

لیپیدها در پیش بینی بروز رخدادهای قلبی - عروقی در بالغین مبتلا به دیابت نوع ۲: مطالعه قند و لیپید تهران

مریم توحیدی^{۱*}، معصومه حاتمی^۱، فرزاد حدائق^۱، مریم صفرخانی^۲، هادی هراتی^۱، فریدون عزیزی^۳

چکیده

مقدمه: اختلال لیپیدهای سرم نقش مهمی در افزایش خطر رخدادهای قلبی - عروقی (CVD) در بیماران دیابتی دارند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه کارایی پارامترهای لیپیدی در پیش‌گویی بروز CVD در جمعیتی از بالغین مبتلا به دیابت ساکن تهران بود. **روش‌ها:** افراد شرکت کننده در مطالعه شامل ۴۱۳ مرد و ۶۰۸ زن ≤ 30 سال و در شروع مطالعه فاقد CVD بودند. با استفاده از تحلیل رگرسیونی متناسب کاکس، نسبت‌های خطر (HRs) تعدیل شده برای CVD به ازای ۱ انحراف معیار افزایش در کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C)، کلسترول لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C)، کلسترول لیپوپروتئین‌های به جز HDL (non-HDL-C)، نسبت TC به HDL-C (TC/HDL-C) و TG به HDL-C (TG/HDL-C) محاسبه گردید. بروز CVD طی دوره پیگیری با میانگین ۸/۴ سال ارزیابی شد.

یافته‌ها: طی پیگیری، ۱۸۹ مورد CVD (۹۱ مرد و ۹۸ زن) ثبت شد. HR تعدیل شده برای عوامل خطر در مردان، برای تمام پارامترهای لیپیدی به جز HDL-C و TG/HDL-C، معنی‌دار بود. در تحلیل چند متغیره تعدیل شده در زنان، تنها نسبت TC/HDL-C، خطر معنی‌داری داشت [۱/۵۷ (-۱/۱۰) - ۱/۳۱]. در هر دو جنس، در مدل‌های تعدیل شده برای عوامل خطر، بین قدرت تمایز پارامترهای مختلف لیپیدی (که با آماره C ارزیابی می‌گردد) در پیش‌بینی بروز CVD اختلافی وجود نداشت. در بررسی ادغام شده دو جنس، در تحلیل چند متغیره TC، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C، دارای HR تعدیل شده معنی‌داری بودند. این HR ها بین ۱/۲۰ تا ۱/۳۰ با آماره C مشابهی متغیر بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس آزمون‌های مهم کارایی مدل‌ها، مطالعه حاضر نتایج مبتنی بر شواهدی برای پیشنهاد WHO برای جمعیت‌های با وضعیت اقتصادی پایین و متوسط ارائه می‌دهد که در افراد دیابتی، TC سرم در مقایسه با LDL-C، non-HDL-C و C و TC/HDL-C، پارامتری قابل قبول در پیش‌بینی بروز CVD هستند.

واژگان کلیدی: لیپید، بیماری قلبی - عروقی، دیابت

۱- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، شماره ۲۴، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۱۶۲۶۴، پست الکترونیک:

tohidi@endocrine.ac.ir

مقدمه

سایر عوامل خطر معمول، به ترتیب دارای بیش از ۱/۷ و ۲/۵ برابر خطر بروز CVD هستند [۱۰-۱۲]. به علاوه تاکنون در خاور میانه مطالعه‌ای که به طور مستقیم قدرت پیش‌بینی کننده پارامترهای لیپیدی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نماید، انجام نشده است. با در نظر داشتن پیش‌بینی افزایش شیوع دیابت نوع ۲ در سال‌های آتی در خاور میانه (به گونه‌ای که انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به بیشترین میزان خود برسد [۱۳]) از یک طرف و تفاوت‌های نژادی، فرهنگی و تأثیر شیوه زندگی در بروز CVD از طرف دیگر، هدف از این مطالعه ارزیابی توانایی پارامترهای لیپیدی مختلف در پیش‌بینی خطر بروز CVD در مردان و زنان ایرانی مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. در این مطالعه از آزمون‌های مهم کارایی مدل‌های پیش‌گویی کننده شامل قدرت تمایز^{۱۲} که با آماره C ارزیابی می‌گردد [۱۴] استفاده شد. این آماره در مطالعات مشابه به ندرت مورد استفاده قرار گرفته است.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه در چارچوب مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) انجام شد. TLGS یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر است که به منظور تعیین عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در یک جمعیت شهرنشین و ایجاد تدابیری برای جلوگیری از افزایش شیوع این بیماری‌ها طراحی شده است. ۱۵۰۰۵ نفر افراد بالای ۳ سال شرکت کننده در مرحله مقطعی مطالعه TLGS از منطقه ۱۳ تهران انتخاب شدند (از اسفند ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۰)، افراد به دو گروه کوهورت و مداخله، که برای تغییر شیوه زندگی آموزش دیدند، تقسیم شدند [۱۵ و ۹]. در مطالعه حاضر ۱۳۵۸ بیمار مبتلا به دیابت (۵۶۹ مرد و ۷۸۹ زن) ۳۰ ساله و بالاتر حضور داشتند. افرادی که سابقه بیماری قلبی-عروقی داشتند (۲۱۶ نفر)، از مطالعه حذف شدند. از ۱۱۴۲ بیمار باقیمانده، ۱۰۲۱ نفر (۴۱۳ مرد و ۶۰۸ زن) تا اسفند ۱۳۸۷ (با میانه ۸/۴ سال) پیگیری شدند. این تحقیق توسط شورای پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون ریز دانشگاه

دیابت یک عامل خطر مستقل و قوی برای بیماری کرونر قلبی (CHD)^۱ است که خود علت عمده مرگ و میر در بیماران دیابتی می‌باشد [۲ و ۱]. علاوه بر این، چنانکه Haffner و همکارانش نشان دادند آن دسته از بیماران دیابتی نوع ۲ که سابقه انفارکتوس قلبی (MI)^۲ ندارند به میزان مشابه با افراد غیر دیابتی دارای سابقه قلبی MI، در معرض خطر MI هستند [۳]. بخشی از افزایش خطر CHD در بیماران دیابتی مرتبط با عوامل زیر می‌باشد: پرفشاری خون، چاقی، مصرف سیگار و دیس‌لیپیدمی [۴] شامل افزایش تری‌گلیسرید (TG)^۳ و کاهش کلسترول لیپوپروتئین پرچگال (HDL-C)^۴ و افزایش کلسترول لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C)^۵ تغییر ساختار یافته [۵]. دیابت اغلب با بسیاری از اختلالات لیپوپروتئینی آتروژنیک همراهی دارد، این اختلالات عبارتند از افزایش لیپوپروتئین‌های بسیار کم چگال (VLDL)^۶، لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL)^۷، کیلومیکرون و گروه non-HDL-C. گروه اخیر که شامل لیپوپروتئین‌های آتروژنیک حاوی آپولیپوپروتئین B می‌باشد، در پیش‌بینی بروز بیماری قلبی-عروقی (CVD)^۸ در بیماران دیابتی نسبت به LDL-C برتری دارد [۶ و ۷]. با این وجود در مطالعه Health professional's Follow-up، نسبت کلسترول تام (TC)^{۱۰} به HDL-C بهترین پیش‌بینی کننده بروز CVD در مردان دیابتی بوده است [۷]. از این رو نقش نسبی پارامترهای مختلف لیپیدی در تعیین خطر بروز CVD در بیماران دیابتی هنوز یک موضوع مبهم می‌باشد [۸]. مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)^{۱۱}، یک مطالعه مبتنی بر جمعیت می‌باشد که در گروهی از ساکنین شهر تهران که نماینده جمعیت ایرانی شهرنشین می‌باشند، انجام شده است [۹]. میزان شیوع و بروز دیابت نوع ۲ در این جمعیت بالا بوده؛ بطوری که مردان و زنان دیابتی به صورت مستقل از

- 1-Coronary heart disease (CHD)
- 2-Myocardial infarction (MI)
- 3-Triglycerides (TG)
- 4-High density lipoprotein- cholesterol (HDL-C)
- 5-Low density lipoprotein- cholesterol (LDL-C)
- 6-Altered composition
- 7-Very low density lipoprotein (VLDL)
- 8-Intermediate density lipoprotein (IDL)
- 9-Cardiovascular disease (CVD)
- 10-Cholesterol (TC)
- 11-Tehran lipid & glucose study (TLGS)

علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تصویب شد و در آن از تمامی افراد رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ شد.

معاینات، آزمایش‌ها و اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی

اطلاعات مورد نیاز افراد شامل مشخصات پایه، سابقه فامیلی و سابقه قبلی CVD، مصرف داروها و عادت مصرف سیگار، توسط یک فرد آموزش دیده از طریق پرسشنامه کتبی جمع‌آوری گردید. وزن افراد، بدون کفش و با سبک‌ترین لباس با استفاده از ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد که دقت آن در حد ۱۰۰ گرم بود. قد افراد در حالت ایستاده بدون کفش، با استفاده از متر نواری با دقت ۱ سانتی‌متر در حالی که شانه‌ها در حالت طبیعی قرار داشتند اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI)^۱ از تقسیم وزن (kg) به مجذور قد (m²) محاسبه شد. دور کمر افراد در ناحیه ناف با استفاده از متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون هیچ فشاری به بدن و نیز دور باسن افراد در بیشترین حد در حالی که افراد سبک‌ترین لباس را به تن داشتند، اندازه‌گیری شدند. نسبت دور کمر به باسن (WHR) از تقسیم دور کمر (cm) به دور باسن (cm) افراد محاسبه گردید.

اندازه‌گیری فشار خون توسط یک پزشک، در حالت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت، از بازوی راست افراد با استفاده از یک فشارسنج جیوه‌ای استاندارد که اندازه آن بسته به دور بازوی افراد متغیر بود، در دو نوبت انجام شد. سپس میانگین دو اندازه‌گیری محاسبه و به عنوان فشار خون نهایی افراد در نظر گرفته شد. از تمام افراد مورد مطالعه پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی، بین ساعت ۷ تا ۹ صبح، نمونه‌گیری خون وریدی انجام شد. تمامی اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی در آزمایشگاه تحقیقات TLGS و در همان روز نمونه‌گیری انجام گرفت. سطح گلوکز با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی با گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. برای تمامی بیمارانی که داروی پایین آورنده قند خون مصرف نمی‌کردند، آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)^۳ به روش استاندارد انجام شد. اندازه‌گیری TC با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی،

با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز صورت گرفت. C-HDL پس از رسوب دادن لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B اندازه‌گیری شد. TG با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی با استفاده از گلیسرول فسفات اکسیداز اندازه‌گیری شد. در تمامی اندازه‌گیری‌های فوق از کیت‌های تجاری مربوطه (پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزور سلکترا-۲ (Vital Scientific, Spankeren, The Netherlands) استفاده شد. در افرادی که غلظت TG کمتر از ۴۰۰ mg/dL داشتند، سطح C-LDL با فرمول فریدوالد [۱۶] محاسبه شد. غلظت non-HDL-C با کم کردن C-HDL از TC محاسبه گردید. نسبت TG/HDL-C و TC/HDL-C به ترتیب، با تقسیم کردن TG و TC بر C-HDL به دست آمد. ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی برای گلوکز ۲/۲٪ بودند. برای TC و C-HDL، ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب ۰/۵ و ۲٪ بودند. برای TG، این ضرایب به ترتیب ۰/۶ و ۱/۶٪ بودند [۹ و ۱۵].

رخداد های قلبی - عروقی

جزییات شیوه جمع‌آوری پیامدهای قلبی- عروقی قبلاً منتشر شده است [۱۷]. به طور خلاصه، شرکت کنندگان از نظر هرگونه حوادث پزشکی به طور سالانه و با تماس تلفنی پیگیری شدند. یک پرستار آموزش دیده هرگونه رخداد پزشکی را پرسش نموده و سپس یک پزشک آموزش دیده، اطلاعات تکمیلی در خصوص رخداد مورد نظر را از طریق ملاقات در منزل و بررسی مدارک پزشکی جمع‌آوری نمود. سپس داده‌های گردآوری شده بوسیله کمیته پیامدها شامل یک متخصص داخلی، فوق تخصص غدد، متخصص قلب و عروق و سایر متخصصان برحسب نیاز، ارزیابی و در نهایت تشخیص قطعی برای هر پیامد تعیین گردید. پیامدهای مورد بررسی در این مطالعه اولین رخداد قلبی- عروقی بود که شامل، MI قطعی [تشخیص با نوار قلب (ECG) و بیومارکرها]، MI احتمالی (یافته‌های مثبت در ECG به همراه علائم و نشانه‌های قلبی در غیاب بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG به همراه سطوح بینابینی بیومارکرها) [۱۸]، آئزین ناپایدار (تظاهرات قلبی جدید یا تغییر الگوی تظاهرات و یافته‌های مثبت در ECG به همراه سطوح طبیعی بیومارکرها)،

1-Body Mass Index (BMI)

2-Waist to Hip Ratio (WHR)

3-Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

شدن در نظر گرفته شد. افرادی که تا پایان مطالعه (اسفند ۱۳۸۷) CVD نداشتند، به هر دلیل غیر از CVD فوت کردند یا کسانی که محل زندگی خود را تغییر دادند، به عنوان گروه سانسور منظور شدند.

جهت انتخاب متغیرهای مدل کاکس، در ابتدا هر یک از متغیرهای مورد نظر [سن، سابقه خانوادگی CVD زودرس، گروه مداخله، WHR، FPG، فشار خون سیستولیک (SBP)^۶، فشار خون دیاستولیک (DBP)^۷، مصرف سیگار، مصرف آسپرین، مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون و فشار خون در هر دو جنس و همچنین یائسگی در زنان] با استفاده از تحلیل تک متغیره بررسی شدند و همه متغیرهایی که P-value کمتر از ۰/۲ داشتند در یک مدل با استفاده از روش stepwise backward multivariate Cox regression با خروج کمتر از ۰/۱، بررسی شدند. متغیرهای نهایی در مردان دیابتی، سن، FPG، SBP و مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون بودند. متغیرهای نهایی در زنان دیابتی شامل WHR، FPG، SBP، مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون، سابقه خانوادگی CVD زودرس و یائسگی بودند. متغیرهای نهایی در کل جمعیت نیز، سن، WHR، FPG، SBP، سابقه خانوادگی CVD زودرس و مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون بودند. مدل‌های نهایی شامل این متغیرها به علاوه هر یک از پارامترهای لیپیدی شدند. نسبت‌های خطر (HRs)^۸ تعدیل شده با فاصله اطمینان ۹۵٪ به ازای یک SD افزایش در هر یک از پارامترها محاسبه شد. فرض خطرهای متناسب^۹ در مدل Cox با استفاده از آزمون باقیمانده شوئفیلد^{۱۰} ارزیابی شد که فرض خطرهای متناسب برقرار بود.

میزان مناسب بودن برازش^{۱۱} مدل‌ها با استفاده از Criteria Akaike Information (AIC) نشان داده شد. هر چه میزان AIC کمتر باشد، مدل مناسب‌تر است [۲۱]. قدرت تمایز مدل‌ها با استفاده از آماره C محاسبه شد [۱۴] به طوری که عدد ۱ نشان دهنده تمایز کامل و عدد ۰/۵ نشان دهنده تمایز

CHD اثبات شده با آنژیوگرافی، سکتة مغزی (نقص نورولوژیک جدید که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد) و مرگ ناشی از CVD بود.

تعریف واژه‌ها

دیابت به صورت گلوکز ناشتای پلاسما (FPG)^۱ ≤ 126 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dL)^۲، گلوکز پلاسما ۲ ساعته ≤ 200 mg/dl، مصرف داروی پایین آورنده قند خون [۱۹] یا پاسخ مثبت به سؤال: "آیا تا کنون پزشک به شما گفته است که دیابت (قند خون بالا) دارید؟" تعریف شده است. سابقه خانوادگی CVD زودرس شامل هرگونه تشخیص قبلی CVD در سن زیر ۶۵ سال در خویشاوندان مؤنث درجه اول و زیر ۵۵ سال در خویشاوندان مذکر درجه اول بوسیله پزشک تعریف شد. مصرف سیگار به صورت استفاده مداوم قبلی یا فعلی از سیگار تعریف گردید. یائسگی، طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)^۳، به صورت قطع خود به خودی خونریزی ماهیانه به مدت بیش از ۱۲ ماه، در حالی که هیچ دلیل پاتولوژیک یا فیزیولوژیک دیگری نداشته باشد، تعریف گردید [۲۰].

روش آماری

مشخصات پایه افراد دیابتی با و بدون CVD به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD)^۴، برای متغیرهای کمی و به صورت درصد برای متغیرهای کیفی، نشان داده شدند. از آنجا که TG، FPG و TG/HDL-C پراکندگی چوله داشتند، به صورت میانه (دامنه بین چارکی) نشان داده شدند. در بیماران دیابتی مبتلا به CVD و بدون CVD، متغیرهای کمی به کمک آزمون t، متغیرهای کیفی با آزمون مربع کای و متغیرهای چوله توسط آزمون من-ویتنی مقایسه شدند. برای بررسی رابطه میان لیپیدها و CVD از روش مدل خطر متناسب کاکس^۵ استفاده شد. در این آنالیز زمان بقا از زمان شروع مطالعه تا زمان وقوع اولین CVD و یا زمان سانسور

6-Systolic blood pressure (SBP)

7-Diastolic blood pressure (DBP)

8-Hazard ratio (HR)

9-The proportional hazard assumption)

10-Schoenfeld residual test

11-Goodness of fit

1-Fasting plasma glucose (FPG)

2-Milligram per deciliter (mg/dL)

3-World Health Organization (WHO)

4-Standard deviation(SD)

5-Cox Proportional Hazard Model

عوامل خطر (FPG، SBP و مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون) کاهش یافت اما هنوز هم معنی‌دار باقی ماند. در مردان، در مدل تعدیل شده با تمام عوامل خطر، تعداد یک SD افزایش در پارامترهای لیپیدی، موجب ۱۶ تا ۴۵٪ افزایش خطر رخداد قلبی-عروقی گردید که این محدوده بسته به نوع لیپید متغیر بود.

در زنان تعداد یک SD افزایش در TC، LDL-C، non-HDL-C، TG/HDL-C و TC/HDL-C در مدل تعدیل شده با سن، باعث افزایش معنی‌دار خطر رخداد قلبی-عروقی شد. همچنین در زنان در مدل تعدیل شده با سن، تعداد یک SD افزایش در HDL-C باعث حدود ۱۹٪ کاهش [P=۰/۰۶]؛ اما در مدل تعدیل شده با تمام عوامل خطر تنها TC/HDL-C با بروز CVD ارتباط داشت [P=۰/۰۰۲، (۱/۱۰-۱/۵۷) ۱/۳۱]، [P=0.002]، اگرچه یک SD افزایش در LDL-C و non-HDL-C باعث ۱۸٪ افزایش میزان خطر CVD می‌شد. به نظر می‌رسد عدم ارتباط LDL-C و non-HDL-C در مدل تعدیل شده با تمام عوامل خطر، ناشی از قدرت آماری محدود در گروه زنان باشد. با توجه به تعداد زنان در این مطالعه و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، قدرت آماری ما در یافتن نسبت خطر ۱/۲۰ و ۱/۳۰ در بروز CVD به ازای یک SD افزایش؛ به ترتیب، ۳۰٪ و ۷۴٪ بود.

علاوه بر این، تحلیل آماری دیگری در کل جمعیت مرد و زن انجام شد. در کل جمعیت، در مدل تعدیل شده با سن و جنس، تمامی پارامترهای لیپیدی با بروز CVD ارتباط داشتند؛ گرچه یک SD افزایش در HDL-C، خطر بروز CVD را حدود ۱۶٪ [P=۰/۰۵ (۱/۰۰-۰/۷۲) ۰/۸۴] کاهش داد. تعدیل سایر عوامل خطر باعث کاهش میزان HRها شد؛ اما ارتباط بین TC، LDL-C، non-HDL-C، TC/HDL-C با رخداد CVD معنی‌دار باقی ماند (HR=۱/۲۰ برای LDL-C، HR=۱/۳۰ تا ۱/۳۰ برای HDL-C). با توجه به قدرت تمایز مدل‌ها، در دو تحلیل انجام شده به تفکیک جنس و همچنین در کل جمعیت، تمامی مدل‌های تعدیل شده با تمام عوامل خطر که حاوی پارامترهای لیپیدی مختلف بودند تقریباً "آماره C مشابه داشتند (P>۰/۲) برای اختلاف تمام Cها).

بر مبنای شانس است. آماره‌های C با ۹۵٪ فاصله اطمینان در مدل‌های کاکس با دستور "Somersd" در نرم افزار STATA و با استفاده از تخمین واریانس Jackknife محاسبه شد [۲۲]. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار STATA (ویرایش ۱۰) استفاده گردید و آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه ۴۱۳ مرد و ۶۰۸ زن مبتلا به دیابت بودند (میانگین سنی به ترتیب ۵۶/۶ و ۵۳/۴ سال بود). افرادی که در پیگیری‌ها شرکت نکرده بودند با افرادی که پیگیری شده بودند از نظر سن، عوامل خطر CVD و میزان چربی‌های خون تفاوتی نداشتند. طی زمان پیگیری با میانه ۸/۴ سال، ۱۸۹ مورد (۹۱ مرد و ۹۸ زن) پیامد قلبی-عروقی رخ داد.

مشخصات پایه مردان و زنان دیابتی، با و بدون CVD در جدول ۱ آمده است. در مردان، افرادی که CVD داشتند در مقایسه با افراد بدون CVD، به طور معنی‌داری مسن‌تر بودند و میزان WHR، SBP، DBP، FPG، TC، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C بیشتر بود؛ گرچه بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری در میزان مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون و فشارخون وجود نداشت. زنان مبتلا به CVD نسبت به زنان بدون CVD مسن‌تر بودند و مقدار WHR، SBP، FPG، TC، LDL-C، non-HDL-C، TG/HDL-C و TC/HDL-C بالاتری داشتند. میزان مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون و فشارخون در زنان دیابتی مبتلا به CVD از زنان دیابتی بدون CVD بالاتر بود. تفاوت معنی‌داری در مردان و زنان مبتلا به CVD از جهت میزان مصرف سیگار و سابقه فامیلی CVD زودرس با گروه بدون CVD وجود نداشت.

جداول ۲ و ۳ میزان خطر نسبی بروز اولین رخداد قلبی-عروقی را به ازای یک SD افزایش در هر یک از لیپیدها، به ترتیب در مردان و زنان مبتلا به دیابت و در کل جمعیت نشان می‌دهد.

در گروه مردان، بعد از تعدیل سن در مدل کاکس، بین TC، LDL-C، TG و TC/HDL-C با بروز CVD ارتباط مثبت وجود داشت. میزان این ارتباط مثبت، بعد از تعدیل سایر

در پایان ما قدرت پیش‌بینی TC، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C را در بروز CVD، در کل جمعیت، در افرادی که $TG \geq 200 \text{ mg/dL}$ یا $TG < 200 \text{ mg/dL}$ داشتند، بررسی کردیم. ارتباط بین این پارامترهای لیپیدی با CVD در افراد مبتلا به دیابت با TG کمتر از 200 mg/dL ، قوی‌تر از افراد با TG بالا بود (جدول ۴). گرچه آزمون اثر متقابل TG (Interaction) با این پارامترها غیر معنی‌دار بود (تمام مقادیر P بیشتر از ۰/۰۵ بودند).

با در نظر گرفتن AIC، در جمعیت مردان دیابتی، مدل چند متغیره واجد LDL-C، بهترین برازش را داشت. بعد از آن به ترتیب، مدل‌های واجد LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C و بهترین برازش را دارا بودند. در زنان نیز مدل LDL-C بهترین برازش را داشت که پس آن به ترتیب TC/HDL-C، non-HDL-C و HDL-C بودند. همچنین در کل جمعیت، کمترین AIC متعلق به مدل LDL-C بود. مدل‌های Non-HDL-C و HDL-C و TC/HDL مشابه هم بودند و AIC آنها از LDL-C بیشتر و از TC کمتر بود.

جدول ۱- مشخصات پایه مردان و زنان دیابتی با و بدون بیماری قلبی-عروقی

زن		مرد		
با CVD	بدون CVD	با CVD	بدون CVD	
57 ± 8	52 ± 10	59 ± 10	55 ± 11	سن (سال)
$31/6$	$23/1$	$15/4$	$11/5$	سابقه فامیلی CVD زودرس
$4/1$	$5/7$	$6/2$	$43/8$	مصرف سیگار
$21/3$	$16/9$	$28/4$	$16/4$	مصرف آسپیرین
$24/5$	$10/6$	$8/9$	$5/0$	مصرف داروی پایین آورنده چربی
$41/8$	$21/3$	$15/4$	$8/7$	مصرف داروی پایین آورنده فشار خون
$66/3$	$45/2$	-----	-----	یائسگی
$29/7 \pm 4/5$	$29/7 \pm 5/3$	$28/0 \pm 3/5$	$27/3 \pm 3/9$	نمایه توده بدنی (kg/m^2)
$0/93 \pm 0/08$	$0/90 \pm 0/07$	$0/99 \pm 0/06$	$0/96 \pm 0/07$	نسبت دور کمر به دور باسن
$143/7 \pm 24/6$	$132/7 \pm 21/8$	$143/1 \pm 27/4$	$129/3 \pm 19/7$	فشار خون سیستولیک (mmHg)
$85/6 \pm 12/9$	$83/0 \pm 10/3$	$85/6 \pm 15/2$	$80/5 \pm 10/9$	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
$162(125-217)$	$130(107-177)$	$146(122-205)$	$1297(101-172)$	قند ناشتای پلاسما (mg/dl)
$259/5 \pm 51/6$	$238/5 \pm 49/1$	$238/0 \pm 52/8$	$217/5 \pm 42/7$	کلسترول تام (mg/dl)
$168/4 \pm 43/0$	$150/1 \pm 39/1$	$152/3 \pm 41/9$	$134/7 \pm 35/2$	کلسترول لیپوپروتئین کم چگال (mg/dl)
$42(35-49)$	$42(35-49)$	$35(32-42)$	$35(32-42)$	کلسترول لیپوپروتئین پر چگال (mg/dl)
$217(170-307)$	$199(145-278)$	$233(153-308)$	$201(144-293)$	تری‌گلیسرید (mg/dl)
$217/2 \pm 51/2$	$194/3 \pm 48/4$	$199/0 \pm 49/9$	$179/7 \pm 42/6$	کلسترول لیپوپروتئین‌های به جز لیپوپروتئین پر چگال (mg/dl)
$5/2(3/8-8/4)$	$4/6(3/2-7/1)$	$6/1(4/3-9/3)$	$5/5(3/8-8/9)$	تری‌گلیسرید / کلسترول لیپوپروتئین پر چگال
$6/5 \pm 2/3$	$5/7 \pm 1/7$	$6/7 \pm 2/1$	$6/2 \pm 2/2$	کلسترول تام / کلسترول لیپوپروتئین پر چگال

اختلاف معنی‌دار بود. \ddagger اختلاف معنی‌دار نبود. آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

CVD: بیماریهای قلبی-عروقی. ۶۰۸ زن (۹۸ مورد CVD) و ۴۱۳ مرد (۹۱ مورد CVD). واحد اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی شامل قند و چربی‌ها به صورت میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بیان شده‌اند. متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد نشان داده شدند. از آنجا که قند ناشتای پلاسما، تری‌گلیسرید و تری‌گلیسرید/کلسترول لیپوپروتئین پرچگال پراکندگی چوله داشتند، به صورت میانه (دامنه بین چارکی) نشان داده شدند. متغیرهای کمی به کمک آزمون t، متغیرهای کیفی با آزمون مربع کای و متغیرهای چوله توسط آزمون من-ویتنی، در زنان و مردان دیابتی مبتلا به CVD و بدون CVD، مقایسه شدند.

جدول ۲- نسبت خطر و توانایی جداسازی لیپیدهای مختلف در پیشگویی رخدادهای قلبی عروقی در مردان و زنان مبتلا به دیابت

مدل تعدیل شده با ریسک فاکتورها		مدل تعدیل شده با سن		
AIC	آماره C (۹۵٪ فاصله اطمینان)	نسبت خطر	نسبت خطر	
۹۹۴	۰/۷۰(۰/۶۵-۰/۷۵)	†۱/۳۹(۱/۱۵-۱/۷۰)	‡۱/۴۶(۱/۲۱-۱/۷۵)	کلسترویل تام
۸۰۴	۰/۷۰(۰/۶۵-۰/۷۶)	†۱/۴۵(۱/۱۶-۱/۸۳)	†۱/۴۷(۱/۱۸-۱/۸۳)	کلسترویل لیپوپروتئین کم چگال
۹۸۹	۰/۶۸(۰/۶۲-۰/۷۳)	‡۰/۹۱(۰/۷۲-۱/۱۶)	‡۰/۹۰(۰/۷۱-۱/۱۲)	کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۹۸۰	۰/۷۰(۰/۶۵-۰/۷۵)	†۱/۳۶(۱/۱۴-۱/۶۳)	†۱/۴۵(۱/۲۰-۱/۷۴)	کلسترویل لیپوپروتئین‌های به جز لیپوپروتئین پر چگال
۱۰۰۱	۰/۶۸(۰/۶۳-۰/۷۴)	†۱/۲۰(۱/۰۲-۱/۴۳)	†۱/۲۲(۱/۰۳-۱/۴۴)	تری‌گلیسرید
۹۸۶	۰/۶۹(۰/۶۴-۰/۷۴)	†۱/۱۶(۱/۰۱-۱/۳۳)	†۱/۱۸(۱/۰۴-۱/۳۴)	کلسترویل تام / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۹۸۹	۰/۶۸(۰/۶۲-۰/۷۳)	‡۱/۰۶(۰/۹۱-۱/۲۳)	‡۱/۰۹(۰/۹۴-۱/۲۶)	تری‌گلیسرید / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
زنان				
۱۱۳۷	۰/۷۳(۰/۶۸-۰/۷۷)	‡۱/۱۳(۰/۹۳-۱/۳۷)	†۱/۳۲(۱/۱۱-۱/۵۷)	کلسترویل تام
۹۸۰	۰/۷۳(۰/۶۸-۰/۷۸)	‡۱/۱۸(۰/۹۷-۱/۴۴)	†۱/۳۳(۱/۱۱-۱/۵۹)	کلسترویل لیپوپروتئین کم چگال
۱۱۲۶	۰/۷۳(۰/۶۸-۰/۷۷)	‡۰/۸۲(۰/۶۶-۱/۰۲)	‡۰/۸۱(۰/۶۵-۱/۰۱)	کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۱۱۲۶	۰/۷۳(۰/۶۹-۰/۷۸)	‡۱/۱۸(۰/۹۸-۱/۴۲)	†۱/۳۷(۱/۱۶-۱/۶۲)	کلسترویل لیپوپروتئین‌های به جز لیپوپروتئین پر چگال
۱۳۸	۰/۷۲(۰/۶۷-۰/۷۷)	‡۱/۰۲(۰/۸۴-۱/۲۳)	‡۱/۰۹(۰/۹۴-۱/۲۶)	تری‌گلیسرید
۱۱۲۱	۰/۷۴(۰/۷۰-۰/۷۹)	†۱/۳۱(۱/۱۰-۱/۵۷)	†۱/۴۴(۱/۲۴-۱/۶۸)	کلسترویل تام / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۱۱۲۷	۰/۷۲(۰/۶۸-۰/۷۷)	‡۱/۱۳(۰/۹۵-۱/۳۴)	†۱/۲۲(۱/۰۵-۱/۴۰)	تری‌گلیسرید / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال

† اختلاف معنی دار بود. ‡ اختلاف معنی دار نبود. آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. نسبت خطر به ازای ۱ انحراف معیار افزایش در هر یک از لیپیدها با استفاده از تحلیل کاکس محاسبه شده است. مدل‌های چند متغیره در مردان با سن، قند ناشتای پلاسما (FPG)، فشار خون سیستولیک (SBP)، مصرف داروهای پایین آورنده چربی تعدیل شده اند. مدل‌های چند متغیره در زنان دیابتی با نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)، FPG، SBP، مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون، سابقه خانوادگی بیماری قلبی- عروقی زودرس و یائسگی تعدیل شده اند. میزان مناسب بودن برازش مدل‌ها با استفاده از Akaike Information Criteria (AIC) نشان داده شد. هر چه میزان AIC کمتر باشد، مدل مناسب تر است. قدرت تمایز مدل‌ها با استفاده از آماره C نشان داده شد به طوری که عدد ۱ نشان دهنده تمایز کامل و عدد ۰/۵ نشان دهنده تمایز بر مبنای شانس است.

جدول ۳- نسبت خطر و توانایی جداسازی لیپیدهای مختلف در پیشگویی رخدادهای قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت

مدل تعدیل شده با ریسک فاکتورها		مدل تعدیل شده با سن		
AIC	آماره C (۹۵٪ فاصله اطمینان)	نسبت خطر	نسبت خطر	
۲۳۶۶	۰/۷۳(۰/۷۰-۰/۷۶)	†۱/۲۵(۰/۰۹-۱/۴۳)	†۱/۴۰(۱/۲۳-۱/۵۹)	کلسترویل تام
۱۹۷۹	۰/۷۳(۰/۷۰-۰/۷۷)	†۱/۳۰(۱/۱۲-۱/۵۰)	†۱/۴۰(۱/۲۲-۱/۶۲)	کلسترویل لیپوپروتئین کم چگال
۲۳۴۶	۰/۷۲(۰/۶۸-۰/۷۵)	‡۰/۸۶(۰/۷۲-۱/۰۲)	‡۰/۸۴(۰/۷۲-۱/۰۰)	کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۲۳۳۸	۰/۷۳(۰/۷۰-۰/۷۶)	†۱/۲۶(۱/۱۰-۱/۴۴)	†۱/۴۱(۱/۲۴-۱/۵۹)	کلسترویل لیپوپروتئین‌های به جز لیپوپروتئین پر چگال
۲۳۷۴	۰/۷۲(۰/۶۸-۰/۷۵)	‡۱/۱۱(۰/۹۸-۱/۲۶)	†۱/۱۵(۱/۰۳-۱/۲۸)	تری‌گلیسرید
۲۳۳۸	۰/۷۳(۰/۷۰-۰/۷۶)	†۱/۲۰(۱/۱۰-۱/۳۲)	†۱/۲۳(۱/۱۴-۱/۳۴)	کلسترویل تام / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال
۲۳۴۷	۰/۷۲(۰/۶۸-۰/۷۵)	‡۱/۰۸(۰/۹۸-۱/۱۹)	†۱/۰۸(۰/۹۸-۱/۱۹)	تری‌گلیسرید / کلسترویل لیپوپروتئین پر چگال

† اختلاف معنی دار بود. ‡ اختلاف معنی دار نبود. آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. نسبت خطر به ازای ۱ انحراف معیار افزایش در هر یک از لیپیدها با استفاده از تحلیل کاکس محاسبه شده است. مدل‌های چند متغیره با سن، جنس، قند ناشتای پلاسما، فشار خون سیستولیک، مصرف داروهای پایین آورنده چربی و نسبت دور کمر به دور باسن سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودرس تعدیل شده اند. میزان مناسب بودن برازش مدل‌ها با استفاده از Akaike Information Criteria (AIC) نشان داده شد. هر چه میزان AIC کمتر باشد، مدل مناسب تر است. قدرت تمایز مدل‌ها با استفاده از آماره C نشان داده شد به طوری که عدد ۱ نشان دهنده تمایز کامل و عدد ۰/۵ نشان دهنده تمایز بر مبنای شانس است.

جدول ۴- نسبت خطر برای پیشگویی رخداد‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت با تری‌گلیسرید کمتر و بیشتر از ۲۰۰ mg/dl

تری‌گلیسرید > ۲۰۰ mg/dl	تری‌گلیسرید ≤ ۲۰۰ mg/dl	نسبت خطر
†۱/۴۰ (۱/۰۴-۱/۸۹)	†۱/۲۳ (۱/۰۳-۱/۴۵)	کلسترول تام
†۱/۳۹ (۱/۰۷-۱/۸۱)	†۱/۳۰ (۱/۰۷-۱/۵۷)	کلسترول لیپوپروتئین کم چگال
†۱/۴۶ (۱/۰۹-۱/۹۷)	†۱/۲۴ (۱/۰۴-۱/۴۷)	کلسترول لیپوپروتئین های به جز کلسترول لیپوپروتئین پرچگال
†۱/۷۴ (۱/۱۹-۲/۵۵)	†۱/۱۸ (۱/۰۵-۱/۳۳)	کلسترول تام / کلسترول لیپوپروتئین پرچگال

† اختلاف معنی دار بود. آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نسبت خطر به ازای ۱ انحراف معیار افزایش در هر یک از لیپیدها با استفاده از تحلیل کاکس محاسبه شده است. مدل‌های چند متغیره با سن، جنس، قند ناشتای پلازما، فشار خون سیستولیک، مصرف داروهای پایین آورنده چربی و نسبت دور کمر به دور باسن و سابقه خانوادگی بیماری قلبی عروقی زودرس تعدیل شده‌اند.

بحث

شواهد زیادی نشان داده‌اند که در جمعیت افراد دیابتی و غیر دیابتی، TC و LDL-C بالای سرم از عوامل خطر ساز CVD هستند [۲۳ و ۲۴]. مطالعه حاضر در جمعیت مبتلایان به دیابت، برای TC و LDL-C قدرت تمایز مشابهی را نشان داد، هرچند که بر اساس AIC، مدل LDL-C دارای قدرت پیش‌بینی خطر بهتری بود. مشابه مطالعه ما، در مطالعات هم‌گروهی همکاری آسیا پاسیفیک^۲، در تحلیل تعدیل شده برای سن و جنس، شرکت کنندگان مبتلا به دیابت، به ازای یک SD افزایش در TC، ۴۱٪ خطر بیشتری برای بروز CHD داشتند (فاصله اطمینان ۹۵٪ : ۶۳-۲۳) [۲۵]. در شرکت کنندگان مطالعه حاضر این افزایش خطر ۴۰٪ (۵۹٪-۲۳) بود. در حقیقت زمانی که به جای TC از LDL-C استفاده شود، قدرت پیش‌بینی امتیاز خطر فرامینگهام تغییری نخواهد داشت [۲۶]. در مواردی که سطح TG پلازما بالا نباشد، TC عموماً مشابه LDL-C عمل می‌کند. بنابراین در جمعیت افراد دیابتی مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی (در مطالعه ما ۱۰/۷٪ کل افراد دیابتی، TG بالای ۴۰۰ mg/dl داشتند)، استفاده از LDL-C می‌تواند بهتر از TC باشد [۲۷].

مطالعات قبلی، نقش non-HDL-C را در پیش‌بینی خطر CVD در مبتلایان به دیابت نوع ۲، به عنوان یک پارامتر لیپیدی ساده و تکرارپذیر که اندازه‌گیری آن نیازی به وضعیت ناشتا ندارد، گزارش کرده‌اند [۲۸، ۷، ۶]. با این وجود شواهد قوی دال بر ارجحیت آن بر TC، LDL-C (به عنوان لیپید هدف اصلی) و TC/HDL-C هنوز در دسترس نیست [۲۹]. در Health Professional's follow-up Study مقایسه

در این مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت که بر روی مردان و زنان ایرانی مبتلا به دیابت انجام شد، با استفاده از تحلیل رگرسیونی چند متغیره کاکس، نقش پارامترهای مختلف لیپیدی در پیش‌بینی بروز دیابت بررسی گردید. در مردان، بین TC، LDL-C، non-HDL-C، TG و TC/HDL-C با بروز CVD، به صورت مستقل از سایر عوامل خطر معمول، ارتباط قوی وجود داشت. هرچند با در نظر گرفتن قدرت تمایز (که با شاخص C ارزیابی می‌گردد)، تفاوت ناچیزی بین مدل‌ها وجود داشت، مدل LDL-C برازش بهتری نسبت به سایر مدل‌ها داشت (که با AIC ارزیابی شد) و بعد از آن به ترتیب مدل‌های واجد non-HDL-C، TC/HDL-C، TC و TG قرار داشتند. در زنان، تمامی پارامترهای لیپیدی به جز TG در تحلیل تعدیل شده برای سن با CVD همراهی معنی‌داری داشتند (افزایش به اندازه یک SD در HDL-C منجر به ۱۹٪ کاهش CVD شد که به صورت مرزی معنی‌دار بود). در تحلیل چند متغیره زنان، فقط TC/HDL-C خطر معنی‌داری برای بروز CVD داشت. مشابه با مردان، اگرچه تفاوت بین قدرت تمایز مدل‌ها ناچیز بودند؛ لیکن مدل LDL-C برازش بهتری داشت و بعد از آن مدل‌های TC/HDL-C و non-HDL-C قرار داشتند. نهایتاً در تحلیل چند متغیره در کل جمعیت^۱، TC، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C پیش‌بینی کننده‌های معنی‌داری بوده و قدرت تمایز مشابهی داشتند (تمام آماره‌های C ≈ ۰/۷۳).

واجد TG از جهت قدرت تمایز مشابه با سایر مدل‌ها بود اما میزان AIC آن بالاترین مقدار بود. در همین راستا، در دو مطالعه Health Professionals Follow-up Study و Strong Heart، سطح TG سرم یک عامل پیش‌بینی مستقل برای خطر بروز CVD بود [۷ و ۶].

در مطالعه حاضر، نتایج تحلیل چند متغیره ادغام شده از نظر جنس، در جمعیت افراد دیابتی هم جهت با نتایج مطالعه قبلی ماست که به صورت موردی-شاهدی آشیانه‌ای در کل جمعیت TLGS انجام شد و نشان داد TC، HDL-C، non-HDL-C و HDL-C به عنوان پارامترهای لیپیدی مستقل، دارای قدرت پیش‌بینی مشابهی برای پیامدهای قلبی-عروقی حتی در افراد مبتلا به هیپر تری گلیسریدی هستند [۱۷].

در تفسیر نتایج این مطالعه باید چند محدودیت را در نظر داشت. نخست اینکه ما TC، HDL-C و TG را تنها در شروع مطالعه و به صورت پایه، اندازه گرفتیم، بنابراین تورش احتمالی ناشی از رگرسیون ترقیقی^۳ را نمی‌توان در مورد TG و HDL-C نادیده گرفت [۳۱]. بعلاوه با توجه به تفاوت‌های معنی‌دار در غلظت ناشتای TG در یک فرد در روزهای مختلف، این امکان وجود دارد که افرادی که دارای TG بالا بوده‌اند به صورت کاذب در گروه با TG پایین طبقه‌بندی شده باشند و بالعکس و این مسئله خطر نسبی واقعی لیپوپروتئین‌ها را کم رنگ می‌نماید. دوم اینکه، Apo A-1 و Apo B در بررسی‌های پایه اندازه‌گیری نشده است. هرچند که Ingelsson و همکارانش در یک مطالعه بزرگ مبتنی بر جمعیت نشان دادند که کارایی کلی ApoB/apoA1 برای پیش‌بینی CHD با نسبت‌های لیپیدی متداول قابل مقایسه بوده و نتایج کاربردی فزون‌تری نسبت به TC/HDL-C به دست نمی‌دهد [۳۲]. سوم اینکه، ما اطلاعاتی در مورد کنترل قند خون (HbA1C) و مدت ابتلای به دیابت افراد نداشتیم و این دو که از عوامل پیش‌بینی کننده قوی خطر بروز CVD در بیماران دیابتی می‌باشند [۳۳]، در تحلیل داده‌های ما لحاظ نگردیده‌اند. به علاوه ما اطلاعاتی از نوع دیابت افراد نداشتیم، لیکن با در نظر گرفتن افراد بالای ۳۰ سال در مطالعه، به نظر می‌رسد که احتمال ورود افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به مطالعه در مقایسه با دیابت نوع ۱ بیشتر بوده است؛ و در نهایت این که استفاده

مدل‌های آشیانه‌ای^۱ نشان داد که در مردان دیابتی، non-HDL-C در مقایسه با LDL-C، برای بروز CVD، قدرت پیش‌بینی خطر بهتری دارد هر چند که در آن مطالعه TC/HDL-C بهترین پیش‌بینی کننده CVD بود [۷]. بعلاوه در مطالعه Strong Heart، در مردان و زنان دیابتی، HRها برای بالاترین گروه non-HDL-C (tertile) در هر دو جنس بیشتر از نسبت خطر LDL-C یا TG بود. همچنین این نسبت خطر از HR مربوط به TC/HDL-C در گروه زنان بالاتر بود در حالی که فواصل اطمینان هم‌پوشانی داشت [۶]. در تحلیل اطلاعات تحقیق حاضر، TC/HDL-C و non-HDL-C در هر دو جنس قدرت تمایز یکسان و برآزش مدل نسبتاً مشابهی داشتند، اگرچه با در نظر نگرفتن LDL-C، non-HDL-C در مردان و TC/HDL-C در زنان کمترین AIC را داشتند. مشابهت آماره C بین TC/HDL-C و non-HDL-C در مطالعه ما نشان می‌دهد که تفاوت قدرت پیش‌بینی این دو پارامتر لیپیدی در بروز CVD، حداقل در بیماران دیابتی، از نظر بالینی مهم نمی‌باشد، همچنانکه هولمن در مطالعه UKPDS^۲ گزارش کرد [۳۰]. در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعات هم‌گروهی انجام شده بر روی بیماران دیابتی، non-HDL-C به صورت مستقل از سطح TG، با خطر CVD همراهی داشته است [۷ و ۶]. اما بر خلاف مطالعه Strong Heart، خطر معنی‌دار TC/HDL-C در پیش‌بینی بروز CVD تحت تأثیر سطح TG قرار نگرفت [۶].

در این مطالعه، در تحلیل انجام شده به تفکیک جنسیت، TG در زنان و HDL-C در هر دو جنس با بروز CVD همراهی نداشت. هم جهت با نتایج فوق، در مطالعه Nurses' Health، در طی ۱۰ سال پیگیری، HDL-C و TG با بروز دیابت در زنان دیابتی همراه نبود [۲۸]. Schulze و همکاران پیشنهاد کردند که خطر ناشی از TG و اثر محافظتی HDL-C تنها در زنان با سطح HbA1C پایین وجود داشته و این همراهی در افراد دیابتی با کنترل نامناسب وجود ندارد [۲۸]. با این وجود در مطالعه ما، در مردان دیابتی، در مدل کاملاً تعدیل شده، یک SD افزایش در TG سرم باعث ۲۰٪ افزایش خطر رخداد CVD گردید [P = ۰/۰۴، HR ۱/۲۰ (۱/۰۲-۱/۴۳)] و مدل

1-Nested models

2-U.K Prospective Diabetes Study (UKPDS)

3-Rregression dilution

تنها پارامتر لیپیدی برای ارزیابی خطر بروز CVD در افراد دارای پرفشاری خون، دیابت و مصرف سیگار در جوامع با درآمد متوسط و پایین پیشنهاد می‌کند زیرا اندازه‌گیری تمام پارامترهای لیپیدی TC، TG، LDL-C و HDL-C زمان و هزینه بیشتری را مصرف می‌دارد [۳۴].

در نتیجه اطلاعات ما براساس آزمون‌های مهم کارایی مدل‌ها، یک تکیه‌گاه مبتنی بر شواهدی را برای پیشنهاد WHO فراهم می‌کند که سطح سرمی TC، در کنار سایر عوامل خطر CVD در مقایسه با LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C یک فاکتور لیپیدی قابل قبول برای پیش‌بینی بروز CVD در مبتلایان به دیابت در جمعیت خاور میانه است.

سپاسگزاری

این طرح با حمایت پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. نویسندگان مقاله مراتب کمال قدردانی و تشکر خود را از شرکت کنندگان در مطالعه ابراز نموده و از جناب آقای دکتر فرهاد حاج شیخ الاسلامی بواسطه همکاری صمیمانه شان سپاسگزاری می‌نمایند.

از تعریف دیابت تازه تشخیص داده شده بر اساس یک آزمون منفرد OGTT در آغاز مطالعه و اعتماد نسبی به خود گزارشی سابقه دیابت توسط شرکت کنندگان، می‌تواند در بعضی موارد منجر به دسته‌بندی نادرست افراد گردیده باشد. با این وجود شدت نادرستی دسته‌بندی آنقدر شدید نخواهد بود که نتایج مطالعه حاضر را تغییر دهد [۲۵].

نقاط قوت این مطالعه عبارتند از مبتنی بر جمعیت بودن مطالعه، پیگیری مداوم رخدادهای CVD و ارزیابی جامع چندین پارامتر لیپیدی با استفاده از قدرت تمایز و برازش. همان طور که Ingelsson نشان داد، در مطالعاتی که بر پیش‌گویی بروز CVD تمرکز می‌کنند، تحلیل کارایی مقایسه‌ای در قالب قدرت تمایز (آماره C) می‌تواند مهم‌تر از مقایسه خطر نسبی تخمین زده شده برای پارامترهای لیپیدی باشد [۳۲]. به علاوه با توجه به کارایی یکسان پارامترهای لیپیدی مختلف، هنگامی که هدف انتخاب یک پارامتر لیپیدی است که در پیش‌بینی خطر بروز CVD به کار گرفته شود، باید سایر عوامل شامل هزینه، در دسترس بودن روش اندازه‌گیری و نیازهای آموزشی دست اندرکاران بهداشتی، احتمال بدست آوردن پارامتر لیپیدی دقیق در وضعیت غیر ناشتا (TC، TC/HDL/C و non-HDL-C) و در دسترس بودن نقاط برش درمانی را در نظر داشت [۳۲]. WHO، TC را به عنوان

مأخذ

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21:1138-1145.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36:1175-1184.
5. Barrett-Connor E, Grundy SM, Holdbrook MJ: Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am J Epidemiol* 1982; 115:657-663.
6. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ: Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:16-23.
7. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB: Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1991-1997.
8. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, Lee ET, Rhoades D, Devereux RB et al: LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:830-835.
9. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M: Tehran Lipid and Glucose Study: rationale and design. *CVD Prevention* 2000; 3:242-247.

10. Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, Harati H, Saadat N, Azizi F: High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health* 2008; 8:176.
11. Hadaegh F, Khalili D, Fahimfar N, Tohidi M, Eskandari F, Azizi F: Glucose intolerance and risk of cardiovascular disease in Iranian men and women: results of the 7.6-year follow-up of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *J Endocrinol Invest* 2009.
12. Harati H, Hadaegh F, Saadat N, Azizi F: Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC Public Health* 2009; 9:186.
13. Hossain P, Kavar B, El Nahas M: Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:213-215.
14. Pencina MJ, D'Agostino RB: Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statist Med* 2004; 23:2109-2123.
15. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M: Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10:5.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
17. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F: Association of total cholesterol versus other serum lipid parameters with the short-term prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:571-577.
18. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D et al: Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108:2543-2549.
19. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R et al: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
20. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2005, Volume 22, Number 1.
21. Agresti A: Building and Applying Logistic Regression Models: AN introduction to categorical Data Analysis. 2th ed. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey 2007.
22. Roger N: Parameters behind "nonparametric" statistic: Kendall's tau, Somers'D and median differences. *STATA J* 2002; 2:45-64.
23. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
24. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316:823-828.
25. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, diabetes and major cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Diabetologia* 2007; 50:2289-2297.
26. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB: An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83:356-362.
27. Homma Y: Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:265-270.
28. Schulze MB, Shai I, Manson JE, Li T, Rifai N: Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:2129-2136.
29. Wang CY, Chang TC: Non-HDL cholesterol level is reliable to be an early predictor for vascular inflammation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4762-4767.
30. Holman RR, Coleman RL, Shine BS, Stevens RJ: Non-HDL cholesterol is less informative than the total-to-HDL cholesterol ratio in predicting cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1796-1797.
31. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G: Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004; 110: 2678-2686.
32. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ et al: Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007; 298:776-785.
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 1:S13-61.
34. WHO CVD-Risk Management Package for low- and medium-resource settings. www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/management/package/en/. Geneva: World Health Organization; 2002.