مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۲، صفحات ۹۶-۱۰۴ (تابستان ۱۳۷۸)

متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین‌ها در زنان با سابقه دیابت حاملگی؛ یکسال پس از زایمان

دکتر شهلا وزیری اسفرجانی*، دکتر شهین یاراحمدی**، دکتر دنیس کالورت***
* گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز
** مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** استاد دانشگاه ولونگونگ ونیوسات ویلز- استرالیا

خلاصه

هدف: بررسی متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین‌ها در زنان با سابقه دیابت در حاملگی در یکسال پس از زایمان و ارزیابی ارتباط آن با مقدار قند خون، انسولین ناشتا، نمایه تودهٔ بدنی (BMI) و فشار خون.

روش تحقیق: تعداد ۶۵ زن با سابقهٔ دیابت حاملگی (GDM) و ۶۵ زن با سابقهٔ حاملگی طبیعی (بعنوان گروه شاهد) یکسال پس از زایمان، در شهر ولونگونگ ایالت نیوسات ویلز - استرالیا مورد مطالعه قرار گرفتند. غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید، VLDL، IDL، HDL و آپولیپوپروتئین‌های AI و B_{100} و اسیدهای چرب غیراستریفیه (NEFA)، گلوکز و انسولین ناشتا اندازه‌گیری شدند. اندازهٔ ذرات LDL توسط الکتروفورز اندازه‌گیری گردید؛ فعالیت آنزیم (Cholesteryl ester transfer protein=CETP) نیز در پلاسما مورد آزمایش قرار گرفت. فشار خون و BMI نیز اندازه‌گیری شدند. از آزمون - تی و رگرسیون ساده و چندگانه جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج: میانگین کلسترول تام ($P<0.01$)، تری گلیسرید ($P<0.05$)، NEFA ($P<0.01$)، VLDL-TG ($P<0.01$)، IDL ($P<0.01$)، LDL-C ($P<0.01$)، apo-B_{100} ($P<0.01$) و انسولین ناشتا ($P<0.01$)،

در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی بیشتر از زنان گروه شاهد بودند. نسبت انسولین به گلوکز، بعنوان شاخص مقاومت به انسولین نیز در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی بیشتر بود ($P<0.01$). اندازه‌ذرات LDL-I در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی کوچکتر از زنان گروه شاهد بود. غلظت‌های گلوکز، HDL-C، apo AI در هر دو گروه مشابه بودند. فعالیت آنزیم (CETP) و BMI در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی بیشتر بودند؛ در ضمن فعالیت آنزیم CETP با BMI رابطهٔ مستقیمی داشت.

نتیجه‌گیری: اختلال متابولیسم چربی‌ها و لیپوتروئین‌ها در گروه زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی در ارتباط با هیپرانسولینیسم و مقاومت به انسولین است و اختلالات لیپیدها در این جامعه می‌تواند بعنوان ریسک فاکتور بیماری قلبی - عروقی مطرح باشد.

واژگان کلیدی: دیابت حاملگی، لیپید، لیپوپروتئین، انسولین، هیپرانسولینیسم.

مقدمه

دیابت حاملگی gestational diabetes mellitus یکی از شایعترین بیماریهای متابولیک در دوران بارداری در دنیاست (۱). دیابت حاملگی در زنان چاق و بالای ۳۰ سال شایعتر است (۲). این بیماری موجب عوارض پزشکی برای جنین و مادر می‌گردد (۳). سی تا پنجاه درصد از زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی، در طی ۵-۳ سال بعد از زایمان و ۱۰۰-۶۰ درصد آنان در طی ۱۸-۱۲ سال بعد از زایمان، دچار دیابت آشکار می‌شوند (۴).

پاتوژنز دیابت حاملگی بطور کامل شناخته شده نیست، اما این سندرم شباهت زیادی به NIDDM دارد. در بروز دیابت حاملگی مثل NIDDM، حداقل سه عامل نقش ایفا می‌کنند: ۱- استعداد ژنتیکی ۲- اختلال در عمل سلولهای بتای پانکراس ۳- کاهش فعالیت انسولین در بافتهای حساس به انسولین مثل بافت چربی، عضلات و کبد (۵).

تحقیقات بعمل آمده حاکی از ارتباط NIDDM و سایر فاکتورهای خطر بیماریهای قلبی - عروقی مثل چاقی، هیپرتانسیون، دیسلیپیدمی و انسولینمی است (۶). مقاومت به انسولین بعنوان مکانیسم زیربنایی در این خصوص پیشنهاد شده است و مطالعات متابولیک نشان داده است که مقاومت به انسولین با چاقی، هیپرتانسیون و NIDDM ارتباط دارد (۱۱-۷). بعلاوه تحقیقات دیگری نیز بیانگر وجود مقاومت به انسولین حتی بدون اختلال تحمل گلوکز در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی می‌باشند (۱۴-۱۲). در نتیجه، به نظر می‌رسد که سابقهٔ ابتلا به دیابت حاملگی علاوه بر NIDDM شانس بروز عوامل خطر بیماریهای قلبی - عروقی مثل دیسلیپیدمی را نیز افزایش می‌دهد؛ مطالعات نشان داده‌اند که شانس بروز بیماریهای قلبی - عروقی، در افراد با اختلال در چربیها و لیپوپروتئین‌های خون،

افزایش می‌یابد (۱۵).

مطالعات متعددی در طی بارداری در زنان دیابتی، غیردیابتی و با دیابت حاملگی انجام گردیده است؛ اما تعداد مطالعات روی زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی، معدود است. در یک مطالعه، هیپرتری‌گلیسریدمی خفیف و کاهش HDL-C در زنان فربه هیسپانیک (Hispanic) با سابقه دیابت حاملگی، سه سال بعد از زایمان گزارش شده است. این اختلالات در ارتباط با بروز دیابت آشکار در این زنان بوده است (۱۶).

مطالعه حاضر با هدف ارزیابی متابولیسم چربی‌ها در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی در یکسال بعد از زایمان و همچنین بررسی ارتباط غلظت لیپیدها با میزان گلوکز و انسولین خون، فشار خون و چاقی صورت گرفت.

روش کار

افراد دو گروه زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی (n=۶۵) و گروه شاهد (n=۶۵) از بین پروندهٔ زنان مراجعه‌کننده به درمانگاههای غدد و پره‌ناتال در بیمارستان ولونگونگ در ایالت نیوسات ویلز - استرالیا انتخاب شدند. سپس به افراد انتخاب شده نامه فرستاده شد و از آنان دعوت به همکاری گردید؛ در هر دو گروه جواب مثبت بالای ۸۰ درصد بود. تمام زنان مورد مطالعه در هفته‌های ۳۲-۲۴ بارداری مورد آزمایش‌های غربالگری برای تشخیص دیابت حاملگی قرار گرفته بودند. گروه شاهد از بین زنانی انتخاب شدند که با استفاده از آزمایش‌های غربالگری، احتمال وجود دیابت حاملگی در طی بارداری در آنها رد شده بود. تمام افراد مورد مطالعه نوزادان سالم بدنیا آورده بودند.

جزئیات طرح برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد؛ سپس رضایت نامه کتبی امضاء گردید. اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک و فشار خون (برطبق روش‌های استاندارد WHO) قبل از خونگیری انجام شدند. ده سی سی خون وریدی از ورید بازویی دست چپ گرفته شد. تمام افراد از ۱۲ ساعت قبل از خونگیری ناشتا بودند و قبل از خونگیری نیز ۵ دقیقه در حالت نشسته استراحت داشتند. بمحض یافتن رگ، تورنیکه باز می‌شد. نمونه‌ها بلافاصله سانتریفوژ (۲۳۰۰ rpm به مدت ۲۰ دقیقه) و پلاسما جدا گردیده و در یخچال نگهداری شدند؛ غلظت‌های کلسترول تام وتری‌گلیسرید با استفاده از کیت‌های CHOD-PAP و GPO-PAP (Boehringer Mannheim Diagnostica-Germany) با استفاده از دستگاه Cobas-Fara و آپوپروتئین‌های B_{100} (apo) و AI توسط روش ایمونوتوربیدیمتریک با استفاده از کیت‌های Roche Diagnosis-France مورد آزمایش قرار گرفتند. غلظت اسیدهای چرب غیراستریفیه (NEFA) نیز با استفاده از روش آنزیمی و کیت WAKO - ژاپن اندازه‌گیری شد. VLDL (لیپوپروتئین‌های با دانسیتهٔ خیلی کم) و IDL (لیپوپروتئین‌های با دانسیتهٔ متوسط) به کمک روش Sequential Ultracentrifugation بعد از افزایش دانسیته براساس روش هاول (Havel) (۱۷) از پلاسمای تازه جدا شدند. غلظت HDL کلسترول نیز به روش پرسیپتاسیون و با استفاده از Dextran sulfate mg^{2+} (۱۸) بدست آمد. اندازهٔ ذرات LDL را نیز با استفاده از الکتروفورز به روش non-denaturing gradient gel بدست آوردیم (۱۹). فعالیت آنزیم Cholesteryl Ester Transfer Protein نیز با استفاده از روش Abbay & Nestel (۲۰) ارزیابی شد. همچنین LDL-C در بیمارانی که تری گلیسرید کمتر از ۴/۵ نانومول در لیتر داشتند توسط فرمول فریدوالد محاسبه شد (۲۱). غلظت قند خون ناشتا توسط

روش اکسیداسیون گلوکز و میزان انسولین سرم نیز به روش Double-antibody RIA سنجیده شد.

تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها با استفاده از آزمون-تی و رگرسیون ساده و چندگانه توسط برنامهٔ آماری JMP انجام پذیرفت.

نتایج

سن هر دو گروه مورد مطالعه، وزن نوزادان در هنگام تولد و تعداد حاملگی‌ها و زایمان‌ها در هر دو گروه مشابه بودند؛ نمایهٔ تودهٔ بدنی BMI در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۱). غلظت گلوکز در هر دو گروه تفاوتی نشان نداد ولی غلظت انسولین ناشتا بطور معنی‌دار در گروه با سابقهٔ دیابت حاملگی بالاتر بود؛ نسبت انسولین به گلوکز بعنوان اندکس مقاومت به انسولین نیز در گروه با سابقهٔ دیابت حاملگی در مقایسه با گروه کنترل نیز بالاتر بود (جدول ۱). فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ، علیرغم در محدودهٔ طبیعی بودن، هم در گروه با سابقهٔ دیابت حاملگی بطور معنی‌دار بالاتر از گروه شاهد بودند (جدول ۱).

میزان کلسترول تام، تری گلیسرید، VLDL-TG، IDL-C، NEFA، $apo\text{-}B_{100}$ و فعالیت آنزیم CETP در پلاسما در بیماران با سابقهٔ دیابت حاملگی نسبت به گروه شاهد بالاتر بود؛ اما HDL-C و apo-AI در هر دو گروه مشابه بودند (جدول ۲).

آنالیز رگرسیون چندگانه نشان داد که غلظت انسولین ناشتای پلاسما بطور غیروابسته با BMI ($P<$ ۰/۰۱ و $R^2=$۰/۲۸)، غلظت تری گلیسرید سرم ($P<$ ۰/۰۴ و $R^2=$۰/۲۴) و فشار خون سیستولیک ($P<$ ۰/۰۵ و $R^2=$۰/۱۸) است. همچنین مقدار انسولین سرم با فعالیت CETP رابطه مستقیم و با اندازهٔ LDL-I رابطه معکوس نشان داد.

بحث

اطلاعات بدست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی، حتی یکسال بعد از زایمان، از اختلالات متابولیک برخوردارند که عبارتند از: دیسلیپیدمی، هیپرانسولینیسم، مقاومت به انسولین، افزایش فشار خون و چاقی. دیسلیپیدمی در بیماران با سابقهٔ دیابت حاملگی، احتمالاً در ارتباط با مقاومت به انسولین و اختلالات ارثی در بعضی از افراد و یا وجود هر دو عامل در بعضی دیگر است. در بیماران NIDDM، اختلالات چربی‌های کلاسیک عبارتند از: افزایش غلظت NEFA، افزایش تری گلیسرید (بیشتر VLDL-TG) و کاهش HDL-C (۲۲ و ۲۳). در مطالعهٔ ما نیز افزایش غلظت NEFA، TG و بخصوص VLDL-TG دیده شد، اما میزان HDL-C کاهش نشان نداد. هیپرتری گلیسریدمی در بیماران با سابقهٔ دیابت حاملگی می‌تواند به علت تفاوت‌هایی در رژیم غذایی و فعالیت بدنی باشد (۲۴). البته استعداد ژنتیکی نیز در این خصوص از اهمیت برخوردار است. استعداد ژنتیکی در بروز هیپرتری‌گلیسریدمی در NIDDM قبلاً گزارش شده است (۲۵). مقاومت به انسولین می‌تواند از طرفی، جریان NEFA به کبد را افزایش دهد و از طرف دیگر، موجبات ترشح بیشتر TG را فراهم آورد (۲۶)؛ همچنین موجب افزایش ترشح انسولین و هیپرانسولینیسم نیز می‌شود (۲۷). هیپرانسولینیسم نیز به نوبه خود باعث افزایش TG و VLDL-TG و در نتیجه، هیپرتری‌گلیسریدمی می‌شود (۲۷). وجود کلسترول سرم بالا و افزایش LDL-C در ارتباط با NIDDM گزارش نشده است (۲۸). اما در مطالعهٔ ما هیپرکلسترولمی و افزایش LDL-C و IDL-C در بیماران با سابقهٔ دیابت حاملگی دیده شد. هنوز کاملاً

روشن نشده است که هیپرکلسترولمی و افزایش LDL-C شانس بروز NIDDM را افزایش می‌دهد؛ اما افزایش شانس بروز بیماریهای قلبی - عروقی، بارها گزارش گردیده است (۱۵). بنظر می‌رسد که اختلال متابولیسم LDL (از جمله افزایش غلظت آن و کاهش و متراکم شدن ذرات LDL) با سندرم مقاومت به انسولین و NIDDM ارتباط دارد (۱۹ و ۳۰-۲۸).

در این مطالعه، اندازهٔ ذرات LDL در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی کوچکتر و متراکمتر از گروه شاهد بود. عوامل مختلفی در ایجاد ذرات کوچکتر و متراکمتر LDL مؤثرند؛ از جمله مقاومت به انسولین (۳۱ و ۳۳) و هیپرتری گلیسریدمی (۳۳).

ذرات IDL بعنوان عامل خطر آترواسکلروز معرفی شده‌اند (۳۴)؛ در مطالعهٔ حاضر نیز غلظت ذرات IDL در افراد با دیابت حاملگی بیشتر از گروه شاهد بود (جدول ۲).

در این مطالعه، فعالیت آنزیم CETP در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی بیشتر از زنان گروه شاهد بود؛ مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که افزایش فعالیت CETP می‌تواند باعث شروع پدیدهٔ آتروژنز از طریق افزایش انتقال استرهای کلسترولی از HDL به LDL شود (۳۴). این عمل بخصوص در مواردی که غلظت ذرات لیپوپروتئین غنی از apo B_{100} بالاست می‌تواند باعث انتقال کلسترول به سلول‌های دیوارهٔ شریان‌ها شود (۳۵). در مطالعه انجام شده، غلظت لیپوپروتئین‌های غنی از apo B_{100} در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی بالا بود. بعلاوه فعالیت آنزیم CETP در پلاسما رابطهٔ مستقیمی با چاقی دارد (۳۶) که این رابطه در مطالعه ما نیز بدست آمد.

چاقی در بیماران با سابقهٔ دیابت حاملگی می‌تواند باعث بروز عدم تحمل به گلوکز و دیسلیپیدمی‌شود. از طرف دیگر هیپرانسولینیسم و افزایش نسبت انسولین به گلوکز (به عنوان اندکس مقاومت به انسولین) در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی می‌تواند بدون هیپرگلیسمی و عدم تحمل به گلوکز بروز نماید (۱۴-۱۲) و می‌توان نتیجه گرفت که هیپرگلیسمی، ثانویه به مقاومت به انسولین است.

در مطالعهٔ حاضر، BMI بعنوان نمایه چاقی، ارتباط مستقیم با مقدار انسولین سرم و نسبت انسولین به گلوکز نشان داد. این رابطه توسط باینز (Baynes) و همکاران (۳۷) در مردان و زنان دیابتی گزارش شده است.

در این مطالعه، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در زنان با سابقهٔ دیابت حاملگی در مقایسه با گروه شاهد افزایش نشان می‌داد. همچنین فشار خون سیستولیک با BMI، غلظت انسولین ناشتا و نسبت انسولین به گلوکز (بعنوان مارکر مقاومت به انسولین) ارتباط مستقیم داشت. این ارتباط قبلاً توسط سی شی (Sechi) و همکاران در بیماران دیابتی ذکر شده بود (۳۸). مکانیسم احتمالی این ارتباط می‌تواند بعلت نقش مهم انسولین در تنظیم بازجذب سدیم در لوله‌های دیستال کلیه باشد (۴۰-۳۹)؛ آب نیز با سدیم جذب می‌شود (۴۱)؛ در نتیجه افزایش فشار خون ایجاد می‌گردد. از دیگر علل ایجاد فشار خون در نتیجهٔ مقاومت به انسولین و هیپرانسولینیسم، می‌توان از افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، تغیرات انتقال یونی و هیپرتروفی عضلات صاف عروق نام برد(۴۲).

هافنز (Haffnez) و همکارانش (۴۳) گزارش کرده‌اند که افزایش انسولین ناشتا می‌تواند موجب اختلالات متابولیک از جمله دیسلیپیدمی، هیپرتانسیون و NIDDM شود؛ مطالعات متعددی نیز هیپرانسولینیسم را پیش درآمد NIDDM خوانده‌اند (۴۶-۴۴).

جدول ۱) مشخصات دموگرافیک و متابولیک زنان با سابقه دیابت حاملگی در مقایسه با گروه کنترل

متغیرها	گروه با سابقه دیابت حاملگی	گروه کنترل	P.Value
سن	۳۱/۵ ± ۵	۳۱/۴ ± ۴/۲	NS
تعداد حاملگی	۲/۳ ± ۱/۶	۲/۷ ± ۱/۳	NS
BMI	۲۶/۰۵ ± ۵/۵	۲۲/۷۵ ± ۲/۹	< ۰/۰۱
غلظت گلوکز ناشتا (mmol)	۸۲/۶ ± ۷/۹	۸۱/۹ ± ۷/۹	NS
غلظت انسولین ناشتا (IU/L)	۷/۵۳ ± ۵/۲۳	۵/۱۴ ± ۱/۹۶	< ۰/۰۱
گلوکز/ انسولین	۱/۲۰ ± ۰/۴۱	۱/۰۲ ± ۰/۲۷	< ۰/۰۱

NS= Not Significant

جدول ۲) سطح سرمی لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها، فعالیت آنزیم CETP و فشارخون در زنان با دیابت حاملگی در مقایسه با گروه کنترل

متغیرها	گروه با سابقه دیابت حاملگی	گروه کنترل	P.Value
کلسترول تام (mmol/L)	۴/۹۴ ± ۰/۹۵	۴/۴۴ ± ۰/۸۸	< ۰/۰۱
تری‌گلیسرید (mmol/L)	۱/۰۷ ± ۰/۵	۰/۸۷ ± ۰/۴	< ۰/۰۵
VLDL-TG (µmol/L)	۴۴۶/۸ ± ۳۳/۸	۳۲۶/۹ ± ۳۳/۸	< ۰/۰۵
IDL-TG (µmol/L)	۱۳۰/۰۶ ± ۱۰/۴	۸۲/۶ ± ۱۰/۴	< ۰/۰۱
NEFA (mmol/L)	۰/۶۸ ± ۰/۲۲	۰/۵۴ ± ۰/۲۳	< ۰/۰۱
apo-B100 (g/L)	۱/۰۵ ± ۰/۲۴	۰/۸۸ ± ۰/۲۲	< ۰/۰۱
LDL-I (nm)	۳۰/۷ ± ۰/۹۸	۳۱/۴ ± ۰/۹۹	< ۰/۰۱
فعالیت CETP (%)	۱۹/۵۱ ± ۱/۰۷	۱۵/۷۸ ± ۱/۰۶	< ۰/۰۱
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۱۰/۲ ± ۱/۶	۱۰۵/۱ ± ۱/۶	< ۰/۰۵
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۷۶/۷ ± ۵/۹	۷۲/۸ ± ۵/۵	< ۰/۰۱

در نتیجه، با استناد به یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت تعدادی از زنان دیابتی با سابقهٔ دیابت حاملگی (۳۷ درصد) ، مبتلا به سندرم دیسلیپیدمی هستند، که این سندرم در این بیماران شامل هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسریدمی و افزایش غلظت apo-B_{100}، NEFA و اختلال در ترکیبات ساختمانی لیپوپروتئین‌ها (افزایش غلظت IDL-C، VLDL-TG و LDL-C)، افزایش فعالیت CETP در پلاسما و کوچکتر و متراکم‌تر شدن ذرات LDL است؛ بعلاوه چاقی و افزایش فشار خون نیز در این بیماران شایعتر است. وجود این اختلالات می‌تواند موجبات بروز NIDDM و آترواسکلروز را در این جامعه فراهم آورد.

مراجع

1) Boyd E, Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1995 40 (supple 2):197-201.

2) Freinkel N, metzger BE, Phelps RL, Ogata ES, Radvany RM. Hetezogenicity of maternal age, weight, insulin secretion, HDL antigens, islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic β-cell and somatic development in the offspring. Diabetes 1985; 34(supple 2):2-1-2.

3) Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus, A survey of perinatal complications in the 1980, Diabetes 1991; 40(supple 2): 74-78.

4) Mestman JH. Follow-up studies in women with gestational diabetes mellitus: the experience at Losangeles country/university of Southern California Medical Center. In: Weiss PAM, Coustan DR. Gestational diabetes. Springer-Verlag, 1987; 191-198.

5) Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? Diabetes 1991; 40(supple 2):175-178.

6) Defronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic vascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.

7) Zovaroni I, Dall'Aglio E, Alpi O, et al. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. Atherosclerosis 1985; 55:259-266.

8) Ferrannini E, Bussigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1985; 317: 350-357.

9) Kolterman OG, Insel J, Sakow M, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in human obesity evidence for receptor and post - receptor defects. J Clin. Ives 1980; 65:1272-1284.

10) Groop LC, Bonadonna RC, Delprato S, el al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1989; 84:205-213.

11) Steiner G, Morita S, Varnic M. Resistance to insulin but not to glucagon in lean hypertriglyceridemics. Diabetes 1980; 28:899-905.

12) Catalano PM, Bemstein IM, Wolf R, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1255-1262.

13) Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, et al. Insulin resistance and impaird insulin secretion in subjects with a history of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34:861-869.

14) Efendinc S, hanson U, Persson, BM et al. glucose tolerance, insulin release, and insulin sensetiving in normal weight women with previous gestational. Diabetes 1987; 36:413-419.

15) Kannel WB, Castell T, Mc Namara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease: the Framigham Study. Ann Inter Med 1971;

74:1-12.

16) Kjos SL, Buchanina TA, montor M, coulson A, mestman JH. Serum lipids within 36 months of delivery in women with recent gestational diabetes. Diabetes 1991; 40(supple 2): 142-146.

17) Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and clinical composition of ultra centrifugally separated lipoproteins in human serum. J Clinic Invest 1955; 34:1345-1353.

18) Warnick R, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate - Mg^{2+} precipitation procedure for quantitation of high-density lipoprotein cholesterol. Clin Chem 1982; 28: 1379-1388.

19) Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring E, Willett WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclasses, pattern and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260:1917-1921.

20) Barter PJ, Hopkins GJ, Gorjaschko L. Lipoprotein substrates for plasma cholesterol estrification: influence of particle size and composition of the high density lipoprotein subfroction 3. Atherosclerosis 1985; 58:97-107.

21) Samman S, Truswell. The fridewald equation for the determination of low-density lipoprotein cholesterol: a special case, Am J Clin Nutr 1993; 58:928-929.

22) Bierman EL, Glonset JA. Disorders of iipid metabolism. In: Wilson JD, Foster DW. Williams textbook of Endocrinology. 8th ed. Philadelphia: Saunders. 1992, 1366-1395.

23) Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Research 1987; 28:613-628.

24) NIH consensus conference. Treatment of hypertriglyceridemia. JAMA 1984; 251:1106-1200.

25) Wilson DE, Kwong LK, Elbein SC, Lalouel JM. Genetic predisposition to hyperlipidemia in diabetes: the end of the beginning? J Intern Med 1994; 236 (supple 376):53-61.