

## بررسی ارتباط لپتین با عوامل خطر بیماریهای عروق کرونر قلب در بیماران مبتلا به دیابت نوع II در مقایسه با افراد غیر دیابتی

دکتر عبدالحمید باقری\* ، دکتر رضا علمائی\*\* ، احمد خسروی\*\*\* ، دکتر مزگان خسروی\*\*\*\*

دریافت : ۸۴/۴/۲۲ ، پذیرش : ۸۴/۷/۱۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف :** لپتین نقش مهمی در تنظیم وزن بدن و متابولیسم چربی دارد. ارتباط بین لپتین با بافت چربی و نمایه توده بدنی در مطالعات مختلف نشان داده شده است. با توجه به ارتباط بین بیماری های قلبی \_ عروقی در حضور دیابت نوع II و چاقی، محققان را بر آن داشته که به بررسی ارتباط بین لپتین پلازما با سایر عوامل مستعد کننده بیماری عروق کرونر درغیاب بیماری های عروق کرونر در افراد تحت مطالعه بپردازند.

**روش کار :** مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی \_ مقطعی است که در آن ۸۸ فرد غیردیابتی ( گروه A) با ۱۷ بیمار دیابتی (گروه B) که اسکن پرفیوژن میوکارد طبیعی داشته اند و سابقه بیماریهای کلیوی، کبدی و تیروئیدی را ذکر نمی کردند، از بین ۵۰۰ بیمار مراجعه کننده به بخش پزشکی هسته ای بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود، انتخاب شده اند. بیماران دیابتی شامل موارد شناخته شده مبتلا به دیابت نوع II بوده که تحت درمان با رژیم غذایی یا قرصهای خوراکی پایین آورنده قند خون بودند. بدنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، صبح روز مراجعه نمونه خون بیماران گرفته شده و پلاسمای خون بلافاصله جدا شده و سطوح پلاسمایی قند، تری گلیسیرید، LDL و HDL آنها اندازه گیری شده است. لپتین سرم با استفاده از روش رادیو ایمنواسی اندازه گیری شده است.

**نتایج :** در مطالعه حاضر بین میانگین سنی بیماران گروه A و B تفاوت معناداری مشاهده نشد. فراوانی مصرف سیگار، میانگین BMI در گروه B بیشتر از گروه A بود. بین میانگین غلظت لپتین در دو گروه بر حسب جنس نیز تفاوت معناداری مشاهده نشد. از بین متغیرهای مرتبط با بیماری های عروق کرونر فقط BMI با لپتین همبستگی معناداری را نشان داد.

**نتیجه نهائی :** علی رغم رابطه معنادار مشاهده شده بین لپتین و BMI ، لپتین با سایر عوامل خطر بیماری های عروق کرونر از قبیل سن، کلسترول، فشار خون سیستولی و دیاستولی، تری گلیسیرید، LDL و HDL در بیماران دیابتی و غیردیابتی رابطه معناداری را نشان نمی دهد.

**کلید واژه ها :** بیماری عروق کرونر / دیابت شیرین / لپتین / نمایه توده بدن

### مقدمه :

تنظیم انرژی را بعهده دارد(۲). کشف لپتین به عنوان عاملی سیگنال دهنده با منشأ سلولهای چربی، دریچه نوینی را به سوی شناخت بهتر واکنش های نورو آندوکراین در راستای کنترل وزن و مصرف انرژی در بدن گشود(۳). لپتین نقش مهمی در تنظیم وزن بدن و متابولیسم چربی

لپتین برگرفته ازواژه یونانی leptos به معنی (لاغر) در سال ۱۹۹۴ کشف شد(۱). لپتین یک پروتئین با وزن مولکولی ۱۶ کیلو دالتون، محصول ژن ob بوده و از طریق گیرنده های اختصاصی در هیپوتالامس کنترل وزن بدن و

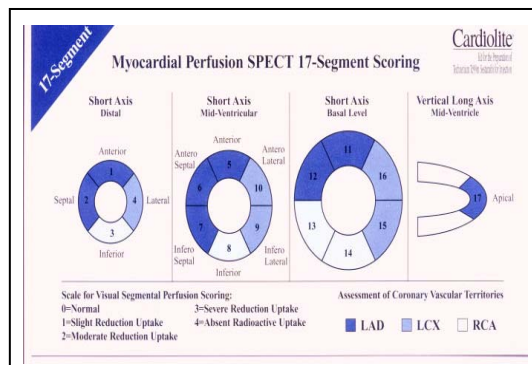
\* استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران (abagheri@iums.ac.ir)

\*\* متخصص پزشکی هسته ای دانشکده علوم پزشکی شاهرود

\*\*\* کارشناس ارشد اپیدمیولوژی

\*\*\*\* دکتری حرفه ای پزشکی

چپ با استفاده از فشار سنج جیوه ای اندازه گیری و ثبت شد. سپس نمونه خون بیمار گرفته شده و پلاسمای خون بلافاصله با سانتریفیوژ به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد جدا شده و در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد زیر صفر نگهداری شد. سطوح پلاسمایی قند خون ناشتا (FBS)، کلسترول وتری گلیسرید، (LDL) و (HDL) با استفاده از روشهای استاندارد آنزیماتیک اندازه گیری شد. نمونه پلاسمای از نگهداری در دمای ۲۰ درجه زیر صفر، جهت اندازه گیری لپتین به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی ارسال و به روش Radio immuno assay (RIA) با دقت بین ۵۰-۰/۵ نانو گرم در میلی لیتر اندازه گیری شد. پس از انجام خونگیری، فشار خون، تعداد ضربان قلب و الکترو کاردیو گرام پایه برای بیمار ثبت شده و اسکن خون رسانی عضله قلب در مراحل استراحت و فعالیت (با ورزش یا استرس دارویی با دی پیریدامول) و با استفاده از رادیو داروهای تالیوم-۲۰۱ یا  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy isobutyl ionitrit (MIBI) برای بیمار انجام شد. تصاویر پس از پردازش و بازسازی، تفسیر شدند. برای تفسیر اسکن، مقادیر Summed resting score، Summed stress score (SSS) و (SRS) Summed difference score (SDS) براساس مدل ۱۷ سگمان (شکل ۱) محاسبه شده و اسکنهای با جذب نسبتاً یکنواخت در سراسر عضله قلب و  $\text{SDS} < 4$  بعنوان موارد طبیعی در مطالعه گنجانده شده و سایرین حذف گردیدند (۱۱).



شکل ۱: مدل ۱۷ سگمان برای تفسیر نتایج اسکن قلبی

داده ها پس از ورود به کامپیوتر با استفاده از نرم افزار Statistica مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. داده های آماری بصورت  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  ارائه شده و تفاوت‌های بین گروهها

دارد (۴) ارتباط بین لپتین با بافت چربی بدن و نمایه توده بدن (Body Mass Index) در مطالعات مختلف نشان داده شده است (۵) ارتباط بین چاقی و دیابت نوع II در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است (۶،۷). در بیماران دیابتی نوع II، هیپرانسولینمی با سطوح بالای لپتین و مستقل از BMI ارتباط دارد (۸). ضمناً مرگ و میر بیماری قلبی عروقی در حضور دیابت نوع II و چاقی ۲-۴ برابر بوده (۹،۱۰) و این امر محققان را بر آن داشته که به بررسی ارتباط لپتین پلازما با سایر عوامل مستعد کننده بیماری عروق کرونر بپردازند. با توجه به وجود ارتباط بین لپتین و چاقی، می توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً لپتین در فرایند چاقی و همچنین دیابت نقش اساسی داشته باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه رابطه سطح لپتین پلازما در بیماران دیابتی با افراد غیر دیابتی با عوامل خطر بیماری های عروق کرونر قلب در غیاب بیماری عروق کرونر می باشد.

### روش کار:

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی - مقطعی می باشد که در آن تعداد ۵۰۰ مراجعه کننده که جهت انجام تصویر برداری خون رسانی عضله قلب به بخش پزشکی هسته ای بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود از تاریخ تیر ماه ۱۳۸۳ لغایت بهمن ماه ۱۳۸۳ مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دیابتی شامل موارد شناخته شده مبتلا به دیابت نوع II بوده که تحت درمان با رژیم غذایی یا قرصهای خوراکی پائین آورنده قند خون بودند. بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و نیز بیمارانی که سابقه شناخته شده مشکلات تیروئیدی، کبدی یا کلیوی داشتند از مطالعه حذف گردیدند. در ضمن بیمارانی که اسکن خونرسانی عضله قلب در آنها غیر طبیعی بود از مطالعه خارج شدند. با توجه به معیارهای فوق تعداد ۱۰۵ نفر، شامل ۸۸ فرد غیر دیابتی (گروه A) و ۱۷ بیمار دیابتی (گروه B) در نهایت در این بررسی شرکت داده شدند.

در روز مراجعه، بیماران حداقل ۱۲ ساعت ناشتا بودند. برای بیماران پرسشنامه هایی شامل شرح حال و یافته های پاراکلینیکی توسط پزشک مرکز تکمیل شد. قد و وزن بیمار با استفاده از ترازوی seca با دقت  $\pm 0.1$  kg اندازه گیری شده و میزان BMI بر حسب کیلو گرم بر متر مربع ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) محاسبه گردید. فشار خون بیمار بعد از ده دقیقه استراحت در حالت نشسته از شریان براکیال دست

ولی در مورد میزان کلسترول، LDL و لیپتین تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. بعبارت دیگر، سطح لیپتین سرم ارتباط معنی داری با دیابتی بودن یا نبودن بیمار نداشت.

جدول ۲: خصوصیات بیوشیمیایی بیماران غیر دیابتی (گروه A) و بیماران دیابتی (گروه B)

P value	t- test	گروه B	گروه A	
۰/۰۰۰۱	- ۳/۸	۱۲۳/۷±۶۱/۴	۸۶/۵±۲۰/۳	(mg/dl) FBS
۰/۰۰۱	- ۳/۲۷	۲۸۷/۹±۱۷۰/۲	۱۸۲/۷±۱۱۰/۳	(mg/dl) TG
۰/۷۴	۰/۳۳	۲۱۹/۵±۵۱/۳	۲۲۴/۳±۵۵/۰	کلسترول (mg/dl)
۰/۲۲	۱/۲۴	۱۱۱/۷±۲۳/۰	۱۱۹/۶±۲۴/۴	(mg/dl) LDL
۰/۰۲	۲/۳	۳۹/۸±۱۲/۶	۴۷/۷±۱۳/۰	(mg/dl) HDL
۰/۱۸	-۱/۳	۱۸/۲±۱۵/۱	۱۳/۵±۱۵/۱	(ng/mL)Leptin

ارتباط بین لیپتین سرم با سایر متغیرها در جدول ۳ آورده شده اند.

جدول ۳: ضرایب همبستگی پیرسون در خصوص ارتباط بین سطح لیپتین سرم و سایر متغیرها در گروه بیماران غیر دیابتی (A) و بیماران دیابتی (B)

	گروه A (n= ۸۸)	گروه B (n=۱۷)	
سن	۰/۰۴	-۰/۲۳	
فشار خون سیستولی	۰/۰۸	۰/۰۱۲	
فشار خون دیاستولی	۰/۱۱۳	-۰/۰۵۳	
TG	۰/۱۹۸	-۰/۳۵۶	
کلسترول	-۰/۰۰۹	-۰/۴۲	
LDL	-۰/۰۰۸	-۰/۲۵	
HDL	-۰/۰۷۱	۰/۳۹	
BMI	۰/۴۹*	۰/۶۱*	

\* در سطح ۰/۰۵ معنی دار است.

بر اساس نتایج جدول ۳ در افراد غیر دیابتی (گروه A)، سطح لیپتین با نمایه توده بدنی رابطه داشت، ولی در مورد سن بیمار، کلسترول، فشار خون سیستولی و دیاستولی، تری گلیسرید، HDL و LDL چنین رابطه ای بدست نیامد. در بیماران دیابتی (گروه B)، سطح لیپتین پلاسما با نمایه توده بدنی رابطه داشت، ولی در مورد سن، فشار خون سیستولی و دیاستولی، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL این رابطه مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ).

### بحث:

در مطالعه حاضر ما ارتباط بین لیپتین پلاسما را با عوامل موثر بر بیماریهای عروق کرونر در دو گروه از بیماران دیابتی و غیر دیابتی که از نظر اسکن پرفیوژن

با آزمونهای student t-test و مجذور کای در موارد مقتضی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای متغیرهای مختلف، ضریب همبستگی پیرسون محاسبه شد. سطح معنی داری  $\alpha = 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج:

در این مطالعه، در مجموع ۸۸ بیمار غیر دیابتی (گروه A) شامل ۳۴ نفر مرد و ۵۴ نفر زن، با ۱۷ بیمار دیابتی (گروه B) شامل ۷ نفر مرد و ۱۰ نفر زن، مورد مقایسه قرار گرفتند. توزیع جنسی افراد در دو گروه تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی دهد. خصوصیات بالینی دو گروه در جدول ۱ مقایسه شده اند.

جدول ۱: خصوصیات کلی بیماران غیر دیابتی (A) و بیماران دیابتی (B)

	گروه A (n= ۸۸)	گروه B (n= ۱۷)	P value
سن (سال)	۵۴/۸±۱۳/۰	۵۴/۹±۹/۴	۰/۹۸
مرد تعداد (درصد)	۳۴ (۳۸/۶)	۷ (۴۱/۲)	
زن تعداد (درصد)	۵۴ (۶۱/۴)	۱۰ (۵۸/۸)	
BMI	۲۷/۵±۴/۹	۳۰/۲±۴/۳	۰/۰۴*
مصرف سیگار (mmHg)	۸ (۹/۲)	۲ (۱۱/۸)	۰/۰۴*
فشار خون سیستولی	۱۲۹/۱±۱۹/۱	۱۳۱/۵±۲۶/۲	۰/۶۶
دیاستولی	۷۹/۵±۱۱/۱	۸۰/۶±۱۴/۸	۰/۲

\* در سطح ۰/۰۵ معنی دار است.

همانطور که نتایج جدول ۱ نشان می دهد، میانگین سنی بیماران گروه B و A تفاوت معنی داری نداشت ( $P = 0.98$ ). مقادیر فراوانی مصرف سیگار و میانگین BMI در گروه B بیشتر از گروه A بود، ولی در مورد فشار خون سیستولی و دیاستولی تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

میانگین لیپتین پلاسما در گروه A در دو جنس مرد و زن به ترتیب برابر با  $6/8 \text{ ng/ml}$  و  $18/2 \text{ ng/ml}$  و در گروه B به ترتیب  $8/7 \text{ ng/ml}$  و  $25/3 \text{ ng/ml}$  می باشد که در هر دو گروه (A, B)، میانگین لیپتین در دو جنس تفاوت معنی داری را نشان می دهد ( $p < 0.05$ ).

نتایج آزمونهای بیوشیمیایی بیماران در جدول ۲ آمده است. بر اساس نتایج جدول میزان قند خون ناشتا (FBS) و تری گلیسرید در گروه غیر دیابتی (A) کمتر از گروه دیابتی (B) بود، ضمناً (HDL) در بیماران غیر دیابتی بالاتر از بیماران دیابتی بدست آمد ( $p < 0.05$ ).

غلظت لپتین در گروه بیماران مبتلا به فشار خون بالا نسبت به گروه دارای فشار خون نرمال بطور معنا داری بالاتر بوده است و در مطالعه آگاتا (۲۳) و مطالعه انجام شده توسط هافنر (۲۴) بین فشارخون و لپتین همبستگی معنا داری در همه افراد تحت مطالعه وجود داشته است در حالیکه در مطالعه حاضر بین غلظت لپتین و فشار خون در دو گروه رابطه معنا داری مشاهده نشده است.

پژوهشگران زیادی ارتباط بین لپتین با غلظت ناشتای پلاسمایی انسولین را مستقل از نمایه توده بدن گزارش کرده اند (۲۷-۲۵) با توجه به نتایج این مطالعات به نظر می رسد که لپتین باعث گسترش دیابت نوع II می گردد. ارتباط بین مقاومت به انسولین، دیابت و بیماریهای قلبی عروقی به خوبی مطالعه شده است (۲۸) ولی در هر حال باید ارتباط بین لپتین بعنوان یک پیش گوئی کننده خطر مشکلات عروقی در مطالعات دیگر با شرایط بهتر مورد بررسی قرار گیرد.

#### نتیجه نهائی:

علی رغم رابطه معنا دار مشاهده شده بین لپتین و BMI، لپتین با سایر عوامل خطر بیماری های عروق کرونر از قبیل سن، کلسترول، فشار خون سیستولی و دیاستولی، تری گلیسیرید، HDL و LDL در بیماران دیابتی و غیردیابتی رابطه معنا داری را نشان نمی دهد.

#### سپاسگزاری:

مطالعه حاضر طرح پژوهشی مصوب دانشکده علوم پزشکی شاهرود و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی دانشگاه تهران می باشد. پژوهشگران حوصله و صبر بیماران را ارج می نهند و نیز از پرسنل بخش پزشکی هسته ای و آزمایشگاه کمال تشکر و قدردانی را می نمایند.

#### منابع:

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedmann JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425- 432.
2. Maruna P, Gurlich R, Frasko K. Leptin a new acute phase reactant. *Vintra Lek* 2001; 47(7): 478-83
3. Melidonis A, Iraklianiou S, Tournis S, Konstandellou I, Tsatsoulis A, Foussas S. Leptin levels are not related to risk factors for coronary heart disease in

میوکارد نرمال گزارش شده اند، بررسی نموده ایم اگر چه روش مطالعه حاضر مقطعی بوده و افراد دو گروه از بین مراجعین به بخش پزشکی هسته ای بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود انتخاب شده اند. ولی با توجه به اینکه خونگیری و تکمیل پرسشنامه مطالعه قبل از اسکن قلبی انجام شده است، توانسته ایم تا اندازه ای تورش انتخاب را کاهش دهیم.

در این مطالعه میانگین BMI در گروه بیماران دیابتی از گروه نرمال بیشتر می باشد که با توجه به ارتباط بین دیابت و چاقی رابطه مشاهده شده منطقی به نظر می رسد (۵).

در پژوهش حاضر رابطه معنا داری بین لپتین و جنس وجود دارد. در این مطالعه میانگین غلظت لپتین پلازما در زنان در هر دو گروه (دیابتی و غیر دیابتی) از مردان بالاتر می باشد که با نتایج مطالعات انجام شده در خارج از کشور مشابه است (۱۶-۱۲).

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که مقادیر لپتین سرم با نمایه توده بدنی در هر دو گروه همبستگی معنی داری نشان می دهد که با نتایج مطالعات دیگران همخوانی دارد. (۳،۴،۱۷،۱۸). در این مطالعه همبستگی معنا داری بین لپتین و سطوح پلاسمایی تری گلیسیرید، HDL-C، LDL-C، کلسترول توتال (عوامل خطر بیماریهای عروق کرونر) مشاهده نشده است. نتایج مطالعات گوناگون در این زمینه متغیر می باشد؛ در مطالعات انجام شده توسط دی کارت (۱۹)، والاس (۲۰)، کریستانس (۲۱) ارتباط معنا داری بین سطوح لپتین پلازما و لیپید های سرم مشاهده شده است و در مطالعه کویلارد و همکارانش ارتباط معنا داری بین لپتین و تری گلیسیرید مشاهده شده در حالی که لپتین با سایر لیپوپروتئین های سرم و لیپیدها رابطه معنا داری را نشان نمی دهد (۲۲). در مطالعه انجام شده توسط آسا کاوا بر روی ۱۸۲ بیمار دیابتی نوع II در سال ۲۰۰۰ میلادی، نشان می دهد که بین لپتین با در صد چربی بدن HbA1c، HDL و TG رابطه معنا داری وجود دارد و با T-Chol رابطه معنا داری را نشان نمی دهد (۴). ملیدونیس و همکارانش در مطالعه ای که در دو گروه بیماران دیابتی و غیر دیابتی انجام دادند، رابطه معنا داری را بین کلسترول، HDL، LDL، در دو گروه تحت مطالعه مشاهده نکردند (۳).

در مطالعه انجام شده توسط آگاتا و همکاران (۲۳)

- patients with type 2 diabetes Mellitus or Normal controls. *Current Therap Res* 1999; 60(9):502-508.
4. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin levels with metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Comp* 2001; 15: 57-62.
  5. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
  6. Chan JM, Stampfer MJ, Rimm EB. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care* 1994; 17:961-969.
  7. Knowler WC, Saad MF, Pettitt DJ, Nelson RG, Bennet PH. Determinants of diabetes mellitus in the pima Indians. *Diabetes Care*.1993; 16:217-227.
  8. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;45:988-991.
  9. Markku L, Seppo L. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl): 65-73.
  10. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J, Obesity. *N Engl J Med*. 1997; 337: 396-407.
  11. Berman DS, Shaw LJ, Germano G. Nuclear cardiology in Hurst's the heart 10<sup>th</sup> ed. Fuster V. Alexander RW, O'Rourke RA. New York : Mc Graw-Hill, 2001:525-565
  12. Ostlund RE, Wang JW, Klen S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 107: 239-246.
  13. Saad MF, Damanis S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-584.
  14. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Med* 1996; 2: 949-950.
  15. Maffei M, Hellas J, Pratley RE, Lee GH, Zhany Y, Fei H, et al. Leptin levels in human and rodents: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-1161.
  16. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPOS 20: Plasma leptin, obesity and plasma insulin in type2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 654-657.
  17. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*. 1995 ;44: 855-858.
  18. Misra A, Arora N, Mondel S, Pandey RM, Jaikhanani B, Peshin S, et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyper lipidaemic Asian Northern Indian subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14(1):18-26.
  19. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Med* 1997; 14:200-208.
  20. Wallace AM, Mc Mahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd Y, Gaw A, et al. Plasma leptin and risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-3056.
  21. Christensen JO, Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Leptin in overweight postmenopausal women: No relationship with metabolic syndrome X or effect of exercise in addition to diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:195-199.
  22. Couillard C, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. *Diabetes Care* 1998; 21:782-786.
  23. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashiura K, Murakami H, Miyazaki Y,

- Shimamoto K, Hiegh plasma immono reactive leptin in essential hypertension. *Am J Hypertension* 1997; 10:1171-1174.
- 24- Haffner SM, Mykanen L, Rain water DL, et al. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? *Obes Res* 1999; 7: 164- 469.
25. Haffner SM, Miettinen H, Mykanen L, Stern MP. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin / insulin ratio in non-diabetic subjects. *Int J Obes* 1998;22:899-905.
26. Mohamed –Ali V, Pinkney JH, Panahloo A, Goodrich S, Coppack SW, Yudkin JS. Relationships between plasma leptin and insulin concentration, but not insulin resistance, in non-insulin-dependent (type 2)diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1997; 14:376-380.
27. Zimmet PZ, Collinj VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population based study the Indian Ocean nation of Mauritius: Mauritius NCD study Group. *Intr J Obes* 1998; 22: 171-177.
28. Kenn H, Clark C, Laakso M. Reducing the burden of diabetes: managing cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999; 15: 186-196.