

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 خسروی بروجنی^۳، حمید کلایان مقدم^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 و تغذیه

۴- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه علوم پایه

۵- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- گروه پرستاری

چکیده

مقدمه: کاهش کلسترول به ویژه 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 تاثیر عوامل مختلفی از قبیل بالا بودن سطح تری‌گلیسیرید، 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 مقادیر TG نمونه‌ها به ۴ همگروه (<۱۰۰، ۱۰۰-۱۹۹، ۲۰۰-۲۹۹، ۳۰۰-۴۰۰ و >۴۰۰) 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 به روش آنزیماتیک با روش‌های محاسباتی نشان می‌دهد: ۱- میزان هم‌بستگی در فاصله ± 20 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 می‌باشد ($p < 0/05$). 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 پذیرش: ۸۶/۷/۵

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۸

*نویسنده مسئول: شاهرود- میدان هفت تیر- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- امور پژوهشی.

تلفن: ۰۲۷۳-۳۳۳۴۴۹۹، ۰۲۷۳-۳۳۴۸۰۰، E-mail: khosravi@shmu.ac.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 200 و در 25% آنها بالغ بر 240 mg/dl می‌باشد (۲ و ۳).

افزایش کلسترول خون به بیش از 240 mg/dl، خطر ابتلا را دو برابر می‌کند (۴). جابجایی کلسترول در خون توسط چهار نوع لیپوپروتئین، HDL, LDL, VLDL, IDL صورت می‌گیرد. حدود $70-60\%$ درصد کلسترول خون به همراه LDL جابجا می‌شود 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- چربی‌های دریافتی خصوصاً اسیدهای چرب اشباع شده. ۲- چاقی (باعث کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسیریدهای زودرس می‌شود). 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 طبقه‌بندی 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

100 mg/dl می‌باشد و در افرادی که دو یا بیش‌تر عامل خطر دارند، باید LDL-C کم‌تر از 130 mg/dl و در افراد بدون عامل خطر و یا دارای یک عامل خطر LDL-C کم‌تر از 100 mg/dl 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). در سال 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 پاولایی و همکاران (۹) در تایلند انجام شده است فرمول فریدوالد تعدیل شده است. اما علی‌رغم مزیت‌های فوق این روش از محدودیت‌هایی در افراد مبتلا به هیپرتری‌گلیسیریدمی و هیپرلیپیدمی تیپ III برخوردار است (۶ و ۹). از طرف دیگر بالا بودن سطح تری‌گلیسیرید (TG) بیش‌تر از 400 mg/dl، ضرورت ناشتا بودن (بیش از ۱۲ ساعت) و تأثیرپذیری از ضریب تغییرات آنالیزهای دیگر مشتمل بر TG, HDL و کلسترول تام، کاربرد روش فریدوالد

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 تری-گلیسیرید به ۴ هم‌گروه، کم‌تر از ۱۰۰، ۱۰۰-۱۹۹، ۲۰۰-۲۹۹ و ۳۰۰-۴۰۰ mg/dl تقسیم شده و در هر هم‌گروه تعداد ۸۵، ۲۲۶، ۱۱۰ و ۵۴ نمونه سرمی به ترتیب 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 به روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی Man
- ۲- HDL-C به روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی زیست شیمی
- ۳- تری گلیسیرید به روش آنزیماتیک با کیت تشخیصی پارس آزمون
- ۴- LDL-C به روش آنزیماتیک Wako با کیت تشخیصی پارس آزمون.
- اساس آزمایش به روش 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 به روش محاسباتی فریدوالد، فریدوالد تعدیل

شده و دلونگ مطابق با فرمول‌های محاسباتی زیر:

روش فریدوالد:

$$\text{LDL-C (SF)} = \text{Total cholesterol-TG/5-(HDL-C)}$$

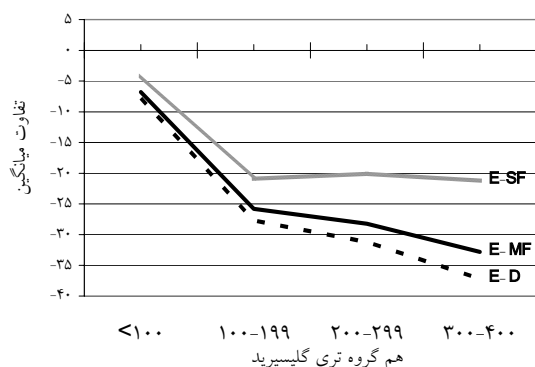
را با محدودیت‌هایی روبرو کرده است (۷، ۹ و ۱۰). نتایج مطالعات انجام شده توسط پاولایی نشان می‌دهد که در صورتی که $\text{TG} > 300 \text{ mg/dl}$ باشد برآورد فریدوالد برای LDL-C از مقادیر روش مستقیم کم‌تر است (۹). با وجود ارایه فرمول‌های مختلف درخصوص اندازه‌گیری LDL-C، در عمل فرمول فریدوالد را می‌توان برای اکثر افراد استفاده نمود زیرا ۹۵ درصد تری‌گلیسیرید ناشتای پلازما در جمعیت آمریکا زیر 300 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 هزار نفر می‌باشد (۱۱). نتایج مطالعه انجام شده توسط ناک نشان می‌دهد که با افزایش تری‌گلیسیرید هم‌خوانی بین روش فریدوالد و β quantification با روش اولتراسانتریفوژ کاهش می‌یابد (۱۰). در مطالعه ترمبلی و همکاران (۱۵) اعتبار روش محاسباتی فریدوالد در مقایسه با روش اولتراسانتریفوژ مورد مقایسه قرار گرفته است و نتایج آن مطالعه نشان می‌دهد که با افزایش مقادیر TG به بیش‌تر از 400 mg/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 تجارتي 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)

روش آنزیماتیک دارای بیش تخمینی 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 تری‌گلیسرید کم‌تر از ۱۰۰ mg/dl با هم‌گروه‌های دیگر تری-گلیسرید، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (نمودار ۱).



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

تخمین مقادیر LDL با استفاده از روش‌های محاسباتی در محدوده ۲۰±۰ mg/dl به‌عنوان تخمین مناسب از LDL در نظر گرفته شده و با این دامنه تخمینی، درصد تخمین صحیح روش‌های محاسباتی بر حسب هم‌گروه‌های مختلف از تری-گلیسرید در جدول ۴ ارائه شده است. نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید میزان هم‌خوانی نتایج روش‌های محاسباتی با روش آنزیماتیک کاهش می‌یابد ($P < 0.05$).

علاوه بر آن مقادیر تفاوت بین دو روش (بیش‌تر از mg/dl ۲۰) با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید افزایش می‌یابد ($P < 0.05$). 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 ($P < 0.05$, Dunnett test). ضریب هم‌بستگی

روش فریدوالد تعدیل شده:

$$\text{LDL-C (MF)} = \text{Total cholesterol} - \text{TG}/6 - (\text{HDL-C})$$

روش محاسباتی دلونگ:

$$\text{LDL-C (D)} = \text{Total cholesterol} - \text{TG}/6.5 - (\text{HDL-C})$$

پس از ورود داده‌ها به کامپیوتر با استفاده از نرم‌افزار SPSS, Table curve آنالیز شده است. توصیف داده‌ها برای متغیرهای کمی پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد بیان شده است. هم‌خوانی نتایج آنزیماتیک با نتایج روش محاسباتی در صورتی که 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 قرار گرفته و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ می‌باشد.

نتایج

در این مطالعه ۴۷۵ نمونه سرمی ناشتا مورد بررسی قرار گرفته 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 می‌باشند. 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 ارائه 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

کرونر (CAD) نشان داده شده است (۴، ۵ و ۱۶). بنابراین در میزگرد درمانی بالغین (Adult treatment panel) تأکید بر کنترل LDL-C به عنوان اولین هدف در طبقه بندی و درمان بالینی بیماران در معرض خطر بیماری های عروق کرونر می- باشد (۸).

پیرسون بین روش های محاسباتی و روش آنزیماتیک در مطالعه حاضر برابر با ۰/۶۶ می باشد ($P < ۰/۰۵$).

بحث

در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی، افزایش غلظت LDL-C به عنوان یکی از عوامل خطر بیماری های عروق

جدول ۱- خصوصیات بالینی و کلینیکی نمونه های تحت مطالعه^۱

مرد (۱۹۹ نفر)	زن (۲۷۶ نفر)	جمع (۴۷۵ نفر)	
۵۵/۸±۱۲/۰	۵۶/۷±۱۰/۶	۵۶/۳±۱۱/۲	میانگین سن ± انحراف معیار
			(Kg/ M ²) BMI
۱۷ (۳۸/۷)	۶۵ (۲۳/۶)	۱۴۲ (۲۹/۹)	<۲۵
۷۸ (۳۹/۲)	۱۰۰ (۳۶/۲)	۱۷۸ (۳۷/۵)	۲۵-۲۹/۹
۴۴ (۲۲/۱)	۱۱۱ (۴۰/۲)	۱۵۵ (۳۲/۶)	≥۳۰
			هم گروه تری گلیسرید
۳۵ (۱۷/۶)	۵۰ (۱۸/۱)	۸۵ (۱۷/۹)	<۱۰۰
۱۰۳ (۵۱/۸)	۱۲۳ (۴۴/۶)	۲۲۶ (۴۷/۶)	۱۰۰-۱۹۹
۳۵ (۱۷/۶)	۷۵ (۲۷/۲)	۱۱۰ (۲۳/۲)	۲۰۰-۲۹۹
۲۶ (۱۳/۱)	۲۸ (۱۰/۱)	۱۵۵ (۳۲/۶)	۳۰۰-۴۰۰
۱۱۹/۹±۲۸/۵	۱۲۳/۲±۲۷/۹	۱۲۱/۸±۲۸/۲	LDL-C mg/dl
۴۳/۲±۱۲/۵	۴۸/۲±۱۳/۶	۴۶/۱±۱۳/۴	HDL-C mg/dl
۱۷۷/۸±۸۸/۹	۱۸۱/۲±۷۸/۹	۱۷۹/۸±۸۳/۲	TG mg/dl
۲۱۳/۱±۴۲/۳	۲۲۷/۸±۴۶/۶	۲۲۱/۷±۴۵/۴	Chlo mg/dl

۱- داده های کیفی بصورت فراوانی (درصد) و داده های کمی بصورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده اند.

جدول ۲- میانگین روش آنزیماتیک با روش های 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 روش های مختلف اندازه گیری کلسترول LDL

تفاوت روش ها	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

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

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

فریدوالد فرض بر این است که نسبت تری‌گلیسرید به VLDL برابر ۵ به ۱ می‌باشد (۱۳). در مطالعه انجام شده در ژاپن (۲۰) در افرادی که غلظت تری‌گلیسرید، کم‌تر از ۴۰۰ mg/dl می‌باشد، نسبت تعیین شده، ۴ به ۱ به دست آمده است. در مقابل در مطالعه پاولایی (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 پاولایی (۹) روش فریدوالد نسبت به روش آنزیماتیک در محاسبه سطوح LDL-C باعث کم‌تخمینی شده است در حالی که 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. راییز- پرات و همکاران (۱۹۹۳) می‌نویسد: در بیماران دیابتی نوع دوم، سندروم نفروتیک و افراد الکلیسم به دلیل وجود اختلالات لیپوپروتئینی و در افراد مبتلا به دیابت،

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 قرار گرفته است.

مطالعه صفابخش و همکاران (۱۳۸۴) بر روی ۵۲۵ نمونه سرم بیماران ناشتا، نشان می‌دهد که روش آنزیماتیک به دلیل نداشتن محدودیت‌های روش فریدوالد و دلونگ از جمله هایپرتری-گلیسریدمی 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 تری‌گلیسرید نیز تفاوتی نمی‌کند. در روش‌های محاسباتی اندازه‌گیری LDL-C، مبنای اندازه‌گیری، تخمین غلظت VLDL-C می‌باشد که در فرمول

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 200 mg/dl ، دقت روش فریدوالد برای اندازه‌گیری LDL-C کاهش می‌یابد (۱۰).

باتوجه به این که در بیماری‌های قلبی - عروقی هدف اصلی کنترل LDL-C و نگاه داشتن میزان آن به کم‌تر از 100 mg/dl 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 عروقی 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. به این 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 فریدوالد 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 Department of health and human services. Report of the expert panel on population strategies for blood cholesterol reduction Bethesda Md: National heart,

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 β quantification به‌خصوص در وضعیتی که غلظت تری‌گلیسیرید بیش‌تر از 200 mg/dl است، دچار کم‌تخمینی می‌باشد (۲۳). در مطالعه وینوکر (۲۴) و ترمبلی (۱۵) نیز نتایج مشابهی گزارش شده است. در مقابل در مطالعه رایبیز- پرات (۲۲) بر روی بیماران دیابتی، روش فریدوالد در ۳۹٪ بیماران دارای بیش‌تخمینی است. در پژوهش حاضر، درصد بیش‌تخمینی بیش‌تر از 20 mg/dl در مقایسه با روش آنزیماتیک برای روش فریدوالد، دلونگ و فریدوالد تعدیل شده به ترتیب برابر با $41/7\%$ ، $55/6\%$ و $51/2\%$ 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 $0/66$ به‌دست آمده است که در مقایسه با نتایج مطالعات دیگران پایین می‌باشد (۹، ۲۶، ۲۷ و ۲۸). در مطالعه رایبیز- 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 هایپرتری‌گلیسریدمی و تغییرات لیپوپروتئینی جزء مهم‌ترین منابع خطا در محاسبه مقادیر LDL-C می‌باشند (۲۹). در مطالعه پاولایی (۹) با افزایش مقادیر تری‌گلیسیرید میزان هم‌بستگی بین روش فریدوالد و فریدوالد

- 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. Puaviljai 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 textbook 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. Tremblay 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 β -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, Iannotti E, De Angelis K. Analytical and clinical performance of the homogenous enzymatic LDL-cholesterol assay compared with ultracentrifugation-dextran sulfate- Mg^{2+} method. *Clin Chem* 1998; 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 J* 1986; 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-Boyer 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.

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-cholesterol: A comparative assessment versus Friedewald's formula. *Anadolu Kardiyol 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 Res* 1994; 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-cholesterol 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.

آرشیو مجله دانش و تندرستی