

ارتباط اضافه وزن با لپتین، انسولین و sdLDL پلاسما در افراد بالای ۲۰ سال

اعظم نجم افشار^۱، صدرالدین کلاتری^۱، کوروش فولادساز^۱، سعیده مظلوم زاده^۱، فرانک شریفی^۱، علی اوست ملتی^۱، آرش حسین نژاد^{۲*}

چکیده

مقدمه: چاقی از دغدغه های مهم نظام سلامت در دنیای امروز است. این اختلال در نتیجه عدم بالانس در تنظیم اشتها و متابولیسم انرژی است. مسیرهای انتقال پیام لپتین به همراه انسولین در مغز شامل جنبه های کترول مثبت و منفی از دریافت غذایی و متابولیسم انرژی می باشد. هدف این مطالعه ارزیابی sdLDL و لپتین و انسولین بطور همزمان و ارتباط آنها با اضافه وزن می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه بصورت موردنی شاهدی در افراد سالم مراجعه کننده به آزمابشگاه بوعلى زنجان انجام شد. مجموعاً ۲۱۳ نفر از افراد بالای ۲۰ سال شامل ۱۲۲ نفر با شاخص توده بدنش بزرگتر و مساوی ۲۵ بعنوان گروه مورد، و ۹۱ نفر با شاخص توده بدنش کوچکتر از ۲۵ به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفته، اندازه گیری قد و وزن و فشارخون و دور کمر در این افراد انجام شد و پس از خونگیری، اندازه گیری کمی لپتین و انسولین سرم با روش الیزا و اندازه گیری sdLDL با روش ستونی و میزان قند خون، تری گلیسیرید، کلسترول و HDL سرم نیز با روش های آنژیمی انجام شد.

یافته ها: بررسی همبستگی این عوامل با شاخص توده بدنش نشان داد که هر کدام از عوامل با شاخص توده بدنش ارتباط دارند اما در آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد که تنها سن، جنس، تری گلیسیرید و دور کمر بصورت مستقل با اضافه وزن ارتباط داشتند.

نتیجه گیری: از مجموع متغیرهای اندازه گیری شده، تنها میزان تری گلیسیرید و دور کمر از عوامل مستقل مرتبط با چاقی بوده و سایر متغیرها با اینکه ارتباط مستقیمی با شاخص توده بدنش داشتند ولی تاثیر آنها وابسته به سن و جنس بوده و بطور مستقل ارتباطی با چاقی ندارند.

واژگان کلیدی: لپتین، انسولین، sdLDL، چاقی

۱- مرکز تحقیقات بیماری های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی زنجان
۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲، نمابر: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

از کید به بافت‌های محیطی مشارکت دارد. LDL از دو جزء تشکیل شده، جزء بزرگتر با الگوی فنوتیپی A که سبک و نسبتاً غنی از کلسترول می‌باشد (LBLDL)^۱ و ذرات کوچک و وزن مخصوص بیشتر با الگوی فنوتیپی B (SDLDL) که حاوی مقادیر کمتر کلسترول می‌باشد. این ذرات نه تنها در اندازه و چگالی با هم متفاوت هستند، بلکه در ترکیب فیزیک و شیمیایی و در رفتارهای متابولیکی و آتروژنیستی نیز با هم متفاوت می‌باشند.^[۱۰, ۱۱]

LDL هایی که بصورت ذرات کوچکتر با وزن مخصوص بیشتر هستند (sdLDL) یکی از عوامل خطر قوی در بروز بیماریهای عروق کرون می‌باشد. این ذرات راحت‌تر از ذرات بزرگتر LDL جذب دیواره شریانی می‌شوند و میزان انتقالشان به اندوتیلیوم عروق بیشتر است.

شیوع بالای این ذرات آتروژنیک (sdLDL) عمدتاً در افرادی که مبتلا به هیپرلیپیدمی فامیلی، دیابت غیر وابسته انسولین و چاقی مرکزی، سندروم مقاومت به انسولین هستند، مشاهده می‌شود^[۱۰-۱۳]. مطالعات محدودی در زمینه بررسی ارتباط sdLDL با چاقی همراه با انسولین و لپتین وجود دارد، لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی همزمان این عوامل و ارتباط آن با چاقی و اضافه وزن طراحی گردیده.

روش‌ها:

جامعه مورد بررسی، مراجعین به آزمایشگاه بوعلی زنجان بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل علاقمندی به شرکت در پرروزه، سن بین ۲۰-۸۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به بیماریهای غدد درون ریز شامل دیابت، اختلالات تیروئید، کوشینگ و هیپر لیپیدمی فامیلی بود. همچنین افراد مبتلا به بیماریهای قلبی-عروقی که سابقه MI یا CVD داشته یا از داروهای قلبی استفاده می‌کردند، از مطالعه خارج شدند. ابتلا به اختلالات کبد چرب، ژیلبرت و همچنین بیماریهای مزمن نظری بدخیمی‌ها، بیماریهای روماتیسمی، بی‌اشتهاای عصی، کرون و غیره از دیگر عوامل خروج از مطالعه

مقدمه

چاقی، اختلال مزمنی است که با انباست چربی در بدن مشخص می‌شود^[۳-۱]. چاقی فرد را مستعد ابتلا به بیماریهای مختلفی کرده که بیماریهای قلبی-عروقی در راس آنها قرار دارد. همچنین خطر ابتلا به استئوآرتیت، افزایش خطر بیهوشی، ناهنجاریهای تولید مثل، به وضوح با افزایش نمایه توده بدنی افزایش می‌یابند^[۴, ۵]. عوامل متعددی در بروز چاقی بررسی شده اند که هورمونهای مترشحه از بافت چربی و در راس آنها لپتین می‌باشد^[۵]. میزان لپتین بطور بالقوه با افزایش میزان چربی افزایش می‌یابد. میزان لپتین نه تنها به میزان چربی بدن بلکه به تعادل انرژی نیز بستگی دارد. گرسنگی‌های طولانی منجر به کاهش میزان لپتین، و پرخوری نیز منجر به افزایش آن می‌شود^[۶]. امروزه مشخص شده که همراهی قابل توجهی بین هورمون بافت چربی (لپتین) و هورمون پانکراسی (انسولین) به عنوان تنظیم کننده‌های دریافت غذا و تعادل انرژی وجود دارد. تعادل بین لپتین و انسولین ممکن است در بروز چاقی موثر باشد. چرا که سطوح این دو هورمون در بدن ارتباط مثبتی با وزن بدن و به ویژه با توده چربی دارند^[۷, ۸]. این هورمونها پس از ورود به هسته‌های قوسی هیپotalamus و اتصال به رسپتورهای خود منجر به فعال شدن مسیرهای کاتابولیکی و مهار مسیرهای آنانابولیکی می‌گردند^[۶-۸]. مسیرهای انتقال پیام لپتین به همراه انسولین در مغز شامل جنبه‌های کترول مثبت و منفی از دریافت غذایی و متابولیسم انرژی می‌باشد. اختلال در مسیرهای انتقال پیام این دو هورمون می‌تواند در مسیرهای کلیدی حفظ تعادل انرژی و هموستانز گلوکر تاثیر گذاشته و منجر به مقاومت به انسولین و ایجاد بیماری‌ها و اختلالات متابولیسمی گردد. از عوامل دیگری که در پاتوژنر چاقی مورد توجه قرار گرفته اند، پروفایل چربی است. مطالعات در این زمینه نشان می‌دهند که که افزایش تولید تری گلیسرید در کبد به واسطه مقاومت به انسولین، منجر به تولید لیپوپروتئین‌هایی با دانسیته بسیار کم (VLDL) غنی از تری گلیسرید می‌شود که نهایتاً تولید sdLDL می‌نماید^[۹]. LDL، لیپوپروتئینی با چگالی کم است که در انتقال کلسترول و تری گلیسریدها

کاربرد داشته و صرفا جنبه تحقیقاتی دارد. محدوده نرمال sdLDL در مردان ۸-۴۳ میلی گرم در دسی لیتر و در زنان ۶/۹-۳۹ میلی گرم در دسی لیتر می باشد.

یافته ها:

جمعیت مورد مطالعه ۲۱۳ نفر، از افراد سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه بوعالی بودند که از این تعداد ۹۱ نفر (۴۲/۷) درصد از افراد با شاخص توده بدنی کوچکتر از ۲۵ (گروه شاهد) و ۱۲۲ نفر (۵۷/۳) درصد با شاخص توده بدنی بزرگتر یا مساوی ۲۵ (گروه مورد) بودند. واژ کل جمعیت مورد مطالعه ۹۹ نفر مرد (۴۶/۵) درصد و ۱۱۴ نفر زن (۵۳/۳) درصد بودند. در گروه شاهد ۵۴/۹ درصد مرد و در گروه مورد ۴۰/۲ درصد مرد بودند. مشخصات افراد مورد بررسی در جدول ۱ نشان می دهد که میانگین دور کمر، تری گلیسیرید، کلسترول، قند خون، لپتین، انسولین و sdLDL در دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری داشته ($P < 0.05$) اما میانگین HDL-c در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت. ($P > 0.05$).

میزان همبستگی sdLDL با متغیرهای مورد بررسی در جدول ۲ نشان می دهد که sdLDL فقط با کلسترول ارتباط داشت.

برای تعیین اینکه کدام یک از عوامل بررسی شده در پیشگویی عامل خطر ابتلا به اضافه وزن مهمترین نقش را دارند، از مدل رگرسیون لجستیک استفاده کردیم. تمامی متغیرهای سن، جنس، لپتین، انسولین، sdLDL، تری گلیسیرید، کلسترول، HDL، قند خون و دور کمر در مدل رگرسیون لجستیک قرار گرفتند که از میان آنها فقط چهار متغیر سن و جنس تری گلیسیرید و دور کمر به عنوان متغیرهای مستقل پیش گویی کننده اضافه وزن مطرح شدند. جدول (۴).

بودند. پس از تکمیل فرم پرسشنامه و گرفتن رضایت نامه کتبی مجموعاً ۲۱۳ نفر وارد مطالعه شدند. اندازه گیری قد و وزن و فشار خون و دور کمر انجام شد. افرادی که شاخص توده بدنی بزرگتر و یا مساوی با ۲۵ داشتند ۱۲۲ نفر بودند که به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند و پس از ۱۰ الی ۱۲ ساعت ناشتاپی شبانه در ساعت ۸ صبح حدود ۵ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. پرسشنامه ای شامل مشخصات عمومی و سابقه بیماری ها از افراد تکمیل گردید. مقادیر میانگین، حداقل وحداکثر، انحراف معیار هر یک از متغیرها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ محاسبه و تعیین گردید. جهت مقایسه میانگین در دو گروه از آزمون t-Test و برای بررسی ارتباط معنا دار بین متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square استفاده گردید.

از ضریب پیرسون برای بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی و برای بررسی ارتباط آنها با چاقی در حظور یکدیگر، از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. سطح معنی داری برای قبول یا رد فرضیه ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

سطح سرمی انسولین با روش ELISA با حساسیت $1\text{ }\mu\text{IU/ml}$ و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی $1/76$ درون گروه $2/57\%$ و بین گروهی $2/19\%$ تعیین گردید Human insulin ELISA kit, DRG pharmaceuticals, Germany (GmbH). محدوده نرمال انسولین در این روش $2-25\text{ }\mu\text{IU/ml}$ در نظر گرفته شد.

سطح سرمی لپتین با روش ELISA با حساسیت $1/17$ و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی $0.5/4\%$ و بین گروهی $6/8\%$ تعیین گردید (DGR Germany Human leptin ELISA kit, GmbH, pharmaceuticals). سطح سرمی sdLDL به روش ستونی با کیت sdLDL-c SEIKEN kit تعیین گردید. (DENA SEIKEN CO., LTD) که این کیت جهت جداسازی و تعیین مقدار کمی sdLDL در ۴۸ نمونه سرم

1- Coefficient of variation

2- Intra -assay

3- Inter -assay

جدول ۱- مقایسه میانگین میزان متغیرهای قری گلیسرید، کلسترول، HDL، قند خون ناشتا، دور کمر، لپتین، انسولین و sdLDL در گروه شاهد و مورد

		در گروه شاهد و مورد	متغیرها
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (گروه مورد) (r)	BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (گروه شاهد) (r)		
۴۶ ± ۱۳	۴۰ ± ۱۵		سن*
۱۴/۸ $\pm ۱۶/۵$	۷/۱ $\pm ۶/۱$		*(ng/ml) لپتین
۸/۱ $\pm ۸/۸$	۷ $\pm ۷/۳$		*(μIU/ml) انسولین
۲۹ $\pm ۵/۳$	۲۱ $\pm ۴/۵$		*(mg/dl) sdLDL
۱۹۰/۸۲ $\pm ۱۰/۴/۲$	۱۴۰ $\pm ۷/۹$		(mg/dl) تری گلیسرید
۱۹۳/۶ $\pm ۴/۳$	۱۷۲/۸ $\pm ۴/۲/۲$		*(mg/dl) کلسترول
۹۳ $\pm ۲/۵$	۸۴ $\pm ۱/۸$		*(mg/dl) قند خون ناشتا
۴۲ ± ۴	۴۲ ± ۴		(mg/dl) HDL-c
۱۰۰ $\pm ۷/۹$	۸۴ ± ۸		*(cm) دور کمر

مقادیر نشانگر میانگین \pm انحراف معیار است. * مقادیر معنی دار بود ($P < 0.05$)

نوع مطالعه: موردی- شاهدی، تعداد افراد گروه مورد: ۱۲۲ فرد بالغ، تعداد افراد گروه شاهد: ۹۱ فرد بالغ

جدول ۲- بررسی همبستگی بین sdLDL با متغیرهای مورد بررسی در گروه شاهد و مورد

BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (گروه مورد) (r)	BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (گروه شاهد) (r)	متغیرها
-۰/۱۳۹	-۰/۱۲۶	(ng/ml) لپتین
-۰/۰۹۶	-۰/۰۹۶	(μIU/ml) انسولین
۰/۱۵۱	۰/۱۳۶	(mg/dl) تری گلیسرید
*۰/۶۷۵	*۰/۳۴۷	(mg/dl) کلسترول
۰/۰۶۲	۰/۱۷۶	(mg/dl) قند خون ناشتا
-۰/۰۴۸	-۰/۰۵۲	(mg/dl) HDL-c

* مقادیر معنی دار بود ($P < 0.05$)

جدول ۳- بررسی همبستگی بین BMI با متغیرهای مورد بررسی در مطالعه

r	متغیرها
-۰/۰۴۹	سن
-۰/۱۹۶	(cm) دور کمر
-۰/۱۱۲	(ng/ml) لپتین
۰/۰۷۱	(μIU/ml) انسولین
۰/۰۱۰	(mg/dl) sdLDL
۰/۲۰۰	(mg/dl) تری گلیسرید
۰/۰۶۴	(mg/dl) کلسترول
-۰/۱۹۰	(mg/dl) قند خون ناشتا
۰/۱۴	(mg/dl) HDL-c

* مقادیر P در هیچ یک از مقایسه ها معنی دار نبود ($P > 0.05$)

جدول ۴- متغیرهای مستقل مرتبه وزن در مدل رگرسیون

(فاصله اطمینان) /۹۵	OR (نسبت احتمال)	
(۰/۹۱ - ۰/۹۷)	۰/۹۴	سن
(۴/۳ - ۴/۹)	۱۴/۶	جنس
(۱/۰۰ - ۱/۰۱)	۱/۰۱	تری گلیسیرید
(۱/۲۸ - ۱/۰۸)	۱/۴۲	دور کمر

بحث

با شاخص توده بدنی داشتند ولی تاثیر آنها وابسته به سن و جنس بوده و بطور مستقل ارتباطی با چاقی نداشتند. در این مطالعه میانگین sdLDL، لپتین و انسولین در دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی داری داشت اما با شاخص توده بدنی ارتباطی نداشت. ($P > 0.05$).

مارtin هاله و همکارانش در مطالعه ای که در آلمان انجام دادند نشان دادند که ذرات sdLDL در افرادی که شاخص توده بدنی بزرگتر از ۲۵ ندارند نسبت به کسانی که توده بدنی کوچکتر از ۲۵ دارند I بطور مشخص بیشتر بوده و در شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۷ بیشترین میزان گزارش شد. و این مطالعه نشان داد که در افراد چاقی یک عامل مهم برای بیان فنوتیپ یکی از زیر کلاس های آتروژنیک LDL حتی در افرادی با میزان انسولین نرمال می باشد (۱۶). میشیتا و همکارانش نشان دادند که sdLDL در کودکان چاق، با WHR زیاد و میزان تری گلیسیرید بالا و میزان کم HDL-C در ارتباط بوده و آنالیز رگرسیون نیز نشان داد که شاخص توده بدنی با تجمع چربی در ناحیه شکم در ارتباط بوده و sdLDL می تواند عامل خطر زای مهمی برای ابتلاء به سندروم متابولیک باشد (۱۷). کنگ و همکارانش نیز در مطالعه مشابه نشان دادند که شیوع فنوتیپ sdLDL نسبت به فنوتیپ LBLD در میان جوانان و کودکان چاق که وزن، دور کمر و چربی احشایی بیشتری داشتند، بیشتر بود (۱۸). جیمز و همکارانش نیز در مطالعه دیگری نشان دادند که ارتباط معنی داری بین WHR و سه زیر کلاس مهم لیپوپروتئین ها (VLDL، sdLDL، HDL) وجود دارد. (۱۹) جنتایل و همکارانش نشان دادند که در سندروم متابولیک و در چاقی مرکزی میزان sdLDL در مقایسه با افراد سالم

افزایش شیوع زود هنگام بیماریهای عروق کروندرافراد چاق به عوامل مختلفی نسبت داده شده است. که یکی از این عوامل اساسی در گسترش جدی این بیماری تغییرات سطوح سرمی لیپید و لیپوپروتئین هابویژه LDL می باشد. (۱۴)

برای اندازه گیری ذرات کم چگال LDL (sdLDL) روش های مانند اولتراسانتریفوژ، الکتروفورز، NMR و HPLC وجود دارد. اندازه گیری sdLDL به روش HPLC و NMR سخت، پرهزینه و زمان بر می باشد در حالیکه امروزه بیشتر از دو روش دیگر یعنی الکتروفورز و اولتراسانتریفوژ استفاده می شود که در مقایسه با دو روش قبلی راحتر و سریعتر می باشند. (۱۵) روش SEIKEN رو ش ساده ای برای اندازه گیری مقادیر کمی sdLDL بوده و دارای ۲ مرحله است. این روش هم اکنون جنبه تحقیقاتی داشته اما می تواند در آینده نزدیک بعنوان یک روش روتین آزمایشگاهی برای پیش آگهی بیماریهای عروق قلب، چاقی و سندروم متابولیک مورد استفاده واقع شود. در مطالعه حاضر با استفاده از روش جدید که از لحظه وقت، زمان و تجهیزات، نسبت به دیگر روش های کیفی تعیین sdLDL برتری دارد، توانستیم را sdLDL پس از تخلیص به طور کمی اندازه گیری کرده و مقدار دقیق آن را در سرم افراد مشخص کنیم.

از مجموع متغیرهای اندازه گیری شده، تنها میزان تری گلیسیرید و دور کمر از فاکتورهای مستقل مرتبه با چاقی بوده و پس از کنترل اثر سن و جنس هم ارتباط خود را حفظ کرده است. سایر متغیرها با اینکه ارتباط مستقیمی

مطالعات دیگر مشابه بوده که با توجه تشابه نتایج در گروههای نژادی مختلف، می‌توان نتیجه گرفت، تاثیرات رژنیکی لپتین وانسوولین بر روی چاقی و اضافه وزن متفاوت از دیگر تاثیرات محیطی و توارث فرهنگی می‌باشد. ایزی دوری و تانگ نیز نشان دادند که در افراد با چاقی احشایی میزان لپتین وانسوولین بیشتر بوده و اختلاف آماری معنی داری در افراد بالغ چاق در مقایسه با افراد غیر چاق وجود داشت و ارتباط معکوسی نیز بین سن و لپتین در افراد چاق دیده شد (۲۱ و ۲۲).

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات بیماریهای غدد و متابولیک دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام شده است. نویسندهای این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از این مرکز اعلام می‌دارند.

بالاتر بود (۲۰). طبق مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر ارتباط آماری معنی داری بین WHR و شاخص توده بدنی با میزان sdLDL وجود دارد اما در این مطالعه ارتباط آماری معنی داری بین شاخص توده بدن و sdLDL وجود نداشت. یکی از دلائل تفاوت، احتمالاً به دلیل اندازه گیری کیفی sdLDL در مطالعات انجام شده است اما در این مطالعه sdLDL با روش کمی اندازه گیری شده است. واژ طرفی با توجه به این دربرخی نژادها WHR در مقایسه با شاخص توده بدن، ارتباط قوی تری با اضافه وزن و چاقی و میزان sdLDL دارد به نظر می‌رسد که WHR در مقایسه با شاخص توده بدن، دارای ارتباط محکم تری با sdLDL و سندروم متابولیک می‌تواند داشته باشد.

در مطالعه حاضر نیز میزان انسوولین و لپتین به موازات اندکس توده بدنی افزایش یافته اما این افزایش بیشتر تحت تاثیر سن و جنس قرار داشت که از این نظر با

مأخذ

1. Labib M. The Investigation and Management of Obesity. J.Clin Pathol 2003; 56:17-25.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional Cloning of the Obese Gene and its Human Homologue. Nature 372 (1999), pp.425-432.
3. Sturm R. The Effects of Obesity, Smoking, Drinking on Medical Problems and Costs. Health AFF 2002;21:245-253
4. Malnick S, Knobler H. The Medical Complications of Obesity .QJ Med 2006; 99: 565-579
5. Orzano J, Scott J. Diagnosis and Treatment of Obesity in Adults .JAM Board Fam Pract 2004; 17:359-69
6. Christos S. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease. Ann Intern Med 1999; 130: 671-680
7. Notsu Y, Nabika T, Shibata H, Nagai A, Shiwaku K, Masuda J. HOMA-IR and Related Clinical Parameters. Article in Japanese Rinsho Byori 2007; 55(8):737-42.
8. Sharma M, Garber A, Farmer J. Role of Insuline Signaling in Maintaining Energy Homeostasis. Endocr Pract 2008;14(3):373-80
9. Barter P, Ballantyne C, Carmena R, Castrocabezas M, Chapman J, Couture P, et al. Apo B Versus Cholesterol in Estimating Cardiovascular Risk and in Guiding therapy: report of the Thirty –person /ten Country Panel. Journal of Internal Medicine 2006;259:247-258
10. Hirano T. Metabolic Sundrome and Small Dense LDL-Cholesterol. Rinsho Byori 2007; 55(5): 434-8.
11. Park S, Lee W, Rhee E, Kim S. The Relation Effects of Obesity and Insulin Resistance On Cardiovascular Risk Factors in Nondiabetic and Normotensive men. Korean J Intern Med.2004 Jun ;19(2) :75-80
12. Yoshino G. Metabolic Syndrome and Small Dense LDL. Rinsho Byori 2006; 54(12):1247-56.
13. Chait A. Oxidized Low Density Lipoprotein and Cadriovascular Risk. American Journal of Hypertension. Vol.9, Issue 4, April 1996, Page 202A.
14. Mooradian A, Haas M, Wehmeier K, Wong N. Obesity Related Changes in High -Density Lipoprotein Metabolism. Obesity (Silver Spring) 2008; 16 (6):1152-60
15. Yasuki I, Tsutomu H, Gen Y. Development and Characterization of Small Dense LDL Cholestrol Assay Based on Filter Method. Japanese Journal of Clinical Chemistry 2005; 34(3): 240-247
16. Halle M, Berg A, Frey I , Konig D, Keul J, Baumstark M. Relationship Between Obesity and Concentration and Composition of Low Density Lipoprotein Subfractions in Normoinsulinemic men. Center of Internal Medicine 1995; 44(11):1384-90.

17. Miyshita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL Particle Size, Fat Distribution and Insulin Resistance in Obese Children. *Eur J Clin Nutr* 2006 Mar; 60(3): 416-20.
18. Kang H, Gutin B, Barbeau P, Litarker M, Allison J, ALe N. Low Density Lipoprotein Particle Size ,Central Obesity Cardiovascular fitness ,and Insulin Resistance Syndrome Markers in Obese Youths. *International Journal of Obesity* 2002; 26: 1030-35
19. James R, Brulhart, Meynet M, Lehmann T, Golay A. Lipoprotein Distribution and Composition in Obesity: Their Association With Central Adiposity. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 1997; 21(12):1115-20.
20. Gentile M, Panico S, Jossa F , Mattiello A, Ubaldi S, Marotta G, Pauciullo P, Rubba P. Small Dense LDL and Metabolic Syndrome in a Sample of Middle -Aged Women. Finding From Progetto Atena. *Clin Chim Acta* 2007; 388(1-2):179-83
21. Isidori A, Strollo F, more M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, etal. Leptin and Aging: Correlation With Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult populations of Different Body Weights. *JCM* 2000; 85(5): 1954-62.
22. Tong J , Fujimoto W, Kahn S. Insulin ,C-Peptide and Leptin Concentration Predict Increased Visceral Adiposity at 5-10 Year Follow-Ups in Nondabetic Japainese Americans. *Diabetes* 2005; 54:985-990.