

Six-month intra-individual variations of plasma lipoprotein (a) in College Students

BA Jalali-Khanabadi*

E Mirzajani-chamkhaleh**

*Associate professor of Biochemistry, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Assistant professor of Biochemistry, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

*Abstract

Background: Lipoprotein (a) [Lp(a)] is a cholesterol-rich particle with atherothrombogenic properties. Plasma level of Lp(a) is mainly determined genetically, but other factors may also affect it. There is little available data on normal range and biological variations of Lp(a) among Iranian population.

Objective: To evaluate the biological variations of Lp(a) and other serum lipids in 30 college students during a six-month period.

Methods: This was a descriptive analytical study in which the fasting serum levels of Lp(a), lipids, and lipoproteins of 30 college students (20 females, 10 males, age ranged between 22 to 26 years, who were clinically health, and coming from various regions of Iran) were measured once a month over a 6-month period. Intra-individual standard deviations, variances and coefficients of variations (CV) were determined for Lp(a), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C).

Findings: Plasma Lp(a) with a mean of 14.7 ± 12.7 mg/dl showed an intra-individual CV ranged from 5.4 to 53.4% with a mean of 11%. The Lp(a) variations were negatively correlated with Lp(a) concentration and changes in TC, and LDL-C levels. Total intra-individual CV for other lipids ranged from 11% for TC to 24.5% for TG.

Conclusion: Plasma Lp(a) showed intermediate mean concentration and relatively high intra-individual variations in our study population. This variation was similar to that of total cholesterol, but hardly lower than triglycerides. Plasma Lp(a) variations was negatively related to cholesterol variations and Lp(a) concentration.

Keywords: Lipoprotein (a), Intra-individual Variation, College Students

Corresponding address: Biochemistry Department, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Email: bajalali@yahoo.com

Tel: +98 9131538066

Received: 2009/01/24

Accepted: 2009/09/21

تغییرات زیست شناختی لیپوپروتئین-آ و سایر چربی‌های پلاسمایی دانشجویان در یک دوره شش ماهه

دکتر بمانعلی جلالی خان آبادی*

دکتر ابراهیم میرزاجانی چمخاله**

* دانشیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی یزد

** استادیار گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

Email: bajalali@yahoo.com

آدرس مکاتبه: یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی، تلفن ۰۹۱۳۱۵۳۸۰۶۶

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۸۸/۶/۳۰

* چکیده

زمینه: لیپوپروتئین-آ [Lp(a)] یک ذره غنی از کلسترول در پلاسمای انسان با خواص پلاک زایی و لخته زایی است. غلظت پلاسمایی Lp(a) به طور عمده به زمینه ژنتیکی و کم‌تر به عوامل دیگر بستگی دارد. در مورد میزان طبیعی و تغییرات زیست‌شناختی این لیپوپروتئین در بین ایرانیان اطلاعات ناچیزی وجود دارد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین تغییرات زیست شناختی Lp(a) و سایر چربی‌های سرم در دانشجویان در یک دوره شش ماهه انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی در بهار ۱۳۸۴ در دانشگاه علوم پزشکی یزد بر روی ۳۰ دانشجو (۲۰ دختر و ۱۰ پسر) انجام شد. میزان Lp(a) و سایر لیپوپروتئین‌های سرم، کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول موجود در لیپوپروتئین سنگین (HDL-C) و کلسترول موجود در لیپوپروتئین سبک (LDL-C) به طور ناشتا به صورت ماهیانه و تا شش ماه بررسی شد. دانشجویان در محدوده سنی ۲۲ تا ۲۶ سال و از نواحی مختلف ایران بودند. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی، یو، من ویتنی و همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین غلظت Lp(a) $14/7 \pm 12/7$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و دارای تغییرات فردی بین ۵/۴ تا ۵۳/۴٪ با میانگین ۱۱٪ بود. تغییرات Lp(a) با غلظت این لیپوپروتئین و تغییرات TC و LDL-C همبستگی معکوس داشت. ضریب تغییرات انفرادی در سایر چربی‌ها از ۱۱٪ برای کلسترول تا ۲۴/۵٪ برای تری‌گلیسرید متغیر بود.

نتیجه‌گیری: غلظت پلاسمایی Lp(a) در جامعه مورد مطالعه متوسط بود و تغییرات فردی نسبتاً بالایی داشت. این تغییرات مشابه کلسترول ولی بسیار کم‌تر از تری‌گلیسرید بود. تغییرات غلظت پلاسمایی Lp(a) در یک فرد با غلظت پلاسمایی این لیپوپروتئین و کلسترول ارتباط معکوس داشت.

کلیدواژه‌ها: لیپوپروتئین-آ، تغییرات انفرادی، دانشجویان

* مقدمه

نسبتاً ثابت است، در حالی که این میزان در بین افراد هر جامعه و همچنین میانگین آن در جوامع و نژادهای مختلف تغییرات قابل توجهی را نشان می‌دهد.^(۶) برخی گزارش‌ها حاکی از بروز نسبتاً بالای بیماری عروق کرونر در برخی از نواحی ایران هستند.^(۷) بروز بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در ایرانیان را نمی‌توان تنها با عوامل خطر ساز سنتی توجیه نمود. بنابراین عوامل خطر سازی از قبیل غلظت بالای Lp(a) ممکن است در ایجاد آترواسکلروز و بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در ایرانیان نقش داشته باشند. اطلاعات محدودی در مورد میزان طبیعی و تغییرات زیست شناختی Lp(a) در ایرانیان در

لیپوپروتئین-آ [Lp(a)] یک ذره غنی از کلسترول در پلاسمای انسان است که خواص پلاک‌زایی و پایدار نمودن لخته را دارد.^(۱) بسیاری از مطالعه‌های همه‌گیر شناختی و مقطعی نشان داده‌اند که غلظت بالای Lp(a) در پلاسمای با افزایش خطر بروز بیماری عروق کرونر زودرس همراه بوده و امروزه این لیپوپروتئین به عنوان یک عامل خطر ساز مستقل برای بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است.^(۲-۴) اگرچه غلظت پلاسمایی Lp(a) به طور عمده به وسیله زمینه ژنتیکی تعیین می‌شود، اما عوامل دیگری نیز ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند.^(۵) غلظت پلاسمایی Lp(a) در یک فرد

($100 \times$ میانگین / انحراف معیار = ضریب تغییرات)
داده‌ها با آزمون‌های آماری تی، یو، من ویتنی و همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

* یافته‌ها:

محدوده سنی افراد مورد مطالعه ۲۲ تا ۲۶ با میانگین $24 \pm 2/5$ سال بود. کل افراد مورد مطالعه ۳۰ نفر (۱۰ نفر مرد و ۲۰ نفر زن) بودند. ضریب تغییرات در مورد روش‌های اندازه‌گیری کلسترول و TG به ترتیب کمتر از ۴ درصد و کمتر از ۶ درصد به دست آمد. حد تشخیص روش برای Lp(a) کمتر از ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات در هر مرحله کمتر از ۶ درصد (تعداد = ۲۰) در غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به دست آمد.

ضریب تغییرات فردی Lp(a) پلاسمایی بین ۵/۴ تا ۵۳/۴ درصد با میانگین ۱۱ درصد به دست آمد (جدول شماره ۱).

جدول ۱- میانگین ضریب تغییرات فردی چربی‌ها، لیپوپروتئین‌ها و لیپوپروتئین-آ در افراد مورد مطالعه

متغیرها	تغییرات	میانگین دامنه تغییرات (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	میانگین ضریب تغییرات
کلسترول تام		60 ± 39	۱۱
تری‌گلیسرید		$57/6 \pm 26/7$	۲۴/۵
کلسترول لیپوپروتئین سنگین		$14/9 \pm 7/3$	۱۷/۴
کلسترول لیپوپروتئین سبک		$33/4 \pm 15/1$	۱۶/۵
لیپوپروتئین-آ		$4/66 \pm 2$	۱۱

تغییرات Lp(a) پلاسمایی با غلظت Lp(a)، تغییرات TC و LDL-C ارتباط معکوس داشت. ضریب تغییرات Lp(a) پلاسمایی در بین افراد مورد مطالعه ۸۶/۸ درصد به دست آمد.

میانگین غلظت Lp(a) $14/7 \pm 12/7$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود و اختلاف معنی‌داری بین دو جنس نداشت (جدول شماره ۲).

دسترس است. لذا، این مطالعه با هدف تعیین میزان طبیعی و تغییرات زیست‌شناختی Lp(a) پلاسمایی در گروهی از دانشجویان نواحی مختلف ایران انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه علوم پزشکی یزد بر روی ۳۰ نفر دانشجوی سالم که از نقاط مختلف ایران بودند، انجام شد. افراد مورد مطالعه دانشجویان یک دوره رشته علوم آزمایشگاهی بودند و از بین آنها تمام کسانی که داوطلب بودند، وارد مطالعه شدند. نمونه خون اول صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن و به صورت ماهیانه تا شش ماه تهیه شد. پس از انعقاد کامل (یک ساعت در درجه حرارت محیط)، سرم به کمک سانتریفیوژ ($2000 \times g$ به مدت ۱۰ دقیقه) از لخته جدا شد. اندازه‌گیری چربی‌ها بلافاصله پس از تهیه نمونه سرم انجام شد و از هر نمونه سرم نیم میلی‌لیتر به منظور اندازه‌گیری Lp(a) در شرایط -80 درجه سانتی‌گراد و حداکثر به مدت یک سال نگهداری شد. میزان کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسرید (TG) سرم به روش آنزیمی (به ترتیب کلسترول اکسیداز و گلیسرول اکسیداز) و با استفاده از کیت‌های شرکت زیست شیمی با استفاده از اوتوآنالیزور RA-1000 تعیین شد.

غلظت کلسترول موجود در لیپوپروتئین سنگین (HDL-C) پس از رسوب دادن بتا-لیپوپروتئین‌ها به کمک دکستران سولفات و کلرور منیزیم با همان روش آنزیمی اندازه‌گیری شد. غلظت کلسترول موجود در لیپوپروتئین سبک (LDL-C) با استفاده از فرمول فردوالد محاسبه شد.^(۸) غلظت Lp(a) در نمونه‌های سرم به روش الکتروایمونواسی اندازه‌گیری شد.^(۹) آنتی‌بادی، استاندارد و سرم کنترل برای Lp(a) از شرکت (DK-DAKO 2600 Glostru, Denmark) تهیه شدند.

میانگین و ضریب تغییرات فردی غلظت چربی‌ها، لیپوپروتئین‌ها و Lp(a) محاسبه شد. برای تعیین ضریب تغییرات، از فرمول زیر استفاده شد.

جدول ۲- میانگین مقدار چربی‌ها و لیپوپروتئین‌های سرم در افراد مورد مطالعه به تفکیک جنس

گروه	مرد (۱۰ نفر)	زن (۲۰ نفر)	سطح معنی‌داری	کل افراد	ضریب تغییرات در کل افراد
متغیرها (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)					
کلسترول تام	۱۶۸/۵±۳۸	۱۵۷±۳۲	۰/۷۰	۱۶۱±۳۴	۲۱/۱٪
تری‌گلیسرید	۱۰۸/۵±۲۱	۹۲±۵۴	۰/۴۵	۹۷/۵±۴۶	۴۷/۲٪
کلسترول لیپوپروتئین سنگین	۳۷±۵	۴۱±۸	۰/۰۴	۳۹/۵±۷/۵	۱۹٪
کلسترول لیپوپروتئین سبک	۹۸±۲۸/۵	۸۸±۲۳	۰/۷۲	۹۱±۲۵	۲۷/۵٪
لیپوپروتئین - آ	۱۶/۳±۱۳/۵	۱۴±۱۲/۵	۰/۶۶	۱۴/۷±۱۲/۷	۸۶/۸٪

*بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه میانگین غلظت پلاسمایی Lp(a) ۱۴/۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ضریب تغییرات فردی آن به طور متوسط ۱۱ درصد به دست آمد. میانگین و تغییرات فردی Lp(a) در دو جنس تفاوتی نداشت، ولی تغییرات آن با کلسترول همبستگی معکوس داشت. تغییرات غلظت پلاسمایی Lp(a) در افراد مختلف از کم‌تر از ۰/۱ تا بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر گزارش شده است.^(۱۰) میانگین غلظت Lp(a) پلاسمایی نیز در بین گروه‌های نژادی و جوامع مختلف تفاوت قابل توجهی دارد. غلظت Lp(a) تا حد زیادی تحت تأثیر ژنتیک است، ولی برخی عوامل دیگر نیز ممکن است در این خصوص نقش داشته باشند. میانگین Lp(a) پلاسمایی در این مطالعه تقریباً حد واسط غلظت‌های گزارش شده در جوامع مختلف است. پایین‌ترین غلظت پلاسمایی Lp(a) در چینی‌ها (۷ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و بالاترین غلظت در سیاهپوستان اهل سودان (۴۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) گزارش شده است. غلظت‌های متوسط در کشور کره و کشورهای اروپایی (۱۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) دیده شده است.^(۱۱) البته گاهی مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعه‌های دیگر مقدور نیست چرا که در مطالعه‌های مختلف از روش‌های متفاوتی برای سنجش Lp(a) استفاده شده است. از جمله محدودیت‌های این مطالعه

حجم کم نمونه و طیف خاصی از جامعه (دانشجو) بوده است و نتایج آن را نمی‌توان به کل جامعه تعمیم داد. مزیت انتخاب این گروه از افراد پراکندگی محل سکونت آنها در نواحی مختلف کشور بود. در مطالعه‌ای بر روی افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر و افراد شاهد که به صورت مقطعی انجام شده بود، میانگین Lp(a) در افراد شاهد نسبتاً بالاتر بود. البته این افراد نماینده کل جامعه نبوده و به منظور آنژیوگرافی کرونر به مراکز قلب و عروق مراجعه کرده بودند.^(۱۲)

میانگین ضریب تغییرات فردی Lp(a) در کل جامعه مورد مطالعه ۱۱ درصد بود که مشابه کلسترول تام، ولی کم‌تر از TG، HDL-C و LDL-C بود. تغییرات Lp(a) در مطالعه حاضر نسبتاً کم‌تر از مطالعه ناکاجیما و همکاران بوده است. (ضریب تغییرات ۱۱ درصد در مقابل ۱۶/۶ درصد).^(۱۳) این تفاوت ممکن است به علت استفاده از روش‌های مختلف اندازه‌گیری، حجم نمونه و شرایط افراد مورد مطالعه باشد. جامعه مطالعه حاضر شامل ۳۰ فرد جوان سالم بود، در حالی که ناکاجیما و همکاران ۱۶ بیمار با فشارخون بالا را مورد مطالعه قرار دادند. در مطالعه حاضر تغییرات بیش‌تر در غلظت‌های کم‌تر Lp(a) بود و همبستگی معکوس بین تغییرات فردی Lp(a) و غلظت پلاسمایی آن مشاهده شد. ناکاجیما و همکاران تغییرات بیش‌تر را در فنوتیپ‌های بزرگ‌تر

بیماری عروق کرونر در یک فرد، بهتر است Lp(a) چندین بار در طول چند هفته اندازه‌گیری شود.

*سپاسگزاری:

بدین وسیله از دانشجویان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی و آقای عزیزاله صادقی به خاطر همکاری‌هایشان تقدیر و تشکر می‌شود.

*مراجع:

1. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(2): 106-13
2. Koschinsky ML. Novel insight in to Lp(a) physiology and pathogenicity: more questions than answers? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006 Dec; 6(4): 267-78
3. Gambhir JK, Kaur H, Prabhu KM, et al. Association between lipoprotein(a) levels, apo(a) isoforms and family history of premature CAD in young Asian Indians. *Clin Biochem* 2008 May; 41(7-8): 453-8
4. Jones GT, van Rij AM, Cole J, et al. Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin Chem* 2007 Apr; 53(4): 679-85
5. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989 Nov 17; 246(4932): 904-10
6. Para HG, Luyeye I, Bouramou C, et al. Black - white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clin Chim Acta* 1987 Sep 15; 168(1): 27 - 31
7. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999 Oct; 54(5):257-63

غلظت کم‌تر) مشاهده نمودند.^(۱۳) هرناندز و همکاران تغییرات زیست‌شناختی Lp(a) را در گروهی از بیماران دیابتی بررسی و تغییرات فردی بالاتری را (ضریب تغییرات مساوی ۳۲ درصد) مشاهده کردند. در مطالعه آنها نیز تغییرات بیش‌تر در غلظت‌های کم‌تر Lp(a) دیده شد.^(۱۴) البته در دیابت متابولیسم چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بنابراین، بخشی از تغییرات Lp(a) در مطالعه فوق ممکن است در این ارتباط باشد.

گارتوتل و همکاران تغییرات غلظت پلاسمایی Lp(a) را در یک دوره ۲ ساله در ۱۲ زن بارور مطالعه کردند. آنها ضریب تغییرات فردی Lp(a) را از ۴ تا ۲۰ درصد به دست آوردند و تنها ۳ نفر از افراد مورد مطالعه ضریب تغییرات بالاتر از ۱۵ درصد داشتند.^(۱۵) اگرچه حجم نمونه و دوره مطالعه ما با مطالعه گارتوتل و همکاران کاملاً تفاوت داشته است، اما با این حال نتایج مشابهی به دست آمده است.

در مورد چربی‌ها و لیپوپروتئین‌های دیگر، کم‌ترین ضریب تغییرات در مورد TC (۱۱ درصد) و بیش‌ترین مقدار در مورد TG (۲۴/۵ درصد) به دست آمد. اسمیت و همکاران در یک مطالعه جامع، نتایج ۳۰ مطالعه در مورد تغییرات فردی چربی‌ها و لیپوپروتئین‌های پلاسمایی را بررسی نمودند. آنها به طور متوسط ضریب تغییرات فردی ۶/۱ درصد برای TC، ۷/۴ درصد برای HDL-C، ۹/۵ درصد برای LDL-C و ۲۲/۶ درصد را برای TG گزارش نمودند.^(۱۶)

در مجموع در مطالعه حاضر میانگین غلظت پلاسمایی Lp(a) در حد متوسط بود و تغییرات فردی قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. این تغییرات مشابه با کلسترول تام و بسیار کم‌تر از تری‌گلیسرید بود. تغییرات فردی Lp(a) با غلظت پلاسمایی آن و تغییرات کلسترول ارتباط معکوس داشت. با توجه به تغییرات فردی نسبتاً بالای Lp(a) و خطر ساز بودن آن برای آترواسکلروز و بروز

8. Fredewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low - density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 Jun; 18(6): 499-502
9. Marz W, Gross W. Quantification of human serum lipoprotein Lp(a): zone immunoelectrophoresis assay, a new sensitive method as compared to electroimmuno assay. *Clin Chim Acta* 1983 Nov 15; 134(3): 265-79
10. Akita H, Matsubara M, Shibuya H, et al. Effect of aging on plasma lipoprotein(a) levels. *Ann Clin Biochem* 2002 May; 39(pt3): 237-40
11. Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, et al. Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991 Apr; 86(16): 607-14
12. Jalali BA, Rafie M, Mozaffari H. Lipoprotein(a) as a strong risk factor for coronary artery disease in Iranian population. *Med J Islamic Acad Sci* 2000; 13(1): 5-9
13. Nakajima K, Hata Y. Intraindividual variations in lipoprotein (a) levels and factors related to these changes. *J Athroscler Thromb* 1996; 2(2): 96-106
14. Hernandez C, Francisco G, Chacon P, et al. Biological variation of lipoprotein(a) in a diabetic population. Analysis of the causes and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2003 Aug; 41(8): 1075-80
15. Garnotel R, Monier F, Lefevre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med* 1998 May; 36(5): 317-21
16. Smith SJ, Cooper GR, Myers GL, Sampson EJ. Biological variability in concentrations of serum lipids: sources of variation among results from published studies and composite predicted values. *Clin Chem* 1993 Jun; 39(6): 1012-22