

## بررسی میزان لیپوپروتئین - آ در پلاسمای مبتلایان به دیابت نوع II و افراد غیر دیابتی

نیره پارسائیان<sup>۱</sup>، دکتر بهمانعلی جلالی<sup>۲</sup>، دکتر محمد افخمی<sup>۳</sup>

### چکیده:

**مقدمه:** لیپوپروتئین - آ [LP(a)] یک ذره غنی از کلسترول در پلاسمای انسان است و به عنوان یک عامل خطر ساز برای بیماریهای قلبی - عروقی مطرح شده است. علاوه بر زمینه ژنتیکی عوامل دیگری از جمله دیابت ممکن است در غلظت پلاسمایی و خطر زایی این لیپوپروتئین نقش داشته باشد. هدف از این مطالعه تعیین و مقایسه غلظت پلاسمایی LP(a) در بیماران مبتلا به دیابت و افراد غیر دیابتی بوده است.

**روش بررسی:** افراد مورد مطالعه شامل ۱۸۰ نفر بیمار دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت یزد، و ۱۸۰ نفر غیر دیابتی که از نظر سن و جنس با گروه بیمار جفت شده اند، بوده است. از افراد مورد مطالعه نمونه خون در شرایط ناشتا تهیه شد. هموگلوبین گلیکوزیله، گلوکز، لیپیدها و لیپوپروتئینها با روشهای روتین آزمایشگاهی و LP(a) به روش الکتروایمونودیفیوژن تعیین مقدار شد. نتایج حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز شد. تستهای آماری مورد استفاده شامل آنالیز واریانس، t-test برای مقایسه لیپیدها و لیپوپروتئینها، u-test برای مقایسه LP(a) در دو گروه و آزمون همبستگی «پیرسون» برای تعیین همبستگی سایر متغیرها با LP(a) بوده است.

**نتایج:** میانگین غلظت پلاسمایی LP(a) در بیماران دیابتی (Mean  $\pm$  SD, 41.98  $\pm$  34.63 mg/dl) بطور معنی داری (P<0.001) از گروه شاهد (26.2  $\pm$  20.2 mg/dl) بالاتر بود. میانگین غلظت کلسترول، تری گلیسرید و LDL کلسترول در گروه بیمار و HDL - کلسترول در گروه شاهد بالاتر بود. بین LP(a) و سایر متغیرها در دو گروه بیمار و شاهد همبستگی معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** غلظت LP(a) پلاسمایی بطور مستقل در مبتلایان به بیماری دیابت افزایش می یابد. افزایش این لیپوپروتئین در بیماران دیابتی ممکن است در افزایش خطر بیماریهای قلبی - عروقی در این بیماران نقش داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** لیپوپروتئین - آ، عامل خطر ساز، دیابت

### مقدمه

[apo(a)] در ساختار Lp(a) می باشد<sup>(۲)</sup>. Apo(a) از نظر اندازه در افراد مختلف بسیار متنوع بوده و ایزوفرم های آن دارای وزن ملکولی در محدوده ۳۰۰ تا ۸۰۰ کیلو دالتون می باشند<sup>(۳)</sup>. تغییرات نسبتاً وسیعی در غلظت پلاسمایی LP(a) در بین افراد یک جامعه و همچنین میانگین آن در جوامع مختلف دیده می شود، در حالی که غلظت آن در یک فرد نسبتاً ثابت است<sup>(۴)</sup>. غلظت پلاسمایی این لیپوپروتئین ارتباط معکوس با اندازه ایزوفرم apo(a) موجود در هر فرد دارد و تغییرات قابل توجهی در میانگین غلظت آن در بین نژادهای مختلف گزارش شده

لیپوپروتئین آ [LP(a)] یک ذره غنی از کلسترول می باشد، که ابتدا به وسیله Berg در پلاسمای انسان شناخته شد<sup>(۱)</sup>. این ترکیب شباهت زیادی با لیپوپروتئین با وزن مخصوص پایین Low Density Lipoprotein (LDL) دارد، و تفاوت اساسی این دو وجود یک نوع گلیکوپروتئین به نام آپولیپوپروتئین - آ

۱- مربی گروه بیوشیمی

۲- استادیار گروه بیوشیمی

۳- استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصص غدد

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

است<sup>(۶۵)</sup>. پس از آنکه بسیاری از مطالعات جمعیت شناختی نشان دادند که غلظت بالای LP(a) در پلازما، همراه با بروز آترواسکلروز (Atherosclerosis) زود هنگام می‌باشد، این ترکیب مورد توجه زیادی قرار گرفته و به عنوان یک عامل خطر ساز مهم و مستقل برای بیماری عروق کرونر مطرح شده است<sup>(۹،۸،۷)</sup>. اگرچه مکانیسم خطرزایی LP(a) کاملاً مشخص نشده است، ولی تصور می‌شود که لااقل بخشی از آن از طریق ایجاد اختلال در مسیر فیبرینولیز باشد<sup>(۱۰)</sup>. Apo(a) که مسبب ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و آنتی ژنیک LP(a) می‌باشد، از نظر ساختاری شباهت زیادی با پلاسمینوژن دارد<sup>(۱۱)</sup>. پلاسمینوژن نوعی پروآنزیم دخیل در سیستم فیبرینولیز بوده و تشابه آن با apo(a) بیشتر مربوط به قسمت‌های غنی از سیستمین به نام Kringle می‌باشد<sup>(۱۲)</sup>. گرچه سطح پلاسمایی LP(a) تا حد بسیار زیادی به زمینه ژنتیکی بستگی دارد<sup>(۱۳)</sup> با این حال برخی از عوامل دیگر نیز ممکن است غلظت پلاسمایی و احتمالاً خطرزایی این لیپوپروتئین را تحت تأثیر قرار دهند.

یکی از اختلالاتی که احتمالاً غلظت پلاسمایی LP(a) را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بیماری دیابت است<sup>(۱۴)</sup>. در بیماران دیابتی خطر بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی افزایش می‌یابد<sup>(۱۵،۱۶،۱۷،۱۸)</sup> و افزایش LP(a) ممکن است در این خصوص نقش داشته باشد. اگر چه بسیاری از مطالعات تأثیر دیابت بر غلظت پلاسمایی LP(a) را تایید نموده‌اند<sup>(۱۹،۲۰،۲۱،۲۲)</sup> ولی برخی محققین چنین تأثیری را مشاهده نکرده‌اند<sup>(۲۳،۲۴،۲۵)</sup>. از آنجا که مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط دیابت و غلظت پلاسمایی LP(a) در جوامع مختلف صورت گرفته است، به نظر می‌رسد که زمینه ژنتیکی، عوامل محیطی و شیوه زندگی در این زمینه دخیل باشد. با توجه به شیوع نسبتاً بالای دیابت در کشور و به‌ویژه منطقه، و محدود بودن تحقیقات مشابه در کشور، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر دیابت بر غلظت LP(a) در پلازما طراحی و اجرا شده است.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع تحلیلی و توصیفی بوده است که در سال ۱۳۸۱ در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شده است. افراد مورد مطالعه شامل ۱۸۰ نفر افراد دیابتی مراجعه کننده

به مرکز دیابت دانشگاه به عنوان گروه بیمار و ۱۸۰ نفر افراد غیردیابتی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی با قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله خون طبیعی به عنوان گروه شاهد بودند. در هر گروه سنی - جنسی (۴۹-۴۰، ۵۹-۵۰، ۷۰-۶۰ ساله) ۳۰ نفر به روش تصادفی انتخاب شدند. میانگین سن در گروه بیمار ۴۰ تا ۷۰ سال بود. در ضمن افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی، هیپرتیروییدی، نقرس، ESRD و نیز اشخاصی که از داروهای موثر بر میزان لیپوپروتئین - آ استفاده می‌کردند از جمعیت مورد مطالعه حذف شدند.

نمونه خون به میزان ۵ میلی‌لیتر از هر فرد در حالت ناشتا تهیه شد و میزان هموگلوبین گلیکوزیله نمونه‌ها توسط کیت کالری متری مهسایاران اندازه‌گیری شد.

از بقیه نمونه پس از انعقاد کامل (یک ساعت در حرارت محیط) به مدت ۱۰ دقیقه در شرایط ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد و سرم جدا گردید سپس ۰/۵ ml سرم هر نمونه جهت اندازه‌گیری LP(a) در شرایط ۷۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده و از بقیه سرم جهت اندازه‌گیری قند خون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید و به روش آنزیمی و توسط دستگاه اتوآنالیزور (Technicon, RA 100) استفاده شد. HDL - کلسترول بعد از رسوب دادن لیپوپروتئین‌ها با روش کلسترول اکسیداز تعیین مقدار گردید. LDL کلسترول با استفاده از فرمول (Friedwald Fredrickson) محاسبه گردید. سنجش LP(a) بعد از جمع‌آوری تمام نمونه‌ها به روش الکتروایمونودیفیوژن (EID) صورت گرفت<sup>(۲۶)</sup>. نمونه یک روز قبل از سنجش LP(a) در درجه حرارت ۴ درجه یخچال قرار داده و به آرامی ذوب شدند استاندارد اولیه و سرم کنترل و آنتی سرم اختصاصی از شرکت ایمونو (Immuno) تهیه شد استاندارد ثانویه با جمع‌آوری سرم‌هایی با ظاهر شفاف و تعیین غلظت LP(a) آن با استاندارد اولیه تهیه شد. نتایج به‌دست آمده آنالیز بیوشیمیایی همراه با اطلاعات جمع‌آوری شده از پرسش‌نامه با برنامه نرم افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، تست‌های آماری شامل آنالیز واریانس، t-test برای مقایسه لپیدها و لیپوپروتئین‌ها،

شاهد برابر  $20/20 \pm 26/66$  mg/dl با دامنه تغییرات از ۰/۵ تا ۹۶ بود. بنابراین میانگین غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین - آ در دو گروه مورد بررسی از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نشان داد. ( $P < 0.001$ ) (جدول ۱).

در جدول‌های (۲) و (۳) میانگین غلظت لیپوپروتئین - آ در گروه بیمار و شاهد بر حسب جنس و سن مقایسه شده است. میانگین میزان لیپوپروتئین - آ بر حسب سن و جنس در گروه بیمار به طور معنی داری از گروه شاهد بیشتر بوده است ( $P < 0.001$ ) (جدول‌های ۲ و ۳).

غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین - آ همبستگی معنی داری با قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری گلیسرید، HDL کلسترول و LDL کلسترول در هر دو گروه بیمار و شاهد نشان نداده است (جدول ۴).

U-test رای مقایسه Lp(a) در دو گروه بیمار و شاهد و آزمون همبستگی Pearson برای تعیین همبستگی Lp(a) با سایر متغیرها استفاده شدند.

## نتایج

در جدول (۱) نتایج سنجش لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها در دو گروه بیمار و شاهد نشان داده شده است. براساس نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری میانگین میزان کلسترول، تری گلیسرید و LDL - کلسترول خون در گروه بیمار بالاتر از گروه شاهد و HDL - کلسترول در گروه شاهد بیشتر از گروه بیمار بوده است که از لحاظ آماری ارتباط معنی داری وجود داشت ( $P < 0.001$ ). میانگین غلظت لیپوپروتئین - آ در گروه بیمار برابر  $41/98 \pm 43/63$  mg/dl با دامنه تغییرات ۵ الی ۲۰۰ و در گروه

جدول ۱: میانگین میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون در دو گروه شاهد و بیمار

P.V	بیمار n = ۱۸۰		شاهد n = ۱۸۰		گروه لیپیدها و لیپوپروتئینها
	انحراف معیار	میانگین mg/dl	انحراف معیار	میانگین mg/dl	
<۰/۰۰۱	۳۷/۱۹	۲۰۵/۴۰	۳۲/۵	۱۷۳/۰۶	کلسترول
<۰/۰۰۱	۳۷/۱۳	۲۴۱/۷۳	۶۴/۷۱	۱۵۷/۴۶	تری گلیسرید
<۰/۰۰۱	۵۵/۷۵	۵۲/۰۵	۲۱/۰۸	۷۹/۲۷	HDL - کلسترول
<۰/۰۰۱	۳۵/۱۰	۱۴۱/۲۱	۶۷/۲۶	۱۰۴/۱۱	LDL - کلسترول
<۰/۰۰۱	۳۴/۶۳	۴۱/۹۸	۲۰/۲۰	۲۶/۶۶	لیپوپروتئین آ

جدول ۲: میانگین غلظت لیپوپروتئین - آ در دو گروه شاهد و بیمار بر حسب سن

P.V	بیمار n = ۱۸۰		شاهد n = ۱۸۰		گروه سن
	انحراف معیار	میانگین mg/dl	انحراف معیار	میانگین mg/dl	
۰/۰۰۲	۳۴/۲۲	۴۱/۰۳	۲۲/۵۴	۲۴/۶۴	۴۰-۴۹ n=۶۰
۰/۰۱۷	۳۴/۷۴	۴۰/۰۷	۲۱/۲۸	۲۷/۲۳	۵۰-۵۹ n=۶۰
۰/۰۰۱	۳۵/۳۲	۴۴/۷۴	۱۶/۴۵	۲۸/۱۰	۶۰-۷۰ n=۶۰
<۰/۰۰۱	۳۴/۶۳	۴۱/۹۸	۲۰/۲۰	۲۶/۶۶	جمع

جدول ۳: میانگین غلظت لیپوپروتئین - آ در دو گروه شاهد و بیمار بر حسب سن

P.V	بیمار n = ۱۸۰		شاهد n = ۱۸۰		گروه
	انحراف معیار	میانگین mg/dl	انحراف معیار	میانگین mg/dl	
<۰/۰۰۱	۲۸/۲۹	۴۰/۸۹	۲۱/۶۹	۲۵/۷۴	مرد n = ۹۰
<۰/۰۰۱	۴۰/۱۱	۴۳/۰۷	۱۸/۶۷	۲۷/۵۷	زن n = ۹۰
<۰/۰۰۱	۳۴/۶۳	۴۱/۹۸	۲۰/۲۰	۲۶/۶۶	جمع

جدول ۴: ضریب همبستگی بین لیپوپروتئین - آ و برخی از متغیرهای مورد مطالعه

بیمار n = ۱۸۰		شاهد n = ۱۸۰		گروه
P.Value	ضریب همبستگی با Lp(a)	P.Value	ضریب همبستگی با Lp(a)	
۰/۳۶۷	۰/۰۶۸	۰/۳۴۰	۰/۰۷۲	متغیرها
۰/۷۴۵	۰/۰۲۴	۰/۵۷۴	۰/۰۴۲	قندخون ناشتا
۰/۳۰۶	۰/۰۷۷	۰/۴۵	۰/۰۵۷	هموگلوبین گلیکوزیله
۰/۳۸۳	۰/۰۶۵	۰/۴۴	۰/۱۵	کلسترول
۰/۴۰۵	-۰/۰۶۲	۰/۱۹۳	-۰/۰۹۸	تری گلیسرید
۰/۲۰۹	۰/۰۹۴	۰/۷۳۵	۰/۰۲۵	HDL - کلسترول
				LDL - کلسترول

## بحث و نتیجه گیری

می‌یابد. Murkami و همکاران میزان لیپوپروتئین - آ را در ۶۲ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II بررسی کردند و میانگین آنرا برابر با ۲۱/۸ mg/dl گزارش کردند<sup>(۲۰)</sup>. در سال ۲۰۰۱ میلادی Cazzaruso و همکاران<sup>(۲۲)</sup>. در ایتالیا مطالعه‌ای روی ۲۷۴ بیمار دیابتی نوع II و ۳۵۸ نفر گروه کنترل انجام دادند و میزان لیپوپروتئین آ - افراد دیابتی مبتلا به بیماری قلبی و عروقی را به‌طور قابل ملاحظه‌ای (۱۷/۷ ± ۲۱/۷) از افراد غیردیابتی (۱۹ ± ۱۵/۲) بالاتر گزارش کردند.

در برخی مطالعات بین میزان لیپوپروتئین - آ بیماران دیابتی و افراد غیردیابتی به عنوان گروه شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده است. Chang و همکاران میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم افراد چینی مبتلا به دیابت ملیتوس و ارتباط آنها را با کنترل متابولیک بررسی نمودند. برای این منظور ۱۰۰ نفر چینی مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ II و ۱۰۰ نفر غیردیابتی را براساس سن و جنس مقایسه نمودند ولی بین میزان لیپوپروتئین - آ دو گروه

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین غلظت لیپوپروتئین - آ در گروه بیمار به طور معنی‌داری از گروه شاهد بالاتر است (P<0.001). در اکثر مطالعات بین میزان لیپوپروتئین آ - افراد دیابتی و غیردیابتی اختلاف معنی‌داری گزارش شده است. Kikuchi و همکاران در آمریکا تغییرات میزان لیپوپروتئین آ، لیپیدها و سایر لیپوپروتئین‌های خون ۲۱۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II تحت کنترل را با ۴۶ نفر افراد غیردیابتی مقایسه نمودند. میزان لیپوپروتئین آ - در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II تحت کنترل به طور معنی‌داری از افراد غیردیابتی بیشتر بود. (P<0.05) (در افراد دیابتی میزان لیپوپروتئین - آ ۲۰/۳ mg/dl و در افراد غیردیابتی ۱۵/۴ mg/dl بود).

این محققین بعد از کنترل قند خون مشاهده کردند که میزان لیپیدها و سایر لیپوپروتئین‌ها به طور معنی‌داری کاهش یافت ولی میزان لیپوپروتئین آ - تغییری نکرد<sup>(۱۹)</sup>. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که میزان لیپوپروتئین آ - در دیابت ملیتوس افزایش

همبستگی معنی‌دار آماری بین لیپوپروتئین - آ و کلسترول، تری گلیسرید، HDL کلسترول و LDL کلسترول در بیماران دیابتی مشاهده نکردند.

### نتیجه گیری

غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین آ - به طور مستقل در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد و ممکن است باعث بالا رفتن خطر بیماریهای قلبی و عروقی در این بیماران میشود با توجه به شیوع بالای دیابت پیشنهاد می‌گردد که تحقیقات بیشتری در این بیماران انجام شود از جمله با توجه به تأثیر نوع فنوتیپ در خطر زایی لیپوپروتئین - آ، فنوتیپ شایع در جامعه مشخص و در افراد سالم و مبتلا به دیابت مقایسه گردد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد از نظر تخصیص بودجه و از همکاری آقای مهندس محمد حسین احمدیه مشاور آماری این پژوهش تقدیر و تشکر می‌گردد.

### References

1. Berg K. *A new serum type system, the Lp system.* Acta Pathol Microbiol Scand. 1963; 59: 369-382.
2. Mbewu AD and Durrington PN. *Lipoprotein (a): Structure and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis.* Atherosclerosis 1990; 85: 1-14.
3. Utermann G. *The mysteries of lipoprotein (a).* Science. 1989; 246: 904-910.
4. Lip G Y H and Jones A F. *Lipoprotein (a) and vascular disease: thrombogenesis and atherogenesis.* QJM 1995; 88: 529-539.
5. Dube N, Voorbij R, Leus F, Gomo ZA. *Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) isoform distribution in a Zimbabwean population.*

تفاوت معنی‌داری را مشاهده نکردند<sup>(۲۳)</sup>. مطالعه‌ای که Chico و همکاران<sup>(۲۴)</sup> در اسپانیا روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II و ۱۰۸ نفر غیر دیابتی به عنوان گروه شاهد انجام دادند میانگین لیپوپروتئین - آ افراد دیابتی را  $14 \text{ mg/dl} + 16/2$  و غیردیابتی را  $14 \text{ mg/dl} + 11/1$  گزارش کردند که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین تحقیق Hoogveen و همکاران<sup>(۲۵)</sup> در سال ۲۰۰۱ میلادی روی میز لیپوپروتئین آ-۵۷ نفر بیمار دیابتی و ۴۶ نفر غیردیابتی در هندوستان انجام دادند اختلاف قابل ملاحظه‌ای در میزان لیپوپروتئین - آ دو گروه مشاهده نکردند. علت ضد و نقیص بودن نتایج مطالعات دخالت عوامل دیگر از جمله فنوتیپ، نژاد، محیط جغرافیایی و شیوه زندگی می‌باشد.

در این مطالعه بین میزان لیپوپروتئین - آ و میزان قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری گلیسرید، HDL کلسترول و LDL کلسترول همبستگی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد که با نتایج تحقیقات دیگر مطابقت دارد. براساس تحقیق Kikuchi و همکاران در آمریکا بین میزان قندخون و هموگلوبین گلیکوزیله با لیپوپروتئین - آ همبستگی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد<sup>(۱۹)</sup>. در ضمن Chang و همکاران<sup>(۲۳)</sup> در چین طی مطالعه‌ای

- Cent Afr J Med. 2002; 48: 83-87.
6. Para HG, Luyey I, Buramoué C, Demarquilly C, Fruchart JC. *Black - white differences in serum lipoprotein (a) levels.* Clin Chim Acta. 1987; 167:27-31.
7. Scanu AM. *Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease.* JAMA 1992; 267: 3326-3329.
8. Dahlen GH, Gauyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, et al. *Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography.* Circulation 1986, 74: 758-665.
9. Labeur C, Bacquer D, Debacker G, Vincke J,

- Muyldermans L. et al. *Plasma lipoprotein (a) values and severity of coronary artery disease in large population undergoing coronary angiography*. Clin Chem 1992; 38: 2261-2266.
10. Kostner KM, Kostner GM. *Lipoprotein (a): Still an enigma?* Curr Opin Lipidol. 2002; 13(4): 391-396.
  11. Murawska Ciałowicz E, Popławska A. *Lipoprotein (a): structure, properties, physiologic and pathologic significance*. Postepy Hig Med Dosw. 2003; 57: 323-333.
  12. Scanu AM, Edelstein C. *Kringle – dependent structural and functional polymorphism of apolipoprotein (a)*. Biochem Biophys Acta. 1995; 1256: 1-12.
  13. Eric B, Carla C, Lefert GL, Carolin L, Giulia C, et al. *Apolipoprotein (a) gene accounts for greater than 90% of the variations in plasma lipoprotein(a) concentrations*. J Clin Invest. 1992; 90 : 52-60.
  14. Ziegler 8 et al. *Lipoprotein (a) and diabetes mellitus*. Diabete Metab 1995; 21: 127- 138.
  15. Stewart MV, Laker MF, Alberti KG. *The Contribution of Lipids to coronary heart disease in diabetes mellitus*. Inter Med Supp 1. 1994;736-416.
  16. Brient O, Gutten N, Harvison H, Bailey Jm, Bych Kr, Kattke BA. *Lipids and LP(a) levels and coronary heart disease in subjects with non insulin dependent diabetes mellitus*. May clin prac 1994 May, 69(5): 930-5.
  17. James RW, Boemi M, Siralla C, Amadio L, Fumelli P, pometta D. *Lipoprotein and vascular disease in diabetic patients*. Diabetologia 1994 Jun; 38(6): 711-4.
  18. Mohsen AF, Hazmi EL, Swailem AL, *Lipids and related parameters in Saudi type II diabetes mellitus patients*. Annal of Saudi medicine Vol 19, No 4. 1994: 304-306.
  19. Kikuchi T, Onuma T, Shimura M, Tsutui M, Baka A, Mastusul J. *Different change in Lipoprotein (a) levels from lipid level of other lipoprotein with improved glycemic control in patients with NIDDM*. Diabetes care. 1994 Sep; 17(9) : 1059-61.
  20. Murakami J, Kumaskak Kawano, Murakami T, Hayashi Y, Arakaw Y. *Lipoprotein concentration in diabetes Mellitus*. Rinsho Byori. 1994 Dec; 42(12): 1273-8.
  21. Gazzaruso C, Garzaniti A, Falcone C, Geroldi D, Finardi G, Fratino P. *Association of Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) phenotypes with coronary artery disease in type 2 diabetic patients and in non diabetic subjects*. Diabetic medicine. 2001; July, Volume 18 issue page 589.
  22. Carmine Gazzaruso, Garzaniti A, Giordonetti S, Flacone C, Amici E, Geroldi D, Fratino P. *Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients*. Diabetic care 25 . 1418- 1424, 2002.
  23. Chang J, Kao JT, Talty FH. *Serum lipids and Lp(a) conc in chinese NIDDM Patients and relation to metabolic control*. Diabetes care in 1995. Aug, 18(8): 1191-4.
  24. Chico A, Prez A, Caixas A, Pouim J, Delevia A. *Lipids and related parameters in type II diabetes mellitus patients*. Diabetes Res Clin Pract 1999 Jul 33 (2) : 103- 10.
  25. Ron C, Hoogreen J, Gambhir K, Gambhir DS, Kimball K, Ghazzaly K. *Evaluation of Lp(a) and other independent risk factors for CHD in Asian Indian*. Journal of lipid Research. 2001; April, Vol 42, 631- 638.
  26. Winfried M, Werner G. *Quantification of human serum lipoprotein; Zone immuno electrophoresis assay, a new sensitive method as compared to electroimmuna assa*. Clin Chim. Acta 1983; 134, 265-279.

