

## مقایسه سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف نوزادان در شهر اهواز با پارامترهای مشابه در درس نامه طب اطفال نلسون

دکتر شهلا وزیری اسفرجانی<sup>۱</sup> و الهام ایروانی<sup>۲</sup>

### خلاصه

بیماری‌های قلبی عروقی بالغین ریشه در دوران کودکی دارد. تحقیقات متعدد انجام شده رابطه قابل توجهی بین تغییرات زودرس آترواسکلروزیس و سطوح بالای کلسترول تام و LDL کلسترول را در اتوپسی کودکان و بالغین جوان نشان داده است. نوزادان هیپرکلسترولمیک بالقوه در معرض خطر بیماری‌های قلبی در بزرگسالی می‌باشند. بنابراین بدو تولد زودرس‌ترین زمان ممکن برای تشخیص نوزادان در معرض خطر بالا می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف با پارامترهای مشابه در درس نامه طب اطفال نلسون بوده است. این تحقیق به صورت مقطعی بر روی خون بندناف ۲۴۳ نوزاد سر موعد (۱۲۹ پسر و ۱۱۴ دختر) متولد شده در بیمارستان رازی دانشگاه اهواز در نیمه اول سال ۱۳۸۱ انجام گرفته است. برای جمع‌آوری اطلاعات از نمونه‌گیری به صورت اتفاقی و پیش‌آمدی استفاده شده است. نمونه‌های غیرطبیعی و عارضه‌دار از مطالعه حذف شده است. بر اساس نتایج در نمونه‌های مورد مطالعه میانگین کلسترول تام  $۸۱/۰۲ \pm ۱۹/۷۵$ ، LDL کلسترول  $۴۸/۹۲ \pm ۱۶/۳۹$ ، HDL کلسترول  $۲۵/۰۹ \pm ۷/۳۴$  و تری‌گلیسرید  $۴۲ \pm ۲۹/۱۰$  میلی‌گرم درصد بود. میانگین این متغیرها با پارامترهای مشابه در کتاب نلسون با استفاده از آزمون t مورد مقایسه قرار گرفت. نتیجه حاصل میانگین کلسترول تام، LDL کلسترول و تری‌گلیسرید را به طور معنی‌داری بیش از کتاب نلسون و میانگین HDL کلسترول را کمتر از آن نشان داد ( $P=۰/۰۰۰۱$ ). همچنین شیوع هیپرکلسترولمی در نوزادان مورد مطالعه به طور معنی‌داری بیش از شیوع آن در کتاب نلسون بود. در این تحقیق میانگین چربی‌های خون در دو جنس مذکر و مؤنث نیز مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج حاصل میانگین کلسترول تام و LDL کلسترول را در نوزادان مؤنث به طور معنی‌داری بیش از نوزادان مذکر نشان داده است (به ترتیب  $P=۰/۰۱۶$  و  $P=۰/۰۰۷$ ). اختلاف مشاهده شده بین نتایج این تحقیق با کتاب نلسون نشان دهنده افزایش خطر در این جامعه می‌باشد. با توجه به این که نوزادان هیپرکلسترولمیک در سال‌های بعد نیز دچار این مشکل هستند، بنابراین اندازه‌گیری چربی‌های خون بندناف در جامعه ما یک اولویت محسوب می‌شود. از طرف دیگر به علت آن که هیپرکلسترولمی فامیلی از طریق نقص ارثی غالب منتقل می‌شود، توصیه می‌شود که والدین و وابستگان درجه یک نوزادان هیپرکلسترولمیک نیز مورد غربال‌گری قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: لیپید، لیپوپروتئین، هیپرکلسترولمی، خون بندناف، نوزاد، جنسیت

۱- استادیار گروه پزشکی اجتماعی، ۲- کارورز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی \_ درمانی اهواز

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۵/۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۲/۹/۷ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۱۰/۱۷

## مقدمه

یک سوم افرادی که قبل از پنجاه سالگی دچار سکته قلبی می‌شوند مبتلا به هیپرلیپیدمی می‌باشند که علت آن در نیمی از موارد اختلال ارثی در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌باشد (۱۲،۸). به دنبال مشاهده پلاک‌های آترومی در اتوپسی سربازان جوان آمریکایی در جنگ ویتنام، محققین متوجه شیوع بالایی از آرتواسکلروزیس در آنها شدند. بعد از این مشاهدات گروه دیگری از پژوهشگران با انجام مطالعه وسیعی بر روی اتوپسی کودکان، توانستند رابطه قابل توجهی بین تغییرات زودرس آرتواسکلروزیس و بالا بودن غلظت کلسترول تام و لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL کلسترول) را نشان دهند (۱۲،۳،۱). در کودکانی که شرح حال خانوادگی مثبتی از بروز زود هنگام بیماری‌های قلبی عروقی دارند میانگین کلسترول تام و LDL کلسترول نسبت به سایر کودکان بالاتر می‌باشد (۱۳،۱۲،۸،۳). همچنین در این خانواده‌ها توانسته‌اند افزایش لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) را از زمان زندگی دوران‌رحمی نشان دهند (۱۵). بنابراین بیماری‌های قلبی عروقی ریشه در دوران کودکی دارد (۱۲). اندازه‌گیری سطح کلسترول در سنین پایین زندگی می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی عروقی را در دهه‌های بعد زندگی پیشگویی نماید (۱۳،۱۲). از طرفی نوزادانی که در هنگام تولد دارای کلسترول تام بالایی می‌باشند، در سنین بعد نیز دچار هیپرکلسترولمی می‌شوند (۱۵،۱۰،۹). همچنین نوزادان خانواده‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلیال دارای کلسترول تام بالایی در خون بندناف می‌باشند (۱۳،۱۲). بنابراین اندازه‌گیری چربی‌های خون بندناف می‌تواند معیار با ارزشی برای پیشگویی هیپرلیپیدمی برای سال‌های بعد زندگی

باشد (۵). غربالگری بدو تولد برای جوامع در معرض خطر، از اولویت بالاتری برخوردار است. این تحقیق با هدف مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف نوزادان متولد شده در بیمارستان رازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اهواز با پارامترهای مشابه در کتاب درس‌نامه طب اطفال نلسون انجام شده است. هم‌چنین در گروه مورد مطالعه متغیرهای فوق بین جنس مؤنث و مذکر مورد مقایسه قرار گرفت.

## روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۲۴۳ نوزاد سر موعد متولد شده (۱۲۹ پسر و ۱۱۴ دختر) در بیمارستان رازی شهر اهواز در نیم سال اول سال ۱۳۸۱ انجام گرفته است. نمونه‌گیری پس از حذف نوزادان دارای اختلالات مادرزادی و نمره آپگار کمتر از ۱۰ در دقیقه پنجم، به صورت اتفاقی و پیش‌آمدی انجام گرفته است. نوع زایمان واژینال بوده و مادرانی که دچار عوارض بارداری بوده‌اند از مطالعه حذف شدند.

در هنگام ورود مادران به بخش زایمان، پرسش‌نامه شرح حال، مشخصات فردی و شرایط بارداری از طریق انجام مصاحبه تکمیل گردید. پس از تولد نوزاد، بلافاصله نمونه خون بندناف گرفته و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری و پس از سانتریفوژ غلظت کلسترول تام (TC) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL کلسترول) غلظت تری‌گلیسرید (TG) به روش کالری متریک با استفاده از کیت شرکت زیست شیمی اندازه‌گیری شد. غلظت لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL کلسترول) با کم کردن مجموع HDL کلسترول و یک پنجم تری‌گلیسرید از کلسترول تام محاسبه شده است  $[LDL=TC-1/5]$

( $P=0/007$ ). مقایسه میانگین HDL کلسترول و تری‌گلیسرید در دو جنس اختلاف معنی‌داری را نشان نداده است (جدول ۲).

جدول ۱: مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف نوزادان مورد مطالعه با پارامترهای مشابه در درس‌نامه طب اطفال نلسون

مقدار P	کتاب نلسون	نوزادان مورد مطالعه n=۲۴۳	متغیرها (mg/dl)
۰/۰۰۰۱	۶۸	۸۱/۰۲±۱۹/۷۵	کلسترول تام
۰/۰۰۰۱	۲۹	۴۸/۹۲±۱۶/۳۹	کلسترول LDL
۰/۰۰۰۱	۳۵	۲۵/۰۹±۷/۳۴	کلسترول HDL
۰/۰۰۰۱	۳۴	۴۲±۲۹/۱۰	تری‌گلیسرید

جدول ۲: مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئین‌های نوزادان مذکر با مؤنث در گروه مورد مطالعه

مقدار P	نوزادان مذکر n=۱۲۹	نوزادان مؤنث n=۱۱۴	متغیرها (mg/dl)
۰/۰۱۶	۷۸/۱۷±۱۸/۴۴	۸۴/۲۶±۲۰/۷۴	کلسترول تام
۰/۰۰۷	۴۶/۲۰±۱۵/۴۶	۵۱/۹۴±۱۶/۹۲	کلسترول LDL
۰/۶۹۱	۲۵/۲۷±۸/۵۴	۲۴/۸۹±۵/۷۳	کلسترول HDL
۰/۸۷۱	۴۲/۲۸±۳۲/۷۵	۴۱/۶۷±۲۴/۴۶	تری‌گلیسرید

شیوع هیپرکلسترولمی در نمونه مورد مطالعه (۲/۵ درصد) به طور معنی‌داری بیش از شیوع آن در کتاب نلسون بوده همچنین میزان شیوع هیپرکلسترولمی در جنس مؤنث ۲/۶٪ و در جنس مذکر ۲/۳٪ بوده است.

[HDL+TG] منظور از هیپرکلسترولمی در این مطالعه افزایش میزان کلسترول تام به بیش از دو انحراف معیار از میانگین آن می‌باشد (دو انحراف معیار میانگین > کلسترول تام). در این تحقیق به منظور مقایسه متغیرهای مورد مطالعه (LDL، TC، TG، HDL) با پارامترهای مشابه در درس‌نامه طب اطفال نلسون از آزمون one-sample t-test و برای تعیین رابطه جنسیت با میزان لیپید و لیپوپروتئین‌ها در گروه مورد مطالعه از آزمون two independent sample t-test استفاده شده است.

### نتایج

در این تحقیق میانگین سن مادران ۲۴ سال و میانگین تعداد حاملگی‌ها ۲/۳ بوده است. مقادیر متغیرهای مورد مطالعه به ترتیب کلسترول تام  $81/02 \pm 19/75$ ، کلسترول LDL  $48/92 \pm 16/39$ ، کلسترول HDL  $25/09 \pm 7/34$  و تری‌گلیسرید  $42 \pm 29/10$  میلی‌گرم درصد محاسبه شده است. با استفاده از آزمون t میانگین کلسترول تام، LDL کلسترول و تری‌گلیسرید نوزادان مورد مطالعه به طور معنی‌داری بیش از میانگین پارامترهای مشابه در درس‌نامه طب اطفال نلسون بوده و میانگین HDL کلسترول این نوزادان به طور معنی‌داری کمتر بوده است ( $P=0/0001$ ) (جدول ۱). همچنین در این مطالعه با استفاده از آزمون t مقایسه بین لیپید و لیپوپروتئین‌ها در دو جنس مؤنث و مذکر انجام گرفته است. نتایج حاصل میانگین کلسترول تام در نوزادان مؤنث را به طور معنی‌داری بیش از مذکر نشان داده است ( $84/26 \pm 20/74$  mg/dl در مقابل  $78/17 \pm 18/44$  mg/dl،  $P=0/016$ ). میانگین LDL کلسترول نیز به طور معنی‌داری در جنس مؤنث بیش از مذکر بوده است ( $51/94 \pm 16/92$  mg/dl در مقابل  $46/20 \pm 15/46$  mg/dl).

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه اخیر میانگین غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL کلسترول را بالاتر و میانگین غلظت HDL کلسترول را پایین تر از پارامترهای مشابه در کتاب نلسون نشان داده است. مقایسه‌ای که بین دو گروه انجام گرفت در همه موارد اختلاف معنی داری را نشان داد ( $P=0/0001$ ). سؤالی که در این زمینه مطرح می‌گردد این است که آیا تمامی کودکان مورد مطالعه در این بررسی در ردیف افراد در معرض خطر نسبی بالا قرار می‌گیرند و یا این که استانداردهای مورد مطالعه نیز همانند استانداردهای تن‌سنجی در موقعیت‌های جغرافیایی متفاوت باید جداگانه بررسی شوند؟

در تحقیقی که در سال ۱۹۹۶ بر روی خون بندناف ۴۸۷ نوزاد در شبه جزیره مالزی انجام گرفت، غلظت کلسترول تام نسبت به استاندارد موجود در کتب اطفال بالاتر بود. شایان ذکر است که در این شبه جزیره بیماری‌های ناشی از تصلب شرایین در بزرگسالان شیوع بالایی دارد (۷). امروزه شواهد نشان دهنده آن است که حتی کودکانی که افزایش خفیفی در کلسترول تام دارند در آینده بیشتر در معرض خطر افزایش بیماری پیش از موعد عروق کرونر قلب قرار می‌گیرند (۱۲،۱). حتی بالا بودن چربی خون از بدو تولد نیز می‌تواند در سال‌های بعد تداوم داشته باشد. به طوری که در یک مطالعه، نوزادانی که در بدو تولد LDL کلسترول بالایی داشتند در چهار سالگی نیز میزان این چربی در سرم آن‌ها بالا بوده است (۵). آیا بالا بودن غلظت کلسترول تام در نوزادان مطالعه حاضر نیز در سال‌های بعد زندگی ادامه می‌یابد؟ این سؤالی است که باید به دنبال پاسخ آن رفت. در مطالعه طولی دیگری که بر روی ۱۲۷۵ نوزاد انجام گرفت

میزان شیوع هیپرکلسترولمی ۳/۱۳ درصد گزارش شد. پی‌گیری نوزادان مبتلا به هیپرکلسترولمی در این مطالعه طولی نشان داد که این کودکان نیز در سال‌های بعد دچار این اختلال بوده‌اند (۴). بنابراین نوزادان هیپرکلسترولمیک در بزرگسالی نیز دچار این اختلال متابولیکی می‌شوند. با توجه به بالا بودن میزان شیوع هیپرکلسترولمی در جامعه مورد مطالعه ضرورت بیماری‌یابی و پی‌گیری نوزادان در معرض خطر بیشتر احساس می‌شود.

همچنین در یکی از مطالعات اخیر مقایسه‌ای بین میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در تمام سنین کودکی به جز در بدو تولد، به تفکیک جنس انجام گرفته و در اکثر موارد میزان چربی در جنس مؤنث بیش از مذکر بوده است (۱۲). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۷ در دانشگاه کاگوشیما ژاپن بر روی رابطه جنسیت و میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف انجام گرفت نیز، نتایج یکسانی گزارش شده است (۲). تحقیق دیگری نیز که در دانشگاه هاروارد آمریکا در سال ۲۰۰۰ میلادی انجام گرفت تأثیر تفاوت جنسیت را در میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون بندناف به صورت بالا بودن آن در جنس مؤنث نشان داده است (۱۱). این تفاوت در نحوه توزیع لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها می‌تواند نشان دهنده تأثیر عوامل مرتبط با جنسیت با میزان چربی خون بندناف باشد (۶). البته با وجود این تفاوت در بدو تولد و اوایل عمر، جنس مذکر از دهه سوم عمر به بعد دچار HDL پایین تر و کلسترول تام بالاتری نسبت به زنان می‌شوند و با اضافه شدن عوامل خطر متعدد دیگری در سنین میانسالی در مردان مانند فشارخون بالا، استرس‌های شغلی و مصرف بالای سیگار و ... سبب می‌شود که این گروه از

تشخیص زودهنگام این کودکان به خصوص در خانواده‌هایی که هیپرکلسترولمی فامیلیال دارند و انجام مداخله مناسب می‌تواند گام مؤثری در کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی برای آینده آن‌ها برداشت. توصیه می‌شود که مطالعات طولی جهت پی‌گیری نوزادان هیپرکلسترولمیک انجام شده و روند تغییرات چربی خون در سنین مختلف زندگی آن‌ها مشخص شود.

افراد جامعه در سنین ۶۰-۵۰ سالگی در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نسبت به زنان قرار گیرند (۱). به هر حال به طور کلی تمام مردان و زنانی که در کودکی چربی خون بالایی دارند در معرض خطر مرگ ناشی از بیماری‌های آترواسکلروتیک عروق قلب در دهه‌های بعد زندگی قرار می‌گیرند (۳). به طور کلی نتایج این بررسی می‌تواند نشان دهنده میزان خطر بالای هیپرکلسترولمی در جامعه مورد تحقیق باشد. با

## منابع

۱. زمان، طلیعه: متابولیسم و انتقال لیپوپروتئین پلاسما در کتاب جامع بیماری‌های کودکان. مؤلفان: اعضای هیأت علمی گروه کودکان دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ۱۳۸۲، جلد اول، ص ۳۹۵.
2. Andoh T, Uda H, Yoshimitsu N, Hatano H, Ueda T, Iwamatsu Y and Akiba S. The sex differences in cord-blood cholesterol and fatty-acid levels among Japanese fetuses. *J Epidemiol* 1997; 7(4): 226-31.
3. Arslanian SA: Nutritional disorders: Integration of Energy Metabolism and its Disorders in children. In: Sperling M.A (ed.) *Pediatric endocrinology*. 2<sup>nd</sup> ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2002; P539.
4. Aversa MR, Barbagallo CM, Di Paola G, et al. Total cholesterol, LDL-cholesterol and apoprotein B in umbilical cord blood: cross-sectional study. *Minerva Pediatr* 1992; 44(9): 395-9.
5. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ, Cuenca R, Perea S and Aragonés A. High density lipoprotein-cholesterol changes in children with high cholesterol levels at birth. *Eur J Pediatr* 2002; 161(2): 94-8.
6. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ, Cuesta C, Perea S and Aragonés A. Male and female cord blood lipoprotein profile differences throughout the term-period. *J Perinat* 1997; 25(2): 184-91.
7. Choo KE, Davis TM, Mansur MA, Azman E and Achana S. Serum lipid profiles in Malay mothers and neonates: a cross-sectional study. *J Pediatr Child Health* 1996; 32(5): 428-32.
8. Gulati S and Saxena A. Study of lipid profile in children of patients with premature coronary artery disease. *Indian Pediatr* 2003; 40(6): 556-60.
9. Lehtimäki T, Porkka K, Viikari J, Ehnholm C, Akerblom HK and Nikkari T. Apolipoprotein E phenotypes and serum lipids in newborns and 3-year-old children: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics* 1994; 94(4 pt1): 489-93.
10. Leonard JV and Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356(9229): 583-587.
11. Loughrey CM, Rimm E, Heiss G and Rifai N. Race and gender differences in cord-blood lipoproteins. *Atherosclerosis* 2000; 148(1): 57-65
12. Tershakovec, A.M. and Rader D.J: Disorders of lipoprotein Metabolism and Transport. In: Behrman RE, Kligman RM and Arvin Am (eds). *Nelson textbook of*

- pediatrics. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2000; PP387-392.
13. Vella JC and Calmarza Pl. Lipoprotein (a) and other lipid parameters in cord blood: study of 528 cases. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56(4): 457-61.
14. Vuorio AF, Miettinen TA, Turtola H, Oksanen H and Gylling H. Cholesterol metabolism in normal and heterozygous familial hypercholesterolemic newborns. *J Lab Clin Med* 2002; 140(1): 35-42.
15. Vuorio A.F, Turtola H and Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(1): 3332-7.