

پیشگویی رخدادهای قلبی عروقی در کوتاه مدت و در افراد بالای ۳۰ سال با استفاده از شاخص‌های لیپیدی پلازما

فرزاد حدائق*، هادی هراتی^۱، آرش قنبریان^۱، فریدون عزیزی^۱

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه بررسی نقش لیپیدهای پلاسمایی شامل کلسترول تام (TC)، تری گلیسرید (TG)، LDL-C و HDL-C در برابر شاخص‌های لیپیدی از جمله TC/HDL-C و non-HDL-C بعنوان متغیرهای پیشگویی کننده رخدادهای قلبی عروقی در کوتاه مدت و در افراد بالای ۳۰ سال بوده است.

روش‌ها: در یک مطالعه مورد - شاهد، طی ۳ سال پیگیری تعداد ۲۰۷ واقعه قلبی عروقی (CVD) در شرکت کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) ثبت گردید. از این تعداد، ۱۳۲ نفر که در ابتدای مطالعه هیچ‌گونه سابقه CVD نداشتند به عنوان گروه مورد و ۲۶۴ نفر بعد از تعدیل برای سن و جنس به عنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. از تمامی افراد اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی شامل فشار خون و شاخص‌های تن سنجی و نیز لیپیدهای سرم و قند ناشتا و ۲ ساعته از بانک اطلاعاتی مرحله اول TLGS در دسترس بود. خطر نسبی (RR) مرتبط با هر یک از شاخص‌های لیپیدی در یک مدل رگرسیون لجستیکی مرحله‌ای و پس از تعدیل برای سابقه خانوادگی بیماری قلبی زودرس، مصرف سیگار، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قند ناشتا و ۲ ساعته و نسبت دور کمر به دور باسن، محاسبه گردید.

یافته‌ها: RR مرتبط با افزایش یک انحراف معیار (SD) در مقدار هر یک از لیپیدهای پیشگویی کننده مستقل CVD در آنالیز چند متغیری به این شرح بودند: TC (SD=۴۹ mg/dl و RR=۱/۵[۱/۲-۲/۰])، LDL-C (SD=۴۹ mg/dl و RR=۱/۵[۱/۱-۲/۰]) و non-HDL-C (SD=۳۸ mg/dl و RR=۱/۶[۱/۲-۲/۱])، TC/HDL-C (SD=۴۹ mg/dl و RR=۱/۵[۱/۱-۲/۰]) و LDL/HDL-C (SD=۱/۸ mg/dl و RR=۱/۵[۱/۱-۲/۰]). مقایسه این چهار متغیر مستقل با استفاده از آنالیز منحنی ROC نشان داد که هیچ تفاوت معنی داری میان قدرت پیشگویی آنها برای رخدادهای قلبی عروقی وجود ندارد. در آنالیز چند متغیری ارتباط معنی داری میان TG، HDL-C و LDL/HDL-C و رخدادهای قلبی عروقی مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که در کوتاه مدت، TC، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C قدرت مشابهی در پیشگویی رخدادهای قلبی عروقی دارند. در این میان TC به علت هزینه‌های پایین‌تر می‌تواند انتخاب معقول‌تری جهت این پیشگویی باشد.

واژگان کلیدی: لیپیدهای سرم، لیپو پروتئین‌های سرم، شاخص‌های لیپیدی، رخدادهای قلبی عروقی

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

***نشانی:** تهران، اوین، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، طبقه دوم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی؛ تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۰۹۳۰۹؛ نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۰۲۴۶۳؛ پست الکترونیک: fzhadaegh@erc.ac.ir

مقدمه

هرچند سطوح بالای کلسترول تام (TC) و تری گلیسرید (TG) و پایین بودن سطح کلسترول HDL (HDL-C) سرم همگی بعنوان پیشگویی کننده‌های مستقل بیماری‌های ایسکمیک قلبی^۱ (CHD) شناخته شده اند، سومین نشست درمان در بالغین^۲ (ATP III) در برنامه ملی آموزش کلسترول^۳ پیشنهاد کرده که کلسترول LDL (LDL-C) به عنوان اولین هدف در درمان‌های پایین آورنده چربی خون در نظر گرفته شود [۲،۱].

از آنجایی که شاخص‌های لیپیدی از جمله نسبت TC/HDL-C و LDL-C/HDL-C به طور همزمان در برگیرنده لیپیدهای آتروژن و محافظ هستند، شاید بهتر بتوانند خطر CHD را به‌ویژه در جوامعی که در آنها میزان HDL-C پایین است تخمین بزنند [۳، ۴]. کلسترول غیر HDL (non-HDL-C) که بیانگر سطح مجموع باقیمانده‌های VLDL و LDL-C می‌باشد؛ (در واقع تمامی لیپوپروتئین‌های آتروژن حاوی آپولیپوپروتئین B) در ATP III بعنوان دومین هدف درمان در افرادی که سطوح TG بالاتر از ۲۰۰ mg/dl دارند، شناخته شده است [۱، ۵].

مطالعه رانکوبرناردو نشان داده است که ارتباط بین non-HDL-C و سایر لیپیدها و شاخص‌های لیپوپروتئینی با مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی^۴ (CVD) براساس جنس افراد و زمان مطالعه متفاوت است [۶]. به همین خاطر و به منظور بررسی و مقایسه تأثیر شاخص‌های مختلف لیپیدی در پیشگویی رخدادهای CVD در کوتاه مدت، مطالعه‌ای آینده‌نگر بصورت مورد - شاهدی در بین شرکت کنندگان بالای ۳۰ سال مطالعه قند و لیپید تهران طراحی گردید.

روش‌ها

این مطالعه براساس داده‌های مطالعه قند و لیپید تهران^۵ (TLGS) طراحی شده که متدولوژی، اصول و روش

طراحی آن قبلاً منتشر شده است [۷]. در TLGS تعداد ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت بالاتر از ۳ سال منطقه ۱۳ تهران به روش خوشه‌ای تصادفی انتخاب گردیدند. تمامی شرکت کنندگان TLGS به‌طور سالیانه از نظر رخداد هرگونه واقعه پزشکی در طی سال قبل بصورت تلفنی پیگیری شدند. روش پیگیری به این صورت بود که ابتدا یک پرستار آموزش دیده از آنها در مورد هرگونه مشکل پزشکی سؤال می‌کرد و سپس یک پزشک آموزش دیده اطلاعات تکمیلی مربوط به آن واقعه را از بیمارستان و پرونده پزشکی اخذ می‌نمود. سپس اطلاعات جمع آوری شده توسط یک کمیته تخصصی رخدادهای CVD شامل متخصصین داخلی، غدد درون ریز، قلب، اپیدمیولوژی و سایر تخصص‌ها در صورت نیاز بررسی می‌شدند و تشخیص نهایی هر رخداد داده می‌شد.

در مطالعه حاضر انفارکتوس قلبی (MI) به صورت یافته‌های مثبت ECG یا سطوح تشخیص آنزیم‌های قلبی تعریف گردید [۸]. سکتة مغزی به نقص عصبی اطلاق گردید که بیشتر از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد. CHD اثبات شده با آنژیوگرافی نیز با مرور پرونده‌های بیمارستانی تأیید گردید. مرگ ناشی از CHD یا سکتة مغزی نیز با مرور جواز مرگ یا پرونده پزشکی تشخیص داده شد. پس از میانگین ۳ سال پیگیری از سال ۸۳-۱۳۷۸ تعداد ۲۰۷ مورد CVD در افراد بالای ۳۰ سال ثبت گردید. از این تعداد، ۱۳۲ نفر (۸۸ مرد و ۴۴ زن) که هیچگونه سابقه‌ای از CVD نداشتند و براساس یافته‌های ECG و معیارهای وایت هال [۹، ۱۰] غیرایسکمیک بودند، به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. تعداد ۲۶۴ نفر به‌عنوان گروه کنترل پس از تعدیل سن و جنس به‌طور تصادفی از جمعیت TLGS انتخاب گردیدند. افراد گروه کنترل براساس پرسشنامه هیچ‌گونه سابقه‌ای از CVD و نیز یافته‌های ایسکمیک در ECG نداشتند و در طول مدت پیگیری نیز دچار واقعه قلبی عروقی نشدند.

تمامی شرکت کنندگان پس از امضای فرم رضایتنامه، توسط پزشکان آموزش دیده و براساس یک پروتکل استاندارد مورد معاینه قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک و

¹ Coronary Heart Disease

² Adult Treatment Protocol III

³ National Cholesterol Education Program

⁴ Cardiovascular Disease

⁵ Tehran Lipid and Glucose Study

لیپید (Boehringer Mannheim, cat.no.۷۵۹۳۵۰ Germany) استفاده شد. ضرائب تغییر درون و برون آزمون ۲ و ۵ درصد برای TC و ۱/۶ و ۰/۶ درصد برای TG بودند.

آنالیز آماری

مقادیر میانگین و نسبت‌های عوامل خطر ساز اصلی CVD از جمله لیپیدهای سرم و شاخص‌های لیپیدی به طور جداگانه برای افراد گروه مورد و شاهد محاسبه گردید. مقایسه میانگین‌ها و نسبت‌های بین دو گروه به ترتیب با استفاده از آزمون t و کای مربع انجام گرفت. خطر نسبی CVD جدید برای هر یک از لیپیدهای سرم و شاخص‌های لیپیدی با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک پس از تقسیم نمونه‌ها به چارک‌هایی براساس توزیع لیپید یا شاخص مربوطه در گروه شاهد، محاسبه گردید. خطر نسبی تعدیل شده با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک شرطی که برای سابقه فامیلی CHD زودرس (CHD در زیر ۶۵ و ۵۵ سال به ترتیب در بستگان درجه اول مؤنث و مذکر)، مصرف سیگار (اکنون یا در گذشته)، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قند خون ناشتا و ۲ ساعته، نسبت دور کمر به دور باسن و سایر لیپیدهای سرم یا شاخص‌های لیپیدی تعدیل شده بود، محاسبه گردید. خطر نسبی تعدیل شده برای هر یک از لیپیدهای سرمی و شاخص‌های لیپیدی به ازای یک انحراف معیار (SD) افزایش در مقادیر آنها پس از وارد کردن هر یک بصورت کمی در مدل چند متغیری نیز محاسبه شد. به منظور مقایسه قدرت پیشگویی هر یک از مدل‌های چند متغیره از آنالیز منحنی ROC^۲ استفاده گردید. از نسخه ۸ نرم افزار STATA برای محاسبه سطح زیر منحنی ROC هر مدل و توجه بین این منحنی‌ها براساس روش پیشنهادی Delong و همکاران [۱۲] بررسی گردید. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

شیوه زندگی براساس یک پرسشنامه استاندارد بدست آمد. از تمامی افراد در مورد سابقه CVD پرسش شد. همچنین از افراد در مورد سابقه فامیلی CHD زودرس در بستگان درجه اول (بستگان مؤنث زیر ۶۵ سال و بستگان مذکر زیر ۵۵ سال) نیز پرسش شد. جزئیات جمع آوری داده‌های مربوط به فشار خون و شاخص‌های تن سنجی قبلاً ذکر شده‌اند [۷]. نمایه توده بدنی^۱ با تقسیم وزن (kg) به مجذور قد (m) بدست آمد. نسبت دور کمر به دور باسن نیز بصورت تقسیم محیط شکم به محیط باسن محاسبه گردید. ECG ۱۲ لیدی با استفاده از دستگاه ۱۲۰۰-PC ECG و توسط ۲ کارشناس مجرب گرفته شد. دو پزشک آموزش دیده نوارها را به‌طور مستقل و براساس کدهای مینه سوتا [۹] کدگذاری کردند. برای تضمین کیفیت، پزشک سومی ۱۰٪ نوارها را دوباره کدگذاری می‌کرد و تمامی داده‌ها دو بار کنترل مجدد شدند. افراد تحت مطالعه براساس یافته‌های ECG و معیارهای وایت‌هال [۱۰] به سه گروه non-CHD، possible CHD، probable CHD و تقسیم گردیدند.

از هر فرد یک نمونه خونی بین ساعت ۷-۹ صبح بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. تمامی آنالیزهای مربوط لیپیدهای سرم در آزمایشگاه تحقیقاتی TLGS و در همان روز نمونه‌گیری انجام گرفت. برای انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی از ۸۲/۵ گرم گلوکز مونوهیدرات (معادل ۷۵ گرم گلوکز بدون آب) در تمامی افراد بالای ۲۰ سال غیردیابتی استفاده گردید و سپس قند خون ۲ ساعت بعد اندازه‌گیری شد. آنالیز نمونه‌ها با استفاده از اتوآنالایزر selectra 2 انجام گردید.

اندازه‌گیری TC و TG با استفاده از تست کالری‌متری آنزیمی با کلسترول استراز، کلسترول اکسیداز و گلیسرول فسفات اکسیداز صورت گرفت. محاسبه HDL-C سرم نیز پس از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B با اسیدفسفوتنگستینیک انجام شد. LDL-C نیز در مواردی که TG کمتر از ۴۰۰ mg/dl بود، با استفاده از فرمول فریدوالد محاسبه گردید [۱۱]. به منظور تنظیم اتوآنالایزر از استاندارد

² Receiver-operating characteristic

¹ Body Mass Index

یافته‌ها

نسبت به گروه شاهد این دو گروه تفاوت معنی‌داری را در میانگین BMI نشان ندادند. سطوح پلاسمایی لیپیدها در بدو مطالعه شامل TC و TG و LDL-C بطور معنی‌داری در افرادی که بعداً دچار CVD شدند از گروه شاهد بالاتر ($P < 0/001$) و مقادیر HDL-C بطور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P = 0/01$). سطوح پایه شاخص‌های لیپیدی شامل LDL-C/HDL-C، TC/HDL-C و non-HDL-C به طور معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بالاتر بود ($P < 0/001$).

ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگانی که در طی مدت زمان پیگیری دچار واقعه قلبی عروقی شدند (گروه مورد) و کسانی که در طی این مدت سالم ماندند (گروه شاهد)، در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. همان‌طور که انتظار می‌رفت شیوع سیگار کشیدن و نیز سابقه فامیلی CHD زودرس در گروه مورد بیشتر بود ($P < 0/001$). میانگین سطوح فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و قند خون ناشتا و ۲ ساعته نیز در این گروه بالاتر بود ($P < 0/001$). با وجود بالاتر بودن میانگین نسبت دور کمر به دور باسن در گروه مورد

جدول ۱- ویژگی‌های پایه افراد شرکت‌کننده در مطالعه

مقدار P	افراد با رخداد قلبی عروقی (n= ۲۶۴)	افراد بدون رخداد قلبی عروقی (n= ۱۳۲)	متغیرها
—	۵۹±۱۱	۵۹±۱۱	سن (سال)
—	۴۴/۸۸	۸۷/۱۷۵	جنس (مرد/زن)
۰/۰۰۴	۵۳/۸	۳۰/۹	سابقه خانوادگی CVD زودرس (%) †
۰/۰۳	۴۴/۳	۳۱/۵	سیگار کشیدن (%)
< ۰/۰۰۱	۱۴۰/۷±۲۴/۰	۱۲۸/۷±۱۹/۵	فشارخون سیستولیک (mm/Hg)
< ۰/۰۰۱	۸۵±۱۳	۷۹±۱۱	فشارخون دیاستولیک (mm/Hg)
< ۰/۰۰۱	۱۳۴±۶۲	۱۰۵±۳۹	قند خون ناشتا (mg/dl)
< ۰/۰۰۱	۱۷۲±۱۰۳	۱۲۷±۶۲	قند خون ۲ ساعته (mg/dl)
۰/۱	۲۷/۸±۴/۵	۲۷/۲±۴/۵	نمایه توده بدن (kg/m ²)
< ۰/۰۰۱	۰/۹۶±۰/۰۶	۰/۹۲±۰/۰۸	نسبت دور کمر به باسن
< ۰/۰۰۱	۲۴۴±۵۴	۲۱۹±۴۵	کلسترول تام (mg/dl)
< ۰/۰۰۱	۲۰۳±۱۵۰	۱۵۱±۱۰۶	تری گلیسرید (mg/dl) *
۰/۰۰۳	۱۵۶±۴۴	۱۴۲±۳۵	کلسترول HDL (mg/dl)
۰/۰۱	۳۸/۷±۹/۵	۴۱/۵±۱۰/۵	کلسترول LDL (mg/dl)
< ۰/۰۰۱	۲۰۴±۵۱	۱۷۸±۴۴	کلسترول non-HDL (mg/dl)
< ۰/۰۰۱	۶/۵±۲/۰	۵/۵±۱/۶	نسبت Cholesterol/HDL-C
< ۰/۰۰۱	۴/۰±۱/۲	۳/۵±۱/۱	نسبت LDL-C/HDL-C

داده‌ها همگی به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند مگر در مواقعی که مشخص شده باشد.

*میان ± فاصله میان چارکی (inter-quartile range)

† سابقه خانوادگی رخداد واقعه قلبی عروقی در بستگان درجه اول زیر ۵۵ سال در مردان و زیر ۶۵ سال در زنان

جدول ۲- خطر نسبی رخدادهای قلبی عروقی در جاركهای مختلف شاخصهای لیپیدی

مقدار P	جاركهای متغیرها				P for trend
	۴	۳	۲	۱	
<i>لیپیدهای سرم</i>					
	≥۲۴۰	۲۱۹-۲۳۹	۱۹۰-۲۱۹	<۱۹۰	کلسترول تام (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۶۶ (۵۰/۸)	۲۸ (۳۰/۴)	۲۳ (۲۷/۴)	۱۴ (۱۷/۵)	تعداد رخدادهای (%)*
<۰/۰۰۱	۲/۷(۱/۵-۴/۹)	۱/۱(۰/۶-۲/۲)	۰/۵(۰/۲-۱/۱)	مرجع	خطر نسبی †
	≥۲۱۰	۱۵۱-۲۰۹	۱۱۰-۱۵۰	<۱۱۰	تری گلیسرید (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۵۸ (۴۷/۵)	۳۹ (۳۷/۹)	۲۴ (۲۶/۷)	۱۰ (۱۴/۱)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۰۱	۵/۵(۲/۵-۱۱/۷)	۳/۷(۱/۷-۸/۰)	۲/۲(۰/۹-۵/۰)	مرجع	خطر نسبی
	≥۱۶۰	۱۴۱-۱۵۹	۱۲۰-۱۴۰	<۱۲۰	کلسترول LDL (mg/dl)
<۰/۰۰۹	۴۸ (۴۲/۹)	۲۶ (۲۹/۵)	۲۱ (۲۵/۹)	۱۵ (۲۱/۱)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۱	۲/۱(۱/۱-۳/۹)	۱/۲(۰/۶-۲/۳)	۰/۷(۰/۳-۱/۶)	مرجع	خطر نسبی
	<۳۵	۳۵-۳۹	۴۰-۴۴	≥۴۵	کلسترول HDL (mg/dl)
<۰/۰۱	۴۷ (۴۷/۰)	۳۷ (۳۲/۰)	۳۲ (۲۹/۶)	۱۵ (۲۴/۶)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۱	۲/۱(۱/۲-۳/۶)	۱/۱(۰/۶-۱/۹)	۰/۷(۰/۳-۱/۵)	مرجع	خطر نسبی
<i>شاخصهای لیپیدی</i>					
	≥۱۹۰	۱۷۱-۱۸۹	۱۵۰-۱۷۰	<۱۵۰	کلسترول non-HDL (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۷۳ (۵۲/۵)	۲۱ (۲۵/۳)	۱۹ (۲۳/۵)	۱۷ (۲۰/۷)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۰۱	۳/۶(۱/۹-۶/۶)	۱/۱(۰/۵-۲/۲)	۰/۸(۰/۴-۱/۷)	مرجع	خطر نسبی
	≥۶/۴۸	۴/۴۱-۶/۴۷	۳/۳۴-۴/۴۰	<۳/۳۴	نسبت Cholesterol/HDL-C
<۰/۰۰۱	۵۹ (۴۸/۰)	۳۴ (۳۴/۳)	۲۳ (۲۷/۴)	۱۳ (۱۷/۳)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۰۱	۴/۳(۲/۱-۸/۸)	۲/۴(۱/۲-۵/۱)	۱/۷(۰/۸-۳/۸)	مرجع	خطر نسبی
	≥۴/۱۳	۳/۵۳-۴/۱۲	۲/۸۰-۳/۵۲	<۲/۸۰	نسبت LDL-C/HDL-C
<۰/۰۲	۴۹ (۴۴/۱)	۲۷(۳۱/۴)	۱۹ (۲۳/۸)	۱۶ (۲۰/۸)	تعداد رخدادهای (%)
<۰/۰۳	۳/۰(۱/۵-۵/۸)	۱/۱(۰/۵-۲/۵)	۱/۷(۰/۸-۳/۳)	مرجع	خطر نسبی

* مقادیر P محاسبه شده با آزمون مجذور کای

† مقادیر P محاسبه شده با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره (نمونه ها قبلا از نظر سن و جنس تعدیل شده اند).

جدول ۲ خطر نسبی (RR) رخدادهای قلبی عروقی در متغیره را نشان می دهد. RR با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شده برای بالاترین چهارک لیپیدهای سرمی ۵/۵ (۱۱/۷-)

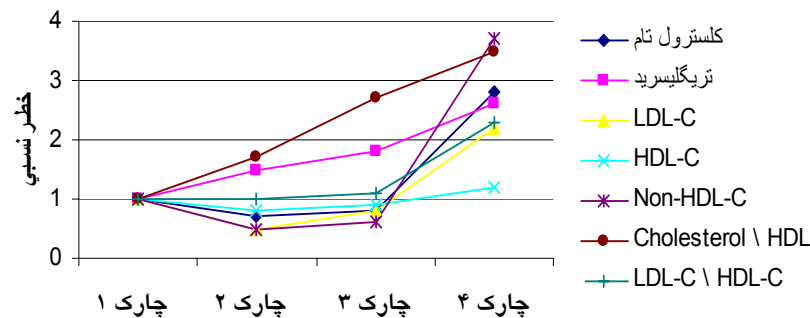
رخدادهای قلبی عروقی در متغیره را نشان می دهد. RR با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شده برای بالاترین چهارک لیپیدهای سرمی ۵/۵ (۱۱/۷-)

CVD و رابطه معنی داری مشاهده نگردید. RR مرتبط با افزایش یک SD (mg/dl) در مقدار لیپیدهای سرمی به صورت ۱/۶ (SD=۴۹ و ۱/۲-۲/۱) برای TC، ۱/۵ و (SD=۳۸ و ۱/۱-۲/۰) برای LDL-C و (SD=۱۱۵) ۱/۲ و (SD=۳۸ و ۱/۱-۲/۰) برای TG محاسبه شد (نمودار ۱-ب). در آنالیز مشابهی برای شاخص‌های لیپیدی، RR مربوط به non-HDL-C تغییر محسوسی نداشت (۱/۶-۸/۲ و RR=۳/۷) ولی ارتباط TC/HDL-C با CVD کاهش پیدا کرد (۹/۶-۱/۳ و RR=۳/۵). بین LDL-C/HDL-C و رخداد CVD نیز رابطه معنی داری مشاهده نگردید. RR مرتبط با یک SD افزایش در مقدار non-HDL-C و TC/HDL-C به ترتیب ۱/۶ (SD=۴۸ mg/dl و ۱/۲-۲/۱) و ۱/۵ (SD=۱/۸) و (۱/۱-۲/۰) محاسبه گردید (نمودار ۱-ب).

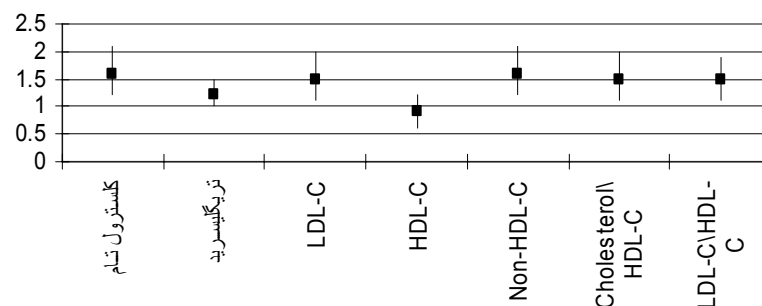
برای TG، ۳/۷ (۱/۵-۴/۹) برای TC، ۲/۱ (۱/۱-۳/۹) برای LDL-C و ۲/۱ (۱/۲-۳/۶) برای HDL-C بود. RR رخداد CVD برای بالاترین چارک شاخص‌های لیپیدی نیز ۴/۳ (۲/۱-۸/۸) برای TC/HDL-C، ۳/۶ (۱/۹-۶/۶) برای non-HDL-C و ۳ (۱/۵-۵/۸) برای LDL-C/HDL-C محاسبه گردید. در مدل چند متغیره تعدیل شده برای سابقه فامیلی CHD زودرس، سیگار کشیدن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قند خون ناشتا و ۲ ساعته و نسبت دور کمر به دور باسن (نمودار ۱-الف)، ارتباط TG با CVD کاهش پیدا کرد (۱/۰-۶/۷ و RR=۲/۶) در حالی که ارتباط TC (۱/۳-۶/۰ و RR=۲/۸) و LDL-C (۱/۰-۵/۲ و RR=۲/۲) تغییر محسوسی نکردند. در آنالیز چند متغیره بین HDL-C

نمودار ۱- خطر نسبی تعدیل شده* رخدادهای قلبی عروقی در چارک‌های مختلف (الف) و به ازای یک انحراف معیار† افزایش در مقادیر لیپیدهای سرم (ب)

(الف)



(ب)



*خطر نسبی (۹۵٪ فاصله اطمینان) رخدادهای قلبی عروقی بدست آمده با آزمون رگرسیون لجستیک شرطی (conditional) بعد از تعدیل برای سابقه فامیلی CVD زودرس، سیگار کشیدن، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، قند خون ناشتا و ۲ ساعته و نسبت دور کمر به باسن. † انحراف معیار محاسبه شده برای کلسترول تام ۴۹، تری گلیسرید ۱۱۵، LDL-C 38، HDL-C 10 و Non-HDL 48 میلی گرم در دسی لیتر و برای Cholesterol \ HDL-C و LDL-C \ HDL-C به ترتیب ۱/۸ و ۱/۲ بوده است.

جدول ۳- ضریب همبستگی پیرسون بین شاخص‌های مختلف لیپیدی

کلسترول تام	تری گلیسرید	کلسترول HDL	کلسترول LDL	کلسترول non-HDL	Cholesterol/HDL-C
—	—	—	—	—	—
*۰/۴۸۴	*۰/۱۳۲	*-۰/۳۲۷	—	—	—
—	*۰/۱۳۲	*-۰/۳۲۷	—	—	—
*۰/۹۴۴	*۰/۱۷۲	*۰/۱۷۲	†۰/۱۱۸	—	—
*۰/۹۷۸	*۰/۵۲۴	*۰/۵۲۴	-۰/۰۸۰	*۰/۹۳۹	—
*۰/۵۹۱	*۰/۶۵۰	*۰/۶۵۰	*-۰/۶۶۵	*۰/۷۳۱	—
*۰/۵۷۸	*۰/۳۴۵	*۰/۳۴۵	*-۰/۵۸۰	*۰/۷۲۹	*۰/۹۵۷

* P < ۰/۰۰۱
† P < ۰/۰۵

جدول ۴- سطح زیر منحنی ROC برای مدل‌های چند متغیره شامل لیپیدها و شاخص‌های لیپیدی مستقل پیشگویی کننده رخدادهای قلبی عروقی*

مقدار P در مقایسه با †			سطح زیر منحنی ROC	
Cholesterol/HDL-C	Non-HDL-C	LDL-C	۹۵٪ CI	ROC
۰/۶۰	۰/۱۹	۰/۵۶	۰/۷۳۱-۰/۸۴۶	۰/۷۸۸
۰/۸۵	۰/۴۰	—	۰/۷۱۲-۰/۸۳۵	۰/۷۷۴
۰/۲۸	—	—	۰/۷۳۳-۰/۸۴۷	۰/۷۹۰
—	—	—	۰/۷۲۴-۰/۸۳۷	۰/۷۸۱

* متغیرهایی که علاوه بر شاخص‌های لیپیدی در مدل قرار می‌گرفتند شامل سابقه خانوادگی CVD زودرس، سیگار کشیدن، فشارخون سیستمیک و دیاستولیک، قند خون ناشتا و ۲ ساعته و نسبت دور کمر به دور باسن بودند.
† مقادیر P با مقایسه سطوح زیر منحنی ROC مدل‌ها با استفاده از روش پیشنهادی Delong و همکاران بدست آمده اند.

لیپیدهای سرمی یا شاخص‌های لیپیدی مستقل می‌باشند را نشان می‌دهد. وقتی سطوح زیر منحنی ROC مدل‌های چند متغیره شامل TC, LDL-C, non-HDL-C و یا TC/HDL-C مطابق روش Delong و همکاران [۱۲] با یکدیگر مقایسه شدند، اختلاف معنی‌داری میان آنها مشاهده نگردید.

بحث

در این مطالعه مورد شاهدهی آینده‌نگر، تأثیر شاخص‌های لیپیدی متعدد در کنار سایر عوامل خطر ساز غیر لیپیدی در

ضرایب همبستگی بین لیپیدهای سرم و شاخص‌های لیپیدی در جدول ۳ آورده شده‌اند. از آنجایی که ضرایب همبستگی بین TC, LDL-C و non-HDL-C بسیار بالا بود؛ امکان این که این متغیرها با هم در یک مدل رگرسیونی قرار بگیرند وجود نداشت. به همین خاطر برای مقایسه قدرت پیشگویی کنندگی لیپیدهای سرمی و شاخص‌های لیپیدی مستقل (TC, LDL-C, non-HDL-C و TC/HDL-C) برای رخدادهای جدید CVD و در مدل چند متغیره از آنالیز منحنی ROC استفاده گردید. جدول ۴ سطح زیر منحنی ROC مدل‌های چند متغیره‌ای که شامل هر یک از

Non-HDL-C شامل تمامی لیپوپروتئین‌های آتروژن (LDL-C و نیز باقیمانده‌های لیپوپروتئین a و VLDL) می‌باشد. وجود باقیمانده‌های LDL-C در non-HDL-C احتمالاً ارزش آن در پیشگویی CVD را افزایش می‌دهد. همچنین یکی دیگر از مزیت‌های non-HDL-C، سهولت محاسبه آن با استفاده از آزمون‌های معمول آزمایشگاهی در مطب می‌باشد زیرا نتایج بدست آمده در نمونه‌های غیرناشتا نیز ارزشمند است [۲۳، ۲۴].

در مطالعه کنونی، نسبت TC/HDL دارای قدرت مشابه با LDL-C، TC و non-HDL برای پیش‌بینی رخدادهای CVD به همراه $RR=1/5(1/1-2/0)$ برای هر $1/8$ افزایش در مقدار آن بود. در مطالعه رانکو برناردو، ارتباط TC/HDL-C با CVD تنها در سال‌های سوم و پنجم پیگیری دیده شد و پس از آن دیگر وجود نداشت [۷]. در مطالعه دانگ در طول ۸ سال پیگیری، TC/HDL-C قوی‌ترین لیپوپروتئین پیشگویی کننده وقوع CHD با نسبت خطر^۱ $1/21$ به ازای هر واحد افزایش در مقدار آن بود [۲۵].

در مطالعه کنونی ارتباط معنی داری میان رخدادهای CVD و HDL-C اولیه در جمعیت مورد مطالعه و در آنالیز چند متغیره دیده نشد. این امر ممکن است بخاطر کوتاهی زمان پیگیری و یا شیوع نسبتاً بالای HDL-C پایین در جمعیت TLGS باشد که مورد اخیر می‌تواند به دلیل از بین بردن احتمال اختلاف در سطوح HDL-C باعث کم‌رنگ شدن ارتباط بین HDL-C و رخدادهای CVD گردد [۲۶]. نتایج مطالعه کنونی مشابه با دیگر مطالعاتی است که ارتباطی بین HDL-C و CVD پیدا نکردند [۱۸، ۲۲، ۲۷].

از سویی دیگر نشان داده شده است که احتمال خطر CHD وقتی از LDL-C به جای TC استفاده می‌شود یکسان می‌باشد [۲۸]. مطالعه کنونی نیز به طور مشابهی نشان داد که LDL-C، TC/HDL و non-HDL-C در پیش‌بینی خطر وقایع قلبی عروقی معادل TC هستند. از طرفی دیگر نشان داده شده است که غالباً وقتی سطح TG سرم بالاست، TC مشابهت خود با LDL را در پیش‌بینی CVD از دست می‌

پیشگویی رخداد CVD در شرکت کنندگان مطالعه TLGS و پس از میانگین ۳ سال پیگیری مورد بررسی قرار گرفت. هرچند در آنالیز چند متغیره و پس از تعدیل برای عوامل خطر ساز غیرلیپیدی CHD، کلسترول تام، LDL-C، non-HDL-C و TC/HDL-C پیشگویی کننده‌های مستقل رخدادهای جدید CVD بودند ولی پس از انجام آنالیز منحنی ROC تفاوت معنی داری در قدرت پیشگویی آنها وجود نداشت.

LDL-C عامل خطر ساز شناخته‌ای شده‌ای برای ابتلا به آترواسکلروز و CHD جدید در زنان و مردان می‌باشد [۱۳-۱۵]. در مطالعه "خطر آترواسکلروز در جوامع" (ARIC) در طول ۱۰ سال پیگیری، یک 1mmol/L (SD) افزایش در مقدار LDL-C در مدل کاملاً تعدیل شده با RR $1/25$ در زنان و $1/44$ در مردان همراه بود [۱۶]. در مطالعه بررسی سلامت پرستاران (مطالعه‌ای آینده‌نگر و مورد شاهدهی در زنان میانسال) RR مرتبط با یک SD (mg/dl) (۳۲) افزایش در مقدار LDL-C در مدل چند متغیره $3/1$ ($1/7-5/8$) بود [۱۷]. در مطالعه کنونی افزایش مشابهی در میزان LDL-C (38 mg/dl) منجر به RR $1/25$ ($1/1-2/0$) برای ابتلا به CVD می‌شد.

مطالعات متعددی در گذشته به بررسی نقش سطح non-HDL-C در تعیین میزان خطر CVD پرداخته‌اند [۱۸-۲۰]. در مطالعه کوای، non-HDL-C بهتر از LDL-C قادر به پیشگویی CVD بود. در این مطالعه 30 Mg/dl افزایش در مقدار non-HDL-C با RR $1/19$ ($1/13-1/26$) در مردان و $1/15$ ($1/06-1/25$) در زنان همراه بود [۲۱]. بیتز و همکاران در مطالعه BARI بر روی ۱۵۱۴ نفر از مبتلایان به CHD نشان دادند که سطح non-HDL یک متغیر پیشگویی کننده قوی و مستقل برای وقایع قلبی عروقی در آینده است [۲۲]. در آنالیز چند متغیره این مطالعه، non-HDL-C قوی‌ترین متغیر پیشگویی کننده MI غیرکشنده و تنها متغیر پیشگویی کننده آنژین صدری بود. در مطالعه کنونی RR مرتبط با افزایش 48mg/dl در مقدار non-HDL-C، بین $1/2-2/1$ قرار داشت.

¹ Hazard ratio

پیشگویی این لیپوپروتئین‌ها برای رخدادهای CVD همان‌گونه که دیگران گزارش کرده‌اند [۲۹، ۳۰] میسر نشد. ولی non-HDL-C همبستگی زیادی با غلظت تام apo B دارد و در کار بالینی می‌توان با توجه به همبستگی بالا و قدرت پیش‌بینی مشابه برای رخدادهای CVD از non-HDL-C به‌عنوان جانشین apo B استفاده کرد [۳۱، ۳۲]. همچنین apo A1 قدرت پیش‌بینی HDL-C برای CVD را افزایش نمی‌دهد [۱۷، ۳۳]. همچنین در برخی مطالعات قدرت پیش‌بینی رخدادهای CVD در مدل‌های حاوی لیپیدهای سرمی با افزودن apo A1 یا apo B افزایش نیافته است [۱۷، ۳۴].

مطالعه کنونی نشان داد که در کوتاه‌مدت، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و non-HDL-C و نسبت کلسترول تام به HDL-C حتی در افرادی که دچار هیپرتری‌گلیسریدمی هستند، قدرت مشابهی در پیش‌بینی رخدادهای قلبی عروقی دارند. از طرفی دیگر ارتباطی بین سطوح TG و HDL-C سرم و بروز وقایع قلبی عروقی مستقل از سایر عوامل خطر ساز اصلی CVD به دست نیامد. از آنجایی که در کشورهای در حال توسعه که منابع مالی محدودی دارند اندازه‌گیری همزمان TC، TG، LDL-C و HDL-C هزینه بر است، به نظر می‌رسد که سطح سرمی کسترول تام انتخاب معقولی برای اندازه‌گیری به منظور پیش‌بینی رخدادهای قلبی عروقی در کوتاه‌مدت در جمعیت شهری تهران باشد. این نتایج باید در مراحل بعدی پیگیری مجدداً مورد بررسی قرار گیرند.

دهد [۲۸]. در مطالعه کنونی وقتی قدرت پیش‌بینی (سطح زیر منحنی ROC) مدل‌های چند متغیره شامل هریک از عوامل لیپیدی TC، LDL-C، HDL-C و TC/HDL-C و non-HDL-C در افرادی که TG بالا داشتند ($>40\text{mg/dl}$) یا کسانی که سطح TG سرمشان پایین‌تر بود ($<40\text{mg/dl}$) مقایسه شد، تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نگردید (داده‌ها نشان داده نشده‌اند).

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نیز بود. اول این‌که زمان پیگیری در این مرحله از TLGS کوتاه بوده است و معلوم نیست که نتایج حاصل از آن در مراحل بعدی مطالعه تکرار شوند. با این وجود، مطالعه رانکوبرناردو نشان داد که در ارتباط بین عوامل خطر ساز و رخداد CVD زمان نقش بسیار مهمی دارد. این مسأله ممکن است منجر به نتایجی گمراه‌کننده در مطالعاتی شود که مدت زمان پیگیری آن کوتاه و یا بلندمدت است [۷]. حتی مطمئن بودن از برقراری شروط استاندارد در مدل‌های بقا نیز نمی‌تواند از بروز این اشتباه جلوگیری کند [۲۸].

دوم این‌که در مطالعه حاضر به‌سبب محدودیت تعداد رخدادهای CVD در طول زمان پیگیری، آنالیز جداگانه در هر جنس صورت نگرفت. با این حال در مطالعه "فشار خون سیستمیک در سالمندان" (SHEP)، TC، LDL-C و non-HDL-C و نسبت‌های هر یک از این لیپیدها به HDL-C، چه پس از تعدیل برای جنس و چه هنگام آنالیز جداگانه در هر جنس پیشگویی‌کننده‌های قوی رخدادهای CVD بودند [۲۰].

سوم این‌که در مطالعه کنونی امکان اندازه‌گیری apo B و apo A1 وجود نداشت. به همین خاطر بررسی قدرت

مآخذ

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
2. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046-51.

3. Ballantyne CM, Hoogeveen RC. Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy. *Am Heart J* 2003; 146: 227-33.
4. Bersot TP, Pepin GM, Mahley RW. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J* 2003; 146: 1052-9.
5. Bittner V. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 367-71.
6. von Muhlen D, Langer RD, Barrett-Connor E. Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2003;91:1311-5.
7. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Tehran Lipid and Glucose Study: rationale and design. *CVD prevention* 2000; 3: 242-7
8. 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. *Circulation* 2003; 108: 2543-9.
9. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurements and classification. 1982; John Wright PCG Inc, Boston, MA.
10. Prineas RJ, Castle CH, Curb JD, Harrist R, Lewin A, Stamler J. Hypertension detection and follow-up program. Baseline electrocardiographic characteristics of the hypertensive participants. *Hypertension*. 1983; 5: 160-89.
11. 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.
12. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.
13. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162-9.
14. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7.
15. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986; 256: 2823-8.
16. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-13.
17. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110: 2824-30.
18. Menotti A, Spagnolo A, Scanga M, Dima F. Multivariate prediction of coronary deaths in a 10 year follow-up of an Italian occupational male cohort. *Acta Cardiol* 1992; 47: 311-20.
19. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875-81.
20. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP Jr, Isaacsohn JL, et al. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation* 1996; 94: 2381-8.
21. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-9.
22. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Sopko G; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2537-42.
23. Gardner CD, Winkleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high-density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III], 1988-1994). *Am J Cardiol* 2000; 86: 299-304.
24. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1991-7.
25. Wang TD, Chen WJ, Chien KL, Seh-Yi Su SS, Hsu HC, Chen MF, et al. Efficacy of cholesterol

- levels and ratios in predicting future coronary heart disease in a Chinese population. *Am J Cardiol* 2001;88:737-43.
26. Azizi F, Raiszadeh F, Salehi P, Rahmani M, Emami H, Ghanbarian A, et al. Determinants of serum HDL-C level in a Tehran urban population: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 80-9.
 27. Menotti A, Spagnolo A, Scanga M, Dima F. Multivariate prediction of coronary deaths in a 10 year follow-up of an Italian occupational male cohort. *Acta Cardiol* 1992; 47: 311-20.
 28. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 265-70
 29. Harrell FE Jr, Lee KL, Pollock BG. Regression models in clinical studies: determining relationships between predictors and response. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80: 1198-202.
 30. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477-84.
 31. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-33.
 32. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? [editorial]. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 668-671.
 33. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993; 104: 159-71.
 34. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
 35. Sweetnam PM, Bolton CH, Downs LG, Durrington PN, MacKness MI, Elwood PC, et al. Apolipoproteins A-I, A-II and B, lipoprotein (a) and the risk of ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 947-56.