

مهرآفرین فشارکی^۱

چکیده مقاله

مقدمه. آتروسکلروز بیماری شریانه‌های متوسط و بزرگ است که در آن ضایعات چربی موسوم به پلاکهای آترومی در سطوح داخلی جدار شریانها به وجود می‌آید. عوامل متعددی در بروز آتروسکلروز دخالت دارند که مهمترین آنها غلظت بالای کلسترول خون بصورت لیپوپروتئینهایی با دانسیته پایین است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر لپتین (هورمون مشتق از بافت چربی) بر LDL و HDL و رگه‌های چربی ناشی از هیپرکلسترومی در مدل حیوانی می‌باشد.

روشها. ۳۶ خرگوش با وزن متوسط 250 ± 230 گرم انتخاب شدند. پس از گرفتن نمونه خون از قلب حیوانات، خرگوشها به شش گروه تقسیم شدند. گروهها شامل بودند بر رژیم عادی، رژیم پر کلسترول، رژیم عادی + لپتین $1 \mu\text{g/kg/day}$ ، رژیم پر کلسترول + لپتین $1 \mu\text{g/kg/day}$ ، رژیم پر کلسترول + لپتین $10 \mu\text{g/kg/day}$. در پایان مطالعه (پس از ۳۰ روز) کلسترول، تری گلیسرید، HDL و LDL سنجیده و با مقادیر ابتدای مطالعه مقایسه شد.

نتایج. سطح پلاسمایی کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL و HDL در تمام گروههای دریافت کننده رژیم پرکلسترول افزایش داشت ($P < 0/05$). اما بین این گروهها بجز LDL گروه ۴ و ۶ هیچ اختلاف معنی داری مشاهده نشد. شدت تولید رگه چربی در تمام گروههای دریافت کننده رژیم پرکلسترول یکسان بود.

بحث. لپتین با دوزهای ۱، ۱۰ و میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مدت زمان کوتاه (۳۰ روز) به ترتیب افزایش دوز، سطح را پلاسمایی و LDL افزایش داده ولی چندان اثری بر کلسترول، تری گلیسرید HDL پلاسمایی خرگوش ندارد.

● واژه‌های کلیدی: ساختار چربی سرم، مطالعه حیوانی، لپتین، کلسترول، تری گلیسرید.

مقدمه

حدود نیمی از مردم آمریکا و اروپا به علت آترواسکلروز می‌میرند که تقریباً دو سوم این مرگ و میر ناشی از انسداد یک یا چند شریان کرونر است (۱). عوامل متعددی در بروز آترواسکلروز دخالت دارند شامل سن، جنس، فشار خون، دیابت، سیگار کشیدن، افزایش کلسترول و اسیدهای چرب اشباع پلاسمای. اما عاملی که بیشترین اهمیت را در ایجاد آترواسکلروز دارند غلظت بالای کلسترول خون بصورت لیپوپروتئینهایی با دانسیته پایین (LDL) است (۱).

لپتین هورمونی است مشتق از بافت چربی با ۱۶۷ اسید آمینه که از ژن ob سنتز می‌گردد (۲، ۳). این هورمون مقدار انرژی ذخیره شده در بافت چربی را به مغز مخابره می‌کند و تنظیم هومئوستاز انرژی را انجام به ویژه می‌دهد (۲). این هورمون احتمالاً در اثرات CNS هیپوتالاموس تعدادی از خود را اعمال می‌کند. از جمله اعمال مهمی که انجام می‌دهد شامل کاهش توده چربی بدن، کاهش هیپرگلیسمی و افزایش مصرف گلوکز است، افزایش (۳). همچنین سبب کاهش نهایت Food intake متابولیسم چربیها و در کاهش وزن بدن می‌گردد (۲، ۳).

مطالعات نشان می‌دهد که سطح پلاسمایی لپتین با شاخص توده بدن (BMI) همبستگی دارد (۴، ۵). از طرفی سطح لپتین موجود در گردش خون بیشتر وابسته به بافت چربی بوده تا چربی کل بدن (Body Fatness) (۶). حذف چربیها از رژیم غذایی سبب کاهش لپتین پلاسمای شده و به دنبال آن گرسنگی بیش از حد بوجود می‌آید.

مقدار لپتین و کلسترول کل بدن شاخصی برای تشخیص افزایش یا کاهش وزن در آینده می‌باشند (۷).

در مطالعات دیگر نشان داده‌اند که لپتین قادر است رشد عروق را تنظیم کند و فرآیند رگ سازی و توبولهای مشابه مویرگ را افزایش دهد (۸).

با توجه به آنچه گفته شد هدف از این مطالعه آن است که بدانیم لپتین بر متابولیسم لیپوپروتئینها و سطح پلاسمایی آنها چه اثری دارد؟

روشها

۳۶ خرگوش نر سفید با وزن متوسط 250 ± 230 گرم از مؤسسه انستیتو پاستور تهیه شد. حیوانات به مدت یک هفته در لانه حیوانات و با رژیم ۵ غذایی عادی نگهداری شدند. سپس ۳۳ خون از قلب حیوانات گرفته شد. سطح کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL و LDL پلاسمای به روش آنزیمی توسط دستگاه اتوآنالیز Elon Eppendorf اندازه‌گیری شد. سپس حیوانات بر حسب تصادف به ۶ گروه شش تایی تقسیم شدند. عادی و پرکلسترول (به هر ۱۰ کیلوگرم کنجاله ۱۰ گرم پودر خالص کلسترول اضافه شد و مصرف

● این طرح با شماره ۷۹۲۵۴ دفتر هماهنگی امور پژوهش ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱ - گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

کلسترول پلاسما است (۱۷). بیشترین مقدار کلسترول موجود در زرده تخم مرغ و چربی حیوانی از نوعی است که در مواد چربی فوق العاده محلول است. مطالعات نشان می‌دهد که سطح پلاسمایی لپتین با شاخص توده بدن (BMI) و مقدار بافت چربی همبستگی دارد و سطح پلاسمایی لپتین در گروه شاهد در مقایسه با گروهی که غلظت پلاسمایی کلسترول آنها بالا است تفاوت چندانی ندارد (۵).

در این مطالعه میانگین غلظت کلسترول در همه گروهها افزایش داشت و در گروههایی که رژیم پر کلسترول دریافت کرده بودند این تفاوت معنی دار بود. غلظت کلسترول در گروه ۵ و ۶ اندکی بیشتر از گروههای ۲ و ۴ بوده است و در گروه ۶ بیشتر از گروه ۵ است. به نظر می‌رسد که لپتین با دوز بالا سطح کلسترول تام پلاسما را بالا می‌برد.

در مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده شده است که افزایش HDL پلاسما رابطه معکوس با بروز آترواسکلروز و عواقب آن دارد (۱۷). HDL برای دفع کلسترول، آن را به کبد حمل کرده که به آن، کلسترول آزاد گویند، این نوع کلسترول در کبد تجزیه می‌شود (۱۴).

در این مطالعه میانگین HDL در گروههای ۱ و ۳ که رژیم عادی دریافت کرده‌اند تفاوت معنی‌داری نداشته است، ولی میانگین HDL در گروههایی که رژیم پر کلسترول دریافت کرده‌اند افزایش معنی‌داری نسبت به قبل از آزمایش نشان داد. بین گروه ۲ (رژیم پر کلسترول) با گروههای ۴، ۵ و ۶ که لپتین دریافت کرده بودند تفاوت معنی‌داری نبود ($P > 0/05$). بنابراین به نظر می‌رسد که لپتین در مدت زمان کوتاه بر روی سطح پلاسمایی HDL تأثیری نداشته است. ولی در تحقیقات دیگر نشان داده شده که لپتین برچیده شدن (uptake) مولکولهای HDL را از خون توسط کبد افزایش می‌دهد (۱۸).

در مطالعات دیگری بیان شده است که اولین واقعه‌ای که منجر به تشکیل پلاکهای آترواسکلروتیک می‌شود، انتقال لیپوپروتئینهای LDL به دیواره عروق (بخصوص فضای ساب آندوتلیال) و تشکیل رگه چربی است (۱۹، ۲۰).

سلولهای جدار عروق از راههای مختلف مواد اکسیداتیو ترشح می‌کنند و بر LDL حبس شده در فضای ساب آندوتلیال اثر می‌گذارد و باعث شروع اکسیداسیون لیپید می‌شوند (۲۱). بنابراین افزایش LDL پلاسما نشانه خطر

روزانه توسط حیوان آزاد بود) دریافت کرده، مورد تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف لپتین قرار گرفتند (۹، ۱۰) (جدول ۱). پس از این مدت دو مرتبه از حیوانات خون گیری به عمل آمده و مورد آزمایش قرار گرفت. همچنین برای بررسی تغییرات پاتولوژیکی و احتمال ایجاد ضایعات آترومی از قسمت شکمی آئورت نمونه برداری شد. پس از رنگ آمیزی مورد بررسی قرار گرفتند.

برای مقایسه داخل گروهها از آزمون آماری T-paired برای مقایسه بین گروهها از آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

میانگین غلظت کلسترول در تمام گروههایی که از رژیم پر کلسترول استفاده کرده‌اند افزایش یافت و تفاوت معنی‌داری نسبت به گروههایی که رژیم عادی داشته‌اند نشان داد ($P < 0/05$) (جدول ۲).

میانگین غلظت HDL در گروههایی که رژیم پر کلسترول دریافت کرده بودند افزایش یافت و این افزایش تفاوت معنی‌داری نسبت به گروههای ۱ و ۳ که رژیم عادی دریافت کرده بودند نشان داد ($P < 0/05$) (جدول ۲).

پس از مداخله، غلظت LDL در همه گروهها افزایش یافت و این افزایش در گروههای ۲، ۴، ۵ و ۶ نسبت به گروههای ۱ و ۳ معنی‌دار بود ($P < 0/05$). بین گروههای ۲، ۴، ۵ و ۶ LDL در گروه ۶ نسبت به گروه ۴ افزایش نشان داد ($P < 0/05$) (جدول ۲).

غلظت تری‌گلیسرید در همه گروهها بجز گروه ۳ افزایش یافت و در گروههای ۲، ۴، ۵ و ۶ افزایش معنی‌دار بود ($P < 0/05$) و بین گروههای ۱ و ۳ تفاوت مشاهده نشد ($P > 0/05$) (جدول ۲).

در بررسی ضایعات پاتولوژیک، هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین گروههای ۱ و ۳ مشاهده نشد در حالی که اختلاف بین گروههای ۲ و ۴ و ۵ و ۶ با شاهد نشان داده شد ($P < 0/05$) و بین خود گروههای ۲، ۴، ۵، ۶ اختلاف مشاهده نشد (جدول ۳).

بحث

آترواسکلروز یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع می‌باشد (۵). تحقیقات نشان داده‌اند که چاقی و افزایش وزن از مهمترین عوامل خطرزا در بروز آترواسکلروز می‌باشند (۱۱-۱۵). تزریق زیرجلدی لپتین با دوز ۳mg/kg/day ۱۰-۰/۰ در انسان پس از یک ماه بطور متوسط ۱kg و بعد از شش ماه ۵kg کاهش وزن نشان می‌دهد (۱۰).

در تحقیق حاضر پس از مصرف لپتین و کلسترول به مدت ۳۰ روز میانگین وزن حیوانات در تمام گروهها تفاوت معنی‌داری را نشان نداد، زیرا مصرف لپتین و کلسترول در مدت کوتاه نمی‌تواند افزایش یا کاهش معنی‌داری در وزن حیوانات ایجاد نماید (۱۰، ۱۶).

عامل دیگری که در ایجاد آترواسکلروز دخالت دارد غلظت بالای

جدول ۱. گروههای مورد مطالعه و رژیم غذایی آنها

گروه	رژیم غذایی	مقدار تزریق لپتین از طریق IP
۱	عادی	-
۲	عادی	۰/۱μg/kg
۳	پرکلسترول	-
۴	پرکلسترول	۰/۱μg/kg
۵	پرکلسترول	۱μg/kg
۶	پرکلسترول	۱۰μg/kg

Intra peritoneal : IP

جدول ۲ میانگین غلظت کلسترول تام و بعد از آنمایش (بر حسب میلیگرم در دسی‌لیتر)

گروه	کلسترول تام		HDL		LDL		HDL		گروه
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	
رژیم عالی	۷۲/۶۶ ± ۸/۲۵	۸۱/۸۰ ± ۲/۲۶	۷۷/۸۲ ± ۲/۲۲	۲۷/۸ ± ۲/۲۸	۲۸/۰۸ ± ۸/۸۲	۲۲/۱ ± ۴/۲	۶۸/۸۲ ± ۱۲/۴۱	۶۸/۸۲ ± ۱۲/۴۱	بعد از مداخله
رژیم پر کلسترول	۶۸/۵ ± ۷/۸۷	۶۹/۷/۸ ± ۱۰/۶/۱۲	۲۷/۸۲ ± ۶/۲۷	۸۰/۲ ± ۰/۸	۱۷/۰۲ ± ۲/۲۹	۲۱/۲/۶ ± ۱۹/۹۹	۷۷/۸ ± ۵/۱۲	۷۷/۸ ± ۵/۱۲	قبل از مداخله
رژیم عالی + کلسترول L	۸۷/۸۲ ± ۹/۹۵	۸۷/۵ ± ۲/۸۸	۲۱/۵ ± ۵/۱۹	۲۵/۶۶ ± ۴/۹۸	۲۲/۹۱ ± ۶/۲/۶	۲۸/۸۲ ± ۴/۸۰	۹۲/۸۲ ± ۱۶/۰۸	۹۲/۸۲ ± ۱۶/۰۸	بعد از مداخله
رژیم پر کلسترول + کلسترول L	۷۲/۶۶ ± ۱۰/۲۲	۶۶ ± ۸/۲۲	۲۳ ± ۱/۹۲	۹۴/۸ ± ۷/۷/۶	۱۷/۵ ± ۲/۱۹	۲۵/۰/۴ ± ۵/۱/۲	۹۰/۲۲ ± ۷/۸/۰۲	۹۰/۲۲ ± ۷/۸/۰۲	قبل از مداخله
رژیم پر کلسترول + کلسترول L	۸۷/۵ ± ۷/۱/۶	۷۵/۸ ± ۸/۲/۴	۲۸/۶۶ ± ۲/۷/۷	۸۶/۲ ± ۱۰/۳/۳	۲۲/۸۲ ± ۸/۰/۲	۲۹/۹ ± ۱/۱/۹۷	۱۰۷/۶۶ ± ۱/۹/۹	۱۰۷/۶۶ ± ۱/۹/۹	بعد از مداخله
رژیم پر کلسترول + کلسترول L	۹۸ ± ۲۹/۳/۵	۸۰/۲/۵ ± ۹/۲/۲۰	۲۸/۸۲ ± ۲/۲/۷	۷۸/۸۲ ± ۳/۳/۳	۳۷/۲۱ ± ۱۷/۶/۸	۴۳/۸ ± ۲/۹/۶	۱۱۱/۸۲ ± ۲/۷/۲/۱	۱۱۱/۸۲ ± ۲/۷/۲/۱	قبل از مداخله
آنتی‌بیوتیک ریپانسیف	NS	P < ۰/۰۵	NS	P < ۰/۰۵	NS	P < ۰/۰۵	NS	P < ۰/۰۵	بعد از مداخله

P < ۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار است.

L=leptin

ارزیابی پاتولوژی	گروه آزمایش
۰	رژیم عادی
۲ ⁺ ، ۱ ⁺ ، ۳ ⁺ ، ۲ ⁺ ، ۲ ⁺	رژیم پرکلسترول
۰	رژیم عادی + L ۰/۱۰۰ μg/kg
۳ ⁺ ، ۱ ⁺ ، ۳ ⁺ ، ۲ ⁺ ، ۲ ⁺	رژیم پرکلسترول + L ۰/۱۰۰ μg/kg
۳ ⁺ ، ۲ ⁺ ، ۰، ۱ ⁺ ، ۳ ⁺ ، ۳ ⁺	رژیم پرکلسترول + L ۱ μg/kg
۳ ⁺ ، ۱ ⁺ ، ۲ ⁺ ، ۱ ⁺ ، ۳ ⁺ ، ۳ ⁺	رژیم پرکلسترول + L ۱۰ μg/kg

L=leptin

- ضایعه نداریم، ۱+ Fatty streaks کم، ۲+ Fatty streaks به میزان متوسط، ۳+ Fatty streaks در قسمت اعظم رگ مشاهده می‌شود، ۴+ Fatty streaks در شریان انورت دیده می‌شود

برای ابتلا به آترواسکلروز است. مطالعات نشان می‌دهد که غلظت لپتین در گروه کنترل و گروهی که سطح LDL پلاسمایی بالایی دارند یکسان است بنابراین به نظر می‌رسد چربیهای پلازما هیچ تأثیری بر روی غلظت لپتین ندارند (۵).

در این مطالعه سطح پلاسمایی LDL در گروههایی که رژیم عادی دریافت می‌کردند تفاوت معنی داری نشان نداده است ولی در گروههایی که رژیم پرکلسترول دریافت کرده‌اند سطح پلاسمایی LDL افزایش یافته است. به نظر نمی‌رسد لپتین با دوزهای پایین، متوسط و بالا تأثیری بر سطح پلاسمایی LDL در مدت ۳۰ روز داشته باشد. از طرف دیگر LDL اکسید شده است که بیشترین نقش را در ایجاد آترواسکلروز ایفا می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد لپتین سرعت اکسیداسیون LDL و مهاجرت مونوسیتها را از گردش خون به آندوتلیوم افزایش می‌دهد (۱۹، ۲۱).

افزایش تری‌گلیسرید عامل خطرزای دیگری است که نقش مؤثری در ایجاد آترواسکلروز دارد (۲۲). مطالعات نشان می‌دهد میزان پلاسمایی لپتین در افرادی که تری‌گلیسرید بالایی دارند با گروه کنترل که تری‌گلیسرید طبیعی دارند یکسان است (۱۵). از طرف دیگر بیان شده است که لپتین از طریق مکانیسم نرونی در هیپوتالاموس سبب کاهش مصرف غذای روزانه (food intake)، کاهش وزن و افزایش متابولیسم چربیها می‌شود (۱۹-۲۱).

مراجع

- 1- Rabins. Pathologic basis of diseases. 7th Ed. Philadelphia, Saunders Co. 1998: 258-262.
- 2- Christosis S, Montzoros M. The role of leptin in human obesity diseases. Ann Inter Med 1999; 130: 671-680.
- 3- Yaspeliks BB, Ansarri L, Ramey EL, Holland GJ, Loy SF. Chronic leptin administration insulin stimulated skeletal muscle glucos uptake and transport. Metabolism 1999; 48(5): 671-6.
- 4- Isselbacher K. Disorder of Vascular System. in: Isselbacher K, Braunwald E. Harrison's principles of internal medicin. 13th Ed. Philadelphia, Saunders Co. 1994: 1106 - 1116.
- 5- Javtt NB. Bile acid synthesis from cholestroly and axillary pathway. FASEB J 1994; 8(15): 1308-11.

در مطالعه حاضر غلظت تری‌گلیسرید در تمام گروهها به جز گروه ۳ افزایش نشان داده است و در گروههایی که رژیم پرکلسترول گرفته‌اند این افزایش معنی‌دار بود، اما بین گروهها معنی‌دار نیست. به نظر می‌رسد که لپتین با دوزهای مختلف تأثیری بر روی غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید نداشته است.

همانطور که قبلاً گفته شد افزایش کلسترول پلازما یک فاکتور خطرزا و HDL یک فاکتور ضد خطر برای بروز آترواسکلروز است. بنابراین هر گاه نسبت HDL به کلسترول تام افزایش یابد احتمال پیدایش پلاکهای آترواسکلروتیکی عروق کاهش می‌یابد (۲۱).

در این مطالعه میانگین HDL به کلسترول تام در تمام گروهها به جز گروه ۳ کاهش یافته است. که این کاهش در گروههای ۲، ۴، ۵ و ۶ معنی‌دار است. به ترتیب افزایش دوز لپتین، کاهش بیشتری ایجاد شده است. به نظر می‌رسد که دلیل آن افزایش سطح پلاسمایی کلسترول است چون لپتین بر سطح پلاسمایی HDL اثری ندارد.

هر چه نسبت LDL به HDL بیشتر شود خطر ایجاد آترواسکلروز بیشتر است و برعکس هر چه این نسبت کمتر شود احتمال خطر کاهش می‌یابد (۱۸).

در مطالعه ما میانگین نسبت LDL به HDL در تمام گروهها افزایش یافته که در گروههای ۲، ۴، ۵ و ۶ این تغییر معنی‌دار شده است. به ترتیب افزایش دوز لپتین بالا رفته است ولیکن نمی‌توان گفت که لپتین با افزایش دوز این نسبت را افزایش داده زیرا این نسبت بین گروههای ۲ و ۶ چندان تفاوتی ندارد.

در اینجا منظور از ضایعات آترواسکلروتیک همان رگه‌های چربی هستند که در مدت زمان کوتاه با مصرف رژیم پر کلسترول به وجود می‌آیند و بر حسب شدت و وسعت ناحیه درگیر شده به درجات مختلف تقسیم می‌شوند. در گروههای ۱ و ۳ هیچ گونه ضایعه‌ای مشاهده نشده است ولی در گروههای دریافت کننده رژیم پر کلسترول درجات مختلف بدست آمده است ولی تفاوت معنی داری بین این گروهها مشاهده نشده است که نهایتاً می‌توان گفت لپتین با تزریق داخل صفاتی در کوتاه مدت اثری بر روی تشکیل رگه‌های چربی ندارد. ولی بهتر است که در مدت طولانی هم اثر لپتین را بر روی تشکیل و پیشرفت پلاکها بررسی شود.

- 6- Mary B, Horric M, Zosenbaum M, Nicholson L. leptin effect of puberty on relationship between circulatory Leptin and body composition. *J Clin Endo Metab* 2000; 2509-2518.
- 7- Byrnes SE. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(2): 146-50.
- 8- Long Jin, Shuja Zhang, Bartolom G, Burgera Ararta E. Leptin and leptin receptor expression, fat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000; 141: 333-9.
- 9- Litner Gc, Roob JM, Bahadori B. Leptin deficiency due to lipid apheresis; a possible Reason for ravenous hunger and weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2): 256-60.
- 10- Imo A, Lakka M. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle age men. *Hypertension* 1999; 34: 51-56.
- 11- Emounel R, Johl F. Blood vessels pathology. Philadelphia, Lippincotte 1999: 491-509.
- 12- Guyton A, John H. Textbook of medical physiology; lipid metabolisms. Philadelphia, Saunders Co. 1996: 871-873.
- 13- Desmond G, Julia A, Johan C. Disease of the heart. Pathogenesis of atherosclerosis. Philadelphia, Saunders Co. 1996; 944-977.
- 14- Barbara B, Rett L. Normal and altered cellular function. Focus on pathophysiology. Philadelphia, Mosby Co. 1994: 131-132; 433-437.
- 15- Morgan H. Disorders of the circulation. pathology function of diseases and clinical intervention. Philadelphia, Saunders Co. 1999: 3466-351.
- 16- Haluzik M, Ficider J, Nedvid K, Ceska R. Serum leptin concentration in patient with combined hyperlipidemia; Relationship to lipids and lipoprotein. *Physiol Res* 1999; 48(5): 363-8.
- 17- Udith A. Atherosclerosis: Basic mechanism oxidation inflammation and genetic. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
- 18- Jeppesen J, Madsbad S. High triglycerid low HDL cholesterol and risk of coronary heart disease. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(48): 6896-901.
- 19- Christos S, Mantozors S. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Inter Med* 1999; 130: 671-680.
- 20- Takahashi S, Tamai T, Nakai T. HDL receptor. *Nippon Rinsho* 1994; 52(12): 3197-202.
- 21- Braunwald E. The pathogenesis of atherosclerosis, Heart Disease. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1998: 1106-1113.
- 22- Arm V, Chobanian W. Exacerbation of atherosclerosis by hypertension potential mechanisms and clinical implication. *Arch Int Med* 1996; 156: 1952-56.