

PARAGH GYÖRGY DR., SZTANEK FERENC DR., HARANGI MARIANN DR.

DEOEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A TRIGLICERID METABOLIZMUS

A TRIGLICERIDEK A VERY-LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (VLDL) ÉS A KILOMIKRON RÉSZECSKÉK LEGFONTOSABB ALKOTÓELEMEI, ÉS FONTOS SZEREPET JÁTSZANAK AZ ANYAGCSERÉBEN, MINT AZ ÉTKEZÉssel FELVETT ZSÍR SZÁLLÍTÓI ÉS MINT ENERGIAFORRÁSOK. EMELLETT A SZÉRUM TRIGLICERID SZINTJE JELLEMZI SZÁMOS LIPOPROTEIN RÉSZECSCKE ATEROGENITÁSÁT, ÍGY A VLDL ÉS KILOMIKRON RÉSZECSKÉK MEGNÖVEKEDETT KONCENTRÁCIÓJÁT, AZ EMELKEDETT SMALL DENSE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) KONCENTRÁCIÓT ÉS CSÖKKENT HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) KONCENTRÁCIÓT. EZÉRT A FIZIOLÓGIÁS ÉS PATOLÓGIÁS TRIGLICERID ANYAGCSERE FOLYAMATAINAK MEGÉRTÉSE KIEMELT FONTOSSÁGÚ. EZ AZ ÖSSZEFOGLALÓ ÁTTEKINTI A LEGÚJABB ADATOKAT A PERIFÉRIÁS TRIGLICERID HIDROLÍZIS ÉS A MÁJBAN TÖRTÉNŐ REMNANT CLARANCE TÉMAKÖRÉBEN, AMELY SEGÍTSÉGET NYÚJT A TRIGLICERID ANYAGCSERE JOBB MEGÉRTÉSÉBEN.

Kulcsszavak: triglicerid anyagcsere, high-density lipoprotein, érlelmeszesedés

THE TRIGLYCERIDE METABOLISM. TRIGLYCERIDES, AS MAJOR COMPONENTS OF VERY-LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (VLDL) AND CHYLOMICRONS, PLAY AN IMPORTANT ROLE IN METABOLISM AS ENERGY SOURCES AND TRANSPORTERS OF DIETARY FAT. MOREOVER, SERUM TRIGLYCERIDE CONCENTRATIONS ARE A SURROGATE FOR A RANGE OF POTENTIALLY ATHEROGENIC DISTURBANCES IN LIPOPROTEIN SPECIES, INCLUDING INCREASED CONCENTRATIONS OF REMNANTS OF VLDL AND CHYLOMICRON METABOLISM, INCREASED SMALL, DENSE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) CONCENTRATIONS AND REDUCED HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) CONCENTRATIONS. THEREFORE, THE UNDERSTANDING OF TRIGLYCERIDE METABOLISM IN BOTH PHYSIOLOGIC AND PATHOLOGIC CONDITIONS IS HIGHLY IMPORTANT. IN THIS REVIEW, WE WILL PROVIDE AN OVERVIEW OF NOVEL DATA ON BOTH PERIPHERAL TRIGLYCERIDE HYDROLYSIS AND HEPATIC REMNANT CLEARANCE THAT WILL IMPROVE OUR KNOWLEDGE OF PLASMA TRIGLYCERIDE METABOLISM.

Keywords: triglyceride metabolism, high-density lipoprotein, atherosclerosis

Korábbi évek vizsgálataira hívják fel a figyelmet, hogy lipidanyagcsere zavarai jelentős szerepet játszanak a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Számos nagy, multicentrikus prospektív tanulmány igazolta azt, hogy a koleszterinszint csökkentése a kardiovaszkuláris eseményeket és az összhalálozást is szignifikánsan csökkenti (1). A koleszterinen kívül az egyéb lipidalkotóknak is jelentős szerepe van a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Ennek magyarázata az, hogy a lipidrészecskék állandó, dinamikus átalakulásban vannak a keringésben és az egyik alkotóelem kóros irányú megváltozása módosítja a másik alkotóelem összetételét és a funkcióját. Elhízásban, 2-es típusú diabetes mellitusban, krónikus vesebetegségben a kóros lipidanyagcsere jel-

lemzői a hypertriglyceridaemia, a high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C) szint csökkenése és a low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) mérsékelt emelkedése, vagy minőségének megváltozása (2, 3). Genest és mtsai arra hívták fel a figyelmet, hogy a genetikusan meghatározott IIa, IIb és IV-es típusú lipoprotein fenotípus minden 20 egyénből egyben előfordul. A IIb-re és a IV-es típusra jellemző a trigliceridszint emelkedése. Azon egyéneknél, akiknek a családjában iszkémiás szívbetegség (ISZB) szerepel, több mint 50%-ban fordulnak elő a fenti fenotípusok. A kombinált hyperlipoproteinaemia gyakorisága 40%, míg a csökkent HDL-C-szint gyakorisága 39%. Az izolált hypertriglyceridaemia 11%-ban fordul elő (4). Ez is arra hívja fel a figyelmet, hogy a koleszterinen kívül a kóros triglicerid és

HDL-C-szint is jelentős szerepet játszik a kardiovaszkuláris események kialakulásában.

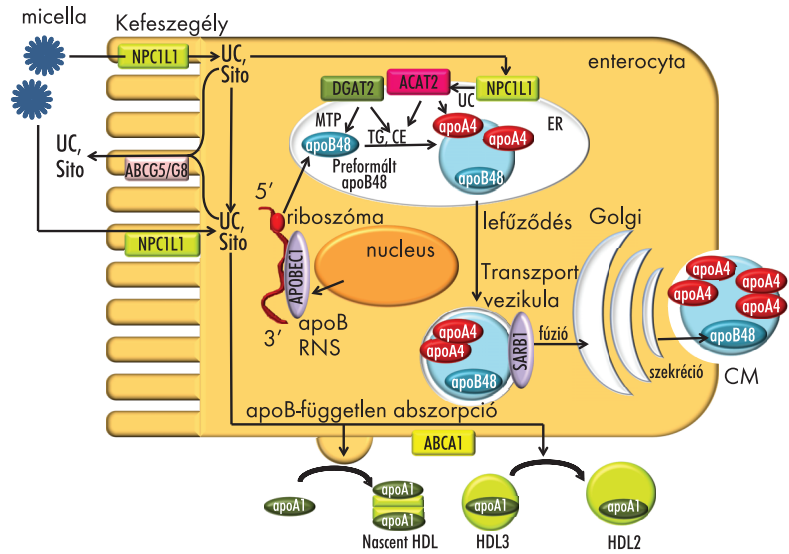
Korábbi felmérések alapján az életkor előrehaladtával fokozatosan nő a populációban a metabolikus szindróma gyakorisága, amelynek egyik kritériuma a trigliceridszint emelkedése és a HDL-C-szintjének csökkenése. Egy amerikai felmérés szerint az 50 és 60 év közötti korosztályban 35%-os, míg a 60 év feletti korosztályban 45%-os a metabolikus szindróma gyakorisága (5). Magyarországon az Adult Treatment Panel III (ATPIII) kritériumok alapján, 13 383 egyén adatait figyelembe véve 26,1% volt a metabolikus szindróma előfordulása. Férfiaknál 20,5%-ban, nőknél 31,1%-ban volt jelen (6). Hídvégi és munkatársai felmérése alapján nőknél 31%-ban, fér-

fiaknál 41%-ban fordult elő metabolikus szindróma (7). Az előbb említett adatok is alátámasztják a triglicerid anyagcsere jelentőségét. A kérdés az, hogy milyen útvonalon és milyen módon változik a szérumban trigliceridszint.

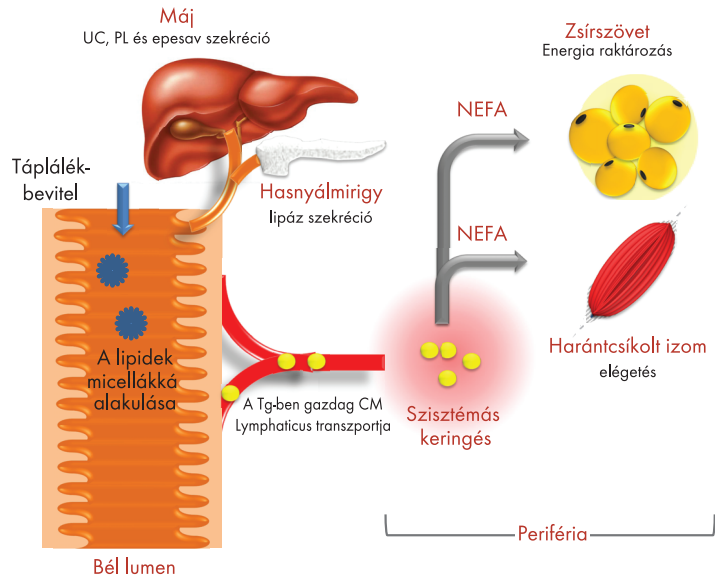
AZ EXOGEN TRIGLICERID ANYAGCSERE

Az exogén triglicerid anyagcsere a tápcsatornában kezdődik. A táplálékkal felvett zsírok a vékonybélben az epe által emulgeálódnak és micelláris szerkezetet vesznek fel. A hasnyálmirigy által termelt lipáz hatására nem észterifikált zsírsavakra és glicerinekre bomlanak. Ezek a bélhámsejtek által 100%-ban, többnyire passzív diffúzióval felvételre kerülnek. A szintén a micellákban előforduló nem észterifikált koleszterin 50%-ban kerül felvételre a Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) receptorokon keresztül (8–10). A bélhámsejtekbe jutott zsírsav és glicerol a bélhámsejtek endoplazmatikus retikulumában elhelyezkedő diacil-glicerol-acil transzferáz-2 (DGAT2) hatására trigliceriddé alakul. A koleszterin pedig az acil-koleszteril-acil-transzferáz-2 (ACAT2) hatására koleszterin-észterre alakul át. A riboszómákban képződő apolipoprotein (apo) B48-cal a mikroszmális-transzfer proteín (MTP) kapcsolja össze a trigliceridet és a koleszterin-észtert. A későbbiek során apoA1-V kapcsolódik hozzá és így kialakul a kilomikron kezdeti formája, amely ezek után a Golgi apparátusba kerül, vezikulába csomagolódik és a szükségletnek megfelelően a véráramból a ductus lymphaticusba, illetve a porta-rendszerbe jut (1. ábra). A ductus lymphaticuson keresztül, megkerülve a májat, közvetlenül a szisztémás keringésbe kerül. Itt egyrészt a zsírszövetben energiaraktárként, másrészt a harántcsíkt és szívizom szövetben a működéshez szükséges energiaforrásként szolgál (2. ábra). Az itt lévő kapillárisok endotheljének felszínén elhelyezkedő lipoprotein lipáz (LPL) hatására a kilomikron triglicerid tartalma csökken. A lipoprotein lipáz stabilitását a heparán szulfát protein-glikán, syndecan és glypican segíti elő. A lipoprotein lipáz hatékonyságát fokozza a kilomikronhoz kötött apoC-II és apoA-V (11). A májban termelődő apoC-III gátolja a lipoprotein lipáz hatását (12). Az apoA-II, amely a HDL részecske fehérjetartalmá-

1. ÁBRA: A KOLESZTERIN FELSZÍVÓDÁSA A BÉLHÁMSEJTEKBE, ÉS A KILOMIKRON KÉPZŐDÉS MECHANIZMUSA



2. ÁBRA: A TRIGLICERID ANYAGCSERE ENDOGEN ÚTVONALA



nak 20%-át teszi ki, szintén gátló hatást fejt ki, ezt apoA-II transzgen egerekben bizonyították (13, 14). A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az apoA-II úgy változtatja meg a kilomikron szerkezetét, hogy a lipoprotein lipáz lassabban tudja bontani a triglicerid tartalmát és ennek következtében elhúzódóbb lesz a lebontás (14). A felszabaduló glicerol glicerózzá alakul, ami egy három szénatomszámú lebontási termék, és belépve a Szentgyörgyi-Krebs-ciklusba oxidálódik, amelynek eredményeként 19 adozin-trifoszfát (ATP) képződik. A másik lehetőség hogy a glikogenezis folyamán glükózzá alakul. A felszabaduló zsírsavak a béta-oxidáció során oxidálódnak a mitokondriumban, minden harmadik béta pozíciójú szénatom oxidálódik, a

két szénatomot tartalmazó acetyl csoport kapcsolódásával acetyl-koenzim A (acetyl-KoA) enzim keletkezik. Az acetyl-KoA szintén belépve a Szentgyörgyi-Krebs-ciklusba acetyl csoportonként 12 ATP-t képez. Minden béta oxidáció során egy flavin-adenin-dinukleotid-dihidrát (FADH2) és egy nikotinamid-adenin-dinukleotid-dihidrát (NADH2) képződik, amely további 5 ATP-képződéshez vezet az elektron-transzport láncban, ennek eredményeként egy 12 szénatom hosszúságú zsírsav béta oxidációja során 96 ATP keletkezik, szemben a glükózból nyerhető 76 ATP-vel. Az előbb említett metabolitok biztosítják a zsírszövetekben az energia utánpótlást, valamint a vázizomzatban és a szívizomzatban a működéshez szükséges energiát. A megmaradt kilomikron

remnant a későbbiek során a máj felszínén elhelyezkedő LDL receptoron keresztül kerül felvételre, amely az apoE komponenst felismerve biztosítja a felvételt. Érdekes módon az apoB48 molekula C terminálisa hiányzik, ezért az LDL receptor nem ismeri fel, szemben az apoB100-at tartalmazó lipoprotein partikulákkal, amelyeknél a komplett apoB molekula C terminálisát ismeri fel a receptor. Egyéb alternatív úton a heparán-szulfát proteoglikán és lipoprotein lipáz, valamint kilomikron komplex is felvételre kerül. Az így felvett triglicerid és koleszterin mennyisége szabályozza a májban az endogén lipidszintézist (11).

AZ ENDOGÉN TRIGLICERID ANYAGCSERE

A májban a durva endoplazmatikus retikulumban képződik az apoB100 és a koleszterin észter. A simafelszínű endoplazmatikus partikulumban a triglicerid, a mikroszomális transzfer protein az apoB100-hoz kapcsolja a lipid komponenseket, és így kialakul a very low density lipoprotein (VLDL) részecske. A későbbiek során a Golgi apparátusban speciális vezikulába csomagolódik, amelyet a szükségletnek megfelelően a sejt a felszínén szekretál, és így a VLDL a keringésbe kerül. A keringésbe jutó VLDL részecske a kilomikronhoz hasonlóan az erek falához lehorgonyzott lipoprotein lipáz hatására elveszíti triglicerid tartalmának jelentős részét, és úgynevezett intermediate density lipoproteinné (IDL) alakul, amely egyrészt az LDL receptor és az LDL receptor related fehérjén keresztül felvételre kerül, másrészt a hepatikus lipáz által módosulva LDL-lé alakul. Az ilyen módon képződött LDL a koleszterin fő szállítója, és főként az LDL receptoron keresztül metabolizálódik (15–17).

A KÓROS TRIGLICERID ANYAGCSERE

Elhízásban, 2-es típusú diabéteszben és krónikus vesebetegségben az előbb említett folyamatok módosulnak. Fiziológias körülmények között az inzulin gátolja a VLDL felhalmozódását és szekrécióját a májsejtekben azáltal, hogy csökkenti az MTP expresszióját (18, 19). Amennyiben az MTP nem tudja kapcsolni az apoB100-hoz a triglice-

ridet és a koleszterin-észtert, akkor az degradálódik, és nem képződik VLDL. Elhízásban és 2-es típusú diabétesz mellitusban nő az MTP expresszió, így a képződő apoB100 mindegyikéhez kapcsolódik triglicerid és koleszterin-észter, így mindegyik apoB100 hasznosul. Ennek eredményeként jelentős mértékben nő a VLDL szintézis (20, 21). Az inzulin szabályozza a sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) szintézisét a májban (22, 23). A hyperinzulinaemia fokozza az SREBP-1c expressziót, amelyet a lipogenezisben résztvevő enzimek: a zsírsav-szintetáz, az acetil-KoA karboxiláz aktivációja kísér. Ezek az enzimek a kulcselemei a de novo lipidszintézisnek a májban (24). A de novo lipidszintézis fokozódása a lipidoxidációt a lipidtárolás felé tolja el, így nő a VLDL részecskék számára rendelkezésre álló triglicerid mennyisége (25).

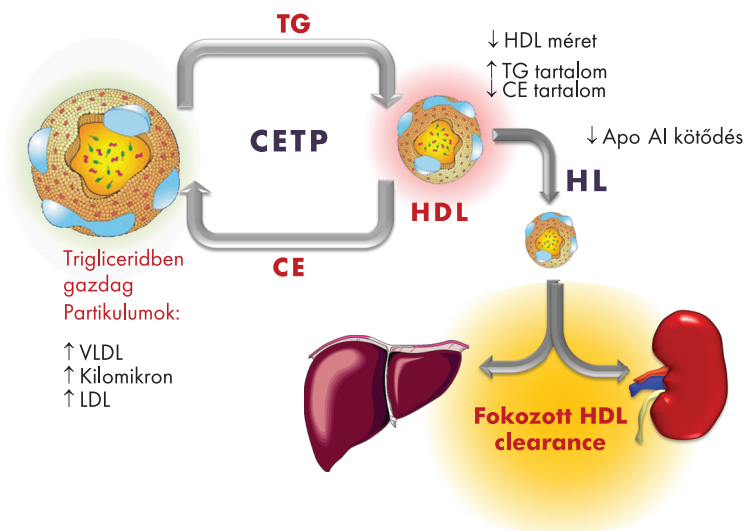
Mivel a lipoproteinek dinamikus kölcsönhatásban állnak egymással, bármelyik szintjének a növekedése befolyásolja az egyéb lipoprotein frakciók mennyiségét és minőségét. Az emelkedett trigliceridszint módosítja a HDL-C-szintjét és összetételét. Ennek a hátterében az áll, hogy a HDL-képződéshez szükségesek a triglicerid lebontása során képződő foszfolipid, szabad koleszterin és apolipoprotein molekulák. Amennyiben csökken a triglicerid lebontás, csökken a HDL építőanyaga, így csökken a mennyisége. A HDL-hez kötött koleszterin-észter transzfer protein fő feladata az, hogy a trigliceridben gazdag részecskékről trigliceridet

transzportáljon a HDL-re, míg a HDL-ről koleszterin-észtert a trigliceridben gazdag részecskékre. Megnövekedett trigliceridszint esetén ez a folyamat fokozódik, amelynek eredményeként nő a HDL triglicerid tartalma, amelynek hatására fokozódik a triglicerid tartalmú részecskék koleszterin-észter tartalma. A fokozott triglicerid tartalommal alacsonyabb koleszterin-észterrel rendelkező HDL kisebb és sűrűbb (denzebb) lesz, és könnyebben metabolizálódik a májban elhelyezkedő hepatikus lipáz és a vesében elhelyezkedő kubulin és megalin receptoron keresztül (3. ábra).

Az érlelmeszedésért elsősorban felelős LDL részecskék összetétele is különböző. Különböznek méretükben, denzitásukban, kémiai összetételükben és aterogenitásukban. Gradiens gél elektroforézissel az LDL-t egy A és egy B típusú részre lehet bontani. Az A rész a nagy LDL-t, míg a B rész a kicsi denz LDL-t tartalmazza (26, 27). Stampfer és munkatársai felhívták a figyelmet arra, hogy a triglicerid szintjének növekedése fokozza a kicsi denz LDL arányát (28). Taskinen és munkatársai 1,3-1,7 mmol/l triglicerid koncentrációt tekintik annak a küszöbkonzentrációnak, amelynél a kicsi denz LDL aránya jelentősen megnő (26).

A korábban említettek alapján egészséges egyénnél az inzulin hatására az MTP expresszió csökkenése miatt csökken a VLDL szintézis. Elhízásban, 2-es típusú diabéteszben ez elmarad, ezért ezeknél a betegeknél posztprandiális periódusban 10x több VLDL partikula van a vér-

3. ÁBRA: A HDL ANYAGCSERE VÁLTOZÁSA HYPERTRIGLYCERIDAEMIÁBAN



ben, mint éhomi állapotban (29, 30). Ezzel magyarázható az, hogy elhízásban és 2-es típusú diabéteszben posztprandiális triglyceridaemia figyelhető meg, ami alatt azt értjük, hogy 8 órával az étkezés után trigliceridszint nem tér vissza a kiindulási értékre (31). Ennek kialakulásában a fokozott VLDL képzésen kívül jelentős szerepe van a csökkent lipoprotein lipáz aktivitásnak is. A fokozottan termelődő trigliceridben gazdag részecskék kimerítik a rendelkezésre álló lipoprotein lipáz kapacitást, és a táplálékkal felvett, exogén trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása késik (32). Elhízásban és 2-es típusú diabéteszben a lipidanyagcsere folyamatában résztvevő számos fehérje enzim aktivitása megváltozik, így fokozódik a bélben a szelektív koleszterin felszívódásért felelős NPC1L1 és csökken a koleszterin a bél lumenbe visszajuttatásában szerepet játszó ABCG/G8 (ATP-binding cassette

sub-family G member 5) aktivitás. Ennek eredményeként fokozódik a gasztrointesztinális traktusból a koleszterin felvétele, csökken a hepatobiliaris koleszterin kiválasztódás és nő a szekretált kilomikron és VLDL koleszterin tartalma (33–35). Az MTP fokozott termelődése az apoB48 tartalmú kilomikron és az apoB100 tartalmú VLDL fokozott szekrécióját segíti elő. Ezt a folyamatot erősíti az, hogy nő az intesztinális szabadzsír, triglicerid és koleszterin-észter szintézis (33–35). A lipoprotein lipáz fokozott aktivitása a zsírszövetben lehetővé teszi azt, hogy a kilomikron és VLDL triglicerid tartalma növekedjen. Ezzel szemben a lipoprotein lipáz csökkent aktivitása a harántcsikolt izomban étkezéskor és étkezés után az izomanyagcsere romlását az inzulinrezisztencia fokozódását segíti elő (36–38). A mitokondriális béta-oxidáció csökkenése vázizomban elősegíti a

triglicerid és szabad zsír felhalmozódását, ezáltal az inzulinrezisztencia kialakulását (39). A CD36 receptorok fokozott expressziója fokozza a zsírszövetben a nem észterifikált zsírsavak felvételét (40). Az N-deacetiláz/N-szulfotranszferáz 1 (Ndst1) csökkent transzkripciója és translációja hibás heparánszulfát proteoglikánokat (HSPG) eredményez, ezáltal kórosan nagy remnant lipoproteinek jönnek létre a plazmában (41).

ÖSSZEGRÉS

A fentiek is mutatják, hogy az obesitas és az azzal gyakran együtt járó metabolikus változások, így az inzulinrezisztencia a lipidanyagcsere jelentős változását eredményezik és a lipoproteinek olyan módosulását hozzák létre, amelyek nagyban hozzájárulnak ezeknél a betegknél az érlemezésedés felgyorsulásához, az érbetegség progressziójához.

IRODALOM

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376 (9753): 1670–1681.
- Grundey SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006; 8 (Suppl 1): S21–27.
- Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr Review* 2010; (Suppl 5): S19–23.
- Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025–2033.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359.
- Császár A, Balogh S, Ékes E. A metabolikus szindróma hazai prevalenciája az új IDF-kritériumok alapján. *Orvostovábbképző Szemle – Különszám* 2005; 67–72.
- Hidvégi T, Hetyési K, Biró L, et al. Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városban és vonzáskörzetében. *Diabetologia Hungarica* 2001; 9: 222–232.
- Turley SD. Dietary cholesterol and the mechanism of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2009; 1: S29–S35.
- Hauser H, Dyer JH, Nandy A, et al. Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol into the intestine. *Biochemistry* 1998; 37: 17843–17850.
- Oram JF, Vaughan AM. ABCA1-mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 253–260.
- Williams KJ. Molecular processes that handle – and mishandle – dietary lipids. *J Clin Invest* 2008; 118: 3247–3259.
- Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, et al. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985; 75: 384–390.
- Silva RA, Schneeweis LA, Krishnan SC, et al. The structure of apolipoprotein A-II in discoidal high density lipoproteins. *J Biol Chem* 2007; 282: 9713–9721.
- Castellani LW, Nguyen CN, Charugundla S, et al. Apolipoprotein all is a regulator of very low density lipoprotein metabolism and insulin resistance. *J Biol Chem* 2008; 283: 11633–11644.
- Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19: A20–23.
- Altman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401–410.
- Parsy D, Dracon M, Cochera C, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 51–56.
- Chirieac DV, Lucian R, Chirieac JP, et al. Glucose-stimulated insulin secretion suppresses hepatic triglyceride-rich lipoprotein and apoB production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1003–E1011.
- Lin MC, Gordon D, Wetterau JR. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulates MTP gene expression. *J Lipid Res* 1995; 36: 1073–1081.
- Kuriyama H, Yamashita S, Shimomura I, et al. Enhanced expression of hepatic acyl-coenzyme A synthetase and microsomal triglyceride transfer protein messenger RNAs in the obese and hypertriglyceridemic rat with visceral fat accumulation. *Hepatology* 1998; 27: 557–562.
- Bartels ED, Lauritsen M, Nielsen LB. Hepatic expression of microsomal triglyceride transfer protein and in vivo secretion of triglyceride-rich lipoproteins are increased in obese diabetic mice. *Diabetes* 2002; 51: 1233–1239.
- Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; 6: 77–86.
- Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002; 366: 377–391.
- Yahagi N, Shimano H, Hastay AH, et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in *Lepr*(ob)/*Lepr*(ob) mice. *J Biol Chem* 2002; 277: 19353–19357.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, et al. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201–229.
- Taskiran MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 2): 12–17.
- Singh AT, Rainwater DL, Haffner SM, et al. Effect of diabetes on lipoprotein size. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1805–1811.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–888.
- Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes* 1998; 47: 779–787.
- Schneeman BO, Kotite L, Todd KM, et al. Relationships between the responses of triglyceride-rich lipoproteins in blood plasma containing apolipoproteins B-48 and B-100 to a fat-containing meal in normolipidemic humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2069–2073.
- Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998; 47: 953–960.
- Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, et al. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578–1585.
- Lally S, Owens D, Tomkin GH. Genes that affect cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and chylomicron assembly: the relationship between the liver and intestine in control and streptozotocin diabetic rats. *Metabolism* 2007; 56: 430–438.
- Gylling H, Laaksonen DE, Atalay M, et al. Markers of absorption and synthesis of cholesterol in men with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 372–377.
- Lally S, Tan CY, Owens D, et al. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006; 49: 1008–1016.
- Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002; 80: 753–769.
- Blanchette-Mackie J, Masuno H, Dwyer NK, et al. Lipoprotein lipase in myocytes and capillary endothelium of heart: immunocytochemical study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1989; 256: E818–E828.
- Hamilton MT, Hamilton DG, Zdeic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56: 2655–2667.
- Moro C, Bajpeyi S, Smith SR. Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: Implications for insulin sensitivity. *Am J Physiol* 2008; 294: E203–E213.
- Bonen A, Tandon NN, Glatz JF, et al. The fatty acid transporter FAT/CD36 is upregulated in subcutaneous and visceral adipose tissues in human obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes London* 2006; 30: 877–883.
- Williams KJ, Liu AM, Zhu Y, et al. Loss of heparan N-sulfotransferase in diabetic liver: role of angiotensin II. *Diabetes* 2005; 54: 1116–1122.