Review

J Lipid Atheroscler 2012;1(1):1-9

JLA

Small Dense Low-density Lipoprotein and Cardiovascular Disease

Sunghwan Suh, Moon-Kyu Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

작은 치밀 저밀도지질단백과 심혈관질환

서성환, 이문규

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비-대사내과

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide and small dense low-density lipoprotein (sdLDL) has been suggested to be a potential risk factor for cardiovascular disease (CVD). We reviewed published studies on formation and measurement of sdLDL, as well as relationship between LDL subfractions and CVD. sdLDL particle formation is highly dependent on triglycerides (TG) levels, and the physicochemical properties of sdLDL particles provide a potential for increased atherogenicity. Various conditions (e.g. hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic renal failure and HIV infections) with increased cardiometabolic risk are associated with increased sdLDLs. Most studies suggest that sdLDL particles are associated with increased prevalence of clinical and subclinical CVDs, as well as non-coronary forms of atherosclerosis. Moreover, LDL size seems to be an important determinant of the progression of CVD. Therapeutic modulation (mostly fibrates, but also some statins, as well as niacin and thiazolidinediones) of small LDL size, number and distribution may decrease CVD risk. However, no definitive causal relationship is yet established, probably due to the close association between sdLDL and triglycerides and other risk factors.

Key Words: Small dense low-density lipoprotein (LDL), LDL particle size, Cardiovascular disease

서 론

혈관벽의 동맥경화와 혈전증으로 인한 심혈관 질환은 전 세계적으로 가장 중요한 사망원인을 차지하고 있다.[1] 이러한 심혈관 질환은 여러 가지 원인들로 인하여 발생한다. 흡연, 운동부족 및 식이와 같은 생활습관, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 조기 심혈관 질환 발생의 가족력 그리고 고령과 남성이 심혈관 질환의 주요 위험인자로 알려져 있다.[2] 심혈관 질환으로 인한 사망과 장애 및 사회적 비용을 감소시키기 위하여 많은 노력과 연구들이 진행되고 있으며 이중에서도 저밀도 지단백(LDL)을 적극적으로 낮춤으로써 심혈관 질환 발생을 현저하게 줄일 수 있다.[3] 하지만 심혈관 질환이 발생하는 환자들의 50%까지에서 정상 LDL 농도를 보이므로 LDL을 낮추는 것만으로는 모든 심혈관 질환을 예방하기에 불충분한 것으로 생각되고 있다.[4] 또한 약물치료를 통해서 권장되고 있는 LDL 농도 미만으로 도달한 환자들도 여전히 심혈관 질환을 겪고 있으며 실제 스타틴 치료를 받고 있는 환자들의 3분의

Received: May 2, 2012
Revised: May 14, 2012
Accepted: May 15, 2012

Corresponding Author: Moon-Kyu Lee, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-Dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-710, Republic of Korea
Tel: +82-2-3410-3431, Fax: +82-2-3410-0393, E-mail: leemk@skku.edu

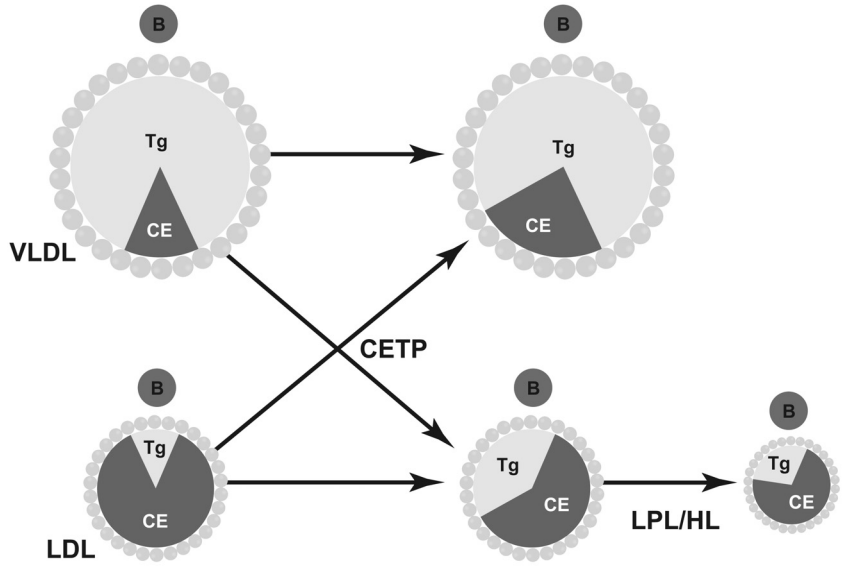

Fig. 1. Formation of small, dense low-density lipoprotein (LDL) particles.
Two steps are involved in the formation of small, dense LDL particles. The first is lipid transfer mediated by cholesterol ester transfer protein (CETP); the second is lipid hydrolysis by lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (HL). B=apoB100; CE=cholesterol ester; Tg=triglyceride; VLDL= very-low-density lipoprotein. Modified from Sniderman et al.[88]

2는 잔여위험성에 노출되어 있다.[5] 이러한 결과들을 바탕으로 많은 연구자들이 동맥경화와 심혈관 질환의 발생기전에 관여하는 다른 인자들이 있을 것으로 추측하고 있다. LDL은 단순한 지질단백 집단이 아니라 크기와 밀도 그리고 화학적 구성이 다른 입자들의 다양한 군집이다.[6] 비록 LDL은 7개로 세분되지만 1988년 Austin 등은 기념비적인 논문을 통해 입자의 크기에 따라서 크고 엉성한 저밀도지단백(large buoyant LDL)인 표현형 A와 작고 단단한 저밀도 지단백(small, dense LDL, sdLDL)인 표현형 B로 분류한 바 있다.[7] sdLDL은 정상 성인 남자에서 30-35%의 유병률을 보이며, 폐경전 여성에서는 5-10% 정도로 더 낮은 것으로 알려져 있다.[8,9] 폐경후 여성에서는 유병률이 15-25%로 증가하는 것으로 보고되고 있다.[10] 본 종설에서는 문헌고찰을 통해서 sdLDL의 위험성과 심혈관 질환과의 연관성에 대해서 알아보고자 한다.

본 론

1. 작고 치밀한 저밀도지단백의 생성

sdLDL의 형성은 중성지방(TG)과 밀접한 연관성을 가지고 있다. 많은 연구들에서 sdLDL은 TG가 133 mg/dL 이상인 경우에 혈액 내에서 발견되는 것으로 밝혀져 있는데, 이것은 TG가 풍부한 지단백(TG-rich lipoprotein)이 sdLDL 입자형성의 주요결정인자이기 때문이다.[8,11] LDL의 대사와 입자크기는 초저밀도지단백(VLDL)의 대사과정과 연관되어 있다. sdLDL의 전구물질인 β-pool LDL은 VLDL1에서 생성되며, 반대 성향의 크고 엉성한 저밀도 지단백의 전구물질인 α-pool LDL은 VLDL2로부터 만들어진다. 중성지방의 농도가 증가하면서 VLDL1의 생성이 증가하고 이에 따라 sdLDL의 전구물질인 β-pool LDL도 증가하게 된다. 이렇게 증가한 β-pool LDL은 VLDL1에 cholesteryl ester를 넘겨주고 중성지방을 받아오게 되며 이 과정은 cholesterol-ester transfer protein (CETP)에 의해서 이뤄진다. 결과적으로 β-pool LDL은 콜레스테롤 농도가 낮으면서 중성지방 농도가 높을 때 간의 지방분해효소(hepatic lipase)와 지단백분해효소(lipoprotein lipase)에 의해 가수분해되어 sdLDL로 변환된다 (Fig. 1).[12] 이러한 sdLDL의 생성과정에 흡연, 성호르몬, 유전적 요인들도 관여하는 것으로 알려져 있다.

2. sdLDL의 측정과 평가

LDL 입자의 크기와 sdLDL 농도를 측정하는 방법에는 여러 가지가 사용되고 있다. 직접 측정하는 방법으로는 초원심분리법(ultracentrifugation),[13] 핵자기공명(nuclear magnetic reso-

nance),[14] 전기영동법(gradient gel electrophoresis)[15] 등이 사용되고 있지만 모두 고가에 특수한 기술교육이 필요하고 시간을 소모하는 검사방법으로 실제 임상에 적용되기는 어렵다. 최근 개발된 침전법(precipitation)[16]과 Lipoprint LDL System[17]은 좀 더 간편하게 정확한 값을 구할 수 있는 것으로 알려져 있다. 평균 LDL 입자의 크기에 따라서 앞에서 언급한 표현형 A와 B로 분류할 수 있다. 측정법과 Kit에 따라서 차이가 있을 수 있지만 일반적으로 LDL subtype 1, 2는 크고 엉성한 저밀도지질단백(large, buoyant LDL)으로 표현형 A(평균 LDL 입자크기 26.5 nm 이상), LDL subtype 3-7은 sdLDL인 표현형 B(평균 LDL 입자크기 26.5 nm 미만)로 분류된다. 앞에서 살펴본 sdLDL의 직접 측정법 이외에도 간접적으로 알아볼 수 있는 방법들이 있다. 중성지방은 sdLDL의 형성에 중요한 역할을 하며, apoB의 경우 LDL 입자수를 잘 반영하므로 LDL/ApoB 비가 0.5 이하[13]이거나 TG/HDL 비가 2 이상인 경우[18] sdLDL의 비율이 높을 것으로 예상할 수 있다.

3. sdLDL과 죽종형성

sdLDL의 물리화학적 특성이 죽종형성과 동맥경화의 악화에 기여할 것으로 생각되고 있다. sdLDL은 동맥벽의 내피하(subendothelial)에 쉽게 접근할 수 있으며 혈관내막(intima)의 프로테오글리칸(proteoglycan)에 대한 결합력이 높다.[19,20] 또한 sdLDL은 산화와 대식세포에 의한 포식에 취약하여 포말세포(foam cell) 형성을 촉진한다.[21] 게다가 LDL 수용체는 sdLDL에 대한 인식능력이 저하되어 있어서 혈액 내 반감기가 길어지고 혈관벽에 장기간 붙어있게 되며 산화도 증가하는 것으로 알려져 있다.[22,23] 중간크기의 입자들에 비해서 sdLDL은 대사되는 속도가 느리며 심혈관 질환의 위험인자인 섬유소원(fibrinogen)의 증가와 연관되어 있다.[24,25] 마지막으로 동맥경화질환에 관여하는 것으로 알려진 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)과 LDL 입자의 크기는 음의 상관관계를 보인다.[26] 이러한 결과로 산화된 sdLDL은 혈관내피를 통한 혈관확장을 억제하고 혈관내피의 기능이상을 초래한다고 할 수 있다.

4. sdLDL 증가의 원인

1) 고중성지방혈증

이미 앞에서 언급한 바와 같이 TG-rich lipoprotein은 sdLDL 입자형성의 중요한 인자로서 공복은 물론 식후 고중성지방혈증에서도 sdLDL이 증가하는 것으로 알려져 있다.[27,28]

2) 당뇨병 및 대사증후군

당뇨병은 심혈관 질환의 중요한 위험인자이며 당뇨병 환자에서 심혈관 질환은 주요한 사망원인이기도 하다. 정상인에 비해 당뇨인은 심혈관 질환이 발생할 확률이 2-3배 더 높은 것으로 알려져 있다.[29,30] 인슐린저항성으로 대표되는 대사증후군 환자에서도 심혈관 질환의 증가가 관찰된다.[31] 당뇨병과 대사증후군에서 특징적인 이상지질혈증은 낮은 HDL과 높은 TG가 특징이며 일반적으로 LDL은 정상범위인 것으로 알려져 있다.[32] 이러한 상황에서 고중성지방혈증이 sdLDL의 형성에 결정적인 역할을 하는 것으로 생각하고 있으며 실제로 많은 연구들에서 제2형 당뇨병 환자들에서 sdLDL이 증가된 소견을 보이고 있다.[33] Framingham Offspring Study에 의하면 당뇨병을 가진 남녀 모두에서 표현형 B의 유병률이 높은 것으로 보고되었다(남자 OR 1.79, P=0.002, 여자 OR 5.27, P<0.001).[34] 또한 정상혈당에서 내당능장애, 그리고 당뇨병으로 진행하면서 점차적으로 LDL 입자의 크기가 줄어드는 현상도 보고되었다.[35] 대사증후군 환자들 역시 정상인들에 비해서 LDL 입자의 크기가 작은 것으로 알려져 있으며[36] 대사증후군 요소들이 증가하면서 LDL 입자의 크기도 점차 감소하는 현상도 보고되었다.[37] 필자들도 한국인에서 비만과 고중성지방혈증이 sdLDL의 독립적인 위험인자임을 증명한 바 있다.[38]

3) 비만

비만, 특히 복부비만은 심혈관 질환의 위험을 높이며 sdLDL의 농도 또한 증가시키는 것으로 알려져 있다.[39,40] 복부비만은 대사증후군의 중요한 구성요소일 뿐만 아니라 복부지방이 고중성지방혈증과 간의 지방분해효소를 활성화시켜 sdLDL 형성에 기여하는 것으로 알려져 있다.[41] 게다가 비만한 환자들은 대부분 인슐린저항성을 나타내는데 이것 또한 sdLDL 형성을 가속화시키는 것으로 추측하고 있다.[42]

4) 만성신부전증

만성 신부전증 또한 전 세계적으로 급격하게 증가하고 있으며 사구체여과율(GFR)의 감소는 다른 위험인자들과는 독립적인 심혈관 질환의 위험인자로 알려져 있다.[43] 신부전증 환자들은 GFR의 감소와 함께 양적으로는 물론이고 질적인 이상지질변화를 보이게 된다. 특히 신부전 초기에는 당뇨병과 같이 HDL이 감소하고 TG가

증가하는 양상을 보이게 되는데 이것은 TG 생성이 증가함과 동시에 조절단백과 효소의 이상으로 인해 제대로 제거되지 못한 결과이다.[44] 결과적으로 non-HDL cholesterol과 apo B가 현격하게 상승하고 sdLDL의 과다생성으로 이어지게 된다.[45] 이러한 현상은 신부전증이 진행하면서 더욱 나쁜 방향으로 흘러가게 된다.

5) HIV

HIV 감염 환자는 일반적으로 총콜레스테롤과 LDL, HDL 농도는 낮고 혈중 TG 농도가 높다. HAART (highly active antiretroviral treatment)는 LDL과 TG를 증가시키며, sdLDL의 농도 또한 증가시켜서 정상인에 비해 심혈관 질환의 위험을 두 배 증가시키는 것으로 알려져 있다.[46] 따라서 최근 유럽가이드라인에서는 HAART 치료중인 HIV 환자들에게 운동 및 식이조절과 함께 필요시 약물치료를 병행할 것을 권유하고 있다.[47]

5. sdLDL과 심혈관 질환의 연관성

sdLDL이 심혈관 질환의 예측인자로서 역할이 있는지에 대하여 많은 단면 및 전향적 연구들이 진행되었다. 여러 단면연구들에 의하면 sdLDL의 농도가 높은 경우 심혈관 질환(심근경색 또는 심혈관 조영술에서 증명된)의 위험이 두 배에서 다섯 배까지 증가하는 것으로 알려져 있다.[48-53] 게다가 몇몇 전향적 연구들에서도 초기 sdLDL의 증가가 이후 심혈관 질환 발생의 독립적 위험인자임을 보여주었다.[54-57] 특히 Quebec Cardiovascular Study에서 LDL 입자 크기가 25.4 nm인 남성의 경우 심혈관 질환의 위험도가 3.6배(95% CI 1.5-8.8) 증가하는 것으로 보고된 바 있다.[55] 게다가 sdLDL은 몇몇 연구들에서 심혈관 질환(심혈관 조영술에서 증명된)의 중증도와 연관성이 있는 것으로 보고되었다.[58-60] 이러한 심혈관 질환과의 연관성은 비단 서양인들의 보고에서뿐만 아니라 일본인 남성을 대상으로 한 연구에서도 동일한 결과를 보여주었다.[61] 하지만 최근 Ip 등은 sdLDL과 심혈관 질환의 연관성을 살펴본 연구들에 대한 분석논문에서 중성지방과 다른 심혈관 위험인자들을 보정하였을 때 sdLDL의 비중이 감소되거나 사라짐을 보고하였다.[62] 이에 따라 최근 유럽진료지침[47]과 이전 미국당뇨병학회 권고안[63]에서도 sdLDL을 가능성 있는 심혈관 위험인자로 인식은 하고 있지만 모든 환자에서의 시행을 권고하고 있지는 않다.

6. sdLDL과 비심혈관 질환의 연관성

뇌졸중의 위험성은 sdLDL이 증가하는 것으로 알려진 대사증후군 및 당뇨병과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다.[64] 몇몇 연구들에서 경동맥의 죽상경화와 sdLDL 입자의 연관성에 대해서 보고하였다.[65] 상기 결과들은 정상인은 물론 혈관성 치매와 알츠하이머병 환자들을 대상으로 한 연구결과들이다.[66,67] 50세 이상의 환자들을 대상으로 한 연구에서 sdLDL은 경동맥 내막중막두께(carotid intima media thickness)의 독립적 위험인자이며,[68] 또 다른 연구에서 전통적인 심혈관 질환 위험인자들 중에서 LDL 입자의 크기가 경동맥 내막중막두께의 두번째로(흡연에 이어서) 중요한 예후인자임을 확인하였다.[69]

7. 한국인을 대상으로 한 sdLDL 연구

여러 연구자들이 한국인에서의 sdLDL의 임상적 의미와 심혈관 질환과의 관련성을 살펴보기 위한 연구들을 시행하였다. 이 등은 2003년 당뇨인과 정상인 대조군 연구를 통하여 당뇨병 환자에서 sdLDL이 증가해 있으며 이러한 현상이 혈당 및 지질대사 및 산화스트레스와 관련성이 있음을 보고하였으며,[70] 이후 박 등은 비당뇨인에서 인슐린저항성과 LDL 입자크기의 관련성에 대하여 보고하였다.[71] 특히 윤 등은 한국인 당뇨인과 비당뇨인에서 sdLDL이 심혈관 질환의 독립적인 위험인자임을 증명한 바 있다.[53] 또한 권 등은 가슴통증으로 심혈관 조영술을 시행받은 환자들을 대상으로 진행한 연구에서 LDL 입자 크기는 Framingham risk score와 음의 상관관계를 보이며 더 심각한 심혈관 질환을 가진 환자의 경우 더 작은 크기의 LDL을 가지고 있는 것을 보고하였다.[60] 하지만 필자들은 203명의 당뇨병 환자와 212명의 대조군을 대상으로 한 연구에서는 sdLDL과 심혈관 또는 말초혈관합병증과의 관련성을 확인하지 못하였으며,[38] 혈액투석환자들을 대상으로 한 여 등의 연구에서도 sdLDL이 심혈관 질환과 관련성이 없음을 보고한 바 있다.[72]

8. 치료

앞에서 살펴본 연구들을 근거로 sdLDL을 낮춤으로써 심혈관 질환의 위험을 감소시키기 위한 여러 연구들이 시행되었다. 그 중에서도 많은 임상연구를 통해서 효과가 확인된 약물치료는 아래와 같다.

1) Statin

Statin은 모든 크기의 LDL 입자를 줄이는데 효과적인 약물이지만 약물별로 그 효과에 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

Atorvastatin 치료와 LDL 입자크기 및 분포에 대한 30 여 편의 논문들 대부분이 sdLDL에 대한 좋은 영향이 있는 것으로 보고하였다.[73] Fluvastatin도 대부분의 연구에서 LDL 입자크기를 증가시키는 것으로 확인하였다.[74-77] 하지만 simvastatin과 pravastatin을 이용한 연구들은 서로 상반된 결과들을 보여주고 있으며 rosuvastatin은 고중성지방혈증 환자에서만 sdLDL 농도를 감소시키는 결과를 보여주었다.[78]

2) Fibrates & Niacin

Fibrate 제제는 sdLDL 생성에 중요한 역할을 하는 중성지방을 감소시키는 약물로 statin보다 LDL 입자크기에 더 큰 영향을 줄 것을 쉽게 예상할 수 있다.[79,80] Fenofibrate는 LDL 크기는 물론 분포에도 좋은 영향을 주는 것으로 보고되었다.[81-83] Niacin 역시 고중성지방혈증 치료에 효과적인 약물로 몇몇 연구들에서 sdLDL 농도를 낮추고 LDL 입자크기를 증가시킴이 확인되었다.[84,85]

3) Thiazolidinediones (TZD)

당뇨병치료제인 TZD는 혈당강하 효과뿐만 아니라 당뇨병 환자의 혈액 내 지질농도에도 좋은 영향을 발휘하는 약물로 알려져 있다. 당뇨병 환자들과 대사증후군 환자들을 대상으로 한 연구들에서 pioglitazone은 sdLDL 농도를 낮추고 LDL 입자크기도 증가시키는 것으로 확인된 바 있다.[86,87]

결 론

sdLDL의 형성은 혈액 내 중성지방의 농도와 기타 유전적, 환경적 요인에 의해 영향을 받으며 고중성지방혈증과 당뇨병, 대사증후군, 비만, 만성신부전, HIV 감염환자에서 많이 관찰되고 있다. 이러한 높은 농도의 sdLDL은 상기 환자들의 높은 심혈관 질환 위험도에 최소한 일정 부분 이상의 영향을 주는 것으로 생각되며, 또한 sdLDL은 심혈관 질환의 중증도와 진행에도 중요한 위험인자로 작용하는 것으로 보인다. 결론적으로 고위험군 환자들에서 심혈관 질환의 발생 및 중증도와 진행에 대한 예방과 관리를 위해서는 sdLDL에 대한 적절한 평가와 함께 sdLDL 농도를 감소시키고 LDL 입자 크기를 증가시키기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1269-1276.
2. 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;285:2486-2497.
3. Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia. Circulation 2008;118:672-677.
4. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;76:69C-77C.
5. Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. Eur Heart J 2005; 7(Suppl):F56-F62.
6. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3542-3556.
7. Austin MA, Talmud PJ, Luong LA, Haddad L, Day IN, Newman B, Edwards KL, Krauss RM, Humphries SE. Candidate-gene studies of the atherogenic lipoprotein phenotype: a sib-pair linkage analysis of DZ women twins. Am J Hum Genet 1998;62:406-419.
8. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82:495-506.
9. Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, Ordovas JM, Posner BM, Wilson PW, Castelli WP, Schaefer EJ. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb 1992;12:1410-1419.
10. Selby JV, Austin MA, Newman B, Zhang D, Quesenberry CP, Jr., Mayer EJ, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. Circulation 1993;88:381-387.
11. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. Biochem Soc Trans 2003;31:1066-1069.
12. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schwertfeger G, Bedynek A, Shepherd J, Seidel D.

Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. J Lipid Res 2000;41:305-318.
13. Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. J Atheroscler Thromb 2005;12:67-72.
14. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol 2002;90:22i-29i.
15. Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. Methods Enzymol 1986;128:417-431.
16. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. J Lipid Res 2003;44:2193-2201.
17. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, Branum EL, Sun D, Meissner I, McConnell JP. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. Clin Chem 2001;47:266-274.
18. 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;10:186-191.
19. Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2507-2514.
20. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. Atherosclerosis 1996;123:1-15.
21. Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. J Nutr 2001;131:340S-343S.
22. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. J Lipid Res 1998;39:1263-1273.
23. Toyota Y, Yamamura T, Miyake Y, Yamamoto A. Low density lipoprotein (LDL) binding affinity for the LDL receptor in hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 1999;147:77-86.
24. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? Int J Cardiol 2006;107:166-170.
25. Maki KC, Davidson MH, Marx P, Cyrowski MS, Maki A. Association between elevated plasma fibrinogen and the small, dense low-density lipoprotein phenotype among postmenopausal women. Am J Cardiol 2000;85:451-456.
26. Festa A, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L, Tracy R, Howard BV, Haffner SM. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:605-610.
27. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2265-2272.
28. Blackburn P, Cote M, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Despres JP. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. Metabolism 2003;52:1379-1386.
29. 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;16:434-444.
30. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. Diabetes Care 1998;21:1551-1559.
31. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683-689.
32. Watson KE, Horowitz BN, Matson G. Lipid abnormalities in insulin resistant states. Rev Cardiovasc Med 2003;4:228-236.
33. Tan KC, Cooper MB, Ling KL, Griffin BA, Freeman DJ, Packard CJ, Shepherd J, Hales CN, Betteridge DJ. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. Atherosclerosis 1995;113:273-287.
34. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PW. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study.

Metabolism 1996;45:1267-1272.
35. Taskinen MR. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides--which is the culprit? Diabetes Res Clin Pract 2003;61 Suppl 1:S19-26.
36. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. Postgrad Med J 2005;81:358-366.
37. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. Metabolism 2006;55:885-891.
38. Suh S, Park HD, Kim SW, Bae JC, Tan AH, Chung HS, Hur KY, Kim JH, Kim KW, Lee MK. Smaller Mean LDL Particle Size and Higher Proportion of Small Dense LDL in Korean Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Metab J 2011;35:536-542.
39. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, Yanez J, McCullough PA. Obesity and lipids. Curr Cardiol Rep 2005;7:465-470.
40. Gazi IF, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Saougos VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Tselepis AD, Elisaf M. The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol. Lipids 2006;41:647-654.
41. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, Deeb SS, Barrett PH, Purnell JQ, Brunzell JD. The contribution of intra-abdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2831-2837.
42. Bioletto S, Golay A, Munger R, Kalix B, James RW. Acute hyperinsulinemia and very-low-density and low-density lipoprotein subfractions in obese subjects. Am J Clin Nutr 2000;71:443-449.
43. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. Am J Kidney Dis 2007;49:37-45.
44. Wanner C, Krane V. Uremia-specific alterations in lipid metabolism. Blood Purif 2002;20:451-453.
45. Quaschning T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. Am J Kidney Dis 2001;38:S14-19.
46. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med 2006;7:404-410.
47. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
48. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260:1917-1921.
49. Campos H, Genest JJ, Jr., Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1992;12:187-195.
50. Coresh J, Kwiterovich PO, Jr., Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. J Lipid Res 1993;34:1687-1697.
51. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, Hamsten A. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in

young survivors of myocardial infarction. Atherosclerosis 1991;90:67-80.
52. Koba S, Hirano T, Kondo T, Shibata M, Suzuki H, Murakami M, Geshi E, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. Am Heart J 2002;144:1026-1035.
53. Yoon Y, Song J, Park HD, Park KU, Kim JQ. Significance of small dense low-density lipoproteins as coronary risk factor in diabetic and non-diabetic Korean populations. Clin Chem Lab Med 2005;43:431-437.
54. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996;276:875-881.
55. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. Circulation 1997;95:69-75.
56. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA 1996;276:882-888.
57. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, McNeely MJ, Edwards KL, Curb JD, Sharp DS. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. Am J Cardiol 2000;86:412-416.
58. Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, Iso Y, Suzuki H, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. Atherosclerosis 2006;189:206-214.
59. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. Am J Cardiol 2002;90:89-94.
60. Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, Kwon HM, Kim JH, Rhee J, Lee SJ, Park JK, Lim JY, Yoon YW, Hong BK. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome. Yonsei Med J 2006;47:405-414.
61. Koba S, Hirano T, Yoshino G, Sakai K, Sakaue T, Adachi M, Katagiri T. Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes. Atherosclerosis 2002;160:249-256.
62. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. Ann Intern Med 2009;150:474-484.
63. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008;31:811-822.
64. Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. Int J Cardiol 2005;99:269-275.
65. Rizzo M, Berneis K, Corrado E, Novo S. The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. Int Angiol 2006;25:4-9.
66. Hallman DM, Brown SA, Ballantyne CM, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship between low-density lipoprotein subclasses and asymptomatic atherosclerosis in subjects from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Biomarkers 2004;9:190-202.
67. Watanabe T, Koba S, Kawamura M, Itokawa M, Idei T, Nakagawa Y, Iguchi T, Katagiri T. Small dense low-density lipoprotein and carotid atherosclerosis in relation to vascular dementia. Metabolism 2004;53:476-482.
68. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2422-2430.
69. Berneis K, Jeanneret C, Muser J, Felix B, Miserez AR. Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes. Metabolism 2005;54:227-234.
70. Lee W, Min WK, Chun S, Jang S, Kim JQ, Lee DH, Park JY, Park H, Son JE. Low-density lipoprotein subclass and

its correlating factors in diabetics. Clin Biochem 2003; 36:657-661.
71. Park JS, Park J, Kim CS, Cho MH, Kim HJ, Kim JH, Ahn CW, Kim KR, Cha BS, Lim SK, Lee HC. Relationship of low-density lipoprotein particle size to insulin resistance and intima-media thickness in nondiabetic Koreans. Metabolism 2006;55:1610-1615.
72. Yeo Y, Byun SW, Lee JY, Min WK, Park JS, Kim SB. Lack of association between small dense low-density lipoprotein levels and coronary artery disease in chronic hemodialysis patients. Am J Nephrol 2009;30:310-314.
73. Rizzo M, Rini GB, Berneis K. The clinical relevance of LDL size and subclasses modulation in patients with type-2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:477-482.
74. Yuan JN, Tsai MY, Hegland J, Hunninghake DB. Effects of fluvastatin (XU 62-320), an HMG-CoA reductase inhibitor, on the distribution and composition of low density lipoprotein subspecies in humans. Atherosclerosis 1991;87:147-157.
75. Marz W, Scharnagl H, Abletshauser C, Hoffmann MM, Berg A, Keul J, Wieland H, Baumstark MW. Fluvastatin lowers atherogenic dense low-density lipoproteins in postmenopausal women with the atherogenic lipoprotein phenotype. Circulation 2001;103:1942-1948.
76. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T, Takemoto M, Ohashi N. Fluvastatin increases LDL particle size and reduces oxidative stress in patients with hyperlipidemia. J Atheroscler Thromb 2003;10:343-347.
77. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N. Fluvastatin improves endothelial dysfunction in overweight postmenopausal women through small dense low-density lipoprotein reduction. Metabolism 2004;53: 733-739.
78. Caslake MJ, Stewart G, Day SP, Daly E, McTaggart F, Chapman MJ, Durrington P, Laggner P, Mackness M, Pears J, Packard CJ. Phenotype-dependent and -independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia. Atherosclerosis 2003; 171:245-253.
79. Tsimihodimos V, Miltiadous G, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. Curr Vasc Pharmacol 2005;3:87-98.
80. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. QJM 2006;99:1-14.
81. Ikewaki K, Tohyama J, Nakata Y, Wakikawa T, Kido T, Mochizuki S. Fenofibrate effectively reduces remnants, and small dense LDL, and increases HDL particle number in hypertriglyceridemic men - a nuclear magnetic resonance study. J Atheroscler Thromb 2004;11:278-285.
82. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. Atherosclerosis 2004; 172:273-279.
83. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12: 341-348.
84. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. Arch Intern Med 2002;162: 1568-1576.
85. McKenney JM, McCormick LS, Schaefer EJ, Black DM, Watkins ML. Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. Am J Cardiol 2001;88:270-274.
86. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Goke B. Effect of pioglitazone on lipids in well controlled patients with diabetes mellitus type 2 -- results of a pilot study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:49-52.
87. Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, Duffy D, Wolfe ML, Soffer D, Reilly MP, Chittams J, Rader DJ. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:182-188.
88. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2001;135:447-459.