

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

اعظم نجم افشار<sup>۱</sup>، صدرالدین کلانتری<sup>۱</sup>، کوروش فولادساز<sup>۱</sup>، سعیده مظلوم زاده<sup>۱</sup>، فرانک شریفی<sup>۱</sup>، علی اوسط ملتی<sup>۱</sup>، آرش حسین نژاد<sup>۲\*</sup>

### 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 کنترل 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 موردی شاهدی در افراد سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه بوعلی زنجان انجام شد. مجموعاً ۲۱۳ نفر از افراد بالای ۲۰ سال شامل ۱۲۲ نفر با شاخص توده بدنی بزرگتر و مساوی ۲۵ بعنوان گروه مورد، و ۹۱ نفر با شاخص توده بدنی 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 الایزا و اندازه گیری sdLDL با روش ستونی و میزان قند خون، تری گلیسیرید، کلسترول و HDL سرم نیز با روشهای آنزیمی انجام شد.

**یافته‌ها:** بررسی همبستگی این عوامل با شاخص توده بدنی نشان داد که هر کدام از عوامل با شاخص توده بدنی 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 بدنی 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: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

## مقدمه

چاقی، اختلال مزمنی است که با انباشت چربی در بدن مشخص می شود [۱-۳]. چاقی فرد را مستعد ابتلا به بیماریهای مختلفی کرده که بیماریهای قلبی-عروقی در راس آنها قرار دارد. همچنین خطر ابتلا به استئوآرتریت، افزایش خطر بیهوشی، ناهنجاریهای تولید مثل، به وضوح با افزایش نمایه توده بدنی افزایش می یابند [۴، ۵]. عوامل متعددی در بروز چاقی بررسی شده اند که هورمونهای مترشح از بافت چربی و در راس آنها لپتین می باشد [۵].

میزان لپتین بطور بالقوه با افزایش میزان چربی افزایش می یابد. میزان لپتین نه تنها به میزان چربی بدن بلکه به تعادل انرژی نیز بستگی دارد. گرسنگی های طولانی منجر به کاهش میزان لپتین، و پرخوری نیز منجر به افزایش آن می شود [۶]. امروزه مشخص شده که همراهی قابل توجهی بین هورمون بافت چربی (لپتین) و هورمون پانکراسی (انسولین) به عنوان تنظیم کننده های 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 هسته های قوسی هیپوتالاموس و اتصال به رسپتورهای خود منجر به فعال شدن مسیرهای کاتابولیکی و مهار مسیرهای آنابولیکی می گردند [۸-۶]. مسیرهای انتقال پیام لپتین به همراه انسولین در مغز شامل جنبه های کنترل مثبت و منفی از دریافت غذایی و متابولیسم انرژی می باشد. اختلال در مسیرهای انتقال پیام این دو هورمون می تواند در مسیرهای کلیدی حفظ تعادل انرژی و هموستاز گلوکز تاثیر گذاشته و منجر به مقاومت به انسولین و ایجاد بیماری ها و اختلالات متابولیکی گردد. از عوامل دیگری که در پاتورن چاقی مورد توجه قرار گرفته اند، پروفایل چربی است. مطالعات در این زمینه نشان می دهند که که افزایش تولید تری گلیسیرید در کبد به واسطه مقاومت به انسولین، منجر به تولید لیپوپروتئین هایی با دانسیته بسیار کم (VLDL) غنی از تری گلیسیرید می شود که نهایتاً تولید sdLDL می نماید [۹]. LDL، لیپوپروتئینی با چگالی کم است که در انتقال کلسترول و تری گلیسیریدها

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

LDL هایی که بصورت ذرات کوچکتر با وزن مخصوص بیشتر هستند (sdLDL) یکی از عوامل خطر قوی در بروز بیماریهای عروق کرون می باشند. این ذرات راحت تر از ذرات بزرگتر LDL جذب دیواره شریانی می شوند و میزان انتقالشان به اندوتلیوم عروق بیشتر است.

شیوع بالای این ذرات آتروژنیک (sdLDL) عمدتاً در افرادی که مبتلا به هیپرلیپیدمی فامیلی، دیابت غیر وابسته انسولین و چاقی مرکزی، سندرم مقاومت به انسولین هستند، مشاهده می شود [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.

## روش ها:

جامعه مورد بررسی، مراجعین به آزمایشگاه بوعلی زنجان بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل علاقمندی به شرکت در پروژه، 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 می کردند، از مطالعه خارج شدند. ابتلا به اختلالات کبد چرب، ژلیبرت و همچنین بیماریهای مزمن نظیر بدخیمی ها، بیماریهای روماتیسمی، بی اشتهایی عصبی، کرون و غیره از دیگر عوامل خروج از مطالعه

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

### یافته ها:

جمعیت مورد مطالعه ۲۱۳ نفر، از افراد سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه بوعلی 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 و یا مساوی ۲۵ (گروه مورد) بودند. واز 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 مورد و افرادی که شاخص توده بدنی کوچکتر از ۲۵ داشتند ۹۱ نفر بودند که به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند و پس از ۱۰ الی ۱۲ ساعت ناشتایی 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 و حداکثر، 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 حضور 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  $1/76 \mu\text{IU/ml}$  و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی<sup>۱</sup> درون گروه<sup>۲</sup>  $2/57\%$  و بین گروهی<sup>۳</sup>  $2/19\%$  تعیین گردید (Human insulin ELISA kit, DRG pharmaceuticals ) (GmbH, Germany). محدوده نرمال انسولین در این روش  $2-25 \mu\text{IU/ml}$  در نظر گرفته شد.

سطح سرمی لپتین با روش ELISA با حساسیت  $\text{ml/ng}$  و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی  $0/4\%$  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" تعیین گردید. (sdLDL-c SEIKEN kit) (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- Intra -assay

جدول ۱- مقایسه میانگین میزان متغیرهای تری گلیسرید، کلسترول، HDL، قند خون ناشتا، دور کمر، لیپتین، انسولین و sdLDL

در گروه شاهد و مورد		متغیرها
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (گروه مورد) (r)	BMI $< 25$ kg/m <sup>2</sup> (گروه شاهد) (r)	
۴۶ ± ۱۳	۴۰ ± ۱۵	سن*
۱۴/۸ ± ۱۶/۵	۷/۱ ± ۶/۱	لیپتین (ng/ml)*
۸/۱ ± ۸/۸	۷ ± ۶/۳	انسولین (μIU/ml)*
۲۹ ± ۵۳	۲۱ ± ۴۵	sdLDL (mg/dl)*
۱۹۰/۸۲ ± ۱۰۴/۲	۱۴۰ ± ۷۹	تری گلیسرید (mg/dl)
۱۹۳/۶ ± ۴۳	۱۷۲/۸ ± ۴۲/۲	کلسترول (mg/dl)*
۹۳ ± ۲۵	۸۴ ± ۱۸	قند خون ناشتا (mg/dl)*
۴۲ ± ۴	۴۲ ± ۴	HDL-c (mg/dl)
۱۰۰ ± ۷۹	۸۴ ± ۸	دور کمر (cm)*

مقادیر  $\pm$  نشانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار است. \* مقادیر P 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

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

\* مقادیر معنی دار بود (P < .۰۵)

r: ضریب همبستگی

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

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

\* مقادیر P در هیچ یک از مقایسه ها معنی دار نبود (P < .۰۵)

جدول ۴- متغیرهای مستقل مرتبط با اضافه وزن در مدل رگرسیون

OR (نسبت احتمال)	(فاصله اطمینان) %۹۵
سن	۰/۹۴ (۰/۹۷ - ۰/۹۱)
جنس	۱۴/۶ (۴/۳ - ۴۹/۰)
تری گلیسیرید	۱/۰۱ (۱/۰۰ - ۱/۰۱)
دور کمر	۱/۴۲ (۱/۵۸ - ۱/۲۸)

## بحث

باشخاص 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 sdLDL با شاخص توده بدنی ارتباطی نداشت. ( $P > 0/05$ ).

مارتین 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 sdLDL گزارش شد. و این مطالعه نشان داد که در افراد چاقی یک عامل مهم برای بیان فنوتیپ یکی از زیرکلاسهای آتروژنیک LDL حتی در افرادی با میزان انسولین نرمال می باشد (۱۶). میثیتا و همکارانشان 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 ابتلا به سندرم متابولیک باشد (۱۷). کنگ و همکارانش نیز در مطالعه مشابهی 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 (sdLDL، HDL، VLDL) وجود دارد. (۱۹) جنتایل و همکارانش نشان دادند که در سندرم متابولیک و در چاقی مرکزی میزان sdLDL در مقایسه با افراد سالم

افزایش شیوع زود هنگام بیماریهای عروق کرونر در افراد 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 ها بویژه LDL می باشد. (۱۴)

برای اندازه گیری ذرات کم چگال LDL (sdLDL) روشهایی مانند اولتراسانتریفوژ، الکتروفورز، NMR و HPLC وجود دارد. اندازه گیری sdLDL به روش NMR و HPLC 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 راحتتر و سریعتر می باشند. (۱۵) روش sdLDL-C SEIKEN روش 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 سندرم متابولیک مورد استفاده واقع شود. در مطالعه حاضر با استفاده از روش جدید که از لحاظ وقت، زمان و تجهیزات، نسبت به دیگر روشهای کیفی تعیین sdLDL برتری دارد، توانستیم sdLDL را 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 مرتبط 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، می توان نتیجه گرفت، تاثیرات ژنتیکی لپتین و انسولین بر روی چاقی اضافه وزن متفاوت از دیگر تاثیرات محیطی و توارث فرهنگی می باشد. ایزی دوری و تانگ نیز نشان دادند که در افراد با چاقی احشایی میزان لپتین و انسولین 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).

### سیاسگزاری

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

بالتر 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 دلایل 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. و از 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 می رسد که WHR در مقایسه با شاخص توده بدن، دارای ارتباط محکم تری با sdLDL و سندرم متابولیک می تواند داشته باشد.

در مطالعه حاضر نیز میزان انسولین 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, Castrocabizas 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, Bruhart, 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.