

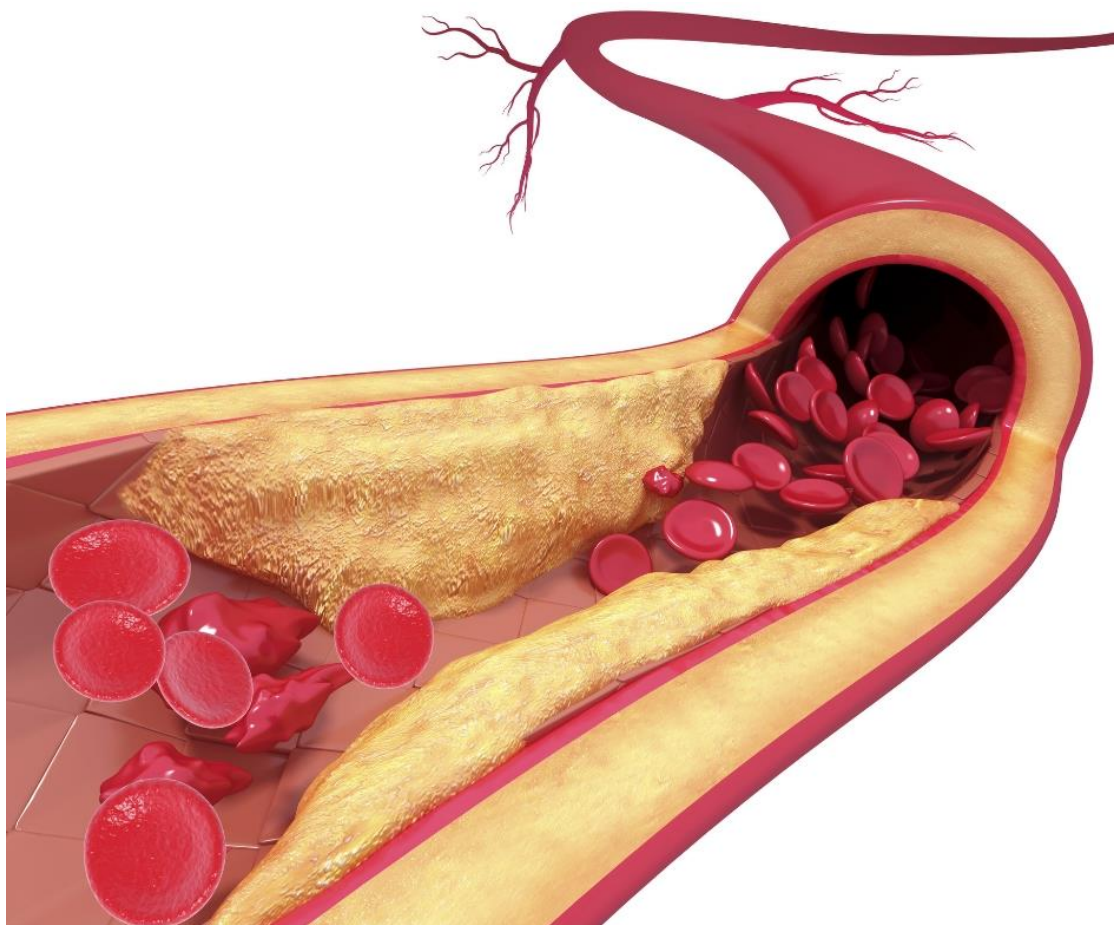


ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ
Μικροβιολογικό & Ερευνητικό Εργαστήριο

LipoScan® - Λιποπρωτεϊνικό Προφίλ

Μέγεθος LDL Σωματιδίων και Κίνδυνος Αθηρωμάτωσης

Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας



Περιεχόμενα

Κλάσματα Λιποπρωτεϊνών

Επιστημονικό Υπόβαθρο

Περίληψη

LipoScan® – Μέθοδος Προσδιορισμού των Κλασμάτων LDL

Θεραπεία

LipoScan® Λιποπρωτεϊνικό Προφίλ

Βιβλιογραφία

LipoScan® - Λιποπρωτεϊνικό Προφίλ

Μέγεθος LDL Σωματιδίων και Κίνδυνος Αθηρωμάτωσης

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης, η διατροφή με πολλά λιπαρά, το κάπνισμα, το στρες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων είναι μια από τις κυριότερες αιτίες δημιουργίας αρτηριοσκλήρωσης με αποτέλεσμα τις θανατηφόρες συνέπειές της, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Ο κίνδυνος δημιουργίας αθηρωμάτωσης προσδιορίζεται κλασικά με βάση τις μετρήσεις των λιπιδίων, της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης), της LDL χοληστερόλης (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) και των τριγλυκεριδίων.

Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) έχουν μόνο ελαφρώς αυξημένα ή ακόμα και φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα μετρούμενα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι περιορισμένης χρήσης ως προγνωστικής παραμέτρου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Κλάσματα Λιποπρωτεϊνών

Για την μεταφορά των υδρόφοβων λιπιδίων στο αίμα θα πρέπει πρώτα να συσκευασθούν σε σωματίδια διαφορετικών μεγεθών και πυκνοτήτων, τα οποία ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Αυτό που καθορίζει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης είναι ποια σωματίδια λιποπρωτεΐνης περιέχουν τη χοληστερόλη.

Η αυξημένη τιμή της LDL είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για αρτηριοσκλήρωση, ενώ οι υψηλές τιμές HDL (> 60 mg/dl) προστατεύουν από καρδιακή νόσο. Μια χαμηλή τιμή HDL (< 40 mg/dl), από την άλλη πλευρά, αντιπροσωπεύει έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Οι LDL επηρεάζουν την πολύπλοκη διαδικασία της αρτηριοσκλήρωσης σε κάθε φάση και είναι υπεύθυνες για την αποθήκευση της χοληστερόλης στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες.

	Χυλομικρά	VLDL	IDL	LDL	HDL
Μέγεθος	75-500 nm	30-70 nm	20-30 nm	20 nm	< 10 nm
Πυκνότητα	< 0.95 g/ml	Περ. 0.95 g/ml	1.01 -1.02 g/ml	1.02 -1.06 g/ml	Ως 1.2 g/ml

Εικ. 1. Μέγεθος και πυκνότητα λιποπρωτεϊνών

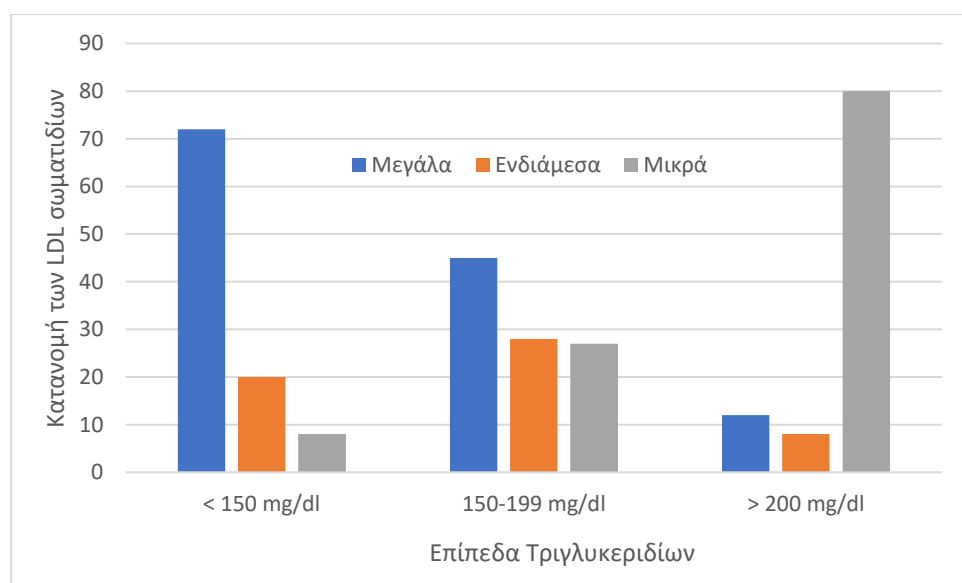
Συγκεκριμένα, οι οξειδωμένες LDL (oxLDLs) παίζουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αρτηριοσκλήρωσης. Δεν είναι μόνο η απόλυτη συγκέντρωση των LDL στο πλάσμα του αίματος σημαντική για την ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρωσης, αλλά κυρίως στις ποιοτικές τους ιδιότητες όπως το μέγεθος και η πυκνότητα (Εικ. 1). Αυτές οι φαινομενικές αντιφάσεις μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι οι LDL δεν αντιπροσωπεύουν ένα ομοιόμορφο κλάσμα λιποπρωτεϊνών, αλλά αποτελούνται μάλλον από πολλά **κλάσματα** που διαφέρουν

σε μέγεθος και πυκνότητα. Το μέγεθος και η πυκνότητα ενός σωματιδίου LDL καθορίζεται αποκλειστικά από τον αριθμό των μορίων χοληστερόλης που μεταφέρει. Η ίδια ποσότητα χοληστερόλης LDL μπορεί να συσκευαστεί σε λίγα μεγάλα σωματίδια LDL ή σε πολλά μικρά σωματίδια LDL. Μελέτες δείχνουν ότι η επικράτηση μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής τρεις έως επτά φορές, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ολικής LDL χοληστερόλης. Το 40-50% όλων των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν αύξηση στα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL χωρίς να είναι αισθητά αυξημένη η συνολική LDL χοληστερόλη.

Ακόμα κι αν τα συνολικά επίπεδα της χοληστερόλης είναι εντός φυσιολογικών ορίων, τα αυξημένα επίπεδα των μικρών, πυκνών και συχνά οξειδωμένων σωματιδίων LDL μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο λόγος για την ισχυρή αθηρωματογόνο δράση των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDLs είναι η πιο αργή διάσπαση αυτών των σωματιδίων. Έχουν χαμηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα LDL και επομένως παραμένουν στο πλάσμα του αίματος δύο φορές περισσότερο σε σχέση με τα μεγάλα, ελαφρύτερα σωματίδια LDL. Λόγω του μικρού τους μεγέθους, τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL φτάνουν στα τοιχώματα των αρτηριών πολύ πιο εύκολα και πιο γρήγορα, όπου μπορεί να συνδεθούν και να συσσωρευτούν με υψηλή συγγένεια με τις πρωτεογλυκάνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Λόγω της χαμηλότερης περιεκτικότητάς τους σε αντιοξειδωτικά, τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL μπορούν να οξειδωθούν ιδιαίτερα εύκολα. Η υψηλότερη περιεκτικότητα σε οξειδωμένη LDL επιταχύνει τις αρτηριοσκληρωτικές διεργασίες. Η οξειδωμένη LDL φαγοκυτταρώνεται περισσότερο από τα μακροφάγα. Τα μακροφάγα, τα οποία είναι υπερφορτωμένα με χοληστερόλη, σχηματίζουν στη συνέχεια τα **αφρώδη κύτταρα**, το τυπικό χαρακτηριστικό των αρτηριοσκληρωτικών πλακών.

Η κατανομή των υποκλασμάτων της LDL καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το επίπεδο των τριγλυκεριδίων. Σε συγκέντρωση τριγλυκεριδίων μεγαλύτερη από 150 mg/dl, εμφανίζονται κατά προτίμηση τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL (βλ. Εικ. 2).



Εικ. 2: Κατανομή των υποκλασμάτων LDL ανάλογα με το επίπεδο των τριγλυκεριδίων

Επιστημονικό υπόβαθρο

Στους περισσότερους ανθρώπους (περίπου το 70-90% του συνολικού πληθυσμού) κυριαρχούν τα μεγάλα, ελαφριά σωματίδια LDL. Αυτή η κατάσταση αντιστοιχεί στον φυσιολογικό φαινότυπο και αναφέρεται ως **LDL φαινότυπος Α**. Αντίθετα, στο 10-30% του πληθυσμού υπάρχει αυξημένος αριθμός των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL, που αντιστοιχεί στον **LDL φαινότυπο Β**.

Η συχνότητα ανίχνευσης των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL είναι χαμηλή στους νεαρούς άνδρες και στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αυξάνεται με την ηλικία και μετά την εμμηνόπαυση. Ο LDL φαινότυπος Β υπάρχει στο 5-10% των ανδρών με ηλικία κάτω των 20 ετών και σε γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, ενώ βρίσκεται στο 30% περίπου των ενηλίκων ανδρών και στο 15-25% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Ένα αυξημένο ποσοστό μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL βρίσκεται πολύ συχνά σε συνδυασμό με μέτρια υπερχοληστερόλαια (> 180 mg/dl), με φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και μειωμένη HDL χοληστερόλη. Αυτή η διαταραχή του μεταβολισμού αντιπροσωπεύει μια ανεξάρτητη δυσλιποπρωτεϊναιμία και αναφέρεται ως **αθηρωματογόνος λιποπρωτεϊνικός φαινότυπος (ALP)** λόγω της ιδιαίτερα υψηλής αθηρωματογόνου δυναμικής του. Από επιδημιολογική σκοπιά, ο φαινότυπος ALP είναι ίσως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τα λιπίδια, για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Περίπου οι μισοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και περίπου το 60% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν αυξημένη αναλογία μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL. Ένα ασύμμετρο προφίλ LDL βρίσκεται επίσης στο μεταβολικό σύνδρομο και στην αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω της αύξησης των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL.

Η σωματική αδράνεια και η διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες επίσης προάγουν το σχηματισμό μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL, ειδικά εάν υπάρχει και γενετική προδιάθεση.

Περίληψη

Ο καλύτερος τρόπος για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι ο εντοπισμός και αποφυγή των παραγόντων κινδύνου. Με τον προσδιορισμό των υποκλάσεων LDL, η προγνωστική δύναμη για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου μπορεί να βελτιωθεί σε σημαντικό βαθμό. Ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων που διατρέχουν καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω οικογενειακού ιστορικού μπορεί να αναγνωρισθούν μόνο με την εύρεση των μικρών, πυκνών σωματιδίων της LDL.

Αξιολόγηση της θεραπείας μείωσης των λιπιδίων

Ο προσδιορισμός του προφίλ των σωματιδίων LDL είναι ιδιαίτερα χρήσιμος και κατά τον έλεγχο της θεραπείας της υπερλιπιδαιμίας. Τα κλάσματα LDL είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία, σε σχέση με τις αλλαγές στα επίπεδα της ολικής LDL χοληστερόλη. Με τον έλεγχο των σωματιδίων (υποκλασμάτων) της LDL με το LipoScan®, οι θετικές τροποποιήσεις μέσω των αλλαγών στον τρόπο ζωής (διατροφή, σωματική δραστηριότητα) μπορούν να αναγνωριστούν νωρίτερα. Ο ασθενής λαμβάνει τα θετικά μηνύματα και την υποστήριξη ή τα κίνητρα που χρειάζεται προκειμένου να διατηρήσει τις αλλαγές αυτές στη ζωή του.

LipoScan® – Μέθοδος Προσδιορισμού των Υποκλασμάτων LDL

Ο ποσοτικός προσδιορισμός καθεμίας από τις λιποπρωτεϊνικές παραμέτρους (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL χοληστερόλη) και η κατανομή των υποκλασμάτων της LDL μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας το LipoScan®.

Τα κλάσματα της LDL διαιρούνται χρησιμοποιώντας ηλεκτροφόρηση σε γέλη πολυακρυλαμίδιου (PAGE).

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ο προσδιορισμός του πραγματικού κινδύνου αθηρομάτωσης του ασθενούς, η βελτιστοποιημένη θεραπεία καθώς και η αποφυγή δυνητικά μη-χρήσιμων φαρμάκων

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου μπορεί να μειωθεί σημαντικά μέσω στοχευμένων αλλαγών στη διατροφή, με την άσκηση και της κατάλληλης φαρμακευτική θεραπείας υπό ιατρική παρακολούθηση.

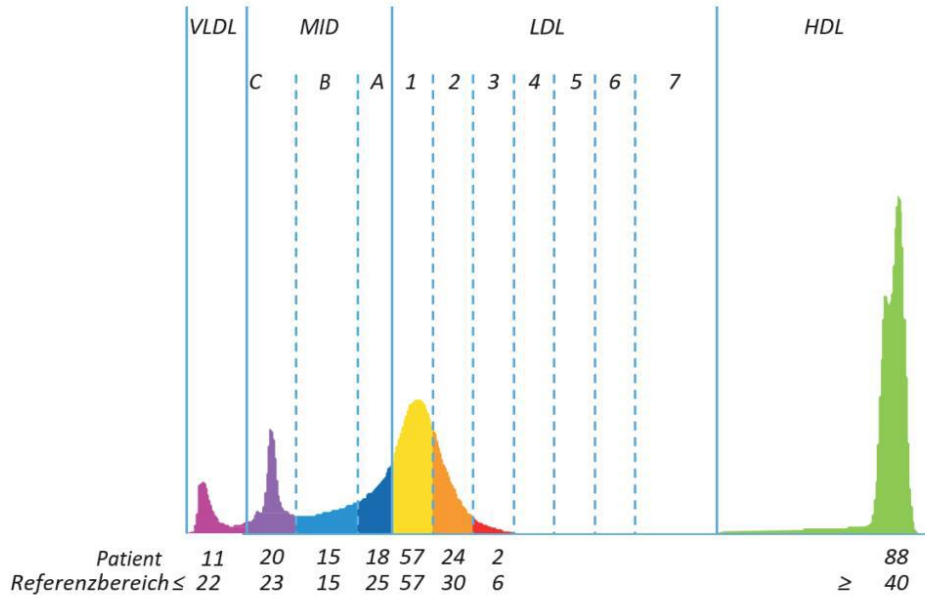
Τιμές Αναφοράς

Μεταβολικό Προφίλ Λιπιδίων	
Τριγλυκερίδια	< 150 mg/dl
Ολική Χοληστερόλη	< 200 mg/dl
LDL Χοληστερόλη	< 130 mg/dl
HDL Χοληστερόλη	> 40 mg/dl
Αναλογία LDL/HDL	< 3
VLDL Χοληστερόλη	< 23 mg/dl
IDL Χοληστερόλη	< 63 mg/dl

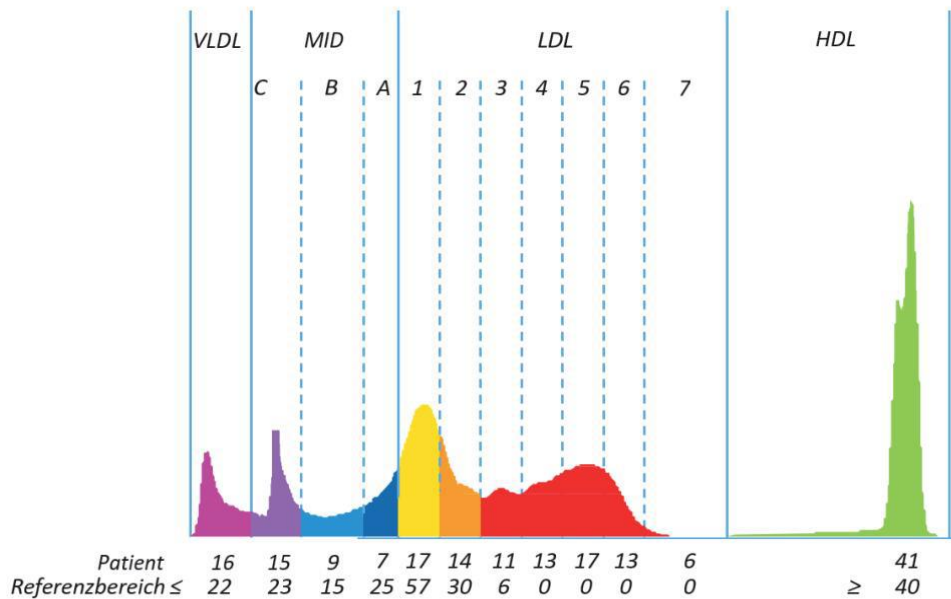
Παθολογικά κλάσματα LDL	
LDL-3	< 6 mg/dl
LDL-4	< 1 mg/dl
LDL-5	< 1 mg/dl
LDL-6	< 1 mg/dl
LDL-7	< 1 mg/dl

Μη-Παθολογικά κλάσματα LDL	
LDL-1	< 57 mg/dl
LDL-2	< 30 mg/dl

Παράδειγμα παρουσίας χαμηλού κινδύνου αρτηριοσκλήρωσης (LDL φαινότυπος A)
 Σχεδόν καθόλου αθηρωματογόνα σωματίδια LDL παρά την υψηλή χοληστερόλη 233 mg/dl και την υψηλή LDL 134 mg/dl



Παράδειγμα παρουσίας υψηλού κινδύνου αρτηριοσκλήρωσης (LDL φαινότυπος B)
 Αυξημένες ποσότητες αθηρωματογόνων σωματιδίων LDL παρά τα φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης 179 mg/dl και τη φυσιολογική τιμή LDL στα 122 mg/dl





Θεραπεία

Το προφίλ των υποκλάσεων LDL μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφή, τη σωματική δραστηριότητα και τα φάρμακα χωρίς, κατ' ανάγκη, αλλαγή της ολικής LDL χοληστερίνης. Παρόλο που το κλινικό όφελος της μετατροπής από LDL φαινότυπο Β σε LDL φαινότυπο Α δεν έχει ακόμη τεκμηρωθεί πλήρως, εκτιμάται ότι η θεραπευτική ρύθμιση του μεγέθους των σωματιδίων της LDL θα μπορούσε να συμβάλει έως και 37% στη μείωση του κινδύνου αθηροσκλήρωσης.

Διατροφή

Ο κύριος στόχος τα τελευταία χρόνια για τις δίαιτες για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν η μείωση της περιεκτικότητας σε λιπαρά. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι τα αποτελέσματα της ισοθερμιδικής αντικατάστασης των λιπών με υδατάνθρακες μπορεί να είναι πολύ διαφορετικά από τα αναμενόμενα. Παρατηρείται συχνά επιδείνωση του μεταβολισμού με τη μορφή της αύξησης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL χοληστερόλης και αύξηση του ποσοστού των μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων, με τα απλά σάκχαρα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (φρουκτόζη) να έχουν ισχυρότερη επίδραση από τους σύνθετους υδατάνθρακες (άμυλο). Ασθενείς με LDL φαινότυπο Α μπορεί ακόμη και να μετατραπούν σε LDL φαινότυπο Β όταν αλλάζουν τη διαίτα τους σε χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες.

Η υψηλή αναλογία σε φυτικές ίνες μετριάζει τη δυσμενή επίδραση μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες. Η προκαλούμενη από τους υδατάνθρακες ανάπτυξη υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το σωματικό βάρος και κυρίως από τη σωματική δραστηριότητα. Τα αρνητικά αποτελέσματα μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες μπορεί να είναι σημαντικά μικρότερα μέσω μιας μέτριας σωματικής δραστηριότητας.

Η σύνθεση των λιπαρών οξέων της διατροφής επηρεάζει επίσης το προφίλ των υποκλάσεων της LDL. Υψηλό ποσοστό ωμέγα-3 λιπαρών οξέα (ωμέγα-6:ωμέγα-3 = 3:1) μειώνει τη συγκέντρωση των τριγλυκερίδια και το ποσοστό των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL.

Σωματική δραστηριότητα

Η απλή αύξηση της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά 31%. Προκαλεί μείωση των VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών), αύξηση της HDL χοληστερόλης (10-15%) και μείωση της αναλογίας των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL, με ασήμαντη επίδραση στα επίπεδα της ολικής LDL χοληστερόλης. Οι γυμνασμένοι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία έχουν σημαντικά λιγότερα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL και περισσότερα μεγάλου και μεσαίου μεγέθους LDL σε σχέση με τους μη-γυμνασμένους ασθενείς. Η οξειδωσιμότητα της LDL επηρεάζεται επίσης θετικά από τη συνεχή σωματική δραστηριότητα, η οποία μπορεί να οφείλεται στη μείωση των μικρών, πυκνών LDL. Η σωματική δραστηριότητα θα πρέπει να γίνεται ως αερόβια με ασκήσεις αντοχής, αν είναι δυνατόν, περισσότερο από 30 λεπτά. Συνολικά, η κατανάλωση ενέργειας πρέπει να αυξάνεται κατά τουλάχιστον 1000 kcal/εβδομάδα. Για διαρκή αποτελέσματα στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, θα πρέπει να γίνεται προπόνηση με συνολική απόσταση τρεξίματος 15 km την εβδομάδα.

Οι πιο σημαντικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με μείωση των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL μπορεί να επιτευχθούν μέσω του συνδυασμού διατροφικών μέτρων και σωματικής δραστηριότητας.

Φαρμακευτικές Θεραπείες

Ενώ οι β-αναστολείς έχουν δυσμενή επίδραση στο προφίλ των υποκλάσεων LDL λόγω πιθανής μετατροπής στον φαινότυπο B, οι α-αναστολείς τείνουν να έχουν θετική επίδραση στο προφίλ των υποκλάσεων LDL. Οι ανταλλακτικές ρητίνες (χολεστουραμίνη), οι οποίες χρησιμοποιούνται συχνά στην υπερχοληστερολαιμία, δεν έχει αποδειχθεί να έχουν καμία επίδραση στο προφίλ των υποκλάσεων LDL. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με LDL φαινότυπο-B, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT) μπορεί να προκαλέσει μετατροπή σε φαινότυπο A. Ένα κρίσιμο σημείο για τη μείωση του ποσοστού των μικρών, πυκνών LDL σωματιδίων είναι η θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Τα πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα στις υποκλάσεις LDL παρατηρήθηκαν για φάρμακα που μειώνουν τα τριγλυκερίδια (φιβράτες, νικοτινικό οξύ) αλλά και για ορισμένες στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη).

Το φάσμα των αλλαγών στο μεταβολισμό των λιπιδίων μετά τη χορήγηση νικοτινικού οξέος (νιασίνη, βιταμίνη Β3) είναι μοναδικό. Εκτός από την αύξηση της HDL χοληστερόλης, υπάρχει επίσης μείωση της LDL και της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα. Επίσης η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα πέφτει και μαζί με αυτήν η συγκέντρωση του VLDL. Είναι ενδιαφέρον ότι η θεραπεία με νικοτινικό οξύ οδηγεί επίσης σε μείωση στη συγκέντρωση στο πλάσμα της λιποπρωτεΐνης (α), η οποία θεωρείται ότι παίζει ρόλο ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

LipoScan® Λιποπρωτεϊνικό Προφίλ

Είδος Δείγματος και Προετοιμασία	
Είδος Δείγματος	Ορός
Προετοιμασία	Νηστεία 8-10 ώρες

Μετρήσεις που περιλαμβάνει το LipoScan®
Τριγλυκερίδια
Ολική Χοληστερόλη
Χοληστερόλη LDL
Χοληστερόλη HDL
Αναλογία LDL/HDL
Χοληστερόλη VLDL
Χοληστερόλη IDL, Κλάσματα A, B, C
Χοληστερόλη LDL, Κλάσματα LDL-1 ως LDL-7

Βιβλιογραφία

1. Austin, MA et al. (1988) Low-density lipoprotein sub-class patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260(13):1917–1921.
2. Gardner, C.D. (1996) Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 276(11):875–881.
3. Lamarche, B. et al. (1997) Small, Dense Low-Density Lipoprotein Particles as a Predictor of the Risk of Ischemic Heart Disease in Men. *Circulation* 95:69–75.
4. Stampfer, M.J. et al. (1996) A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 276(11):882–888.
5. Superko, R.H. (2001) Lipoprotein subclasses and atherosclerosis. *Frontiers in bioscience a journal and virtual library* 6:D355-65.
6. Campos, H. et al. (1996) Differences in receptor binding of LDL subfractions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 16(6):794–801.
7. Nielsen, L.B. (1996) Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 123:1–15.
8. Anber, V. et al. (1997) Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 17(11):2507–2514.
9. Berneis, K. und Krauss, R.M. (2002) Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of lipid research* 43(9):1363–1379.
10. Rajman, I. et al. (1994) Particle size: the key to the atherogenic lipoprotein? *QJM monthly journal of the Association of Physicians* 87(12):709–720.
11. Tribble, D.L. et al. (1992) Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 93(3):189–199.
12. Krauss, R.M. et al. (1988) Coordinate changes in levels of human serum low and high density lipoprotein subclasses in healthy men. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 8(2):155–162.
13. McNamara, J.R. et al. (1987) Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 7(5):483–490.
14. Hirany, S.V. et al. (2003) Comparison of low-density lipoprotein size by polyacrylamide tube gel electrophoresis and polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *American journal of clinical pathology* 119(3):439–445.
15. Austin, M.A. et al. (1990) Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82(2):495–506.
16. Austin, M.A. et al. (1993) Genetics of LDL subclass phenotypes in women twins. Concordance, heritability, and commingling analysis. *Arteriosclerosis and thrombosis a journal of vascular biology* 13(5):687–695.
17. Campos, H. et al. (1992) LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler. Thromb.* 12(12):1410–1419.
18. Dreon, D.M. et al. (1994) Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J.* 8:121–126.
19. Krauss, R.M. (2001) Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J Nutr* 131(2):340S-35S.
20. Slentz, C.A. et al. (2007) Inactivity, exercise training and de-training, and plasma lipoproteins. *STRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. 1985)* 103(2):432–442.

21. Grin, M.D. et al. (2006) Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 84(6):1290–1298.
22. Theodoraki, T.G. et al. (2000) LDL subfractions in patients with myocardial infarction: effect of smoking and beta-blocker treatment. *Annals of clinical biochemistry* 37 (Pt 3):313–318.
23. Hirano, T. et al. (2001) Doxazosin reduces prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *American journal of hypertension* 14 Pt 1:908–913.
24. Godsland, I.F. (2004) Biology: risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. *Maturitas* 47(4):299–303.
25. Shepherd, J. et al. (2005) Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Current medical research and opinion* 21(5):665–682.
26. Steinmetz, A. (2008) Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the case for early intervention. *Diabetes/metabolism research and reviews* 24(4):286–293.
27. Ai, M. et al. (2008) Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *The American journal of cardiology* 101(3):315–318.



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ


Μικροβιολογικό & Ερευνητικό Εργαστήριο

 Λ. Μεσογείων 6, Αμπελόκηποι 115 27, Αθήνα

 210 7777654 / 210 7774569

 info@athenslab.gr

 eshop.athenslab.gr

 athenslab.gr