

مقایسه الگوی LDL و همبستگی اندازه آن با HDL-C و تری گلیسرید در بیماران دیابتی نوع II و افراد سالم

دکتر فرانک کازرونی^۱ دکتر ابراهیم جوادی^۲ دکتر محمود دوستی^۳

^۱ مربی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ^۲ استادیار گروه بیوشیمی ^۳ استاد گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله پزشکی هرمزگان سال هشتم شماره دوم تابستان ۸۳ صفحات ۹۷ تا ۱۰۲

چکیده

مقدمه: نرات LDL از لحاظ اندازه، دانسیته و ترکیب اجزاء تشکیل دهنده خود ناهمگون هستند. چنانکه فرم غالب LDL در فرد از نوع کوچک و چگال (d-LDL) باشد، فنوتیپ شخص از لحاظ LDL از نوع فنوتیپ B خواهد بود. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که d-LDL با افزایش خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی همراه است. این تحقیق به منظور شناخت پارامترهای مؤثر دیگری که احیاناً می‌توانند در بیماران دیابتی در بروز بیماریهای قلبی عروقی مؤثر باشد، انجام گرفته است.

روش کار: در این مطالعه تحلیلی، اندازه LDL در ۸۱ نفر بیمار دیابتی نوع II و ۸۱ فرد سالم محدوده سنی ۵۰ تا ۷۰ سال به روش پلی‌اکریل امیدژل الکتروفورز (PAGE) تعیین شد.

BMI داوطلبین پس از اندازه‌گیری قد و وزن آنها محاسبه شد. جهت تعیین غلظت تری‌گلیسرید و HDL-C از کیت‌های آنزیمی استفاده گردید و نتایج با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون خطی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج: بر اساس نتایج حاصل ۵۹٪ از بیماران دیابتی و ۲۷٪ از افراد کنترل دارای فنوتیپ B بودند. اندازه LDL در بیماران دیابتی بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$). غلظت تری‌گلیسرید در دیابتی‌ها بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ($p < 0.01$) و میزان HDL-C کمتر از گروه کنترل ($p < 0.01$) بود. اندازه LDL همبستگی معکوس و معنی‌داری با غلظت تری‌گلیسرید و همبستگی مستقیم و معنی‌داری با غلظت HDL-C نشان داد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه فراوانی فنوتیپ B در بیماران دیابتی ۲ برابر افراد سالم بود که این می‌تواند افزایش خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی را در این بیماران توجیه کند.

کلیدواژه‌ها: چربی‌ها - لیپوپروتئین‌ها، LDL - لیپوپروتئین‌ها، HDL - فاکتورهای سنی

نویسنده مسئول:
دکتر فرانک کازرونی
دانشکده پیراپزشکی - دانشگاه
علوم پزشکی شهید بهشتی
تهران - ایران
تلفن: ۲۷۱۷۵۰۳ ۲۱ ۹۸+
فاکس: ۲۷۲۱۱۵۰ ۲۱ ۹۸+

مقدمه:

مطالعات انجام شده حاکی از آن است که ناهمگونی موجود در اندازه LDL به روی خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی تأثیر دارد. به این ترتیب که ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی در افراد با فنوتیپ B سه برابر بیشتر از افراد با فنوتیپ A است (۳، ۴). از جمله مکانیزمها در توجیه ناهمگونی بیشتر d-LDL شامل حساسیت بیشتر d-LDL به اکسیداسیون به دلیل میزان کمتر آنتی‌اکسیدانهای موجود در ساختمان آن، نفوذ

نرات LDL از لحاظ اندازه، دانسیته و ترکیب اجزاء تشکیل دهنده خود ناهمگون هستند (۱). چنانکه فرم غالب LDL در فرد از نوع کوچک و چگال (d-LDL) با اندازه کمتر از ۲۵/۵ نانومتر باشد، فنوتیپ شخص از لحاظ LDL از نوع B خواهد بود و چنانکه فرم غالب LDL در شخص از نوع بزرگ با اندازه ۲۵/۵ نانومتر یا بیشتر باشد فنوتیپ شخص از نوع A خواهد بود (۲).

کمتر از ۱۲۶ mg/dl محدود شده سنی ۵۰ تا ۷۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند.

داوطلبین در صورت داشتن معیارهای مورد نظر از جمله عدم سابقه بیماریهای کلیوی، تیرویدی و کبدی و عدم مصرف سیگار جهت همکاری در این تحقیق انتخاب شدند. افراد انتخاب شده نمی‌بایست تحت درمان با داروهای کاهشده لیپیدی باشند یا حداقل می‌بایست یک ماه قبل از انجام آزمایش مصرف این داروها را قطع کرده باشند (۱۰).

BMI داوطلبین پس از اندازه‌گیری قد و وزن آنها و بر اساس فرمول $\frac{\text{وزن به کیلوگرم}}{(\text{قد به متر})^2}$ محاسبه شد. نمونه خون ۸ صبح پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا از داوطلبین اخذ شد و به لوله‌های حاوی EDTA (1mg/ml) و بوتیل هیدروکسی تولوئن (۴/۶ μg/ml) به ترتیب به عنوان ضد انعقاد و آنتی‌اکسیدان منتقل گردید. نمونه پلاسما پس از سانتریفوژ در دور ۲۰۰۰ g به مدت ۱۵ دقیقه جدا شده و تا زمان آزمایش در فریزر -۷۰ درجه نگهداری گردید.

جهت تعیین اندازه LDL از روش PAGE با شیب غلظتی ۱۶-۲٪ استفاده شد (۱۱). پس از تهیه گرادینت غلظتی و به دنبال پلیمراسیون ژل و قبل از نمونه‌گذاری ژل در بافر الکتروفورز به مدت ۲۰ درجه تحت جریان ۱۲۵ ولت و دمای ۱۰ درجه قرار گرفت. سپس ۷ میکرولیتر نمونه پلاسما را داوطلب با محلول سوکروز ۵۰٪ و برموفنل ۰/۱٪ به نسبت ۱:۴ مخلوط شده به کمک سرنگ هاملتون به چاهکها اضافه شد. در هر نوبت همراه با نمونه داوطلبین در دو چاهک مختلف دو نوع استاندارد متفاوت اضافه شد و در شرایط یکسان همراه با نمونه‌ها الکتروفورز صورت گرفت. یکی از این دو نوع استاندارد را مخلوط استاندارد پروتئینی با قطر معین تشکیل می‌داد. این استاندارد شامل تیروگلوبولین با قطر ۱۷ نانومتر، فریتین با قطر ۱۲/۲ نانومتر، کاتالاز با قطر ۱۰/۴ نانومتر، لاکتات دهیدروژناز با قطر ۸/۱ نانومتر و آلبومین با قطر ۷ نانومتر (کیت Biotech Pharmacia) و استاندارد دوم را ذرات لاتکس با قطر ۵۰ نانومتر تشکیل می‌داد (Alfa Aesar). ذرات لاتکس قبل از نمونه‌گذاری می‌بایست به

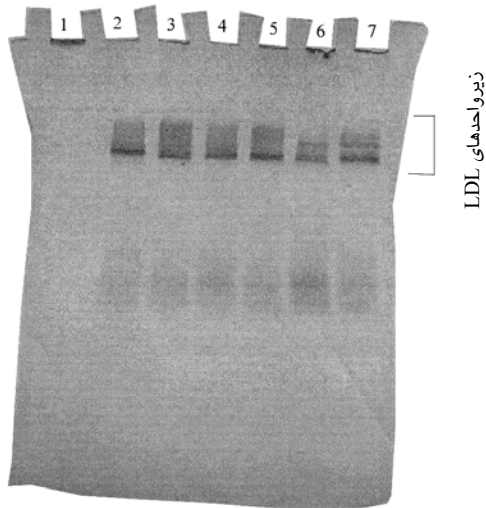
سریعتر آن از لایه اینتیما به دلیل اندازه کوچکترش، میل ترکیبی کمتر آن نسبت به رسپتورهای خود و میل ترکیبی بیشتر آن نسبت به پروتئوگلیکانهای عروق که باعث افزایش زمان احتباس آن در فضای ساب اندوتلیال عروق می‌شود، است (۵).

نشان داده شده است که در بیماران دیابتی نوع II خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی ۲ تا ۴ برابر افراد طبیعی است (۶). به نظر می‌رسد وجود دیس‌لیپیدمی به عبارتی افزایش لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، کاهش در میزان HDL-C و افزایش d-LDL از علل افزایش خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی باشد (۷). با توجه به اهمیت و ارتباط d-LDL با بیماریهای قلبی عروقی و افزایش غلظت d-LDL در بیماران دیابتی، از آنجا که مطالعات انجام شده حاکی از آن است که نژاد به عنوان یک فاکتور مهم در تعیین اندازه LDL و فنوتیپ آن نقش دارد (۸، ۹)، در این مطالعه برای اولین بار در ایران در افراد دیابتی محدود شده سنی ۵۰ تا ۷۰ سال، اندازه LDL و فنوتیپ بیماران از لحاظ LDL جهت شناخت پارامترهای دیگر در بروز بیماریهای قلبی عروقی در این دسته از بیماران مورد بررسی قرار گرفت. از طرفی اگرچه در مطالعات مختلف ارتباط و همبستگی برخی از پارامترها با اندازه LDL مورد بررسی قرار گرفته است، همبستگی بین اندازه LDL با بسیاری از پارامترها به خوبی شناخته نشده است. بر همین اساس نیز بررسی ارتباط و همبستگی اندازه LDL با برخی از پارامترها از جمله سن، جنس، BMI، تری‌گلیسرید، HDL-C و دیابتی بودن نیز اهداف دیگر این تحقیق بود.

روش کار:

در این مطالعه ۸۱ بیمار دیابتی نوع II (۴۸ زن و ۳۷ مرد) که با توجه به ضوابط WHO قند خون آنها در حالت ناشتا پس از ۱، ۲ و یا ۳ بار اندازه‌گیری بیش از ۱۲۶ mg/dl بود و با تشخیص پزشک تحت درمان با انسولین یا داروهای هیپوگلیسمیک بودند (HbA_{1c}=۷/۱±۰/۵) و ۸۱ فرد سالم با قندخون ناشتا

جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS استفاده گردید. تستهای مورد استفاده شامل: Independent t-test، ضریب همبستگی پیرسون و آزمون رگرسیون می‌باشند. P-value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار محسوب شد.



شکل ۲: زیرواحدهای LDL جدا شده نمونه‌ها و استاندارد لاتکس به روی ژل پلی‌اکریل‌امید با شیب غلظتی ۱۶-۲٪ چاهک شماره ۱: استاندارد لاتکس؛ چاهکهای شماره ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷: نمونه افراد داوطلب

نتایج:

همانگونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود میانگین متغیرهای سن، BMI، HDL-C، تری‌گلیسرید و اندازه LDL در دو گروه دیابتی و کنترل مقایسه شده است. بر اساس نتایج حاصل میانگین سن و BMI در بیماران دیابتی بالاتر از کنترل بود، اگرچه این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، غلظت تری‌گلیسرید در دیابتی‌ها بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل ($187/8 \pm 90/8$ mg/dl) در مقابل ($145/6 \pm 69/7$ و $p < 0/01$) میزان HDL-C در دیابتی‌ها بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل ($47/5 \pm 12/9$) در مقابل ($57/1 \pm 14/3$ و $p < 0/001$) و اندازه LDL همانگونه که انتظار می‌رفت در دیابتی‌ها بطور معنی‌داری کوچکتر از گروه کنترل ($25/1 \pm 1/0$ nm) در مقابل ($25/8 \pm 2/1$ nm و $p < 0/05$) بود.

نسبت ۱۰:۱ با آب مقطر رقیق می‌شد پس از نمونه‌گذاری در آغاز کار جریان ۱۵ ولت به مدت ۱۵ دقیقه و جریان ۷۰ ولت به مدت ۲۰ دقیقه برقرار شد و سپس الکتروفورز تحت جریان با ولتاژ ثابت ۱۲۵ ولت به مدت ۲۴ ساعت و در دمای ۱۰ درجه ادامه یافت. در پایان الکتروفورز قطعه‌ای از ژل که حاوی مخلوط استاندارد پروتئینی بود از بقیه ژل جدا شده و بطور جداگانه توسط رنگ کوماسی R-۲۵۰ رنگ‌آمیزی گردید (شکل ۱). جهت رنگ‌آمیزی نمونه‌ها و استاندارد لاتکس از رنگ Oil Red O استفاده شد (شکل ۲). سپس به ازای هر ژل بر اساس لگاریتم قطر هر یک از انواع استانداردها و R_f مربوط به هر یک منحنی استاندارد رسم شد. از این منحنی به منظور تعیین فنوتیپ داوطلبین از لحاظ LDL استفاده گردید.



شکل ۱: استاندارد پروتئین به روی ژل PAGE با شیب غلظت ۱۶-۲٪

جهت تعیین غلظت تری‌گلیسرید از روشهای آنزیمی استفاده شد (کیت زیست شیمی). در اندازه‌گیری HDL-C به روش رسوبی ابتدا با استفاده از پلی‌آنیونها و در حضور کاتیونهای دو ظرفیتی لیپوپروتئین‌ها حاوی apo B-۱۰۰ رسوب داده شدند و پس از رسوب این لیپوپروتئین‌ها، HDL-C در محلول رویی و به روش آنزیمی اندازه‌گیری شد (کیت زیست شیمی).

جدول شماره ۱ - مقایسه میانگین متغیرهای پیوسته در

بیماران دیابتی و افراد کنترل

P-value	کنترل	دیابتی‌ها	
	n=81	n=81	
NS*	۵۴/۹±۴/۹	۵۶/۱±۶/۴	سن (سال)
NS*	۲۶/۷±۱/۹	۲۷/۲±۱/۵	BMI (Kg/m ²)
<۰/۰۱	۱۴۵/۶±۶۹/۷	۱۸۷/۸±۹۰/۸	تری‌گلیسرید (mg/dl)
<۰/۰۰۱	۵۷/۱±۱۴/۳	۴۷/۵±۱۲/۹	HDL-C (mg/dl)
<۰/۰۰۵	۲۵/۸±۱/۲	۲۵/۱±۱/۵	اندازه LDL (nm)

* Non Significant

فراوانی فنوتیپ A و B در دو جمعیت دیابتی و کنترل در جدول شماره ۲ آورده شده است. براساس نتایج حاصل فراوانی فنوتیپ B در بیماران دیابتی ۵۹٪ و در گروه کنترل ۲۷٪ بود.

جدول شماره ۲ - فراوانی افراد با فنوتیپ A و B در

جمعیت دیابتی و کنترل

کنترل	دیابتی‌ها	فنوتیپ (درصد)
۵۹ (۷۳٪)	۳۳ (۴۱٪)	A
۲۲ (۲۷٪)	۴۸ (۵۹٪)	B

به منظور بررسی همبستگی بین اندازه LDL و متغیرهای جنس، سن، BMI، تری‌گلیسرید، HDL-C و دیابتی بودن از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. چنانکه در جدول شماره ۳ آورده شده است بین اندازه LDL با BMI ($p < 0.001$)، تری‌گلیسرید ($r = -0.277$, $p < 0.001$) و دیابتی بودن ($r = -0.368$, $p < 0.001$) همبستگی معکوس معنی‌دار و بین اندازه LDL و HDL-C ($r = 0.348$, $p < 0.001$) همبستگی مستقیم و معنی‌دار دیده می‌شود.

جدول شماره ۳ - ضریب همبستگی (r) بین اندازه LDL و

متغیرهای سن و BMI، تری‌گلیسرید، HDL-C

اندازه LDL		
p-value	r	
NS	-۰/۰۸۱	سن (سال)
<۰/۰۵	-۰/۱۹۶	جنسیت (مرد/زن)
<۰/۰۰۱	-۰/۲۷۷	BMI (Kg/m ²)
<۰/۰۰۱	۰/۳۴۸	HDL-C (mg/dl)
<۰/۰۰۱	-۰/۳۷۶	تری‌گلیسرید (mg/dl)
<۰/۰۰۱	-۰/۳۶۸	دیابتی بودن (بله/نه)

نتایج حاصل از آزمون رگرسیون خطی (جدول شماره ۴) حاکی از آن است که از متغیرهای فوق تنها ضریب متغیرهای تری‌گلیسرید و HDL-C معنی‌دار می‌باشد.

جدول شماره ۴ - ضریب رگرسیون خطی با اندازه LDL

به عنوان متغیر وابسته

p-value	ضریب رگرسیون	
<۰/۰۰۱	-4.778×10^{-3}	تری‌گلیسرید (mg/dl)
<۰/۰۰۵	1.7×10^{-3}	HDL-C (mg/dl)

بحث و نتیجه‌گیری:

در مقایسه با نتایج مطالعات مختلف بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر دیابتی‌ها در مقایسه با گروه کنترل دارای میزان تری‌گلیسرید بیشتر و HDL-C کمتری هستند (۱۲، ۱۳، ۱۴).

چنانکه در مطالعات متعددی نشان داده شده است در این مطالعه نیز مشاهده شد که اندازه LDL در دیابتی‌ها بطور معنی‌داری کوچکتر از گروه کنترل است (۱۵، ۱۶، ۱۷). به علاوه در مطالعه حاضر فراوانی فنوتیپ B در بیماران دیابتی بر اساس نتایج بدست آمده ۲ برابر گروه کنترل بود. علیرغم اینکه عوامل مؤثر در افزایش فراوانی d-LDL و اندازه کوچکتر LDL در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به خوبی شناخته نشده است، عنوان شده که هیپرتری‌گلیسریدمی که معمولاً در بیماران دیابتی مشاهده می‌شود باعث افزایش غلظت VLDL-TG می‌گردد. در این شرایط روند انتقال کلسترول و تری‌گلیسرید بین VLDL-TG و LDL تسریع می‌شود و بدین ترتیب LDL غنی از تری‌گلیسرید حاصل می‌گردد که سوبسترای مناسبی برای لیپاز کبدی محسوب می‌شود و تحت تأثیر این آنزیم به d-LDL تبدیل می‌گردد (۱۸). به علاوه نشان داده شده است که در بیماران دیابتی فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز معمولاً کاهش یافته در شرایطی که فعالیت آنزیم لیپاز کبدی افزایش می‌یابد. تغییر در فعالیت این دو آنزیم باعث تسهیل تشکیل d-LDL می‌شود (۱۹).

نقش دارد. در رابطه با این همبستگی بنظر می‌رسد افزایش فعالیت لیپاز کبدی که معمولاً در بیماران دیابتی دیده می‌شود با برداشت لیپیدهای ساختمان LDL همراه است و منجر به تشکیل d-LDL می‌شود (۱۶، ۲۳، ۲۴).

در مقابل Mykanen و Friedlander در مطالعات خود نشان دادند که دیابتی بودن به عنوان یک فاکتور مستقل در تعیین اندازه LDL نقش ندارد و در واقع تغییر در متابولیسم لیپیدولپوپروتئین‌ها که معمولاً در شرایط دیابت دیده می‌شود، تأثیر خود را بر اندازه LDL اعمال می‌کند (۲۰، ۲۵). با توجه به اینکه نتایج بررسی افراد مختلف در این زمینه متفاوت گزارش شده است بنظر می‌رسد بررسی بیشتری در این راستا لازم باشد.

نتیجه‌گیری نهایی اینکه فراوانی فنوتیپ B در بیماران دیابتی ۲ برابر افراد سالم بود که این می‌تواند افزایش خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی را توجیه کند به علاوه نتایج حاصل از این بررسی حاکی از آن است که غلظت تری‌گلیسرید میزان HDL-C و دیابتی بودن مستقل از پارامترهای دیگر در تعیین اندازه LDL نقش دارند.

در تأیید نتایج مطالعات مختلف، در این بررسی نیز همبستگی مستقل و معکوسی بین اندازه LDL و غلظت تری‌گلیسرید خون و همبستگی مستقل و مستقیم بین اندازه LDL و میزان HDL-C دیده شد (۱۶، ۲۰). همبستگی اندازه LDL با تری‌گلیسرید و HDL-C با توجه به ارتباط متابولیکی آنها توجیه می‌شود (۱۸). به استناد این همبستگی و با توجه به اینکه در برخی از مطالعات نشان داده شده است که با حذف اثر HDL-C تأثیر اندازه LDL بر خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی کاهش یافته و از طرفی این بررسی‌ها حاکی از آن است که اندازه LDL مستقل از غلظت تری‌گلیسرید به عنوان عامل خطر مستقل بیماریهای قلبی عروقی محسوب نمی‌شود (۲، ۲۱). احتمال می‌رود که بخشی از ارتباط بین اندازه LDL و بیماریهای قلبی عروقی مربوط به غلظت‌های بالای تری‌گلیسرید و کاهش در میزان HDL-C باشد (۲۲).

در مطالعه حاضر مشابه نتایج مطالعات مجزا توسط Austin، Selby و Haffner نشان داده شد که دیابتی بودن به عنوان یک فاکتور مستقل در تعیین اندازه LDL

References

منابع

1. Slyper AH, Zvereva S, Schectman G. Insulin resistance is not a major determinant of low-density lipoprotein particle size. *Metabolism*. 1997;46(11):275-1280.
2. Austin MA, Breslow JI, Hennekens CH. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;26:1917-1921.
3. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low-density lipoprotein (LDL) subfraction: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. 1994;106:241-253.
4. Packard C, Caslake M, Seperd J. The role of small dense low-density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol*. 2000;74:17-22.
5. Rajman I, Kendall MJ, Cramb R. Investigation of low-density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men. *Atherosclerosis*. 1996;125:231-242.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton ID. Multiple risk factor intervention trial research group: Diabetes, other risk factors and 12-years mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:432-444.
7. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidaemia. *Am J Cardiol*. 1988;82(12):67-73.
8. Kral BJ, Becker LC, Yook RM. Racial differences in low-density lipoprotein size in families at high risk for premature coronary heart disease. *Ethn Dis*. 2001;11(2):325-337.
9. Haffner SM, Agostino R, Goff DJ. LDL size in African Americans, Hispanics and non Hispanic whites. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 1999;19:2234-2240.
10. Prescott J, Owens D, Collins P. The fatty acid distribution in low density lipoprotein in diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1439:110-116.

11. Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Methods Enzymol.* 1986;18:4717-431.
12. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1997;305:20-23.
13. Soseko JM, Breslow JL, Miettinen OS. Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med.* 1980;302:650-654.
14. Greenfield MS, Doberne L, Rosenthal M. Lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1982;142:1489-1500.
15. Singh A, Rain Water DL, Haffner SM, Vande Berg JL. Effect of diabetes on lipoprotein size. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 1995;15:1805-1811.
16. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care.* 1994;17(10):1164-1171.
17. Barakat HA, Carpenter JW, Mclendon VS. Influence of obesity impaired glucose tolerance and NIDDM on LDL structure and composition. *Diabetes.* 1990;39(1):1527-1533.
18. Halle M, Berg A, Baumstark MW. 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;143:185-192.
19. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1996;6:153-160.
20. Mykkanen L, Haffner SM, Rain Water DL. Relationship of LDL size to insulin sensitivity in normoglycemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1447-1453.
21. Stampfer MJ, Krauss RM, Blanche PJ. A prospective study of triglyceride level: low-density lipoprotein particle diameter and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1996;276(11):882-888.
22. Editorials. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk. *JAMA.* 1996;276(11):914-915.
23. Austin A, King MC, Vranizan K. Low density lipoprotein subclass patterns: A common genetic marker for increased coronary heart disease risk. *Arteriosclerosis.* 1988;8:615.
24. Selby JV, Austin MA, Newman B. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation.* 1993;85:381-387.
25. Friedlander Y, Kindron M, Caslake M. Low density lipoprotein particle size and risk factors of insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis.* 2000;148:141-149.