

## پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی در افراد بالای ۴۰ سال مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس دو تعریف ATP III و IDF (مطالعه‌ی قند و لیپید تهران)

دکتر مجتبی ملک، دکتر فرزاد حدائق، دکتر هادی هراتی، دکتر فریدون عزیزی

### چکیده

**مقدمه:** نتایج متفاوتی در خصوص شیوع سندرم متابولیک و همراهی آن با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی نقش سندرم متابولیک در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی (CVD) بر اساس دو تعریف «سومین نشست جهت برنامه‌ی آموزش ملی درمان کلسترول در بزرگسالان (NCEP, ATP III) و فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)» است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کوهورت همه‌ی افراد بالای ۴۰ سال شرکت کننده در مطالعه‌ی طرح قند و لیپید تهران که بر اساس شرح حال، مشکل قلبی - عروقی نداشتند بررسی شدند. کلیه‌ی وقایع قلبی - عروقی رخ داده برای این افراد به مدت  $4/9 \pm 0/8$  سال ثبت و در انتها قدرت پیش‌بینی وقوع CVD قبل از تعدیل عوامل خطر زا (مدل ۱)، بعد از تعدیل عوامل خطر زای معمول شامل سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی CVD زودرس و سیگار کشیدن (مدل ۲)، بعد از تعدیل عوامل خطر زا در مدل ۲ به همراه LDL (مدل ۳) و با اضافه نمودن اجزای سندرم متابولیک (مدل ۴) توسط هر یک از تعاریف سندرم متابولیک بر آورد و از طریق محاسبه‌ی سطح زیر منحنی ROC مقایسه شد. **نتایج:** افراد مورد مطالعه ۳۷۷۷ نفر با میانگین سنی  $53/7 \pm 9/9$  سال بودند. ۱۵۶۳ نفر (۴۱٪) بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF سالم بوده، ۱۷۱۴ نفر (۴۵/۴٪) از شرکت‌کنندگان بر مبنای معیارهای ATP III و ۱۹۰۰ نفر (۵۰/۳٪) بر مبنای معیارهای IDF دچار سندرم متابولیک بودند. تا پایان مطالعه ۱۴۳ نفر (۳/۷٪) دچار رخداد قلبی - عروقی جدید شدند. سندرم متابولیک در ۳ مدل اول بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF پیش‌بینی‌کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود. ولی در مدل ۴، هیچ‌کدام از تعاریف سندرم متابولیک پیش‌بینی‌کننده‌ی رخداد قلبی - عروقی نبودند. بعد از محاسبه‌ی سطح زیر منحنی ROC برای مدل‌های ۲ و ۳ دیده شد که معیارهای ATP III در مدل ۲ بهتر از IDF حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کند (سطح زیر منحنی ROC  $0/760$  در برابر  $0/735$ ،  $p < 0/001$ ). ولی در مدل ۳ پیش‌بینی رخدادهای قلبی - عروقی در دو تعریف اختلاف معنی‌داری نداشت. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد این دو تعریف در پیش‌بینی رخدادهای قلبی - عروقی بعد از تعدیل همه ریسک فاکتورهای شایع و LDL به طور مشابه، رخدادهای قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کنند ولی هیچ یک از تعاریف ATP III و IDF مستقل از اجزای تشکیل‌دهنده خود پیش‌بینی‌کننده‌ی رخدادهای قلبی - عروقی نیستند.

**واژگان کلیدی:** سندرم متابولیک، ATP III، IDF، حوادث قلبی - عروقی

دریافت مقاله: ۸۵/۵/۱۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۵/۵/۲۵ - پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۲۵

### مقدمه

با توجه به رشد بیماری‌های قلبی - عروقی، به خصوص در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران در سال‌های

تغییر در شیوه زندگی مردم و پیشگیری روند رو به رشد دیابت و دیسلیپیدمی انجام شده است.

طراحی این پژوهش شامل دو فاز می باشد. فاز اول: یک مطالعه مقطعی برای تعیین شیوع عوامل خطرزای CVD و فاز دوم مطالعه ای همگروهی و آینده نگر که برای ۲۰ سال آینده طراحی شده است.

در فاز اول از بهمن ۱۳۷۷، تعداد ۱۵۰۰۵ شهروند بالای ۳ سال به روش تصادفی وارد مطالعه شدند. از تمامی شرکت کنندگان پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی یک نمونه خون گرفته شد. سپس از تمام افراد مصاحبه ای خصوصی به عمل آمد و همه ای افرادی که در فاز اول در شرح حال سابقه ای آنژین ناپایدار قلبی اثبات شده، انفارکتوس قلبی یا حوادث مغزی - عروقی،<sup>iv</sup> سابقه ای آنژیوگرافی با درگیری عروق کرونر یا سابقه بستری در سی سی یو به علت بیماری قلبی - عروقی داشتند از مطالعه خارج شدند. اندازه گیری های تن سنجی شامل اندازه گیری های قد، وزن، دور کمر و دور باسن و نیز اندازه گیری فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بر اساس یک پروتکل استاندارد انجام شد که جزئیات روش آن قبلاً ذکر شده است.<sup>۱۲</sup> دقت اندازه گیری های تن سنجی مربوط به قد، دور کمر و دور باسن ۱ سانتی متر و در مورد وزن ۱ کیلوگرم بود.

برای انجام آزمایش ها قند خون در همان روز نمونه گیری به روش کالری متریک با استفاده از گلوکز اکسیداز انجام شد. سطح کلسترول تام و تری گلیسرید با استفاده از کیت های تجاری شرکت پارس آزمون با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا ۲ اندازه گیری شد. سطح HDL-C سرم پس از رسوب دادن لیوپروتئین های حاوی آپو-β با محلول فسفوتنگستات اسید اندازه گیری شد. کالیبره کردن دستگاه اتوآنالیزر سلکترا ۲ در تمامی روزهای کار آزمایشگاه انجام شد. همه ای نمونه ها در شرایطی آنالیز شدند که کنترل کیفیت درونی، معیارهای قابل قبول بودن را اخذ کرده بود. ضریب تغییرات برون و درون آزمون به ترتیب ۲ و ۵/۰ درصد برای کلسترول تام و ۱/۶ و ۰/۶ درصد برای تری گلیسرید بود.

تعاریف: سندرم متابولیک بر اساس معیار ATP III به صورت وجود حداقل ۳ عامل خطرزا از عوامل زیر تعریف می شود: ۱- قندخون ناشتا بیشتر یا مساوی ۱۱۰ mg/dL؛ ۲- پرفشاری خون ( $\geq 130/85$  mm/Hg فشارخون)؛

اخیر،<sup>۲۱</sup> این موضوع جزء مهم ترین علل مرگ و میر قرار دارد. بسیاری از افراد مجموعه ای از عوامل خطرزا را به طور همزمان دارند که به آن سندرم متابولیک اطلاق می شود. عوامل مشخصه ای سندرم متابولیک شامل چاقی شکمی، دیسلیپیدمی آتروژنیک (تری گلیسرید بالا، HDL پایین) فشار خون بالا و مقاومت به انسولین می باشد. اجزای سندرم متابولیک در تشدید عوامل خطرزای عروق کرونر قلبی (CHD)<sup>i</sup> هماهنگ عمل می کنند.<sup>۲</sup>

تاکنون برای این سندرم تعاریف مختلفی ارائه شده است. سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۱۹۸۸ تعریف واحدی از این سندرم ارائه نمود.<sup>۴</sup> دو سال بعد سومین نشست جهت برنامه ای آموزش ملی درمان کلسترول در بزرگسالان (NceP, ATP III) راهکار جدیدی را برای تشخیص بالینی این سندرم ارائه نمود.<sup>۲</sup> انجمن بالینی متخصصان غدد درون ریز آمریکا (AACE) نیز معیاری برای سندرم متابولیک ارائه کرده است که مجموعه ای از معیارهای ATP III و فدراسیون بین المللی دیابت (IDF)<sup>ii</sup> است.<sup>۵</sup> آنجایی که تعاریف مختلف باعث سردرگمی پزشکان شده و امکان مقایسه ای شیوع بین جوامع مختلف را مشکل می کند، فدراسیون بین المللی دیابت تعریف عملی تری را ارائه نمود.<sup>۶</sup> در بعضی مطالعه ها این سندرم به عنوان یکی از مهم ترین عوامل خطرزای ایجاد دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی - عروقی (CVD)<sup>iii</sup> مطرح شده است.<sup>۷-۱۰</sup> ولی در مطالعه های دیگر این ارتباط دیده نشده است.<sup>۸</sup> لذا با توجه به اختلافات موجود و با توجه به شیوع بالا سندرم متابولیک در تهران<sup>۱۱</sup> و اینکه تا کنون تحقیقی در مورد نقش این سندرم در پیش بینی حوادث قلبی - عروقی در ایران صورت نگرفته است، این مطالعه به منظور بررسی نقش سندرم متابولیک بر اساس تعاریف ATP III و IDF در پیش بینی حوادث قلبی - عروقی در افراد بالای ۴۰ سال مبتلا به این سندرم طراحی شده است.

## مواد و روش ها

مطالعه ای قند و لیپید تهران، پژوهشی است که به منظور تعیین عوامل خطرزای آترواسکلروز در میان جمعیت شهر تهران و ارتقای میزان های مبتنی بر جمعیت با هدف ایجاد

i- Coronary heart disease (CHD)

ii- International diabetes federation (IDF)

iii- Cardiovascular disease (CVD)

iv- Cerebrovascular

نسبت شاناس (OR)<sup>۱</sup> ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد که رخداد وقایع قلبی - عروقی به عنوان متغیر وابسته و وجود سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III و IDF و نیز هر یک از اجزای این سندرم پس از تعدیل برای سایر عوامل خطرزای CVD به عنوان متغیر مستقل در مدل‌های مختلف به صورت زیر وارد شدند. مدل ۱: سندرم متابولیک و هر یک از اجزای آن به تنهایی به عنوان متغیر مستقل وارد مدل شدند و در مدل‌های بعدی اجزای زیر به ترتیب به مدل ۱ اضافه شدند؛ مدل ۲: سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی CVD زودرس و سیگار کشیدن؛ مدل ۳: LDL سرم؛ مدل ۴: سایر اجزای سندرم متابولیک. به منظور مقایسه‌ی دو معیار ATP III و IDF از نظر قدرت پیش‌گویی‌کنندگی از آزمون تحلیل سطح زیر منحنی (ROC)<sup>۲</sup> هر یک از مدل‌ها و مقایسه‌ی آن‌ها با یکدیگر استفاده شد. برای تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ و STATA نسخه‌ی ۸ استفاده شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۷۷۷ نفر که بر اساس شرح حال سابقه‌ی بیماری کرونر قلبی یا حوادث مغزی - عروقی و سکتته‌ی مغزی نداشتند، بررسی شدند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۵۳/۷±۹/۹ سال بود و ۴۴/۶٪ آن‌ها مذکر بودند.

در این مطالعه ۱۷۱۴ فرد بالای ۴۰ سال (۴۵/۴٪) بر مبنای معیار ATP III و ۱۹۰۰ نفر (۵۰/۳٪) بر مبنای معیار IDF دچار سندرم متابولیک بودند. میانگین سنی افراد مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس ATP III، ۵۴/۴±۹/۴ سال و بر اساس IDF، ۵۴/۴±۹/۴ سال بود. ۶۸/۸٪ از بیماران مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس ATP III و ۷۱/۶٪ بر اساس تعریف IDF مؤنث بودند.

افراد شرکت‌کننده، در طول مطالعه به طور میانگین به مدت ۴/۹±۰/۸ سال پیگیری شدند که ۳۶۳۴ نفر تا پایان مطالعه رخداد قلبی - عروقی نداشتند و ۱۴۳ نفر دچار رخداد قلبی - عروقی شدند. میانگین سنی افراد دچار رخداد قلبی - عروقی ۶۰/۲±۹/۶ سال و در افراد بدون رخداد قلبی - عروقی ۵۳/۵±۹/۸ سال بوده که اختلاف در دو گروه معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱). در این مطالعه رخداد قلبی - عروقی به طور

۳- HDL کمتر از ۴۰ و ۵۰ mg/dL به ترتیب در مردان و زنان؛ ۴- تری‌گلیسرید مساوی یا بیشتر از ۱۵۰ mg/dL؛ ۵- دور شکم بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و ۸۸ سانتی‌متر در زنان. تعریف سندرم متابولیک بر اساس معیار IDF نیز به صورت زیر است: دور شکم بیشتر از ۹۴ سانتی‌متر در مردان و ۸۰ سانتی‌متر در زنان به اضافه‌ی حداقل ۲ عامل خطرزا از عوامل زیر: قند ناشتای  $\leq 100 \text{ mg/dL}$ ، پرفشاری خون ( $\leq 130/85 \text{ mm/Hg}$ ) یا مصرف داروهای ضد فشار خون)، HDL پایین و TG بالا همانند تعریف ATP III.

**نحوه‌ی پیگیری:** همه‌ی شرکت‌کنندگان به طور سالیانه از نظر وجود مشکلات پزشکی طی سال قبل به صورت تلفنی پیگیری شدند. روش پیگیری به این صورت بود که ابتدا یک پرستار آموزش دیده از آن‌ها در مورد هرگونه بستری یا بروز رخداد قلبی - عروقی سؤال کرد و سپس یک پزشک آموزش دیده اطلاعات تکمیلی مربوط به آن رخداد پزشکی را از بیمارستان و پرونده‌ی پزشکی اخذ نمود. سپس اطلاعات گردآوری شده توسط یک کمیته‌ی تخصصی پیامدها شامل متخصصان داخلی، غدد درون‌ریز، قلب، اپیدمیولوژی، پزشک عمومی و در صورت نیاز سایر تخصص‌ها بررسی و برای هر رخداد تشخیص نهایی داده شد.

در مطالعه‌ی حاضر انفارکتوس قلبی (MI) به صورت یافته‌های مثبت ECG یا سطوح تشخیصی آنزیم‌های قلبی تعریف شد. سکتته‌ی 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 شد. مرگ ناشی از CHD یا سکتته‌ی مغزی با مرور جواز مرگ یا پرونده‌ی پزشکی تشخیص داده شد. در ادامه همه‌ی افراد بالای ۴۰ سال مطالعه‌ی قند و لیپید تهران - که از ابتدا فاقد بیماری قلبی - عروقی (CVD) بودند - وارد مطالعه شدند و بر اساس ATP III<sup>۳</sup> و IDF<sup>۴</sup> برای سندرم متابولیک به دو گروه افراد مبتلا و افراد فاقد معیارهای سندرم متابولیک تقسیم، تا پایان شهریور ۱۳۸۴ پیگیری، و در انتها این دو گروه با هم مقایسه شدند.

آزمون آماری: مقایسه‌ی خصوصیت‌های پایه‌ی افراد با یا بدون سندرم متابولیک در متغیرهای کمی با استفاده از آزمون تی مستقل و متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور خی انجام شد. همچنین به منظور مقایسه‌ی خصوصیات کمی بعد از تعدیل برای سن و جنس از آزمون کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. به منظور محاسبه‌ی

i- Odds Ratio

ii- Receiver operating curve

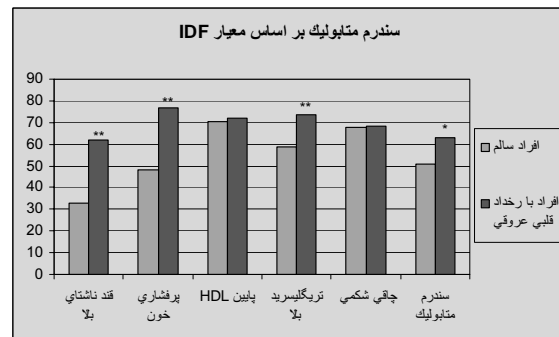
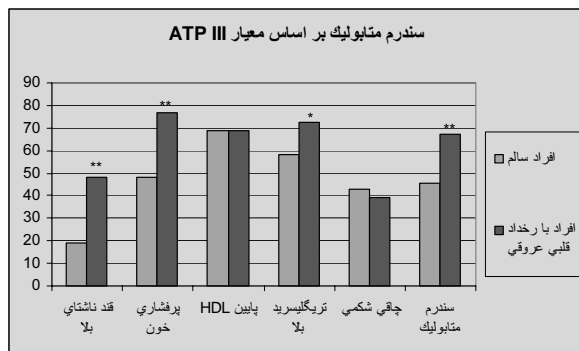
جدول ۱- مقایسه‌ی خصوصیات پایه در افراد با یا بدون رخدادهای قلبی - عروقی در مدت پیگیری

p	افراد بدون رخداد قلبی - عروقی	
	افراد با رخداد قلبی - عروقی (n=۱۴۳)	افراد بدون رخداد قلبی - عروقی (n=۳۶۳۴)
	سن (سال)	۵۲/۵±۹/۸
<۰/۰۰۱	۶۰/۲±۹/۶	۵۲/۵±۹/۸
	جنس مرد (%)	۴۳/۷
<۰/۰۰۱	۶۷/۱	۴۳/۷
	سیگار کشیدن (%)	۱۳/۰
اختلافی نداشت	۱۸/۹	۱۳/۰
	سابقه‌ی فامیلی سکته‌ی قلبی زودرس (%)	۱۵/۶
اختلافی نداشت	۱۹/۶	۱۵/۶
	فعالیت بدنی متوسط تا شدید (%)	۳۷/۱
اختلافی نداشت	۳۱/۵	۳۷/۱
	دور کمر (سانتی‌متر)	۹۲±۱۱
<۰/۰۰۱	۹۶±۱۰	۹۲±۱۱
	دور باسن (سانتی‌متر)	۱۰۲±۱۰
۰/۰۰۳	۹۹±۹	۱۰۲±۱۰
	نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۹۰
<۰/۰۰۱	۰/۹۶	۰/۹۰
	نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸±۴/۶
اختلافی نداشت	۲۸±۴	۲۸±۴/۶
	فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۲۶/۰±۲۱
<۰/۰۰۱	۱۴۲±۲۴	۱۲۶/۰±۲۱
	فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۸۰±۱۱
<۰/۰۰۱	۸۶±۱۳	۸۰±۱۱
	قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۰۴±۳۸
<۰/۰۰۱	۱۳۲±۵۸	۱۰۴±۳۸
	قند خون ۲ ساعته (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۳۰±۶۲
<۰/۰۰۱	۱۷۷±۱۰۴	۱۳۰±۶۲
	کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۲۳±۴۶
<۰/۰۰۱	۲۴۱±۵۴	۲۲۳±۴۶
	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۲±۱۲۴
<۰/۰۰۱	۲۶۷±۲۳۳	۱۹۲±۱۲۴
	کلسترول LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۴۴±۳۸
۰/۰۱	۱۵۳±۴۴	۱۴۴±۳۸
	کلسترول HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۲±۱۱
۰/۰۰۱	۳۹±۱۱	۴۲±۱۱

اجزای آن به عنوان متغیر پیش‌بینی کننده در ۴ مدل بررسی شد. در مدل ۱، OR بروز رخداد قلبی - عروقی در افراد با سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III و IDF به ترتیب، [۹۵ CI (۱/۷-۳/۵)]، ۲/۴،  $p < 0.001$  و [۹۵ CI (۱/۲-۲/۳)]،  $p < 0.05$  در افراد با سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III و IDF به ترتیب [۹۵ CI (۲/۱-۴/۵)]،  $p < 0.001$  و [۹۵ CI (۱/۶-۳/۳)]،  $p < 0.001$  در مدل ۲، OR بروز رخداد قلبی - عروقی در افراد با سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III و IDF به ترتیب [۹۵ CI (۲/۱-۴/۵)]،  $p < 0.001$  و [۹۵ CI (۱/۳-۳/۰)]،  $p < 0.001$  در مدل ۳ این مقادیر به ترتیب [۹۵ CI (۱/۷-۳/۹)]، ۲/۶ و [۹۵ CI (۰/۴-۲/۶)]،  $p = 0.09$  و [۹۵ CI (۰/۴-۱/۹)]،  $p = 0.09$  در این مدل به ترتیب [۹۵ CI (۰/۴-۱/۹)]،  $p = 0.09$  و [۹۵ CI (۰/۴-۲/۶)]،  $p = 0.09$  محاسبه شد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

معنی‌داری در مردان نسبت به زنان بالاتر بود ( $p < 0.001$ ). مقایسه‌ی خصوصیات پایه‌ی افراد با و بدون رخداد قلبی - عروقی در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طور که دیده می‌شود شیوع سابقه‌ی فامیلی CVD زودرس، درصد سیگار کشیدن، میزان فعالیت بدنی و میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدن در دو گروه با و بدون رخداد قلبی - عروقی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.

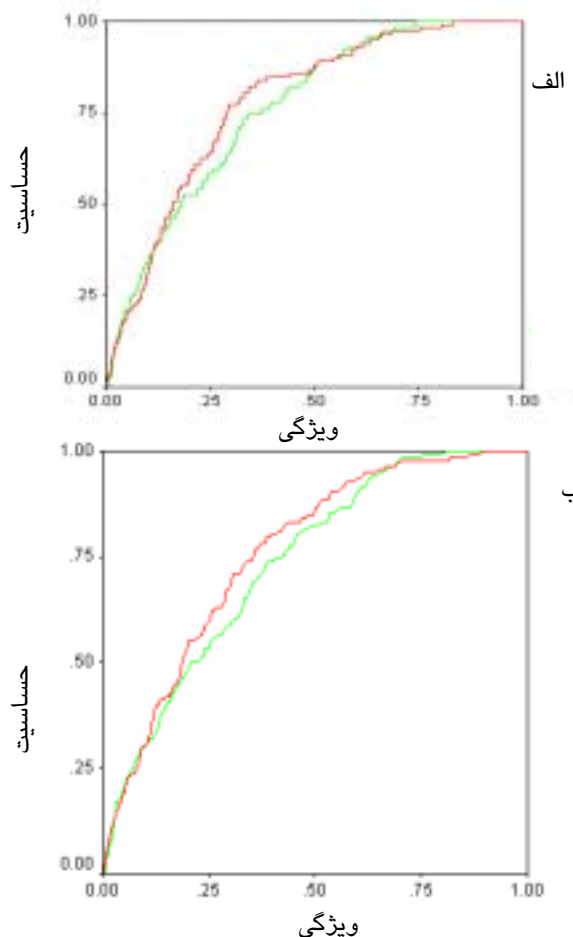
در این مطالعه شیوع سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III و IDF در افراد با رخداد قلبی - عروقی به ترتیب ۶۷/۱ و ۶۲/۹ درصد بود که این شیوع به طور معنی‌داری نسبت به افراد بدون رخداد قلبی - عروقی بالاتر بود ( $p < 0.001$  و  $p = 0.006$ ). به غیر از HDL پایین و چاقی شکمی شیوع دیگر اجزای سندرم متابولیک در بیماران با رخداد قلبی - عروقی بیشتر از افراد بدون رخداد بود (نمودار ۱). خطر رخداد قلبی - عروقی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک بر اساس هر یک از تعاریف ATP III و IDF و



نمودار ۱- مقایسه‌ی شیوع پایه‌ی سندرم متابولیک و اجزای آن در افراد با یا بدون رخداد قلبی عروقی؛ \* و \*\* به ترتیب بیانگر مقادیر p کمتر از ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ است.

نقش هر یک از اجزای سندرم متابولیک در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی در هر یک از مدل‌های چهارگانه‌ی فوق در جدول ۲ نشان داده شده است. همان طور که دیده می‌شود قند ناشتای بالا و پرفشاری خون در هر دو تعریف سندرم متابولیک در هر ۴ مدل طراحی شده پیش‌بینی کننده‌ی قوی حوادث قلبی - عروقی بودند. در حالی که TG بالا در مدل ۱، ۲ و ۳ بر اساس هر دو تعریف، پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود ولی در مدل ۴، حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی نمی‌کرد. چاقی شکمی بر اساس تعریف ATP III تنها در مدل ۲ و بر اساس تعریف IDF در مدل ۲ و ۳، پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود. HDL پایین بر اساس هر دو تعریف در هیچ کدام از ۴ مدل پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی نبود. در مورد خود سندرم متابولیک در هر دو تعریف مدل ۱، ۲ و ۳، پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بودند در حالی که هیچ‌کدام از دو تعریف در مدل ۴، پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی نبود.

سطح زیر منحنی ROC برای پیش‌بینی رخداد‌های قلبی - عروقی در مدل ۲، برای معیارهای ATP III و IDF به ترتیب ۰/۷۶۰ و ۰/۷۳۵ بود که نشان می‌دهد معیارهای ATP III در این مدل بهتر از معیارهای IDF حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کند ( $p < 0.001$ ) ولی در مدل ۳ سطح زیر منحنی برای ATP III و IDF به ترتیب ۰/۷۷۹ و ۰/۷۶۲ بود ( $p = 0.09$ ) که نشان می‌دهد که قدرت پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی این دو تعریف پس از اضافه کردن LDL تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارد (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه‌ی سطح زیر منحنی ROC سندرم متابولیک برای پیش‌بینی رخداد‌های قلبی - عروقی در مدل‌های مختلف رگرسیونی بر اساس تعاریف ATP III (خط سیاه) و IDF (خط خاکستری). مدل‌های مبتنی بر رگرسیون لجستیک تعدیل شده برای سن، جنس، سابقه‌ی فامیلی CVD زودرس و سیگار کشیدن (نمودار الف) و تعدیل برای سطح سرمی LDL علاوه بر متغیرهای فوق (نمودار ب). سطوح زیر منحنی مربوط به ATP III در نمودار الف به طور معنی‌داری از IDF بالاتر بود (۰/۷۶۰ در برابر ۰/۷۳۵،  $p < 0.001$ ) ولی در نمودار ب این سطوح اختلافی با هم نداشتند (۰/۷۷۹ و ۰/۷۶۲،  $p = 0.09$ )

جدول ۲- خطر نسبی رخدادهای قلبی - عروقی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک در مدل‌های مختلف رگرسیونی\*

مدل ۴ OR (%۹۵ CI)	مدل ۳ OR (%۹۵ CI)	مدل ۲ OR (%۹۵ CI)	مدل ۱ OR (%۹۵ CI)		
ATP III					
۲/۷(۱/۷-۴/۲)	۳/۱(۲/۲-۴/۶)	۳/۵(۲/۵-۵/۰)	۳/۹(۲/۸-۵/۵)		قند ناشتای بالا
<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
۲/۳(۱/۴-۳/۹)	۲/۷(۱/۷-۴/۲)	۳/۱(۲/۱-۴/۸)	۳/۵(۲/۳-۵/۲)		پرفشاری خون
۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
۱/۶(۰/۹-۲/۶)	۱/۹(۱/۳-۲/۹)	۲/۳(۱/۵-۳/۳)	۱/۹(۱/۳-۲/۸)		TG بالا
۰/۰۹	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	p	
۱/۱(۰/۶-۱/۸)	۱/۵(۰/۹۳-۲/۳)	۱/۵(۱/۰-۲/۳)	۰/۹(۰/۶-۱/۲)		چاقی شکمی
۰/۸۳	۰/۱	۰/۰۵	۰/۴	P	
۰/۹۵(۰/۶-۱/۵)	۱/۲(۰/۸-۱/۷)	۱/۳(۰/۹-۱/۹)	۱/۰(۰/۷-۱/۴)		HDL پایین
۰/۸۴	۰/۴	۰/۲	۰/۹	P	
۰/۹(۰/۴۵-۱/۹)	۲/۶(۱/۷-۳/۹)	۳/۱(۲/۱-۴/۵)	۲/۴(۱/۷-۳/۵)		سندرم متابولیک
۰/۹	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
معیار IDF					
۲/۱(۱/۴-۳/۱)	۲/۵(۱/۷-۳/۷)	۲/۹(۲/۰-۴/۱)	۳/۳(۲/۳-۴/۶)		قند ناشتای بالا
۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
۲/۴(۱/۵-۳/۹)	۲/۷(۱/۷-۴/۲)	۳/۱(۲/۱-۴/۸)	۳/۵(۲/۴-۵/۲)		پرفشاری خون
۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
۱/۵(۰/۹۶-۲/۵)	۱/۹(۱/۳-۲/۹)	۲/۳(۱/۶-۳/۴)	۲/۰(۱/۳-۲/۹)		TG بالا
۰/۰۷	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P	
۱/۱(۰/۴-۲/۶)	۱/۶(۱/۰-۲/۴)	۱/۷(۱/۱-۲/۶)	۱/۰(۰/۷-۱/۵)		چاقی شکمی
۰/۹	۰/۰۴	<۰/۰۰۷	۰/۹	P	
۱/۰(۰/۷-۱/۶)	۱/۳(۰/۹-۱/۹)	۱/۴(۰/۹۶-۲/۱)	۱/۱(۰/۸-۱/۶)		HDL پایین
۰/۹	۰/۲	۰/۰۸	۰/۶	P	
۱/۰(۰/۴-۲/۶)	۲/۰(۱/۳-۳/۰)	۲/۳(۱/۶-۳)	۱/۶(۱/۲-۲/۳)		سندرم متابولیک
۰/۹	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۵	P	

\*متغیرهای مستقل موجود در مدل‌ها به صورت زیر بودند: مدل ۱- سندرم متابولیک یا اجزای آن به تنهایی؛ مدل ۲- متغیرهای مدل یک به اضافه سن، جنس، سابقه فامیلی CVD زودرس و سیگار کشیدن؛ مدل ۳- متغیرهای مدل ۲ به اضافه LDL؛ مدل ۴- متغیرهای مدل ۳ به اضافه اجزای سندرم متابولیک.

### بحث

سندرم متابولیک بعد از تعدیل همه‌ی عوامل خطرزا به همراه LDL به طور مشابهی حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کردند ولی بعد از تعدیل اجزای سندرم در هر یک از تعاریف هیچ کدام از تعاریف پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی نبودند.

در این مطالعه شیوع سندرم متابولیک در افراد بالای ۴۰ سال شرکت‌کننده، بر اساس تعریف ATP III و IDF به ترتیب ۴/۴۵ و ۳/۵۰ درصد بود. همچنین هر دو تعریف

کننده‌ی مستقل مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی و مرگ و میر ناشی از تمام علل است.<sup>۲۲</sup>

در یک متآنالیز توسط فورده که در آن خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی، دیابت و مرگ و میر ناشی از تمام علل همراه با سندرم متابولیک بررسی شده است، نویسنده نتیجه‌گیری نموده که بر اساس شواهد منتشر شده، توانایی تعاریف جاری برای سندرم متابولیک جهت پیش‌بینی خطر مرگ و میر ناشی از تمام علل و همین طور بیماری قلبی - عروقی محدود است و سندرم متابولیک در پیش‌بینی دیابت موفق‌تر است. این نویسنده تأکید نموده است که سندرم متابولیک یک پیش‌بینی کننده‌ی مهم مرگ و میر ناشی از تمامی علل یا بیماری قلبی - عروقی نیست اگرچه ممکن است در بعضی گروه‌های جمعیتی مهم باشد.<sup>۲۳</sup>

یک توضیح احتمالی مبنی بر این که سندرم متابولیک پیش‌بینی کننده‌ی قوی CHD نیست (علی‌رغم همراهی خطی بین اجزای سندرم و CHD) آن است که سندرم در حقیقت مجموعه‌ی هتروژنی است که اثر نهایی آن ناشی از اثر میانگین خطر بیماری در افراد بسیار پر خطر و افراد کم خطر است.<sup>۱۶</sup> برای مثال به خصوص قند ناشتای بالا و پرفشاری خون در جمعیت مورد مطالعه‌ی ما پیش‌بینی کننده‌ی قوی CVD بود ولی بسیاری از افرادی که تحت عنوان سندرم متابولیک طبقه‌بندی شدند، ممکن است هیچ یک از این دو عوامل خطرزا را نداشته باشند. احتمال بیشتر آن است که بخش عمده‌ی افزایش شیوع حوادث CVD ناشی از عوامل خطرزای شناخته شده‌ی قلبی - عروقی باشد. در حقیقت هر ۵ معیار سندرم متابولیک، عوامل خطرزای شناخته شده‌ی قلبی - عروقی است و می‌دانیم که وجود چند عامل خطرزا، خطر CVD را افزایش می‌دهد<sup>۲۴</sup> و معلوم نیست که سندرم متابولیک فرای اثر اجزای خود باعث افزایش خطر ابتلا به CVD گردد.<sup>۲۵</sup>

در مطالعه‌ی کنونی قند خون ناشتا و پرفشاری خون بعد از تعدیل تمامی عوامل خطرزا در هر ۴ مدل بر اساس هر دو تعریف سندرم متابولیک پیش‌بینی کننده‌ی قوی رخدادهای قلبی - عروقی باقی ماندند. این یافته‌ها در راستای نتایج مطالعه‌های دیگری است که نشان داده‌اند پرفشاری خون و HDL پایین بعد از تعدیل عوامل خطرزا همچنان به طور معنی‌داری پیش‌بینی کننده‌ی CVD باقی می‌مانند.<sup>۱۳،۱۶</sup> همچنین در مطالعه‌های قبلی بر نقش دیابت و IFG در افزایش شیوع CHD تأکید شده است.<sup>۲۱،۲۶</sup>

شیوع سندرم متابولیک در جوامع مختلف بر اساس معیارهای ATP III و IDF به ترتیب بین ۲۴-۳۵ و ۳۹-۴۸ درصد ذکر شده است.<sup>۱۳-۲۰</sup> همان طور که دیده می‌شود، در دیگر جوامع نیز مانند مطالعه‌ی حاضر شیوع سندرم متابولیک بر اساس معیارهای IDF از شیوع سندرم متابولیک بر اساس تعریف ATP III بیشتر است. به نظر می‌رسد تأکید بر چاقی شکمی بر اساس نژاد گروه‌های مورد بررسی و در نظر گرفتن معیارهای عددی پایین‌تر برای چاقی شکمی و قند ناشتا در معیارهای IDF علت این تفاوت باشد.<sup>۱۷،۱۸</sup>

در این مطالعه سندرم متابولیک تا قبل از تعدیل سایر اجزای این سندرم بر اساس هر دو معیار ATP III و IDF پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی بود. ولی بعد از تعدیل بیشتر برای دیگر اجزای سندرم متابولیک (مدل ۴)، هیچ کدام از تعاریف سندرم متابولیک پیش‌بینی کننده‌ی رخداد قلبی - عروقی نبود. در یک مطالعه در زنان مسن در انگلستان دیده شد که هر سه تعریف سندرم متابولیک (WHO، ATP III و IDF) به طور یکسان بیماری کرونر قلبی را پیش‌بینی می‌کنند ولی شدت ارتباط اجزای سندرم با CHD مشابه یا بیشتر از هر یک از تعاریف سندرم بود.<sup>۱۶</sup> نتایج این مطالعه نظیر مطالعه‌ی حاضر اهمیت سندرم متابولیک را به عنوان یک عامل خطرزای مستقل از اجزای خود برای پیش‌بینی CHD زیر سؤال می‌برد. در مطالعه‌ی NHANESIII<sup>۱</sup> نیز سندرم متابولیک بر اساس معیارهای ATP III در تحلیل تک متغیری پیش‌بینی کننده‌ی بیماری کرونر قلبی بود ولی در تحلیل چند متغیری، پرفشاری خون، HDL پایین و دیابت همچنان پیش‌بینی کننده‌ی CHD باقی ماندند در حالی که سندرم متابولیک دیگر پیش‌بینی کننده‌ی CHD باقی نماند. این مطالعه نیز نتیجه‌گیری نمود که خطر سندرم متابولیک بیشتر ناشی از اجزای آن به خصوص HDL پایین و فشار خون بالا است.<sup>۲۱</sup> از طرفی دیگر مطالعه‌ی سلامت قلبی - عروقی نشان داد که سندرم متابولیک با معیارهای ATP III در افراد بالای ۶۵ سال حتی بعد از تعدیل عوامل خطرزا و اجزای سندرم همچنان پیش‌بینی کننده‌ی حوادث قلبی - عروقی باقی می‌ماند.<sup>۱۴</sup> همین طور مطالعه‌ی عوامل خطرزای بیماری ایسکمیک قلبی کوپپو<sup>ii</sup> - که بر روی مردان میانسال فنلاندی انجام شد - نشان داده معیارهای WHO و نه ATP III برای سندرم متابولیک پیش‌بینی

i- National health and nutrition examination surveyy

ii- Kuopio ischemic heart disease risk factor study

مطالعه‌ی حاضر محدودیت‌هایی نیز دارد که یکی از آن‌ها مدت کوتاه پیگیری افراد می‌باشد. مطالعه‌ی رانکو برناردو نشان داد که حساسیت زمانی در همراهی بین عوامل خطرنا و رخداد نهایی نقش دارد که می‌تواند باعث نتایج متفاوت در مطالعه‌های با پیگیری کوتاه یا درازمدت گردد و مطالعه‌های کوتاه مدت باید مکملی برای مطالعه‌های کوتاه مدت باشد.<sup>۲۸</sup> محدودیت دیگر مطالعه تعداد نسبتاً کم رخدادهای قلبی - عروقی است که ضرورت پیگیری طولانی‌تر افراد برای به دست آوردن نتایج قطعی‌تر را نشان می‌دهد. همچنین، به علت تعداد کم رخدادهای قلبی - عروقی، آنالیز جداگانه برای هریک از افراد مذکور و مؤنث انجام نشد. با وجود این، حجم نسبتاً بالای نمونه‌های پیگیری شده در مطالعه‌ی کنونی که مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت بوده و محدودی سنی وسیعی را نیز در بر گرفت، یکی از نقاط قوت این مطالعه است و نتایج آن در راستای تقویت هر چه بیشتر این نظریه است که سندرم متابولیک یک متغیر مستقل پیش‌بینی کننده‌ی CVD نیست.

در نهایت بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی کنونی سندرم متابولیک با معیارهای ATP III قبل و بعد از تعدیل عوامل خطرنا شامل سن، جنس، سیگار کشیدن و سابقه‌ی فامیلی CVD زودرس، بهتر از سندرم متابولیک با معیارهای IDF بیماری‌های قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کند ولی بعد از تعدیل LDL هر دو تعریف به طور مشابه پیش‌بینی کننده‌ی رخدادهای قلبی - عروقی هستند. نکته‌ی مهم آنکه بعد از تعدیل همه‌ی عوامل خطرنای فوق و اجزای سندرم هیچ یک از دو تعریف پیش‌بینی کننده‌ی رخدادهای قلبی - عروقی نیستند و به نظر می‌رسد سندرم متابولیک مستقل از اجزای خود نقشی در پیش‌بینی رخدادهای قلبی - عروقی ندارد.

در مطالعه‌ی حاضر با محاسبه‌ی سطح زیر منحنی ROC برای مدل‌های مختلف رگرسیونی، دیده شد که معیارهای ATP III در مدل دو بهتر از IDF، حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کند ولی در مدل سه پیش‌بینی رخدادهای قلبی - عروقی در دو تعریف اختلاف معنی‌داری نداشته است. به نظر می‌رسد اختلاف این دو تعریف در پیش‌بینی رخدادهای قلبی - عروقی در مدل یک و دو مربوط به اثر LDL باشد. زیرا در مدل سه بعد از تعدیل LDL این اختلاف مرتفع می‌شود. در یک مطالعه در مقایسه‌ی دو معیار ATP III و IDF، در بیمارانی که قبلاً تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، دیده شد که سندرم متابولیک با تعریف ATP III و نه IDF بعد از تعدیل سن، جنس، سیگار کشیدن، LDL و بیماری کرونری در ابتدای مطالعه می‌تواند بروز حوادث قلبی - عروقی را پیش‌بینی کند.<sup>۲۷</sup> این مطالعه علت احتمالی این تفاوت بین ATP III و IDF در پیش‌بینی حوادث قلبی - عروقی را این دانست که به طور نسبی سطح پایین‌تر در نظر گرفته شده برای اندازه‌ی دور شکم در معیارهای IDF، منجر به ورود بیمارانی با سطح خطر پایین‌تر از نظر این عامل خطرنا در گروه بیماران IDF می‌شود. به علاوه، وضعیت اجباری معیار دور شکم در این تعریف می‌تواند منجر به شیوع نسبی پایین‌تر دیگر عوامل خطرنا (که ممکن است بالقوه قوی‌تر باشند) در بیماران با سندرم متابولیک گردد. علت دیگر آن است که در تعریف IDF بیمارانی که برای اجزای سندرم درمان دریافت می‌کنند، به عنوان معیار مورد محاسبه قرار می‌گیرند، در حالی که این موارد در معیارهای ATP III در نظر گرفته نمی‌شود. درمان عوامل خطرنا احتمالاً اثر آن‌ها بر روی پیش‌آگهی را تضعیف می‌کند.<sup>۲۷</sup> البته این مطالعه اجزای سندرم را تعدیل نمود تا نشان دهد آیا همچنان سندرم متابولیک بعد از تعدیل اجزا، پیش‌بینی کننده‌ی مستقل CVD باقی می‌ماند یا نه؟

## References

- Reddy, KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med* 2004; 350:2438-40.
- Sarrafi-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999; 54:257-63.
- National Institutes of Health: Executive summary. In Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office, 2001 (NIH publ. no. 01-3670).
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus



- provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1988; 15:539-53.
5. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237-52.
  6. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf). Accessed 2 September 2005.
  7. Hanson, RL, Imperatore, G, Bennett, PH, Knowler, WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3120-7.
  8. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7.
  9. Klein, BE, Klein, R, Lee, KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-4.
  10. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
  11. 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.
  12. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed.* 2002;47(6):408-26.
  13. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:385-90.
  14. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care.* 2005; 28:882-7.
  15. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, et al. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2005; 28:1463-71.
  16. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49:41-8.
  17. Harzallah F, Alberti H, Ben Khalifa F. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria. *Diabet Med.* 2006; 23:441-4.
  18. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-9.
  19. He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, and et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 18; 47:1588-94.
  20. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1157-9.
  21. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4.
  22. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16.
  23. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-78.
  24. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42 -7.
  25. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 434-44.
  26. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM: Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 897 -902.
  27. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, and et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006; 29:901-7.
  28. 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.