به‌جهت پیچیدگی سیستم و نیاز به تجهیزات گران‌قیمت، زمان طولانی انجام آزمون و نیروی انسانی مجرب، قابلیت استقرار آن در اکثر آزمایشگاه‌های تشخیص طبی مهیا نمی‌باشد (۱ و ۱۰).

روش‌های اندازه‌گیری غیرمستقیم LDL-C بر این فرض استوار می‌باشند که کلسترول تام از VLDL, LDL و HDL تشکیل شده است. مقدار VLDL، بر اساس میانگین نسبت TG به کلسترول برآورد می‌شود (۱۱). درسال ۱۹۷۲، فریدوالد و همکارانش یک روش محاسباتی را برای اندازه‌گیری LDL-C ارایه دادند که به‌دلیل سهولت و ارزان بودن در اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک و آزمایشگاه‌ها از آن استفاده می‌شود (۱۲ و ۱۳). دلونگ (De-Long) و همکاران در سال ۱۹۸۶ فرمول فریدوالد را تغییر دادند که به‌دنبال آن، فرمول مورد نظر در تعدادی از آزمایشگاه‌ها مورد استفاده قرارگرفت (۱۴). در مطالعات بعدی که توسط پاویلایی و همکاران (۹) در تایلند انجام شده است فرمول فریدوالد تعدیل شده است. اما علی-رغم مزیت‌های فوق این روش از محدودیت‌هایی در افراد مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرلیپیدمی تیپ III برخوردار است (۶ و ۹). از طرف دیگر بالا بودن سطح تری‌گلیسرید (TG) بیش‌تر از mg/dl ۴۰۰، ضرورت ناشتا بودن (بیش از ۱۲ ساعت) و تأثیرپذیری از ضریب تغییرات آنالیزهای دیگر مشتمل بر TG, HDL و کلسترول تام، کاربرد روش فریدوالد

Archive of SID

www.SID.ir

را با محدودیت‌هایی روبرو کرده است (۷، ۹ و ۱۰).
نتایج مطالعات انجام شده توسط پاویلایی نشان می‌دهد که در صورتی‌که TG>۳۰۰ mg/dl باشد برآورد فریدوالد برای LDL-C از مقادیر روش مستقیم کم‌تر است (۹). با وجود ارایه فرمول‌های مختلف درخصوص اندازه‌گیری LDL-C، در عمل فرمول فریدوالد را می‌توان برای اکثر افراد استفاده نمود زیرا ۹۵ درصد تری‌گلیسیرید ناشتای پلاسما در جمعیت آمریکا زیر ۳۰۰ mg/dl می‌باشد و هم‌چنین مقادیر پلاسمای ناشتا به‌طور طبیعی دارای شیلومیکرون نمی‌باشند و در نهایت شیوع هیپرلیپیدمی تیپ III در جمعیت آمریکا ۲-۱ در هزارنفر می‌باشد (۱۱). نتایج مطالعه انجام شده توسط ناک نشان می‌دهد که با افزایش تری‌گلیسیرید هم‌خوانی بین روش فریدوالد و ß quantification - با روش اولتراسانتریفوژ کاهش می‌یابد(۱۰).در مطالعه ترمبلی و همکاران (۱۵) اعتبار روش محاسباتی فریدوالد در مقایسه با روش اولتراسانتریفوژ مورد مقایسه قرارگرفته است و نتایج آن مطالعه نشان می‌دهد که با افزایش مقادیر TG به بیش‌تر از ۴۰۰mg/dl، برآورد فریدوالد دارای یک کم‌تخمینی می‌باشد.

روش‌های مستقیم اندازه‌گیری LDL-C را به سه نسل متوالی تقسیم می‌کنند. به نسل سوم این روش‌ها، روش‌های همگون (Homogenous) گویند. به‌صورت تجارتی ۵ روش مختلف موجود می‌باشد. روش آنزیماتیک Wako یکی از این روش‌ها است که دارای دو Reagent آماده می‌باشد (۱۰). با توجه به مطالب فوق این تحقیق با هدف مقایسه روش آنزیماتیک Wako با روش‌های محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ برای سنجش سطح سرمی LDL-C طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه ارزیابی فرایند (Process research) است که به‌صورت مقطعی بر روی ۴۷۵ نمونه سرم ناشتا مربوط به بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود انجام شده است. از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی گرفته و آگاهی لازم جهت شرکت در مطالعه و اهداف مطالعه به آنان داده شد. داده‌ها توسط پزشک از طریق پرسش‌نامه و گرفتن شرح حال جمع‌آوری شد. نمونه خون بیماران پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتا توسط پرستار آموزش دیده گرفته شده و آنهایی که تری‌گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰ mg/dl داشتند، در مطالعه وارد نشدند. نمونه‌های سرمی بر حسب مقادیر تری‌گلیسرید به ۴ هم‌گروه، کم‌تر از ۱۰۰، ۱۹۹-۱۰۰، ۲۹۹-۲۰۰ و ۴۰۰-۳۰۰ mg/dl تقسیم شده و در هر هم‌گروه تعداد ۸۵، ۲۲۶، ۱۱۰ و ۵۴ نمونه سرمی به‌ترتیب مورد بررسی قرار گرفته‌است. در این مطالعه مقادیر TG, LDL-C و کلسترول تام، HDL-C با روش‌های زیر اندازه‌گیری شده است:

۱- کلسترول تام به‌روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی Man

۲- HDL-C به‌روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی زیست شیمی

۳- تری گلیسیرید به‌روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی پارس آزمون

۴- LDL-C به‌روش آنزیماتیک Wako با کیت تشخیصی پارس آزمون.

اساس آزمایش به‌روش آنزیماتیک Wako این ترتیب می‌باشد (۱۰):

1) LDL+ protecting reagent protect LDL from enzyme reactions ⟶ HDL, VLDL, chylomicrons & Cholesterol + enzymes ⟶ H2O2 +catalase ⟶ H2O

2) LDL-protecting reagent +Deprotecting Reagent⟶LDL
LDL-C + Enzymes ⟶Cholestenone + H2O2
H2O2+4-aminoantipyrene+N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3, 5-dimethoxyaniline⟶ color

۵- LDL-C به‌روش محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ مطابق با فرمول‌های محاسباتی زیر:

روش فریدوالد:

LDL-C (SF) = Total cholesterol-TG/5-(HDL-C)

Archive of SID

www.SID.ir

روش فریدوالد تعدیل شده:

LDL-C (MF) = Total cholesterol -TG/6 - (HDL-C)

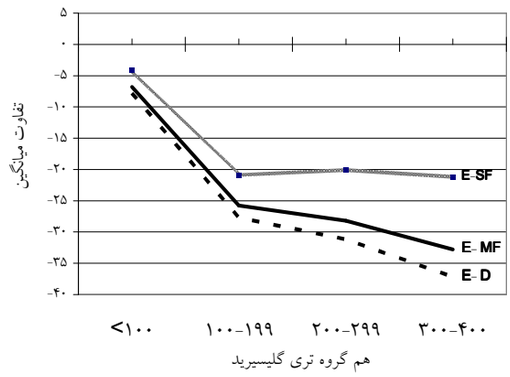
روش محاسباتی دلونگ:

LDL-C (D) = Total cholesterol -TG/6.5 - (HDL-C)

پس از ورود داده‌ها به کامپیوتر با استفاده از نرم‌افزار SPSS, Table curve آنالیز شده است. توصیف داده‌ها برای متغیرهای کمی پیوسته به‌صورت میانگین± انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی و درصد بیان شده است. هم‌خوانی نتایج آنزیماتیک با نتایج روش محاسباتی در صورتی‌که دامنه اختلاف دو روش ۲۰±۰ باشد، مناسب و در حد قابل قبول، در نظر گرفته شده است. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه، آزمون دانت (Dunnett) برای مقایسه بین نسبت‌ها، ضریب همبستگی پیرسون و آزمون روند مانتل-هانزل برای مقایسه نسبت هم‌خوانی روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک و روند آن در هم‌گروه‌های مختلف TG مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفته و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ می‌باشد.

نتایج

در این مطالعه ۴۷۵ نمونه سرمی ناشتا مورد بررسی قرارگرفته است که در آن تعداد ۱۹۹ نفر مرد و ۲۷۶ نفر زن شرکت داشته‌اند. خصوصیات بالینی و کلینیکی نمونه‌های تحت بررسی در جدول ۱ بر حسب جنس نمایش داده شده است. با توجه به نتایج جدول ۱، میانگین سنی نمونه تحت مطالعه ۵۶/۳ سال با انحراف معیار ۱۱/۲ سال می‌باشد. هم‌چنین تعداد ۳۳۳ نفر(۷۰/۱٪) نمونه‌ها به نوعی دچار افزایش وزن می-باشند. در این مطالعه پژوهش‌گران بر اساس فرمول‌های محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ مقادیر LDL را محاسبه کرده‌اند که میانگین مقادیر به‌دست آمده در جدول ۲ ارایه شده است. جهت بررسی دقت و هم‌بستگی روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک، تفاوت میانگین به-دست آمده، محاسبه و بررسی شد. نتایج به‌دست آمده در این-خصوص نشان می‌دهد که روش‌های محاسباتی نسبت به روش آنزیماتیک دارای بیش‌تخمینی می‌باشند (جدول ۳). آنالیز واریانس جهت مقایسه میانگین تفاوت، بین هم‌گروه‌ها نشان می‌دهد که بین میانگین تفاوت روش آنزیماتیک با سه روش محاسباتی در مقادیر تری گلیسرید کم‌تر از ۱۰۰ mg/dl با هم‌گروه های دیگر تری- گلیسرید، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (نمودار۱).



نمودار ۱- مقایسه تفاوت میانگین بین روش آنزیماتیک با روش‌های محاسباتی بر حسب هم‌گروه تری‌گلیسرید

تخمین مقادیر LDL بااستفاده از روش‌های محاسباتی در محدوده ۲۰±۰ mg/dl به‌عنوان تخمین مناسب از LDL درنظر گرفته‌شده و با این دامنه تخمینی، درصد تخمین صحیح روش‌های محاسباتی برحسب هم‌گروه‌های مختلف از تری-گلیسرید در جدول ۴ ارایه شده است. نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید میزان هم‌خوانی نتایج روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک کاهش می‌یابد (P<۰/۰۵).

علاوه بر آن مقادیر تفاوت بین دو روش (بیش‌تر از mg/dl ۲۰) با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید افزایش می‌یابد (P<۰/۰۵). مقایسه میزان هم‌خوانی سه روش محاسباتی نشان می‌دهد که بین آنها اختلاف معنی‌داری وجود دارد و در بین این سه روش نسبت هم‌خوانی روش فریدوالد نسبت به دو روش دیگر بیش‌تر می‌باشد (P<۰/۰۵، Dunnett test). ضریب هم‌بستگی

Archive of SID
www.SID.ir

پیرسون بین روش‌های محاسباتی و روش آنزیماتیک در مطالعه حاضر برابر با ۰/۶۶ می‌باشد (P<۰/۰۵).

بحث

در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی، افزایش غلظت LDL-C به‌عنوان یکی از عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر (CAD) نشان داده شده است (۴، ۵ و ۱۶). بنابراین در میزگرد درمانی بالغین (Adult treatment panel) تأکید بر کنترلLDL-C به‌عنوان اولین هدف در طبقه‌بندی و درمان بالینی بیماران در معرض خطر بیماری‌های عروق کرونر می‌باشد (۸).

جدول ۱- خصوصیات بالینی و کلینیکی نمونه‌های تحت مطالعه[1]

	مرد (۱۹۹نفر)	زن (۲۷۶ نفر)	جمع (۴۷۵ نفر)
میانگین سن± انحراف معیار	۵۵/۸±۱۲/۰	۵۶/۷±۱۰/۶	۵۶/۳±۱۱/۲
(Kg/ M2) BMI			
<۲۵	(۳۸/۷) ۷۷	(۲۳/۶) ۶۵	(۲۹/۹) ۱۴۲
۲۵-۲۹/۹	(۳۹/۲) ۷۸	(۳۶/۲) ۱۰۰	(۳۷/۵) ۱۷۸
≥۳۰	(۲۲/۱) ۴۴	(۴۰/۲) ۱۱۱	(۳۲/۶) ۱۵۵
هم‌گروه تری گلیسرید			
<۱۰۰	(۱۷/۶) ۳۵	(۱۸/۱) ۵۰	(۱۷/۹) ۸۵
۱۰۰-۱۹۹	(۵۱/۸) ۱۰۳	(۴۴/۶) ۱۲۳	(۴۷/۶) ۲۲۶
۲۰۰-۲۹۹	(۱۷/۶) ۳۵	(۲۷/۲) ۷۵	(۲۳/۲) ۱۱۰
۳۰۰-۴۰۰	(۱۳/۱) ۲۶	(۱۰/۱) ۲۸	(۳۲/۶) ۱۵۵
LDL-C mg/dl	۱۱۹/۹±۲۸/۵	۱۲۳/۲±۲۷/۹	۱۲۱/۸±۲۸/۲
HDL-C mg/dl	۴۳/۲±۱۲/۵	۴۸/۲±۱۳/۶	۴۶/۱±۱۳/۴
TG mg/dl	۱۷۷/۸±۸۸/۹	۱۸۱/۲±۷۸/۹	۱۷۹/۸±۸۳/۲
CHLO mg/dl	۲۱۳/۱±۴۲/۳	۲۲۷/۸±۴۶/۶	۲۲۱/۷±۴۵/۴

۱- داده‌های کیفی بصورت فراوانی (درصد) و داده‌های کمی بصورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند.

جدول۲- میانگین روش آنزیماتیک با روش‌های محاسباتی

روش اندازه گیری LDL-C	میانگین	انحراف معیار	ضریب تغییرات	حداقل	حداکثر
روش آنزیماتیک	۱۲۱/۸	۲۸/۲	۲۳/۱	۴۴/۰	۲۱۰/۰
روش فریدوالد	۱۳۹/۶	۳۹/۴	۲۸/۲	۲۸/۰	۳۰۵/۶
روش دلونگ	۱۴۷/۹	۴۰/۳	۲۷/۲	۳۶/۵	۳۱۶/۵
روش فریدوالد تعدیل شده	۱۴۵/۶	۴۰/۰	۲۷/۵	۳۴/۳	۳۱۳/۵

جدول ۳- تفاوت میانگین بین روش‌های مختلف اندازه‌گیری کلسترول LDL

تفاوت روش‌ها	میانگین تفاوت	انحراف معیار	میانه
تفاوت روش آنزیماتیک با فریدوالد	-۱۷/۷	۲۹/۷	-۱۵/۲
تفاوت روش آنزیماتیک با دلونگ	-۲۶/۰	۳۰/۳	-۲۳/۰
تفاوت روش آنزیماتیک با فریدوالد تعدیل شده	-۲۳/۷	۳۰/۱	-۲۰/۸

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۴- بررسی هم‌خوانی روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک با استفاده از تفاوت قابل قبول بین دو روش[۱]

هم‌گروه تری گلیسرید	تفاوت بین روش آنزیماتیک و روش‌های محاسباتی									
	> +۲۰			+۲۰ تا -۲۰			< -۲۰			
	فریدوالد	دلونگ	فریدوالد تعدیل شده	فریدوالد	دلونگ	فریدوالد تعدیل شده	فریدوالد	دلونگ	فریدوالد تعدیل شده
<۱۰۰	۱۱ (۱۲/۹)	۱۰ (۱۱/۸)	۱۰ (۱۱/۸)	۵۵ (۶۴/۷)	۵۴ (۶۳/۵)	۵۴ (۶۳/۵)	۱۹ (۲۲/۴)	۲۱ (۲۴/۷)	۲۱ (۲۴/۷)
۱۰۰-۱۹۹	۱۰ (۴/۴)	۷ (۳/۱)	۹ (۴/۰)	۱۱۲ (۴۹/۶)	۹۰ (۳۹/۸)	۹۶ (۴۲/۵)	۱۰۴ (۴۶/۰)	۱۲۹ (۵۷/۱)	۱۲۱ (۵۳/۵)
۲۰۰-۲۹۹	۹ (۸/۲)	۸ (۷/۳)	۸ (۷/۳)	۵۲ (۴۷/۳)	۲۶ (۲۳/۶)	۳۷ (۳۳/۶)	۴۹ (۴۴/۵)	۷۶ (۶۹/۱)	۶۵ (۵۹/۱)
۳۰۰-۴۰۰	۴ (۷/۴)	۲ (۳/۷)	۲ (۳/۷)	۲۴ (۴۴/۴)	۱۴ (۲۵/۹)	۱۶ (۲۹/۶)	۲۶ (۴۸/۱)	۳۸ (۷۰/۴)	۳۶ (۶۶/۷)
جمع	۳۴ (۷/۲)	۲۷ (۵/۷)	۲۹ (۶/۱)	۲۴۳ (۵۱/۲)	۱۸۴ (۳۸/۷)	۲۰۳ (۴۲/۷)	۱۹۸ (۴۱/۷)	۲۶۴ (۵۵/۶)	۲۴۳ (۵۱/۲)
Trend p-value	---	---	---	۰/۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۱

۱- داده‌ها بر حسب فراوانی (درصد) تعداد نمونه‌هایی که در محدوده تفاوت قابل قبول بین دو روش آنزیماتیک و محاسباتی قرار می‌گیرند، بیان شده است.

در این مطالعه با استفاده از یکی از روش‌های همگون برای اندازه‌گیری مستقیم LDL-C، سطوح کلسترول LDL تعداد ۴۷۵ نمونه سرمی اندازه‌گیری شد و نتایج آن با روش‌های محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل شده و دلونگ مورد مقایسه قرارگرفته است.

مطالعه صفابخش و همکاران (۱۳۸۴) بر روی ۵۲۵ نمونه سرم بیماران ناشتا، نشان می‌دهد که روش آنزیماتیک به‌دلیل نداشتن محدودیت‌های روش فریدوالد و دلونگ از جمله هایپرتری-گلیسیریدمی و هایپرلیپیدمی تیپ ۳ و عدم رعایت ناشتا بودن به طرز چشم‌گیری کارایی بیش‌تری را نشان می‌دهد و پیشنهاد می‌کند که جایگزین روش‌های محاسباتی گردد (۱). مطالعات انجام شده توسط دیکوردوا (۱۷)، رینایی (۱۸)، ناک (۱۹) و مطالعه حاضر نشان می‌دهند که روش‌های محاسباتی فریدوالد با روش آنزیماتیک نتایج یکسانی را نشان نمی‌دهند و این نتایج حتی در سطوح مختلف تری‌گلیسیرید نیز تفاوتی نمی-کند. در روش‌های محاسباتی اندازه‌گیری LDL-C، مبنای اندازه‌گیری، تخمین غلظت VLDL-C می‌باشد که در فرمول فریدوالد فرض بر این است که نسبت تری‌گلیسیرید به VLDL برابر ۵ به ۱ می‌باشد (۱۳). در مطالعه انجام شده در ژاپن (۲۰) در افرادی که غلظت تری‌گلیسیرید، کم‌تر از mg/dl ۴۰۰ می-باشد، نسبت تعیین شده، ۴ به ۱ به‌دست آمده است. در مقابل در مطالعه پاویلایی (۹) در تایلند برای جمعیت تحت مطالعه، این نسبت ۶ به ۱ گزارش شده است (فرمول تعدیل شده فریدوالد).

فرض کردن هر یک از این نسبت‌ها در محاسبه باعث می‌شود که در محاسبه مقادیر LDL-C نتایج متفاوتی حاصل شود. در مطالعه لیندسی (۲۱) و پاویلایی (۹) روش فریدوالد نسبت به روش آنزیماتیک در محاسبه سطوح LDL-C باعث کم‌تخمینی شده است درحالی‌که در مطالعه دی کوردوا (۱۷) و مطالعه حاضر نتایج حاصل از روش فریدوالد و دیگر روش‌های محاسباتی نسبت به روش آنزیماتیک از یک بیش‌تخمینی برخوردار می‌باشد. رابیز- پرات و همکاران (۱۹۹۳) می‌نویسد: در بیماران دیابتی نوع دوم، سندروم نفروتیک و افراد الکلیسم به‌دلیل وجود اختلالات لیپوپروتئینی و در افراد مبتلا به دیابت،

Archive of SID

www.SID.ir

نفروپاتی و هیاتوپاتی که مقادیر تری‌گلیسیرید بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ mg/dl دارند، بهتر است که روش محاسباتی فریدوالد استفاده نشود (۲۲).

هیرانی و همکاران در سال ۱۹۹۷ در مطالعه‌ای روی ۱۴۸ بیمار دیابتی، نشان دادند که روش فریدوالد در مقایسه با روش - βquantification به‌خصوص در وضعیتی که غلظت تری گلیسیرید بیش‌تر از ۲۰۰ mg/dl است، دچار کم‌تخمینی می-باشد (۲۳). در مطالعه وینوکر (۲۴) و ترمبلی (۱۵) نیز نتایج مشابهی گزارش شده است. در مقابل در مطالعه رابیز- پرات (۲۲) بر روی بیماران دیابتی، روش فریدوالد در ۳۹٪ بیماران دارای بیش‌تخمینی است. در پژوهش حاضر، درصد بیش تخمینی بیش‌تر از ۲۰ mg/dl در مقایسه با روش آنزیماتیک برای روش فریدوالد، دلونگ و فریدوالد تعدیل شده به‌ترتیب برابر با ۴۱/۷٪، ۵۵/۶٪ و ۵۱/۲٪ می‌باشد که نسبت به نتایج مطالعات دیگران، متفاوت است (۱۷ و ۲۲). برانچی و همکاران (۲۵) یکی از دلایل این اختلاف را، تفاوت در جمعیت تحت مطالعه می‌داند.

در مطالعه حاضر ضریب هم‌بستگی بین روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک برابر با ۰/۶۶ به‌دست آمده است که در مقایسه با نتایج مطالعات دیگران پایین می‌باشد (۹، ۲۶، ۲۷ و ۲۸). در مطالعه رابیز- پرات بر روی ۱۱۱ بیمار دیابتی باوجود ضریب هم‌بستگی معنی‌دار، میزان هم‌خوانی نتایج بین دو روش ضعیف گزارش شده است (۲۲).

در این مطالعه با افزایش غلظت تری‌گلیسیرید میزان هم‌خوانی نتایج محاسباتی با روش آنزیماتیک به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (جدول ۴). نتایج مطالعات دیگران نشان می‌دهد که صحت برآورد غلظت LDL-C بر اساس فرمول‌های محاسباتی به مقادیر TG بستگی دارد و هایپرتری‌گلیسیریدمی و تغییرات لیپوپروتئینی جزء مهم‌ترین منابع خطا در محاسبه مقادیر LDL-C می‌باشند (۲۹). در مطالعه پاویلایی (۹) با افزایش مقادیر تری‌گلیسیرید میزان هم‌بستگی بین روش فریدوالد و فریدوالد تعدیل شده با روش آنزیماتیک کاهش می‌یابد. ناک و همکاران (۱۰) و اسمتس و همکاران (۳۰) نشان دادند که با افزایش مقادیر تری‌گلیسیرید بیش‌تر از mg/dl ۲۰۰، دقت روش فریدوالد برای اندازه‌گیری LDL-C کاهش می‌یابد (۱۰).

باتوجه به این‌که در بیماری‌های قلبی- عروقی هدف اصلی کنترل LDL-C و نگه‌داشتن میزان آن به کم‌تر از mg/dl ۱۰۰ می‌باشد (۸ و ۱۷) در این حالت کم‌تخمینی و بیش‌تخمینی مقادیر LDL-C می‌تواند باعث تغییراتی در برآورد میزان خطر بیماری‌های قلبی- عروقی گردد. با توجه به اهمیت اندازه‌گیری مناسب LDL-C، در اندازه‌گیری به روش مستقیم تغییرات زیستی و تحلیلی آن کم‌تر می‌باشد و در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی و بیماران دارای عوامل خطر بیماری‌های عروق قلب مانند دیابت از اعتبار بالاتری برخوردار است. پژوهش‌گران، استفاده از روش آنزیماتیک را برای اندازه‌گیری LDL-C توصیه می‌کنند که با نتایج مطالعات انجام شده توسط دیگران مطابقت دارد (۱، ۳۱ و ۳۲).

تشکر و قدردانی

این مطالعه، طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی شاهرود در سال ۱۳۸۴ می‌باشد. به‌این وسیله از زحمات خانم زهرا پورابری در جمع‌آوری اطلاعات مطالعه تشکر می‌گردد و نویسندگان مقاله همکاری و حوصله بیماران شرکت کننده در مطالعه و همکاری صمیمانه کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) را ارج می‌نهند.

منابع

۱. صفا بخش شیدا، محمدی تربتی پیمان. مقایسه نتایج سنجش سطح سرمی LDL کلسترول به روش آنزیماتیک با روش محاسباتی فرید والد و دلونگ در بیمارستان لبافی نژاد در سال ۸۴- ۸۳. پژوهنده ۱۳۸۴؛ شماره ۴۳: صفحات ۱۹ تا ۲۴.

2. Sempos C, Fulwood R, Haines C. The prevalence of high blood cholesterol levels among adults in the US. JAMA 1989; 262: 45- 52.

3. US Departement of health and human services. Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction Bethesda Md: National heart,

Archive of SID

www.SID.ir

lung and blood institute 1990; NIH publication 90-3047.

4. American heart association. What are healthy levels of cholesterol? [Cited September 6, 2006] Available from:http/www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=183.

5. Bernard Henry J. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. WB. Saunders Company; 2001.

6. Okada M, Ishida R. Direct measurement of low density-lipoprotein cholesterol is more effective than total cholesterol for the purpose of lipoprotein screening. Preventive Medicine 2001; 32: 224- 29.

7. McNamara JR, Cohn JS, Schaefer EJ. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and disease risk. Clin Chem 1990; 36(1): 36- 42.

8. Executive summary of the third report of national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III. JAMA 2001; 285: 2486- 97.

9. Puaviliai W, laoragpongse D. IS calculated LDL-C by using the new modified Friedewald equation better than the standard Friedewald equation? J Med Assoc Thai 2004; 87(6): 589- 92.

10. Nauck M, Warnick GR, Raffia N. Methods for measurement of LDL-C: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. Clin Chim 2002; 48(2): 236- 254.

11. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz texbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.p. 809- 61.

12. Bachorik PS, Ross JW. National cholesterol education program recommendations for measurements of low-density lipoprotein cholesterol: Executive summary national cholesterol education program working group on lipoprotein measurement. Clin Chem 1995; 41: 1414- 20.

13. Friedewald WT, Levy RI, Friedewald DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499- 502.

14. De Long DM, De Long ER, Wood PD. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low density lipoprotein cholesterol: The lipid research clinics prevalence study. JAMA, 1986; 256: 2372-2377.

15. Trembly AJ, Morrissette H, Gagne JM, Bergeron J, Gogne G, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with ß-quantification in a large population. Clin Biochem, 2004; 37: 785-790.

16. The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a board range of initial cholesterol levels. N Eng J Med 1998; 339: 1349- 57.

17. De Cordova CM.M. Schneider CR, Juttel ID, De Cordova MM. Comparison of LDL- cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10664 patients. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2004; 83(6): 482- 487.

18. Rifai N, Iannoti E, De Angelis K. Analytical and clinical performance of the homogenous enzymatic LDL-cholesterol assay compared with ultracentrifugation-dextran sulfate- Mg2+ method. Clin Chem1998; 44: 1242- 1250.

19. Nauck M, Graziani MS, Bruton D. Analytical and clinical performance of a detergent-based homogenous LDL-cholesterol assay: A multi center evaluation. Clin Chem 2000; 46: 506- 514.

20. Hata Y, Nakajima K. Application of Friedewald LDL-cholesterol estimation formula to serum lipids in Japanese population. Jpn Circ J1986; 20(12): 1191-200.

21. Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, Kiroff CG, Freshly A. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. Pharmacotherapy 2004; 24(2):167- 172.

22. Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M, Pedro-Boter j, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care,1993; 16: 1081-6.

23. Hirany S, Li D, Jialal I. A more valid measurement of Low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients. Am J Med.1997; 102: 48- 53.

24. Winocour PH, Ishola M, Durrington PN. Validation of the friedewald formula for the measurement of low density lipoprotein cholesterol in insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Chem Acta 1989; 79: 79- 83.

25. Branchi A, Torri A, Rovellini A, Sommariva D. Accuracy of calculated serum low-density lipoprotein cholesterol for the assessment of coronary heart disease risk in NIDDM patients. Diabetes Care 1998; 21(9): 1397- 1402.

26. Anandaraja S, Narang R, Godeswar r, laksmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. Int J Cardiol, 2005; 102: 117- 120.

Archive of SID

www.SID.ir

27. Tighe DA, Okene IS, Reed G, Nicolosi R. Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently underestimated directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels =< 4.52 mmol/ l: An analysis comparing the Lipid direct magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. Clinica Chimica Acta, 2006; 365: 236- 242.

28. Turkalp I, Cil Z, Ozkazank D. Analytical performance of direct assay for LDL-cholestrol: A comparative assessment versus Friedewald's formula. Anadolu Kardyol Derg 2005; 5(1): 13- 17.

29. Branchi A, Rovellini A, Fiorenza AM, Torri A, Prandi W, Tomella C, et al. Estimation of cardiovascular risk: Total cholesterol versus lipoprotein profile. Int J Clin Lab Res1994; 24: 106- 112.

30. Smets EM, Pequeriaux NC, Blaton V, Goldschmidt HM. Analytical performance of a direct assay for LDL-cholesterol. Clin chem Lab Med 2001; 39: 270- 280.

31. Scharnagl H, Nauck M, Weiland H, Marz W. The Friedewald's formula underestimates LDL-cholestrol at low concentrations. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 426- 31.

32. Esteban-Salan M, Guimon-Usandizage I, Amoroto-Del-Rio E. Analytical and clinical evaluation of two homogenous assays for LDL-C in hyperlipidemic patients. Clin Chim. 2000; 46(8): 1121- 31.

Archive of SID

www.SID.ir