

—

# نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (TG/HDL-C) یک عامل لیبیدی پیش‌بینی کننده بیماری عروق کرونری قلب در کنار کلسترول تام در جمعیت مردان ایرانی

داود خلیلی<sup>۱</sup>، فرزاد حدائق<sup>۲</sup>، مریم توحیدی<sup>۳</sup>، اصغر قاسمی<sup>۴</sup>، فرهاد شیخ الاسلامی<sup>۵</sup>، فریدون عزیزی<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> دستیار گروه اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

<sup>۲</sup> دانشیار مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماریهای متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

<sup>۳</sup> استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماریهای متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

<sup>۴</sup> استادیار مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

<sup>۵</sup> استاد مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

<sup>۶</sup> نویسنده رابط: فرزاد حدائق، نشانی: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماریهای متابولیک،

تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰، پست الکترونیک: fzhadaeagh@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۲/۱۷؛ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۷

**مقدمه و اهداف:** نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (TG/HDL-C) به عنوان شاخصی برای سندرم متابولیک شناخته شده است. با توجه به شیوع بالای سندرم متابولیک و HDL-C پایین در جمعیت ایرانی، این مطالعه به منظور تعیین نقش این شاخص در پیش بینی بروز بیماریهای کرونری قلب (CHD) بطور مستقل از سایر عوامل خطر انجام گرفت.

**روش کار:** طی بهمن ماه سال ۱۳۷۸ تا مرداد ۱۳۸۰، تعداد ۱۸۲۴ مرد ۴۰ سال و بالاتر، بدون هیچگونه سابقه‌ای از بیماریهای قلبی - عروقی، وارد مطالعه شدند تا به منظور تعیین رخدادهای جدید CHD بصورت آینده‌نگر مورد بررسی قرار گیرند. اندازه‌گیری‌های پایه شامل سطح سرمی کلسترول تام (TC)، HDL-C، TG و عوامل خطر CHD شامل سن، فشار خون سیستولی و دیاستولی، نمایه توده بدنی، دیابت، مصرف دخانیات و سابقه خانوادگی بیماریهای قلبی عروقی هستند.

**نتایج:** تا اسفند ۱۳۸۵ با میانگین پیگیری ۶/۵ سال، تعداد ۱۶۳ رخداد جدید CHD رخ داد. براساس الگوی خطرات متناسب کاکس (Cox)، پس از تعدیل براساس کلسترول تام و سایر عوامل خطر، مردان در بالاترین چارک TG/HDL-C نسبت به پایین‌ترین چارک، نسبت خطر (Hazard ratio) معنی‌داری برابر ۱/۸۵ (۳/۱۷-۱/۰۷)، فاصله اطمینان ۹۵٪ داشتند. نسبت خطر توأم برای TC و TG/HDL-C (بالاترین چارک TC و TG/HDL-C نسبت به پایین‌ترین چارک آنها) پس از تعدیل برای سایر عوامل خطر برابر ۶/۱۳ (۱۵/۸۶-۲/۳۷)، فاصله اطمینان ۹۵٪ بود.

**نتیجه‌گیری:** ارزیابی همزمان نسبت TG/HDL-C و TC می‌تواند به عنوان شاخصی در پیش‌بینی خطر بروز CHD در مردان ایرانی در نظر گرفته شود.

**واژگای کلیدی:** بیماری عروق کرونری قلب، تری گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، سندرم متابولیک

## مقدمه

ثابت شده است و میزان پایین کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)<sup>۴</sup> به عنوان یک عامل خطر عمده برای CHD در نظر

همراهی کلسترول تام سرم (TC)<sup>۱</sup> و کلسترول لیپوپروتئین کم چگالی (LDL-C)<sup>۲</sup> با بروز بیماریهای کرونری قلب (CHD)<sup>۳</sup> بخوبی

<sup>۳</sup> Coronary Heart Disease

<sup>۴</sup> High Density Lipoprotein- Cholesterol

<sup>۱</sup> Total Cholesterol

<sup>۲</sup> Low Density Lipoprotein- Cholesterol

باقیمانده افراد، ۲۰۴۵ مرد ۴۰ سال و بالاتر بودند که ۱۸۲۴ نفر از آنان (۸۹٪) تا اسفند ۱۳۸۵ پیگیری شدند.

## ۲-۲- اندازه‌گیری‌های بالینی و آزمایشگاهی

پس از گرفتن رضایت نامه کتبی، اطلاعات توسط یک پرسشگر آموزش دیده و بوسیله یک پرسشنامه از پیش آزمون شده جمع آوری شد. اطلاعات بدست آمده شامل اطلاعات جمعیت شناختی، تن سنجی، سابقه CVD، بدخیمی، دیابت قندی (DM)<sup>۹</sup> و مصرف دخانیات در شخص و سابقه CVD در خانواده بوده است. وزن و قد به روشی که قبلاً گزارش شده است، اندازه‌گیری شد (۱۶). نمایه توده بدنی (BMI)<sup>۱۰</sup> از طریق تقسیم وزن برحسب کیلوگرم برمربع قد برحسب متر محاسبه گردید.

فشار خون سیستولی (SBP)<sup>۱۱</sup> و دیاستولی (DBP)<sup>۱۲</sup> با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای استاندارد در بازوی راست پس از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته، دو بار اندازه‌گیری و میانگین این دو به عنوان فشار خون فرد در نظر گرفته شد. نمونه خون تمامی افراد شرکت کننده در مطالعه بین ساعت ۷ و ۹ صبح پس از ناشتایی ۱۲ تا ۱۴ ساعته گرفته شد. تمامی نمونه‌های خون در آزمایشگاه تحقیقاتی TLGS در همان روز نمونه‌گیری آزمایش شدند. گلوکز پلاسمای ناشتا به روش رنگ سنجی آنزیمی با گلوکز اکسیداز، TC به روش رنگ سنجی آنزیمی با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز، TG به روش رنگ سنجی آنزیمی با گلیسرول فسفات اکسیداز اندازه‌گیری شدند. HDL-C پس از رسوب آپولیپوپروتئین B با اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) دستگاه اتوآنالایزر (Selectra 2, Vial Scientific Co, Dieren, The Netherlands) انجام گرفت. درصد هر دو ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی<sup>۱۳</sup> برای گلوکز ۲/۲٪ بود. CV% درون و برون آزمونی برای هر دو آزمایش TC و HDL-C به ترتیب ۰/۵٪ و ۲٪ بود. CV% درون و برون آزمونی برای TG به ترتیب برابر ۰/۶٪ و ۱/۶٪ بود.

## ۲-۳- رخدادهای CHD

شرکت کنندگان از نظر هر گونه حوادث پزشکی بطور سالانه و با تماس تلفنی پیگیری شدند. یک پرستار آموزش دیده هرگونه

گرفته می‌شود (۱). همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند تری‌گلیسرید سرم (TG)<sup>۵</sup> می‌تواند به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD)<sup>۶</sup> محسوب گردد (۲). TG بالا و HDL-C پایین از ویژگی‌های اصلی مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک (MetS)<sup>۷</sup> است که بطور قوی با CHD همراهی دارند (۱،۳). نسبت TG/HDL-C که یک شاخص لیپوپروتئینی نسبتاً جدید بوده و نشانگر حضور ذرات کوچک و متراکم LDL (Small dense LDL particles) است، می‌تواند به عنوان یک معیار پیش‌بینی کننده مناسب برای CHD محسوب شود (۴ و ۵). با توجه به ارتباط متقابل بین TG و HDL-C، اخیراً به اختلال TG بالا و HDL-C پایین در ارزیابی و درمان CHD توجه زیادی شده است (۱۱-۱۶، ۴). پیش از این، در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS)<sup>۸</sup> ارتباط TC، LDL-C، لیپوپروتئین‌های غیر از-HDL-C و C و TC/HDL-C با CHD گزارش شده بود اما این ارتباط برای HDL-C و TG دیده نشد (۱۲). براساس آخرین اطلاعات، هیچگونه مطالعه‌ای برای بیان ارتباط و همراهی بین TG/HDL-C و رخدادهای CHD در جمعیت خاورمیانه انجام نشده است. در مطالعه حاضر، شاخص TG/HDL-C بعنوان یک عامل پیش‌بینی کننده بروز CHD در مردان در جمعیتی با شیوع بالای MetS و سطح پایین HDL-C (۱۵-۱۳) مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش کار

### ۲-۱- جمعیت مورد مطالعه

TLGS مطالعه‌ای آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت است که برای تعیین عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر در نمونه‌ای از جمعیت شهری تهران پایه‌گذاری شده است (۱۶). در مطالعه TLGS، تعداد ۱۵۰۰۵ نفر با سن ۳ سال و بالاتر از منطقه ۱۳ تهران و به روش نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای چند مرحله‌ای انتخاب شدند. در مطالعه حاضر، کلیه مردان ۴۰ سال و بالاتر شرکت کننده در فاز اول مطالعه TLGS، به تعداد ۲۳۹۸ نفر (طی بهمن ۱۳۷۸ تا مرداد ۱۳۸۰) وارد مطالعه شدند. از بین آن‌ها افرادی که سابقه‌ای از CHD (۲۲۲ نفر)، حوادث عروق مغزی (۳۷ نفر)، بدخیمی (۱۳ نفر) و اطلاعات ناقص (۸۱ نفر) داشتند از مطالعه خارج شدند.

<sup>۹</sup> Diabetes Mellitus

<sup>۱۰</sup> Body Mass Index

<sup>۱۱</sup> Systolic Blood Pressure

<sup>۱۲</sup> Diastolic Blood Pressure

<sup>۱۳</sup> Intra and Inter assay Coefficient of Variation

<sup>۵</sup> Triglyceride (TG)

<sup>۶</sup> Cardiovascular Disease

<sup>۷</sup> Metabolic Syndrome

<sup>۸</sup> Tehran Lipid & Glucose Study

مورد پزشکی را پرسش نموده و سپس یک پزشک آموزش دیده، اطلاعات تکمیلی در خصوص پیامد مورد نظر را از طریق ملاقات در منزل و بررسی مدارک پزشکی جمع‌آوری نمود. سپس داده‌های گردآوری شده بوسیله کمیته رخدادهای شامل یک متخصص داخلی، فوق تخصص غدد، متخصص قلب و عروق و سایر متخصصان برحسب نیاز پیامد، ارزیابی شد و نهایتاً تشخیص قطعی برای هر پیامد تعیین گردید. در مطالعه حاضر رخداد مورد نظر، اولین واقعه CHD، شامل آنفراکتوس میوکارد قطعی (تشخیص با نوار قلب (ECG) و بیومارکرها)، انفراکتوس قلبی احتمالی (یافته‌های مثبت در ECG به همراه علائم و نشانه‌های قلبی در غیاب بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG به همراه سطوح بینابینی بیومارکرها) (۱۷)، درد قفسه صدری با تشخیص آنژین ناپایدار (unstable angina) و مرگ در اثر CHD بوده است. مرگ بدلیل CHD یا سایر علل، از طریق مرور گواهی فوت یا پرونده‌های پزشکی تایید شدند.

نسبت‌های خطر تعدیل شده (Adjusted Hazard Ratios) بروز CHD برای هر یک از متغیرهای لیپیدی بوسیله الگوی خطرات متناسب کاکس (Cox Proportional Hazard Model) تعیین شد. تمام الگوها براساس سن به تنهایی و همچنین سن همراه با سایر عوامل خطر شامل DM، BMI، SBP، مصرف دخانیات و سابقه خانوادگی CVD زودرس تعدیل گردید. متغیرهای لیپیدی که نسبت خطر<sup>۱۵</sup> (HR) آن‌ها پس از تعدیل با عوامل خطر فوق همچنان معنی‌دار بود، براساس TC نیز تعدیل شدند.

HR برای هر یک از چارک‌های متغیرهای لیپیدی در مقایسه با پایین‌ترین چارک تعیین گردید. برای آزمودن روند خطی بین چارک‌ها، از میانه چارک‌ها بعنوان یک متغیر پیوسته در معادله استفاده شد. فرضیه متناسب بودن خطرات (Proportional Hazard Assumption) در الگوی کاکس بصورت گرافیکی و نیز با استفاده از Time dependent covariate test آزمون شد و برای کلیه متغیرها این فرضیه برقرار بود. از نرم‌افزار آماری SPSS تحت ویندوز (Version 15, SPSS inc, Chicago, ILL) برای آنالیز داده‌ها استفاده گردید و آماره P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۱۸۲۴ مرد در سنین ۴۰ تا ۸۶ سال (میانگین سن ۵۵±۱۰/۶ سال) بود. هیچ گونه تفاوت آشکاری بین افراد پیگیری شده و پیگیری نشده در سن، متغیرهای لیپیدی و عوامل خطر عمده CHD وجود نداشت. طی ۱۱۳۱۶ شخص — سال پیگیری، ۱۶۳ مورد رخداد جدید CHD (۲۷ مورد کشنده و ۱۳۶ مورد غیرکشنده) رخ داد. شیوع MetS تعریف شده براساس ATP III در جمعیت مردان ۳۲٪ و شیوع اجزای آن به ترتیب زیر بود: HDL-C پایین ۶۲/۹٪، TG بالا ۵۶/۹٪، فشار خون بالا ۴۵٪، FPG بالا ۱۹٪ و چاقی شکمی ۱۳/۳٪.

مورد پزشکی را پرسش نموده و سپس یک پزشک آموزش دیده، اطلاعات تکمیلی در خصوص پیامد مورد نظر را از طریق ملاقات در منزل و بررسی مدارک پزشکی جمع‌آوری نمود. سپس داده‌های گردآوری شده بوسیله کمیته رخدادهای شامل یک متخصص داخلی، فوق تخصص غدد، متخصص قلب و عروق و سایر متخصصان برحسب نیاز پیامد، ارزیابی شد و نهایتاً تشخیص قطعی برای هر پیامد تعیین گردید. در مطالعه حاضر رخداد مورد نظر، اولین واقعه CHD، شامل آنفراکتوس میوکارد قطعی (تشخیص با نوار قلب (ECG) و بیومارکرها)، انفراکتوس قلبی احتمالی (یافته‌های مثبت در ECG به همراه علائم و نشانه‌های قلبی در غیاب بیومارکرها یا یافته‌های مثبت ECG به همراه سطوح بینابینی بیومارکرها) (۱۷)، درد قفسه صدری با تشخیص آنژین ناپایدار (unstable angina) و مرگ در اثر CHD بوده است. مرگ بدلیل CHD یا سایر علل، از طریق مرور گواهی فوت یا پرونده‌های پزشکی تایید شدند.

## ۲-۴- زمان پیگیری

زمان پیگیری برای هر فرد از زمان شروع مطالعه تا انتهای آن یا تا زمان فوت و یا تا زمان وقوع رخداد CHD (هرکدام زودتر اتفاق بیافتد) محاسبه گردید.

## ۲-۵- تعریف واژگان

دیابت قندی؛ گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG)<sup>۱۴</sup> بیشتر و مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا مصرف داروهای پایین آورنده قند خون تعریف گردید (۱۸). سابقه خانوادگی CVD زودرس؛ هرگونه تشخیص قبلی CVD در سن زیر ۶۵ سال در خویشاوند مونث درجه اول و زیر ۵۵ سال در خویشاوند مذکر درجه اول بوسیله پزشک بوده است. مصرف دخانیات؛ مصرف هر نوع دخانیات (سیگار، پیپ، قلیان) در گذشته یا حال بصورت مداوم یا متناوب، و سندرم متابولیک؛ براساس معیارهای (Adult Treatment panel III) ATP III تعریف شده است (۱).

## ۲-۶- تحلیل آماری

اطلاعات پایه افراد دارای CHD یا بدون CHD بصورت میانگین (±انحراف معیار) یا فراوانی (درصد) بیان شدند. بدلیل چولگی توزیع TG و TG/HDL-C، این داده‌ها بصورت میانه (± دامنه چارکی) ارائه گردیدند. مقایسه بین دو گروه، از نظر خصوصیات پایه بوسیله آزمون‌های t (برای داده‌های پیوسته با توزیع نرمال)، X<sup>2</sup> (برای متغیرهای طبقه‌بندی شده) یا Mann withney U-test

<sup>۱۵</sup> Hazard Ratio

<sup>۱۴</sup> Fasting Plasma Glucose

جدول ۱- مقایسه مشخصات پایه در شرکت کنندگان با یا بدون رخداد بیماری کرونری قلب

متغیر*	با رخداد بیماری کرونری قلب (۱۶۳ نفر)	بدون رخداد بیماری کرونری قلب (۱۶۶۱ نفر)	p-value
سن (سال)	۵۸/۷ ± ۹/۵	۵۴/۹ ± ۱۰/۶	< ۰/۰۰۱
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۳۶ ± ۲۲/۵	۱۲۵ ± ۲۰/۲	< ۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۳/۶ ± ۱۳/۲	۷۹/۴ ± ۱۱/۷	< ۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۴ ± ۳/۹	۲۶/۲ ± ۳/۸	< ۰/۰۰۱
دیابت قندی (/)	۳۱/۳	۱۱/۰	< ۰/۰۰۱
مصرف دخانیات در گذشته یا حال (/)	۵۰/۳	۴۶/۴	۰/۳۵
سابقه فامیلی بیماری قلبی عروقی زودرس (/)	۱۶/۰	۱۲/۵	۰/۲۱
کلسترول تام (mg/dl)	۲۳۲ ± ۴۴/۷	۲۱۱ ± ۴۱/۸	< ۰/۰۰۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۹۳ (۱۴۱-۲۸۹)	۱۶۱ (۱۱۰-۲۳۰)	< ۰/۰۰۱
کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (mg/dl)	۳۷/۳ ± ۸/۴	۳۸/۷ ± ۹/۸	۰/۰۷
نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (TG/HDL-C)	۵/۱۴ (۳/۴۳-۸/۳۹)	۴/۳۴ (۲/۶۹-۶/۷۵)	< ۰/۰۰۱

\* متغیرهای پیوسته بصورت انحراف معیار ± میانگین و p آماره آزمون t، متغیرهای طبقه بندی شده بصورت درصد و P آماره  $\chi^2$  و تری گلیسرید و نسبت TG/HDL-C بصورت میانه (محدوده بین چارکی) و P آماره آزمون U-Mann Whitney نشان داده شده‌اند.

جدول ۲- رخدادهای بیماری کرونری قلب به تفکیک چارک‌های متغیرهای لیپیدی

متغیر	چارک‌ها				*p-value
	۴	۳	۲	۱	
کلسترول تام، mg/dl (میانه چارک)	≥ ۲۳۷ (۲۵۹)	۲۱۰-۲۳۷ (۲۲۲)	۱۸۴-۲۱۰ (۱۹۶)	< ۱۸۴ (۱۶۷)	
تعداد رخدادها (/)	۷۳ (۱۵/۵)	۴۳ (۹/۳)	۲۵ (۵/۶)	۲۲ (۴/۹)	< ۰/۰۰۱
پیگیری شخص- سال	۲۸۵۷	۲۸۷۵	۲۸۳۰	۲۷۵۲	
تری گلیسرید، mg/dl (میانه چارک)	≥ ۲۳۳ (۳۰۹)	۱۶۳-۲۳۳ (۱۹۳)	۱۱۴-۱۶۳ (۱۳۹)	< ۱۱۴ (۸۸)	
تعداد رخدادها (/)	۵۸ (۱۲/۴)	۴۶ (۱۰/۱)	۳۸ (۸/۶)	۲۱ (۴/۵)	< ۰/۰۰۱
پیگیری شخص- سال	۲۸۵۸	۲۸۳۴	۲۷۶۶	۲۸۵۷	
mg/d ، HDL-C <sup>†</sup> (میانه چارک)	≥ ۴۲ (۴۹)	۳۹-۴۳ (۴۰)	۳۳-۳۹ (۳۵)	< ۳۳ (۲۸)	
تعداد رخدادها (/)	۳۴ (۷/۴)	۴۴ (۹/۰)	۲۵ (۸/۷)	۶۰ (۱۰/۲)	۰/۱۳۱
پیگیری شخص- سال	۲۸۹۷	۳۰۶۳	۱۸۰۷	۳۵۵۱	
TG/HDL-C <sup>‡</sup> (میانه چارک)	≥ ۶/۹ (۹/۶۰)	۴/۴-۶/۹ (۵/۴۰)	۲/۸-۴/۴ (۳/۵۵)	< ۲/۸ (۱/۹۵)	
تعداد رخدادها (/)	۶۱ (۱۳/۱)	۳۹ (۸/۷)	۴۲ (۹/۴)	۲۱ (۴/۵)	< ۰/۰۰۱
پیگیری شخص- سال	۲۸۳۰	۲۸۰۴	۲۷۸۰	۲۹۰۵	

\* آماره P در روند افزایش سطوح چارکها بر اساس آزمون  $\chi^2$

<sup>†</sup> کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا

<sup>‡</sup> نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا

آن‌ها بالاتر بوده است. جدول شماره ۲ میزان بروز CHD را براساس چارک‌های HDL-C، TG، TC و HDL-C / TG نشان می‌دهد. روند صعودی خطر بروز CHD در بین چارک‌های TG، TC و TG/HDL-C مشاهده شد ولی در مورد HDL-C اینگونه نبود.

میانگین و شیوع خصوصیات پایه در مردان با و بدون رخداد CHD در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. مردانی که پیامدی از CHD داشتند در مقایسه با گروه بدون CHD، مسن‌تر و همچنین شیوع دیابت و میزان BMI، DBP، SBP، TC، TG و TG/HDL-C در

جدول ۳- نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵٪) بیماری کرونری قلب بر اساس الگوی خطرات متناسب Cox برای چارکهای تری گلیسرید (TG)

و نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (TG/HDL-C)\*

نسبت خطر †	فاصله اطمینان ۹۵٪	p-value	نسبت خطر ‡	فاصله اطمینان ۹۵٪	p-value
سن (سال)	۱/۰۱-۱/۰۴	۰/۰۰۸	۱/۰۲	۱/۰۱-۱/۰۴	۰/۰۰۷
کلسترول تام (mg/dl)	۱/۰۰-۱/۰۱	<۰/۰۰۱	۱/۰۱	۱/۰۰-۱/۰۱	<۰/۰۰۱
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱/۰۱-۱/۰۲	<۰/۰۰۱	۱/۰۱	۱/۰۱-۱/۰۲	<۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (Kg/m2)	۰/۹۸-۱/۰۷	۰/۲۴۸	۱/۰۳	۰/۹۸-۱/۰۷	۰/۲۸۰
دیابت قندی	۱/۶۶-۳/۴۱	<۰/۰۰۱	۲/۳۹	۱/۵۹-۳/۲۹	<۰/۰۰۱
سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی زودرس	۱/۰۰-۲/۳۴	۰/۰۵۰	۱/۵۳	۱/۰۰-۲/۳۴	۰/۰۵۰
وضعیت مصرف دخانیات	۱/۰۲-۱/۹۲	۰/۰۳۹	۱/۳۸	۱/۰۱-۱/۹۰	۰/۰۴۶
(mg/dl) TG		§ ۰/۲۹۶			
	<۱۱۴		۱		
	114-163	۰/۴۳۶	۱/۲۵	۰/۷۲-۲/۱۸	
	163-233	۰/۱۱۳	۱/۵۶	۰/۹۰-۲/۶۹۱	
	≥۲۳۳	۰/۲۰۴	۱/۴۴	۰/۸۲-۲/۵۴	
TG/HDL-C					§ ۰/۰۴۶
	<2.8		۱		
	2.8-4.4		۱/۵۳	۰/۸۹-۲/۶۲	۰/۱۲۴
	4.4-6.9		۱/۳۷	۰/۷۸-۲/۳۹	۰/۲۷
	≥6.9		۱/۸۵	۱/۰۷-۳/۱۷	۰/۰۲۷

\* تعدیل شده برای سن، کلسترول تام، فشار خون سیستولی، نمایه توده بدنی، دیابت قندی، وضعیت مصرف دخانیات (گذشته یا حال) و سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی زودرس این الگو شامل TG می‌باشد.

† این الگو شامل TG/HDL-C می‌باشد.

§ P for trend (میانه چارک‌ها به عنوان متغیر پیوسته در نظر گرفته شده است).

پایین‌ترین چارک آن‌ها، HR معادل ۶/۱۳ داشتند (۱۵/۸۶- ۲/۳۷ CI: ۹۵٪ و  $P < ۰/۰۰۱$ ) (نمودار ۳).

## بحث

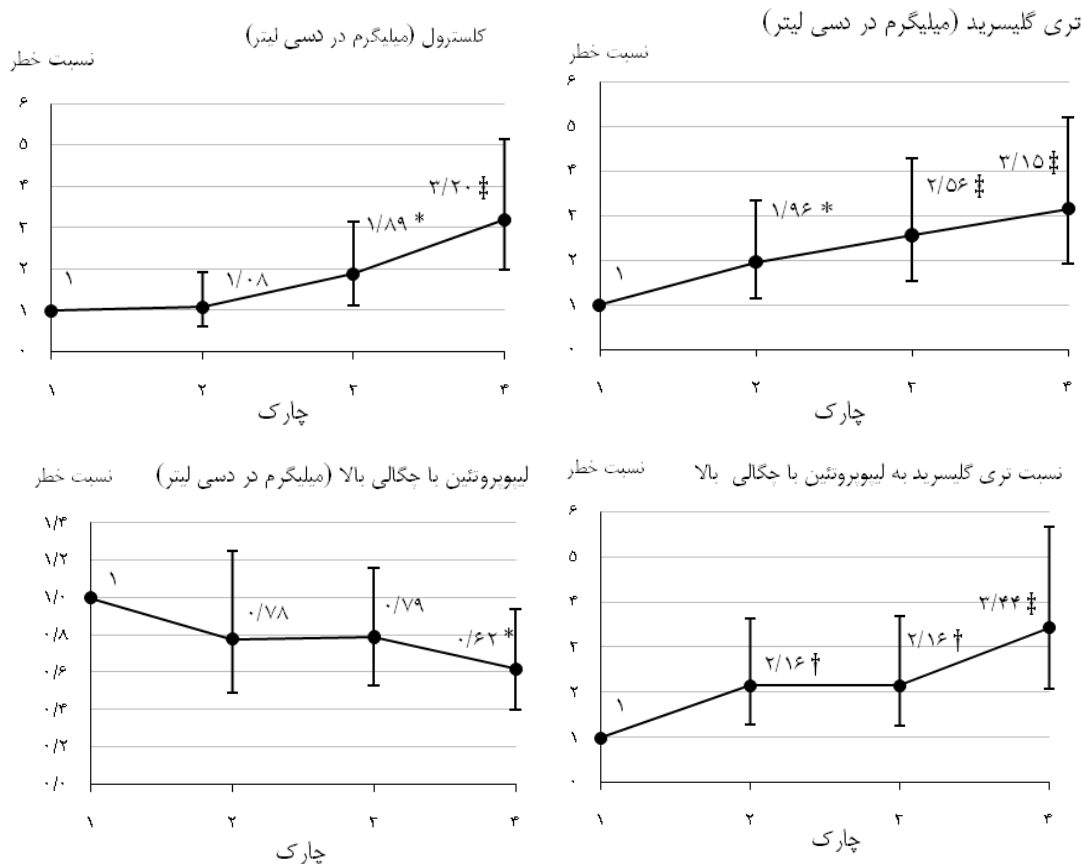
مطالعه مبتنی بر جمعیت حاضر با پیگیری بالغ بر ۱۱۳۱۶ شخص سال، نشان می‌دهد که TC، TG، HDL-C، TG، هر یک عامل خطر مهمی برای CHD در جنس مذکر هستند (دامنه HR از ۲/۱۱ تا ۳/۰۴ در مقایسه بالاترین چارک نسبت به پایین‌ترین چارک پس از تعدیل برای سن و عوامل خطر معمول). اما در حضور TC، تنها TG/HDL-C بهترین معیار پیش‌بینی کننده خطر بروز CHD بود (HR=۱/۸۵).

همان‌طور که در سایر مطالعات نیز دیده شده است، نتایج این مطالعه نیز به حضور یا عدم حضور MetS مربوط می‌شود (۷ و ۱۹). سندرم متابولیک، مجموعه‌ای از عوامل خطر (شامل چاقی، دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا و اختلال در سوخت و ساز گلوکز) است که بعنوان یک عامل پیش‌بینی کننده قوی برای CHD و

نسبت خطر بروز CHD برای چارک‌های TC، TG، HDL-C و TG/HDL-C پس از تعدیل بر اساس سن به تنهایی و سن همراه با سایر عوامل خطر در نمودار ۱ و ۲ نشان داده شده است. نسبت خطر بروز CHD پس از تعدیل سن، برای چارک‌های بالای TC، TG و TG/HDL-C نسبت به چارک پایین و برای چارک پایین HDL-C نسبت به چارک بالا معنی‌دار بود؛ اما پس از تعدیل بیشتر با سایر عوامل خطر، HR برای TC تغییری نکرد، برای TG و TG/HDL-C کاهش یافت و برای HDL-C معنی‌دار نشد.

جدول شماره ۳، مقدار HR برای TG و TG/HDL-C را پس از تعدیل بیشتر بر اساس TC در کنار سایر عوامل خطر نشان می‌دهد. پس از تعدیل با TC، تنها TG/HDL-C توانست رخداد CHD را پیش‌بینی نماید (HR برای چارک بالا نسبت به چارک پایین برابر ۱/۸۵ بود. CI: ۱/۰۷-۳/۱۷ و  $P = ۰/۰۲۷$ ).

اثر توأم TC و TG/HDL-C به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده مستقل برای CHD محاسبه گردید و مشخص شد که مردان در بالاترین چارک TC و بالاترین چارک TG/HDL-C در مقایسه با



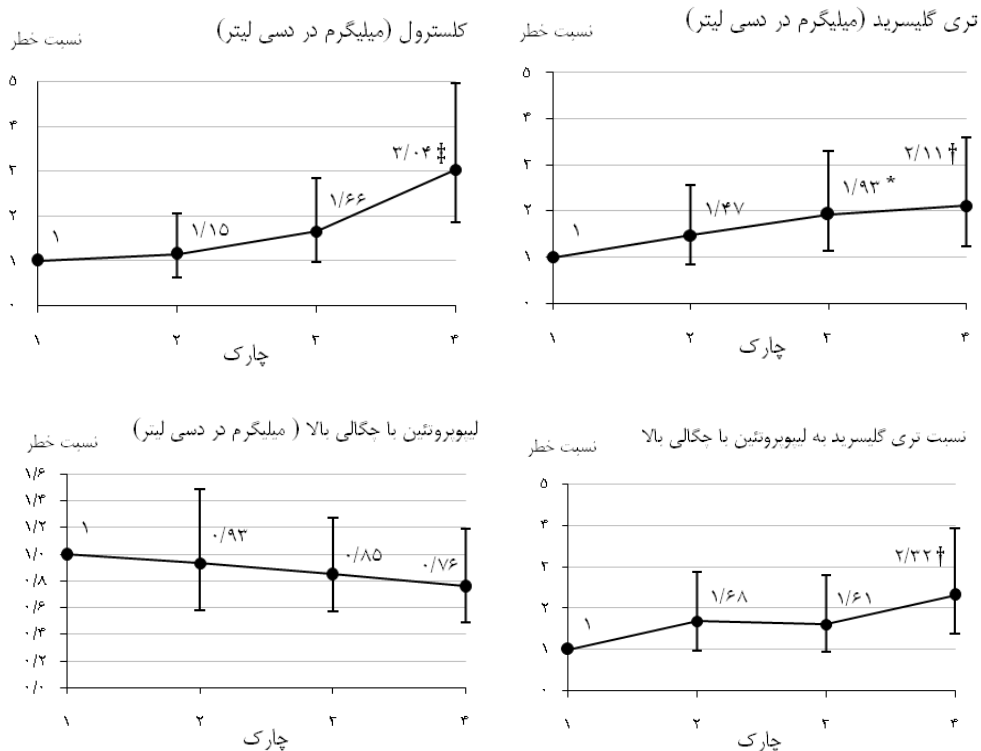
نمودار ۱- نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵٪) بیماری کرونری قلب برای متغیرهای لیپیدی بر اساس الگوی خطرات متناسب Cox پس از تعدیل سن  
\* p < ۰/۰۵, † p < ۰/۰۱, ‡ p < ۰/۰۰۱

اگرچه این حالت در آمریکایی‌های آفریقایی نشان داده نشده است (۲۳). Mc Laughlin و همکاران نشان دادند که توانایی تشخیص افراد مقاوم به انسولین با TG مساوی یا بیشتر از ۱۳۰ میلیگرم در دسی لیتر و TG/HDL-C مساوی یا بیشتر از ۳، شبیه به معیارهای مطرح شده توسط ATP III برای تشخیص MetS بوده است (۳). اخیراً Alhassan و همکاران عنوان نمودند که نسبت TG/HDL-C بیشتر یا مساوی ۳ با معیارهای بالینی تعریف MetS در زنان در سنین قبل از یائسگی نسبتاً توافق دارد (۲۴). مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که در جمعیت تهرانی با شیوع بالای MetS، پس از تعدیل‌های متعدد، TG/HDL-C بالاتر از ۶/۹ در مقایسه با TG/HDL-C کمتر از ۲/۸، HR معادل ۱/۸ برای بروز رویدادهای CHD داشته است.

نسبت TG/HDL-C بیانگر اندازه نسبی ذرات LDL بوده و بنابراین توانایی پیش‌بینی آتروژنیسیته را دارد. نسبت TG/HDL-C پایین نشانگر ذرات LDL بزرگ و غیرآتروژن و نسبت TG/HDL-C

دیابت محسوب می‌شود (۲۲-۲۰ و ۱). شیوع MetS و اختلالات لیپیدی آن شامل HDL-C پایین و TG بالا در جمعیت مردان مطالعه حاضر بالا بود (به ترتیب ۳۲٪، ۶۲/۹٪ و ۵۶/۹٪). بدلیل تفاوت در نمونه‌ها، شیوع گزارش شده در مطالعه ما اختلاف اندکی با تخمین‌های قبلی داشت (۱۴). جمعیت مورد مطالعه ما بدلیل شیوع نسبتاً بالای سطوح پایین HDL-C منحصر به فرد بنظر می‌رسد؛ لذا تفاوت سطوح HDL-C در بین دو گروه با و بدون CHD کاملاً معنی‌دار نشد (جدول ۱) (۱۵ و ۱۴).

مقاومت به انسولین و چاقی مرکزی به عنوان عوامل ضروری برای MetS بوده و با TG بالا و HDL-C پایین همراهی دارند و این دو اختلال لیپیدی، مشخصه این سندرم هستند (۲۲-۲۰ و ۱). نسبت TG/HDL-C، به عنوان تخمینی خوب و عملی از مقاومت به انسولین گزارش شده است که می‌تواند همانند غلظت انسولین پلاسمای ناشتا، به عنوان یک شاخص مناسب در معیارهای MetS در ATP III جهت تشخیص افراد مقاوم به انسولین بکار رود (۳).



نمودار ۲- نسبت نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵٪) بیماری کرونری قلب برای متغیرهای لیپیدی بر اساس الگوی خطرات متناسب Cox پس از تعدیل سن و سایر عوامل خطر<sup>§</sup>

\*  $p < 0.05$ , †  $p < 0.01$ , ‡  $p < 0.001$

<sup>§</sup> فشار خون سیستولی، نمایه توده بدنی، دیابت قندی، وضعیت مصرف دخانیات (گذشته یا حال) و سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی زودرس

هیپرتری گلیسریدمی در جمعیت ما احتمالاً در اثر مصرف رژیم غذایی پر کربوهیدرات است؛ زیرا کربوهیدرات بالا، محرک تولید ترشح TG و لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم (VLDL)<sup>۱۶</sup> از طریق لیپوژنز در سلول‌های کبدی است. این رژیم غذایی با رژیم غذایی پر چربی غربی متفاوت است (۳۳، ۳۴). مطالعات قبلی ما نشان داده است که از جمله مهم‌ترین تعیین کننده‌های HDL-C پایین در جمعیت ما، وجود هیپرتری گلیسریدمی، چاقی، مصرف دخانیات و جنس مذکر هستند (۱۵). بنابراین اگرچه کاربرد غلظت TG پلاسما یا HDL-C برای پیش‌بینی خطر CHD استدلال شده است، اما با در نظر گرفتن ارتباط متابولیک متقابل بین TG و HDL-C، استفاده همزمان این شاخص‌ها، اطلاعات دقیق‌تر و بیشتری فراهم خواهد کرد (۲۷).

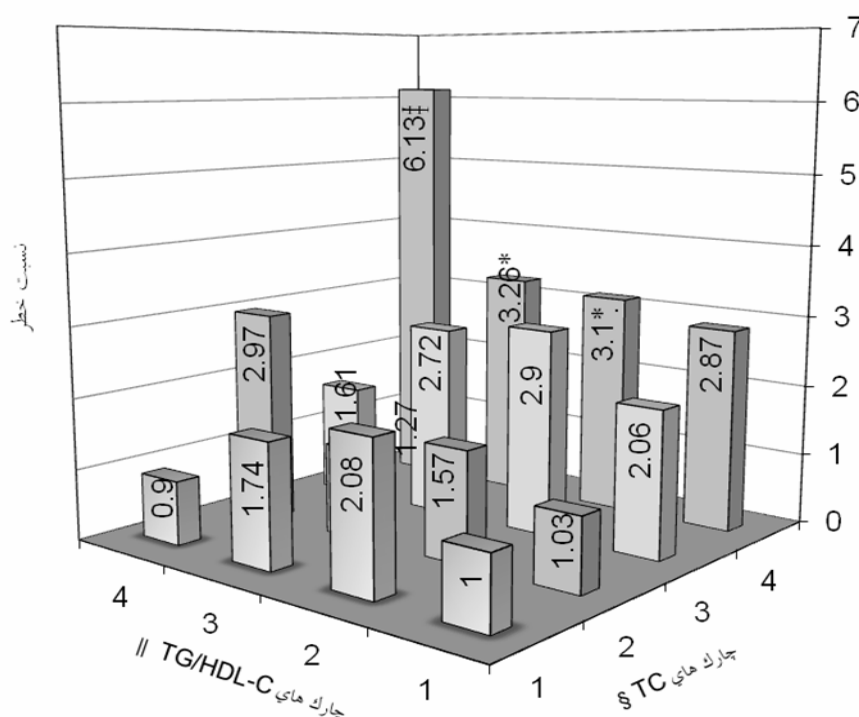
در مطالعه حاضر، با در نظر گرفتن بالاترین چارک TG/HDL-C و TC، خطر رخداد CHD به  $HR \approx 6$  افزایش یافت و در این حالت TG/HDL-C بالا در افراد با سطح بالای TC، خطر CHD را تا ۲

بالا، بیانگر میزان بیشتر ذرات کوچک، متراکم و آتروژن LDL است (۲۷-۲۵). Dobiasova و همکاران نشان دادند که لگاریتم TG/HDL-C بعنوان یک شاخص آتروژنیک، نشانگر تعادل بین غلظت واقعی TG پلاسما و HDL-C است که مسیر انتقال کلسترول را در داخل عروق مشخص می‌نماید (۲۷). پیش از این برخی مطالعات نشان داده‌اند که هم کاهش میزان ذرات HDL2b با اندازه بزرگ و هم افزایش میزان ذرات pre  $\beta$ 1-HDL با اندازه کوچک بطور معنی‌داری با افزایش خطر CHD همراهی داشته است (۲۹ و ۲۸). با بالا رفتن نسبت TG/HDL-C، ذرات HDL به سمت اندازه‌های کوچکتر گرایش پیدا کرده و بنابراین نسبت بالا بیانگر امکان توقف بلوغ HDL-C و تضعیف انتقال معکوس کلسترول است (۳۰).

HDL-C پایین و TG بالا، رایج‌ترین دیس لیپیدمی در مردان تهرانی گزارش شده است (۳۱ و ۱۴). رژیم غذایی سنتی ایرانی بر پایه گندم بوده و بین سال‌های ۱۹۸۵ و ۱۹۹۵، خانم‌های خانه‌دار شهری، مصرف نان را تا حدود ۲۵٪ افزایش داده‌اند (۳۲). بنابراین

<sup>۱۶</sup> Very Low Density Lipoprotein





نمودار ۳- نسبت خطر بیماری کرونری قلب، توام برای کلسترول تام و نسبت تری گلیسرید به کلسترول لیوپروتئین با چگالی بالا (TG/HDL-C) بر اساس الگوی خطرات متناسب Cox پس از تعدیل سن و سایر عوامل خطر

\* p < 0.05, † p < 0.001

§ Total Cholesterol, || Triglyceride / High Density Lipoprotein- Cholesterol

¶ فشار خون سیستولی، نمایه توده بدنی، دیابت قندی، وضعیت مصرف دخانیات (گذشته یا حال) و سابقه فامیلی بیماری قلبی- عروقی زودرس

شد (نمودار ۲ و HR=۲/۱۱)؛ اما پس از تعدیل با TC معنی دار نشد؛ اگرچه تعدیل TG با TC مورد بحث است (۳۴). اخیراً Onat و همکاران نشان دادند که در مردان بزرگسال ترکیه با شیوع بالای MetS و سطح پایین HDL-C، TG ناشتا پیش بینی کننده CVD است (HR=۱/۴) (۱۹). اطلاعات در جمعیت‌های دیگر با این خصوصیات مشابه محدود بودند.

چندین محدودیت در مطالعه حاضر باید در نظر گرفته شوند. اول آنکه در این مطالعه TC، HDL-C و TG تنها یکبار و در ابتدای مطالعه اندازه‌گیری شدند؛ بنابراین تورش ناشی از regression dilution برای TG و HDL-C اجتناب ناپذیر بوده است (۳۶).

دوم آنکه نمونه مورد مطالعه از نژاد قفقازی خاورمیانه با شیوع بالای MetS و سطح پایین HDL-C بوده است و توانایی نشانگرهای متابولیک مشابه برای پیش بینی CHD در سایر نژادها با شرایط مشابه نامشخص است. سوم آنکه در این مطالعه علیرغم حدس این واقعیت که اثرات ضدآتروژنیک HDL-C فقط مربوط به فعالیت

برابر افزایش می دهد. در راستای نتایج مطالعه ما، در مطالعه مردان کپنهاگ (Copenhagen male study) نیز در بین مردان با LDL-C بالاتر از ۱۷۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، بروز CHD در گروه دارای TG بالا و HDL-C پایین ۱۲٪ و در گروه دارای TG پایین و HDL-C بالا ۴٪ بوده است (۷).

مطالعه ما همانند مطالعه "همکاری مطالعات هم گروهی پاسیفیک آسیا (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration)" نشان داد که شاخص TG/HDL-C بهتر از TG به تنهایی است و در کنار TC، بهتر از TG میزان خطر را پیش‌بینی می‌کند (۴).

هرچند پیش بینی مستقل خطر بروز CHD بوسیله شاخص نسبتاً جدید TG/HDL-C قبلاً گزارش شده است، مطالعه ما پس از تعدیل گسترده با سایر متغیرها، این پیش‌گویی را برای اولین بار در نژاد قفقازی خاورمیانه نشان داده است. در تحلیل اطلاعات مطالعه حاضر، سطح TG پس از تعدیل عوامل خطر، به عنوان عامل پیش‌بینی کننده معنی دار دیگری برای بروز CHD شناخته

9. Mazza A, Tikhonoff V, Schiavon L, Casiglia E. Triglycerides + high-density-lipoprotein-cholesterol dyslipidaemia, a coronary risk factor in elderly women: the Cardiovascular Study in the Elderly. *Intern Med J* 2005; 35: 604-10.
10. Rizos E, Mikhailidis DP. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention: impressions from the BIP and VA-HIT trials? *Int J Cardiol* 2002; 82: 199-207.
11. 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: 571-7.
12. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
13. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29-37.
14. Azizi F, Raiszadeh F, Salehi P, 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.
15. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD Prevention* 2000; 3: 242-7.
16. Tohidi M, Hadaegh F, Harati H, Azizi F. C-reactive protein in risk prediction of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Cardiol* 2009; 132: 369-74.
17. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, 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: 2543-9.
18. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S5-20.
19. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenc G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 108: 89-95.
20. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
21. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
22. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-14.
23. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1395-400.
24. Alhassan S, Kiazand A, Balise RR, King AC, Reaven GM, Gardner CD. Metabolic syndrome: do clinical criteria identify similar individuals among overweight premenopausal women? *Metabolism* 2008; 57: 49-56.
25. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 186-91.
26. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 265-70.
27. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle

بیولوژیک برخی از زیرگروه‌های آن است و نه سطح پلاسمایی کامل آن، زیرگروه‌های HDL-C اندازه‌گیری نشده‌اند (۳۰).

## نتیجه‌گیری

در خاتمه، نتایج ما پیشنهاد می‌کند که اندازه‌گیری توام نسبت TG/HDL-C و TC در ارزیابی خطر CHD در جمعیت با شیوع بالای MetS بکار گرفته شود و افراد با میزان TC و TG/HDL-C بالا هرچه بیشتر به سمت تغییر سبک زندگی از قبیل کاهش وزن و انجام ورزش تشویق گردند.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه با ردیف اعتباری شماره ۱۲۱ انجمن ملی تحقیقات پزشکی جمهوری اسلامی ایران به انجام رسیده است. در پایان از تمامی همکاران گرامی که از شروع مطالعه TLGS با دقت نظر فراوان در طراحی و نیز جمع‌آوری و تنظیم داده‌ها تلاش نموده‌اند و همچنین از شرکت‌کنندگان محترم از منطقه ۱۳ تهران که با علاقه و صمیمانه با ما همکاری داشته‌اند بسیار سپاسگزاریم.

## منابع

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive summary of the 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), *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
1. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-19.
2. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-9.
3. Barzi F, Patel A, Woodward M, et al. A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 405-13.
4. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-5.
5. 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.
6. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 361-6.
7. Halle M, Berg A, Baumstark MW, Konig D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999; 143: 185-92.
8. Szapary PO, Rader DJ. The triglyceride-high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? *Am Heart J* 2004; 148: 211-21.

31. Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, et al. Serum lipid levels in an Iranian adults population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 311-19.
32. Ghassemi H, Harrison G, Mohammad K. An accelerated nutrition transition in Iran. *Public Health Nutr* 2002; 5: 149-155.
33. Parks EJ. Effect of dietary carbohydrate on triglyceride metabolism in humans. *J Nutr* 2001; 131: 2772S-4S.
34. Ezenwaka CE, Kalloo R. Carbohydrate-induced hypertriglyceridaemia among West Indian diabetic and non-diabetic subjects after ingestion of three local carbohydrate foods. *Indian J Med Res* 2005; 121: 23-31.
35. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation* 2004; 110: 2678-86.
- size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001; 34: 583-8.
28. Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, et al. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2181-7.
29. Dobiasova M, Frohlich J. Understanding the mechanism of LCAT reaction may help to explain the high predictive value of LDL/HDL cholesterol ratio. *Physiol Res* 1998; 47: 387-97.
30. Jia L, Long S, Fu M, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism* 2006; 55: 1141-8.