

## *Comparing Atherogenic Ratios Using Paraoxonase 1 and HDL-C in Diagnosis of Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Patients with Nephropathy*

Abdolkarim Mahrooz<sup>1</sup>,  
Omeh Farveh Khosravi-Asrami<sup>2</sup>,  
Ahad Alizadeh<sup>3</sup>,  
Mani Nosrati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

(Received March 4, 2023 ; Accepted May 3, 2023)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Recent studies suggest that HDL-C may not serve as a useful biomarker in the diagnosis of coronary artery disease (CAD). The present study aimed to improve the prediction of CAD in type 2 diabetes (T2D) patients with nephropathy by substituting the activity of paraoxonase 1 (PON1) for HDL-C.

**Materials and methods:** This study examined 48 T2D patients who underwent coronary angiographic examination. The subjects were divided into two groups: non-CAD and CAD. For measuring PON1 activity, the initial rate of substrate hydrolysis (phenylacetate) was spectrophotometrically assayed at 270 nm. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to compare the predictive performance of the study biomarkers.

**Results:** The area under the ROC curve showed increases in the diagnostic performance of the study atherogenic ratios by replacing HDL-C with the PON1 in T2D patients with nephropathy. LDL-C/PON1 (AUC=0.72, P=0.048) and log (TG/PON1) (AUC=0.81, P=0.005) had higher predictive powers compared with LDL-C/HDL-C (AUC=0.56, P=0.276) and log (TG/HDL-C) (AUC=0.67, p=0.038) for CAD risk assessment.

**Conclusion:** The ratios of LDL-C/PON1 and log (TG/PON1) improve the prediction of CAD in T2D patients with nephropathy. Our findings support efforts to practically use HDL function instead of HDL-C levels for CAD diagnosis.

**Keywords:** type 2 diabetes, coronary artery disease, PON1, HDL-C, biomarkers

**J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (220): 132-138 (Persian).**

**Corresponding Author: Abdolkarim Mahrooz** - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: amahrooz@mazums.ac.ir)

# مقایسه نسبت‌های آتروژنیک با استفاده از پاراکسوناز 1 و HDL-C برای تشخیص شدت بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 با نفروپاتی

عبدالکریم مهروز<sup>1</sup>  
امه فروه خسروی-اسرمی<sup>2</sup>  
احد علیزاده<sup>3</sup>  
مانی نصرتی<sup>2</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** براساس مطالعات جدید، HDL-C بیومارکر مناسبی برای تشخیص بیماری‌های قلبی عروقی نیست. مطالعه حاضر جهت بررسی جایگزین کردن فعالیت آنزیم پاراکسوناز 1 (PON1) به جای HDL-C جهت افزایش قدرت تشخیص بیماری عروق کرونر (CAD) در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 (T2D) با نفروپاتی، طراحی شد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه مقطعی حاضر بر روی 48 بیمار T2D که تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند، انجام شد. بیماران براساس نتایج آنژیوگرافی به دو گروه CAD و non-CAD تقسیم شدند. فعالیت آنزیم PON1 با اندازه‌گیری سرعت اولیه هیدرولیز سوبسترا (فنیل استات) از طریق روش اسپکتروفتومتری در طول موج 270 نانومتر سنجش شد. برای مطالعه قدرت تشخیص بیومارکرها، مورد مطالعه از آزمون ROC (Receiver operating characteristic) استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون ROC نشان داد که قدرت تشخیصی بیومارکرها، مورد مطالعه با جایگزین کردن PON1 به جای HDL-C افزایش پیدا می‌کند.  $LDL-C/PON1$  ( $AUC=0/72, P=0/048$ ) و  $\log(TG/PON1)$  ( $AUC=0/81, P=0/005$ ) در مقایسه با  $LDL-C/HDL-C$  ( $AUC=0/56, P=0/276$ ) و  $\log(TG/HDL-C)$  ( $AUC=0/67, P=0/038$ ) در تشخیص ریسک CAD قدرت پیش‌بینی کنندگی بالاتری داشتند.

**استنتاج:** نسبت‌های  $LDL-C/PON1$  و  $\log(TG/PON1)$  در مقایسه با  $LDL-C/HDL-C$  و  $\log(TG/HDL-C)$  قدرت پیش‌بینی CAD را در بیماران T2D با نفروپاتی افزایش می‌دهند. یافته‌های مطالعه حاضر از تلاش‌ها برای استفاده از عملکرد HDL بجای غلظت‌های HDL-C برای تشخیص CAD حمایت می‌کنند.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت نوع 2، بیماری عروق کرونر، پاراکسوناز 1، HDL-C، بیومارکرها

## مقدمه

است (1). در آسیا، شیوع T2D به‌سرعت در حال افزایش بوده و جمعیت جوان‌تر را هم تحت تأثیر قرار داده است (2). بیماری عروق کرونر (coronary artery disease: CAD)

دیابت نوع 2 (type 2 diabetes; T2D) یک بیماری متابولیک با پاتوفیزیولوژی پیچیده است. شیوع این بیماری خطرناک در سراسر دنیا روز به روز در حال گسترش

**مؤلف مسئول:** عبدالکریم مهروز - ساری - 17 کیلومتر فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

1. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: 1401/12/13 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/1/14 تاریخ تصویب: 1402/2/25

عروقی کم‌تر از 50 درصد داشتند (non-CAD) و بیمارانی که 70 درصد گرفتگی در حداقل در یکی از عروق اصلی کرونر داشتند در گروه CAD قرار گرفتند (n=27) (18,17). این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMS.REC.1398.6359 به تصویب رسید. بیماران مبتلا به دیابت نوع 1، بیماران با سابقه سکته قلبی و استروک ایسکمیک، بیماران سرطانی و بیماران دارای بیماری‌های عفونی از مطالعه خارج شدند. پس از 10 تا 12 ساعت ناشتایی، 5 سی‌سی خون وریدی از بیماران مورد مطالعه گرفته شد. نمونه‌های سرم پس از جداسازی تا زمان انجام آزمایشات در فریزر 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. نمونه‌گیری از بیماران در آزمایشگاه درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی طبوبی شهرستان ساری در فاصله زمانی مهر 1399 تا شهریور 1400 انجام گرفت. بیماران دیابتی با افزایش دفع آلبومین (آلبومین ادرار بیش از 30 میلی‌گرم در 24 ساعت یا آلبومین/کراتینین بیش از 30 میلی‌گرم به گرم) به‌عنوان بیماران دیابتی با نفروپاتی در نظر گرفته شدند (19).

مقادیر HDL-C، TG، LDL-C با روش‌های آنزیمی و با کیت شرکت پارس آزمون (ایران، تهران) اندازه‌گیری شدند. فعالیت آریل استرازای PON1 با فنیل استات به‌عنوان سوبسترا و با روش اسپکتروفتومتری سنجیده شد. مخلوط واکنش شامل بافر (Tris-HCl (100 mM, pH 8.0)،  $\text{CaCl}_2$  (1 mM) و فنیل استات 1 میلی‌مولار بود. سرعت اولیه هیدرولیز سوبسترا با استفاده از یک اسپکتروفتومتر دوپرتوی (UV 1800, Shimadzu, Japan) در طول موج 270 نانومتر و با ضریب خاموشی  $1310 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  اندازه‌گیری شد. واحد فعالیت آنزیمی به صورت میکرومول فنل تولید شده در هر دقیقه محاسبه شد.

داده‌ها با نرم‌افزار R(3.0.1) پکیج verification آنالیز شدند. قدرت تشخیص بیومارکرهای مورد مطالعه با آزمون ROC (receiver operating characteristic) و با محاسبه AUC (area under the curve) تعیین شد.

از علل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به T2D است که هزینه‌های سنگینی را به جامعه تحمیل می‌کند (3,4). تشخیص CAD با بیومارکرهایی که قدرت تشخیصی بهتری دارند می‌تواند در کنترل کردن این بیماری به‌ویژه در افرادی با ریسک بالا مانند بیماران مبتلا به T2D مؤثر باشد. بنابراین یافتن این بیومارکرهای جدید در بیماران T2D از اهمیت زیادی برخوردار است.

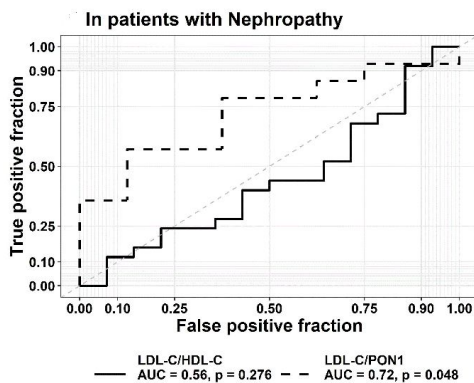
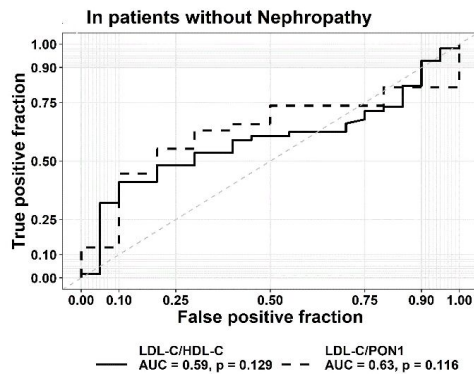
در این زمینه، لیپوپروتئین پرچگال-کلسترول (HDL-C) یکی از بیومارکرهای رایج در پیش‌بینی ریسک بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) می‌باشد. اما نقش آن به‌عنوان بیومارکر قوی CVD در مطالعات ژنتیکی و کارآزمایی‌های جدید زیر سؤال رفته است (5-9). در این زمینه، برخی مطالعات شاخص‌های عملکرد HDL را به‌جای HDL-C مد نظر قرار داده‌اند (10,11). با توجه به این‌که آنزیم‌های HDL در عملکرد این لیپوپروتئین نقش مهمی دارند (12) می‌تواند شاخص مناسبی از عملکرد HDL باشد. یکی از این آنزیم‌ها، پاراکسوناز 1 (PON1) است به‌طوری‌که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی HDL به‌طور عمده به این آنزیم وابسته است (13,14). آنزیم PON1 در کبد ساخته می‌شود و پس از ترشح به جریان خون به HDL متصل می‌شود (15).

بر اساس مطالعات، فعالیت PON1 در بیماران T2D با نفروپاتی نسبت به بیماران بدون نفروپاتی کاهش پیدا می‌کند (16). در مطالعه حاضر، جایگزین کردن فعالیت PON1 به‌جای HDL-C در بهبود ارزیابی ریسک ابتلا به CAD در بیماران T2D با نفروپاتی بررسی شد. برای این منظور قدرت تشخیص CAD برای دو شاخص آتروژنیک شامل LDL-C/HDL-C و  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$  با شاخص‌های جدید LDL-C/PON1 و  $\log(\text{TG}/\text{PON1})$  مقایسه شد.

## مواد و روش‌ها

در مطالعه مقطعی حاضر، 48 بیمار T2D وارد مطالعه شدند. براساس آنژیوگرافی، 21 نفر گرفتگی

برای  $\log(TG/HDL-C)$  [  $P=0/304$ ,  $AUC=0/55$ ; 95% CI 0/41-0/69 ]  
 برای  $\log(TG/PON1)$  [  $P=0/005$ ,  $AUC=0/81$ ; 95% CI 0/70-0/92 ]  
 آنالیز در بیماران با نفریو پاتی نشان داد که هم  $\log(TG/HDL-C)$  و هم  $\log(TG/PON1)$  به طور معنی داری می توانند پیش بینی کننده CAD باشند. با توجه به AUC بدست آمده، نسبت به  $\log(TG/HDL-C)$  (  $P=0/038$ ,  $AUC=0/67$ ; 95% CI 0/55-0/79 ) بالاتری داشت (نمودار شماره 2). برای  $\log(TG/PON1)$  بهترین cut-off برابر 0/89 بود (با حساسیت 75 درصد و ویژگی 89 درصد).



نمودار شماره 1: مقایسه کارایی فاکتورهای LDL-C/HDL-C و LDL-C/PON1 برای تشخیص بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 با و بدون نفریو پاتی با استفاده از آنالیز ROC (Receiver operating characteristics)

اختلافها بین دو گروه مورد مطالعه با آزمونهای t یا Mann-Whitney یا Chi-square آنالیز شدند. مقادیر P کم تر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

## یافته ها و بحث

بین گروه non-CAD و بیماران CAD بر حسب سن، جنس، BMI، فشارخون و مصرف داروها شامل متفورمین، سولفونیل اوره ها، بتا بلاکرها، آسپیرین و استاتین ها تفاوت معنی داری از نظر آماری وجود نداشت (جدول شماره 1).

جدول شماره 1: مقایسه اطلاعات دموگرافیک و مصرف داروها در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	CAD (n= 27)	Non-CAD (n= 21)
سطح معنی داری		
سن (سال)	62/6 ± 7/93	64/75 ± 7/01
جنس (زن، درصد)	69	73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30/01 ± 5/6	29/22 ± 6/75
فشارخون سیستولی (میلی متر جیوه)	126/21 ± 14/83	129/72 ± 15/52
مصرف داروها (درصد)		
متفورمین	85	67
سولفونیل اوره ها	52	46
بتا بلاکرها	48	53
آسپیرین	63	61
استاتین ها	93	89

بر اساس آنالیز ROC، در بیماران بدون نفریو پاتی اگرچه مقدار AUC برای LDL-C/PON1 (  $AUC=0/63$ ; 95% CI 0/49-0/77 ) نسبت به LDL-C/HDL-C (  $AUC=0/59$ ; 95% CI 0/46-0/72 ) افزایش یافته بود، اما تفاوتها از نظر آماری معنی دار نبود. وقتی آنالیز در بیماران با نفریو پاتی انجام شد، LDL-C/PON1 (  $AUC=0/72$ ; 95% CI 0/56-0/88,  $P=0/048$  ) نسبت به LDL-C/HDL-C (  $AUC=0/56$ ; 95% CI 0/4-0/72,  $P=0/276$  ) به طور معنی داری بیومارکر بهتری برای تشخیص CAD بود (نمودار شماره 1).

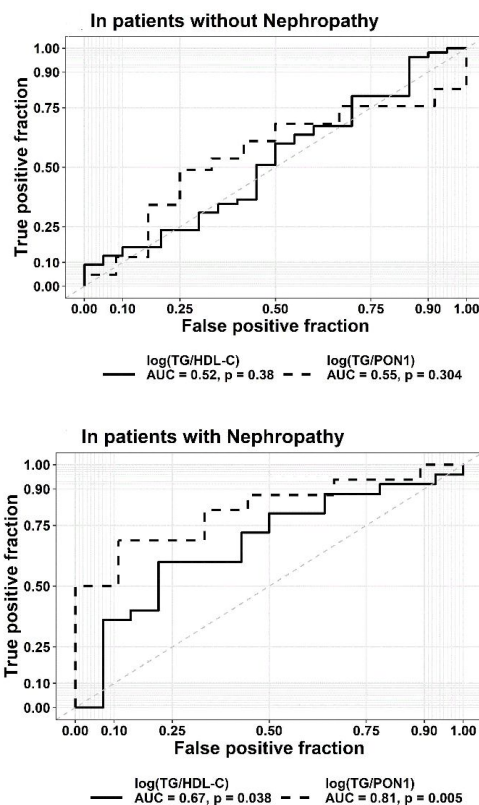
چنان که در نمودار شماره 2 نشان داده شده است، در بیماران بدون نفریو پاتی نه  $\log(TG/HDL-C)$  و نه  $\log(TG/PON1)$  بیومارکرهای مناسبی نبودند [  $P=0/038$ ,  $AUC=0/52$ ; 95% CI 0/42-0/62 ]

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر جایگزین کردن PON1 به جای HDL-C در شاخص‌های آتروژنیک LDL-C/HDL-C و  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$  سبب بهبود قدرت تشخیص CAD در بیماران T2D می‌شود. بر اساس مطالعات مختلف، نقش ریسک فاکتوری HDL-C در CVD مورد تردید است و از این نظر یافته‌های مطالعه حاضر می‌تواند حائز اهمیت باشد. افزایش قدرت پیش‌بینی‌کنندگی شاخص‌های آتروژنیک LDL-C/HDL-C و  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$  می‌تواند از نظر بالینی مهم باشد چرا که نقش بیومارکری آن‌ها در مطالعات مختلف مورد تأیید قرار گرفته است (22-24). به علاوه، بایستی توجه داشت دیس لیپیدمی آتروژنیک یکی از عوامل تأثیرگذار مهم در ایجاد عوارض عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 می‌باشد (25).

یافته‌های مطالعه حاضر از این مفهوم حمایت می‌کنند که PON1 به عنوان شاخصی از عملکرد HDL می‌تواند جایگزین HDL-C شود. تعداد کم نمونه بایستی به عنوان محدودیت مطالعه حاضر مدنظر قرار گیرد. در صورت تأیید نتایج مطالعه حاضر در مطالعات دیگر، فعالیت PON1 می‌تواند در شاخص‌های آتروژنیک به جای HDL-C جایگزین شود و این به ویژه می‌تواند در بیماران T2D مهم باشد چرا که عوارض قلبی عروقی از علل اصلی مرگ و میر در این بیماران است. به علاوه، با توجه به نقش PON1 در استروک ایسکمیک (26) پیشنهاد می‌شود مقایسه نقش بیومارکری آن با HDL-C در این بیماری نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

## سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تامین بخش مالی این پروژه و نیز تمامی شرکت‌کنندگان تشکر و قدردانی نمایند.



نمودار شماره 2: مقایسه کارایی فاکتورهای  $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$  و  $\log(\text{TG}/\text{PON1})$  برای تشخیص بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 با و بدون نفروپاتی با استفاده از آنالیز ROC (Receiver operating characteristics)

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که HDL-C بیومارکر قوی برای شناسایی CVD نیست (8، 9، 20). حتی در یک مطالعه، Liu و همکارانش گزارش کردند که غلظت‌های بسیار بالای HDL-C (بیش تر از 80 mg/dL) ممکن است با ریسک بالاتر مرگ و میر در بیماران مبتلا به CVD ارتباط داشته باشد (20). به نظر می‌رسد بجای HDL-C فاکتورهای مرتبط با عملکرد HDL مهم باشند. با توجه به این که آنزیم PON1 می‌تواند یک عامل مهم در عملکرد HDL باشد (10، 21)، در مطالعه حاضر، نقش بیومارکری آن با HDL-C برای تشخیص CAD در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 دارای نفروپاتی مقایسه شد.

## References

1. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010; 376(9735): 103-111.
2. Yen FS, Hwu CM. Similarities and differences in the natural history of youth-onset type 2 diabetes between the West and Asia. *J Diabetes Investig* 2022; 13(6): 941-943.
3. Hu T, Yang F, He K, Ying J, Cui H. Association of mental health with the risk of coronary artery disease in patients with diabetes: A mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022; 32(3): 703-709.
4. Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, Caughey MC, Jaeger BC, Basit M, et al. Development and validation of optimal phenomapping methods to estimate long-term atherosclerotic cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2021; 64(7): 1583-1594.
5. Angeloni E, Paneni F, Landmesser U, Benedetto U, Melina G, Lüscher TF, et al. Lack of protective role of HDL-C in patients with coronary artery disease undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2013; 34(46): 3557-3562.
6. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(19): 2073-2083.
7. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko Y-A, Mehta A, Alkhoder AA, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. *JAMA Cardiol* 2022; 7(7): 672-680.
8. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010; 376(9738): 333-339.
9. Silbernagel G, Schöttker B, Appelbaum S, Scharnagl H, Kleber ME, Grammer TB, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2013; 34(46): 3563-3571.
10. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy. *Transl Res* 2016; 173: 30-57.
11. Mahrooz A, Shokri Y, Variji A, Zargari M, Alizadeh A, Mehtarian E. Improved risk assessment of coronary artery disease by substituting paraoxonase 1 activity for HDL-C: Novel cardiometabolic biomarkers based on HDL functionality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021; 31(4): 1166-1176.
12. Shokri Y, Variji A, Nosrati M, Khonakdar-Tarsi A, Kianmehr A, Kashi Z, et al. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. *Diabetes Res Clin Pract* 2020: 108067.
13. Nikzad A, Alizadeh A, Abediankenari S, Kashi Z, Mahrooz A. Paraoxonase 1 activity is associated with interleukin-6 levels in type 2 diabetes: Effects of age and gender. *Int J Prev Med* 2023; 14: 23.

14. Tward A, Xia Y-R, Wang X-P, Shi Y-S, Park C, Castellani LW, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106(4): 484-90.
15. Mahrooz A, Mackness M, Bagheri A, Ghaffari-Cherati M, Masoumi P. The epigenetic regulation of paraoxonase 1 (PON1) as an important enzyme in HDL function: The missing link between environmental and genetic regulation. *Clin Biochem* 2019; 73: 1-10.
16. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, Abou El SE-DA. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2010; 24(5): 325-333.
17. Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, et al. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography: severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10): 1017-1028.
18. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(8): 849-860.
19. Arshadi Mashkani M, Mohammad Amoli M, Salahshorifar I, Razi F. Association study between rs731236 polymorphisms of vdr gene and diabetic nephropathy type 2 at Iranian population. *IJDLD* 2017; 16(3): 165-172.
20. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Ko Y-A, Mehta A, Alkholder AA, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. *JAMA Cardiol* 2022; 7(7): 672-680.
21. Charakida M, Besler C, Batuca JR, Sangle S, Marques S, Sousa M, et al. Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. *JAMA* 2009; 302(11): 1210-1217.
22. Agongo G, Raal F, Nonterah EA, Debpuur C, Oduro AR, Ramsay M, et al. Non-HDL-C and LDL-C/HDL-C are associated with self-reported cardiovascular disease in a rural West African population: Analysis of an array of lipid metrics in an AWI-Gen sub-study. *Plos One* 2022; 17(12): e0278375.
23. Koide Y, Miyoshi T, Nishihara T, Nakashima M, Ichikawa K, Miki T, et al. The association of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with high-risk coronary plaque characteristics determined by CT angiography and its risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9(10): 329.
24. Wen J, Zhong Y, Kuang C, Liao J, Chen Z, Yang Q. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men. *The J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19(8): 771-776.
25. Lim P, Bleich D. Revisiting cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes and dyslipidemia. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2022; 14: 200141.
26. Mahrooz A, Alizadeh A, Gohari G. The salt stimulation property of serum paraoxonase (PON1) could be a valuable factor in evaluating the enzyme status in ischemic stroke: the role of activity-determined PON1 192Q/R phenotypes. *J Neurol Sci* 2014; 338(1-2): 197-202.