



ISSN: 0067-2904
GIF: 0.851

دراسة التغيرات في مستويات مرتسم الدهون وانزيم GLP-1 للمصابين بالبدانة في عينة من المجتمع العراقي

مصطفى نهاد جمعة الدراري*¹، عادل فوزي شهاب²، ناهي يوسف ياسين³، رافد محمد كريم⁴

¹ قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة الانبار، الانبار، العراق

² قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة تكريت، صلاح الدين، العراق

³ المركز العراقي لبحوث السرطان والوراثة الطبية، الجامعة المستنصرية، بغداد، العراق

⁴ مركز علوم البحار، جامعة البصرة، البصرة، العراق

الخلاصة

اجريت الدراسة على 120 فرد من الذكور المصابين بالبدانة و 50 فرد من الذكور الاصحاء، تراوحت اعمارهم من 20-50 سنة، تم تقسيم المصابين الى ثلاث مجاميع اعتماداً على مؤشر كتلة الجسم BMI والبدانة المركزية. CO اذ لوحظ وجود علاقة ارتباط معنوية بين المؤشرين. تم التحري عن تأثير البدانة على مستويات مرتسم الدهون واطهرت النتائج بارتفاع TC، TG، LDL-C و VLDL-C وانخفاض HDL-C لمجاميع البدانة الثلاثة مقارنة مع مجموعة السيطرة، كذلك وجدت فروق معنوية $P \leq 0.05$ في TC، TG، LDL-C و VLDL-C بين مجاميع البدانة الثلاثة وكانت اعلى ما يكون في مجموعة البدانة III اذ كانت (279.52±1.10 mg/dl، 261.02±1.13، 169.32±1.81، 55.08±1.33 على التوالي) يليها مجموعة البدانة II (216.58±1.79 mg/dl، 228.20±1.28، 135.41±1.21، 40.34±1.17 على التوالي) ومن ثم مجموعة البدانة I (152.00±1.81 mg/dl، 168.47±1.11، 104.33±1.99، 27.90±1.46 على التوالي)، في حين لم توجد فروق معنوية في HDL-C بين مجاميع البدانة الثلاثة اذ كانت (34.23±1.59 mg/dl، 36.65±1.78، 35.08±1.12 على التوالي). كذلك شملت الدراسة التحري عن مستويات GLP-1 اذ انخفضت قيمة انزيم GLP-1 للمجاميع الثلاثة وكانت (39.33±1.31 pM، 35.58±1.87، 35.56±1.66 على التوالي) مقارنة مع مجموعة السيطرة (62.50±1.50 pM). بالإضافة الى وجود علاقة ارتباط عالية المعنوية $P \leq 0.01$ بين الانزيم ومؤشر كتلة الجسم BMI والبدانة المركزية. CO اذ ان ارتفاع قيمة كلا المؤشرين كان مصحوباً بانخفاض قيمة الانزيم.

الكلمات المفتاحية: مرتسم الدهون، البدانة، GLP-1، البدانة المركزية، مؤشر كتلة الجسم.

The study of variations in lipid profile and GLP-1 enzyme levels of obese in sample of Iraqi population

Mustafa N. J. Al-Darrji*¹, Adil F. Shehab², Nahi Y. Yaseen³, Rafid M. Karim⁴

¹Department of Biology, College of Science, Al-Anbar University, Al-Anbar, Iraq

²Department of Biology, College of Science, Tikrit University, Salah ad Din, Iraq

³Iraqi Center for Cancer and Medical Genetic Research, Al-Mustansiryia University, Baghdad, Iraq

⁴Marine Science Centre, Basrah University, Al-Basrah, Iraq

Abstract

The present study conducted on 120 males obese and 50 healthy males, their age ranged from 20-50 years. The patients were divided into 3 groups based on Body Mass Index (BMI) and Central Obesity (CO.); it has noticed that there is a significant relation between both indexes. Effect of the obesity on the lipid profile was investigated, the results showed that there is an elevated in TG, TC, LDL-C, VLDL-C and lowered in HDL-C for all three obesity groups compare with control group. Also, Significant differences ($P \leq 0.05$) revealed in TG, TC, LDL-C and VLDL-C among three obesity groups and the greatest differences recorded in group III obesity (279.52 ± 1.10 , 261.02 ± 1.13 , 169.32 ± 1.81 , and 55.08 ± 1.33 mg/dl respectively) followed by group II obesity (216.58 ± 1.79 , 228.20 ± 1.28 , 135.41 ± 1.21 and 40.34 ± 1.17 mg/dl respectively) and then group I obesity (152.00 ± 1.81 , 168.47 ± 1.11 , 104.33 ± 1.99 and 27.90 ± 1.46 mg/dl respectively). No significant differences observed in HDL-C among groups I, II and III obesity (34.23 ± 1.59 , 36.65 ± 1.78 , 35.08 ± 1.12 mg/dl respectively). The study included investigate for serum GLP-1 enzyme levels, a lowered in GLP-1 levels was observed in groups I, II and III obesity (39.33 ± 1.31 , 35.58 ± 1.87 , 35.56 ± 1.66 pM respectively) compare with control (62.50 ± 1.50 pM). Besides having a highly significant correlation ($P \leq 0.01$) between GLP-1 level and both indexes (BMI and CO.) in which an elevated in BMI and CO. were correlated to an lowered in GLP-1 level.

Keywords: Lipid profile, Obesity, GLP-1 , Body Mass Index , Central Obesity .

المقدمة

تعرف البدانة على أنها تلك الحالة البيولوجية التي تتراكم فيها الدهون الفائضة او تلك التي قليلاً ما تستخدم كمصدر للطاقة الحيوية بفعل ضعف النشاط البشري وميل الفرد الى تجنب الحركة و العمل و التفاعل البيئي [1,2] . تعد منظمة الصحة العالمية World Health Organization (WHO) البدانة Obesity كأحد المشاكل الصحية السكانية الصارخة هذا اليوم ، ويوصف آخر بأنها وباء عالمي متسارع من زيادة الوزن وتوسد عدة أجزاء من العالم [3] .

لقد اقترن مفهوم البدانة في معظم دول العالم بالحالة المرضية والتي تتطلب رعاية صحية [4-6] ، وانها ظاهرة اجتماعية ناجمة عن فرط التغذية [7,8] ، و ضعف النشاط فضلاً عن ارتباطها بنوعية و كمية الطعام التي يتناولها الشخص وطبقاً لذلك وضعت الكثير من البرامج الصحية لمعالجة هذه الظاهرة و السيطرة عليها [6,9,10,11] .

ان اقتصار تقييم هذه الظاهرة بالحالة الغذائية فيه ضعف في التفسير العلمي وذلك لان اليات الغذاء (الشعور بالجوع و الاكتفاء) تخضع لتنسيق هرموني عالي جداً [12-14] ، و تحت سيطرة الجهاز العصبي المركزي [15] ، ويعمل تحت تأثير عوامل وراثية في الحالة الطبيعية اذ ان في حالات كثيرة غير طبيعية فان البدانة لا علاقة لها بعملية التغذية لأسباب مختلفة قد تكون مرضية ، الاصابة بمرض او بفعل استخدام عقاقير طبية [16] ، أو مرتبطة بالحالة النفسية و الرخاء الاجتماعي [8,17] .

الكثير من الدراسات الحديثة حاولت ان تبحث في العلاقة بين البدانة والحالة المرضية [21-18] ، وبشكل خاص عدد من الامراض كداء السكري [22,23] ، الامراض الهضمية [24] ، الامراض القلبية [25,26] ، التنفسية [27] ، البولية [28] والجلدية [29] ، فضلاً عن أمراض اخرى كالصداع المزمن [30] ، والامراض المميته كالسرطان [31] .

يعد مؤشر كتلة الجسم Body Mass Index BMI معيار غير مباشر لقياس الدهون و لكنه الطريقة الأكثر إستخداماً لتقدير مؤشر كتلة الجسم ، اما مقياس نسبة الخصر الى الورك Weight Hip Ratio WHR والذي يعرف ايضاً بمؤشر البدانة المركزية Central Obesity CO. والذي يتميز هذا المؤشر بأهميته في قياس كمية توزيع دهون الجسم لأنه يضم المخاطر الأضحية العكسية التي ترافق تصاعد محيط الخصر مع الدور الدفاعي لميول دهون الكلوئيل و ما ينجم عنها من أمراض السكري و ارتفاع ضغط الدم و خلل التوزيع الدهني في الجسم [32-33] .

البدانة ومرتسم الدهون Obesity and Lipid Profile

للبدانة دوراً كبيراً في زيادة المحتوى الدهني في الجسم من خلال تأثيرها على مستويات (الكليسيريدات الثلاثية TG ، الكوليسترول الكلي TC ، الكوليسترول عالي الكثافة الدهنية HDL-C ، الكوليسترول واطيء الكثافة الدهنية LDL-C و VLDL-C) في

الاشخاص المرضى المصابين بالبدانة . بينت دراسة [34] ارتفاع قيمة الكليسيريدات الثلاثية في الاشخاص البدناء المصابين وعلاقتها بالامراض القلبية وتأثير محيط الخصر ومؤشر كتلة الجسم في زيادة TG والامراض القلبية . إن المستويات العالية من الكليسيريدات الثلاثية في مجرى دم الإنسان يرتبط بتصلب الشرايين و هذا الخطر يمتد ليسبب أمراض القلب والذبحة [35] . وظهرت دراسة [36] عيوب التمثيل الغذائي للدهون نتيجة البدانة وازدياد الكتلة الدهنية والمشخصة بالرنين المغناطيسي وخصوصاً في منطقة محيط الخصر تؤدي الى ارتفاع في قيم مرتسم الدهون ومنها الكوليسترول الكلي و VLDL-C . وأشارت دراسة [37] التي اجريت حول مستويات الدهون لدى الرجال البدينين ، بارتفاع قيمة مستوى TG مقابل انخفاض قيمة مستوى HDL وهو احد مسببات او اعراض متلازمة X بالإضافة الى الأمراض القلبية و وفيات الأمراض القلبية الوعائية والاصابة بمرض السكري من النوع الثاني . وعليه فان الخلايا الدهنية الواقعة او المتمركزة في منطقة البطن تلعب الدور الاكبر في احداث هذا الخلل [38] . ولاحظ [39] ان الانسجة الدهنية لا تعمل بسبب ان البدانة تؤدي الى حصول مقاومة الانسولين وبالتالي يحصل ارتفاع في قيم مستويات VLDL-C و TG . وبينت دراسة [40] ان كتلة الدهون وخصوصاً في محيط الخصر تؤثر سلبياً في مقاومة الانسولين والايض الخلوي اكثر من الدهون في المناطق السفلى وهذا يؤدي الى ارتفاع قيم مستويات الدهون مثل VLDL-C .

انزيم (GLP-1) glucagon-like peptide-1 وعلاقته بالبدانة

وهو ناتج تعبير جين (GCG) glucagon ، ويتحرر في الدماغ والامعاء . ويعتمد إفراز أنزيم GLP-1 من قبل خلايا L المعوية على وجود المغذيات في تجويف الأمعاء الدقيقة والعوامل المساعدة المسماة secretagogues ، وحالما يدخل الدورة الدموية فإن عمره النصفى سيبلغ أقل من دقيقتين إثنين بسبب آلية تحطيم الصيغة الفعالة degradation من قبل أنزيم dipeptidyl peptidase-4 [41]. يعد GLP-1 مضاداً لإرتفاع مستوى السكر في الدم من خلال إستحثاث المحفزات المرتبطة بالكوكوز لإفراز الإنسولين و كبح إفراز glucagon في الوقت ذاته [42] .

وتعد آلية تحفيز الإنسولين المتعلقة بمستوى سكر الكوكوز غاية في التخصص إذ حينما تكون مستويات سكر كوكوز البلازما في معدلاتها الطبيعية فإن GLP-1 لا يحفز إفراز الإنسولين والذي من شأنه التسبب بإنخفاض مستوى كوكوز الدم hypoglycemia [43].

ويبدو جلياً أن GLP-1 يجدد تحسس خلايا بيتا البنكرياسية لسكر الكوكوز بآلية محتمل دخولها في إرتفاع تعبير Glucose Transporter 2 (GLUT2) و glucokinase فضلاً عن قيام GLP-1 بالحد من الموت المبرمج لخلايا بيتا البنكرياسية ويحفز تولدها وتخصصها بالإضافة الى تثبيطه للإفراز المعدي و حركته وهذا يؤخر و يطيل من إمتصاص الكربوهيدرات و يساهم في مؤشر الإشباع [44] .

وتأتي أهميته الطبية من جملة خواصه الفسلجية إذ يمتلك خواصاً فسلجية تجعله (ونظائره) محوراً للبحوث المكثفة التي تصب في العلاج المحتمل لمرض السكري 1,2 Diabetes mellitus ، و تتجلى وظائفه الفسلجية من خلال تعزيز إفراز الإنسولين من البنكرياس بآلية تعتمد على معدل سكر الكوكوز في الدم ، والحد من إفراز الكوكاكون من البنكرياس من خلال دخوله في آلية خاصة G protein-coupled receptor ، وتعزيز تحسس الإنسولين في كل من خلايا ألفا و بيتا ، وتعزيز كتلة خلايا بيتا و تعبير جين الإنسولين والسياق ما بعد التعبيري و الإفراز ، ويثبط إفراز الحامض والإخلاء المعدي في المعدة ، و يحد من متطلبات التغذية من خلال تعزيز آلية الشبع في الدماغ ، ويطور حساسية الإنسولين [45-46] .

وكدليل على دور GLP-1 الفسلجي في آلية إفراز الأنسولين - بعد الطعام فقد ظهر أن تناول جرعة من الكوكوز يحفز نسبة عالية من تركيز إنسولين البلازما مقارنة بجرعة وريدية [47-48] . وقد اشارت دراسة [49] الى دور الانزيم وعلاقته بتنظيم مستوى الانسولين والكوكوز في الدم وانعكاساته على البدانة .

ان دور الانزيم في نشوء ظاهرة البدانة اتضح من خلال علاقته بالشهية وتناول الغذاء من جهة وانخفاض مستوى الانزيم في مرضى البدانة من جهة اخرى . ففي دراسة اثبتت ان التغير اليومي في افراز خلايا L يتناقص عند مرضى البدانة [50] . وبين [51] عدم ارتفاع مستوى الانزيم بعد تناول الغذاء لمرضى البدانة المفرطة ولكنها عادت الى طبيعتها بعد اجراء عملية تحويل لمجرى الطعام.

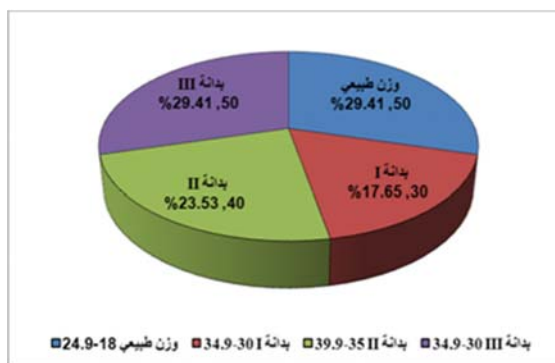
المواد وطرائق العمل

Subject's

جمعت عينات الدم من 170 شخص من الذكور فقط تراوحت اعمارهم من 20 - 50 سنة ، 120 منهم كانوا مصابين بالبدانة تم تقسيمهم اعتماداً على مؤشر كتلة الجسم BMI الى مجموعة البدانة I (BMI= 30-34.9) و مجموعة البدانة II (35-39.9 BMI=) و مجموعة البدانة III (40 فما فوق BMI=) اما بقية الاشخاص تم اعتمادهم كمجموعة سيطرة (الصحاء ، 18-24.9 BMI=) ، كما في جدول 1- والشكل 1 .

جدول رقم 1- توزيع العينة الى مجموعات اعتماداً على مؤشر كتلة الجسم والبدانة المركزية

CO.	BMI	عدد العينات	قيمة الفئة الوزنية	الوزن
0.96±1.58 c	23.76±1.52 d	50	24.9-18	مجموعة الوزن الطبيعي
1.49±1.69 b	33.31±1.71 c	30	34.9-30	مجموعة البدانة I
1.54±1.84 ab	37.95±1.88 b	40	39.9-35	مجموعة البدانة II
1.58±1.17 a	49.76±1.61 a	50	40- فما فوق	مجموعة البدانة III



شكل رقم 1- توزيع عينة المصابين بالبدانة الى مجاميع اعتماداً على BMI

تم سحب 4 مل دم وريدي من الاشخاص قيد الدراسة وهم في حالة صيام لغرض اجراء اختبارات مرتسم الدهون، وفي وقت لاحق تم سحب 4 مل دم وريدي من الاشخاص نفسهم بعد تناولهم وجبة غذائية وذلك لغرض اجراء الفحص الانزيمي. سحب الدم بواسطة محقنة طبية نبيذة بحجم 5 مل ثم وضع الدم في انبوبة سعة 10 مل ، نقلت العينات الى المختبر وحفظت بدرجة حرارة - 20 م° لحين استخدامها في الفحوصات المختبرية .

Body Measurements القياسات الجسمية

تتضمن قياس الوزن والطول لكل شخص لغرض استخراج قيم مؤشر كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index والناتج من قسمة الوزن على مربع الطول (كغم/ م²) ، وقياس محيط الخصر Waist circumference الى محيط الورك Hip circumference او ما يعرف (WHR) Waist Hip Ratio للتعرف من خلالها على مقدار البدانة المركزية (CO). Central Obesity.

الفحوصات الكيموحيوية

استخدمت عدة التحاليل الجاهزة من شركة Spinreact الاسبانية للتحري عن مستويات مرتسم الدهون Lipid profile والتي تتضمن الكليسيريدات الثلاثية (Triglyceride-TG) ، الكوليسترول الكلي (Total Cholesterol-TC) ، البروتينات الدهنية عالية الكثافة (High Density Lipoprotein-Cholesterol HDL-C) ، البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Low Density

Very Low Density Lipoprotein-) والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (Lipoprotein- Cholesterol LDL-C
(Cholesterol VLDL-C).

الفحوصات الانزيمية

تم تقدير مستويات أنزيم Glucagon Like peptide-1 (GLP-1) باستخدام عدة الاليزا حسب الرقم الانتاجي Catalog Number EZGLP1T-36K والمجهز من شركة Millipore الامريكية .

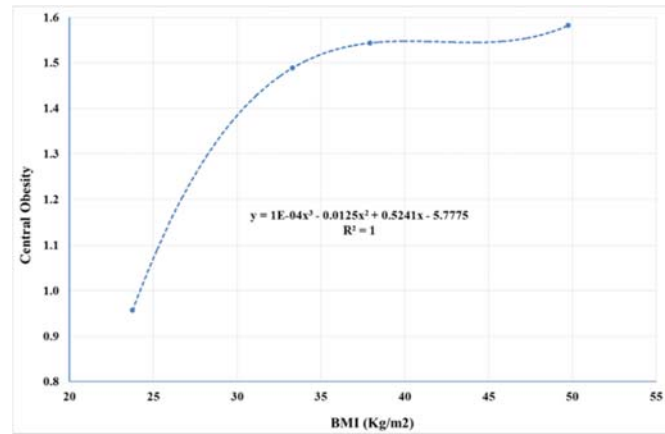
التحليل الاحصائي Statistics Analysis

حُلَّت نتائج الاختبارات كافة التي أجريت في البحث إحصائياً باستعمال برنامج (SPSS-22) ، وتم اختبار الفروق بين أكثر من متوسطين مستقلين بواسطة اختبار تحليل التباين ANOVA ، تحت مستوى معنوية $P \leq 0.05$.

النتائج والمناقشة Result and Discussion

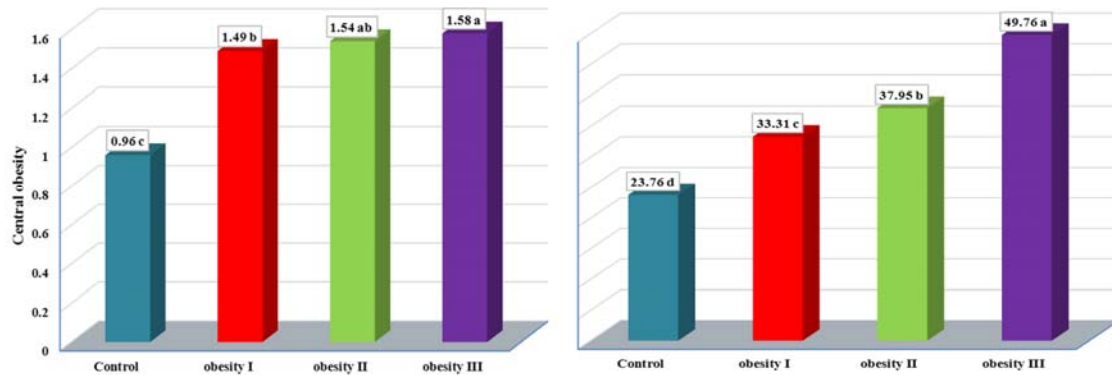
Body Mass Index and Central Obesity المؤشر كتلة الجسم والبدانة المركزية

اظهرت النتائج كما في الشكل - 2 وجود علاقة ارتباط معنوية بين مؤشر كتلة الجسم والبدانة المركزية ، اذ ترتفع قيمة البدانة المركزية بارتفاع قيمة مؤشر كتلة الجسم .



الشكل رقم 2 - العلاقة بين مؤشر كتلة الجسم BMI والبدانة المركزية CO.

بينت نتائج الشكل- 3 والجدول- 1 وجود اختلاف في قيم مؤشر كتلة الجسم بين مجاميع البدانة الثلاثة ، في حين لم يلاحظ وجود اختلاف في قيم البدانة المركزية بين مجاميع البدانة الثلاثة .



شكل رقم 3- مؤشر كتلة الجسم BMI البدانة المركزية CO. لمجاميع البدانة والسيطرة

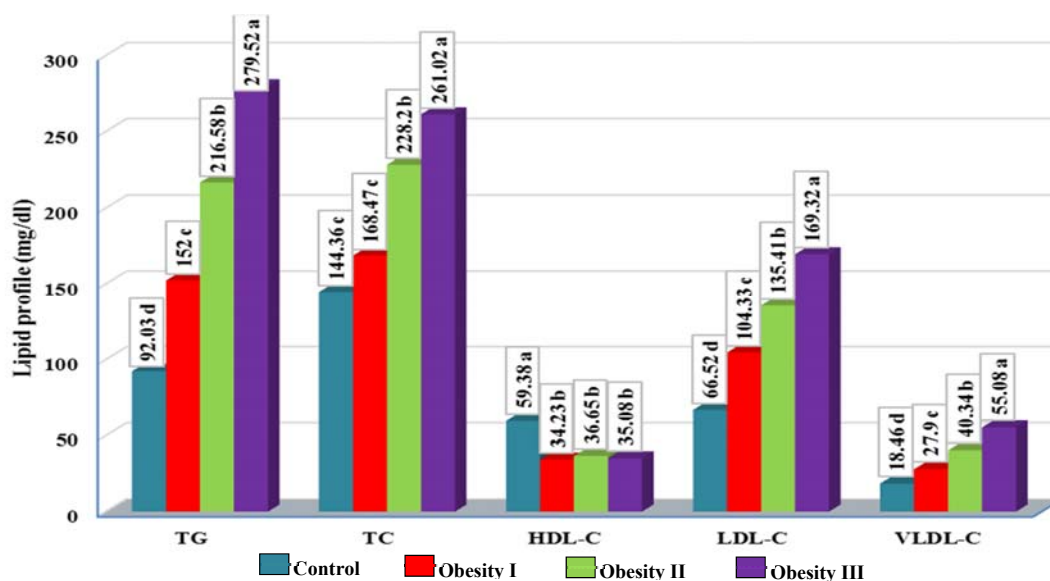
البدانة ومرتمس الدهون Obesity and lipid profile

الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides

ان نتائج التحليل الاحصائي لمستوى الدهون الثلاثية Triglycerides التي اجريت على العينات المدروسة اظهرت وجود ارتفاعاً معنوياً $P \leq 0.05$ ملحوظاً في مستوى الدهون الثلاثية لمجموعة البدينين كما موضح في الجدول- 2 مقارنة مع مجموعة السيطرة . من جانب اخر وجدت فروق معنوية كبيرة $P \leq 0.05$ بين قيم مجموعات البدانة الثلاثة حيث كانت اعلى ما يكون في مجموعة البدانة III ثم مجموعة البدانة II ومجموعة البدانة I وهي (152.00 ± 1.81 mg/dl ، 216.58 ± 1.79 mg/dl ، 279.52 ± 1.10 mg/dl) وعلى التوالي . الشكل- 4 . لذا فان الزيادة في قيمة الكليسيريدات الثلاثية في الدراسة الحالية قد يكون بسبب تناول الاغذية الغنية بالدهون والذي يزيد من انتاج الكايولومايكرون Chylomicron في الامعاء وعند تحللها يحدث تحرير للاحماض الدهنية مما يؤدي الى زيادة كمياتها في الكبد محدثة زيادة في تحرير TG خاصة اذا ارتبط مع غياب الانسولين . توصل [52] الى ان اعتلال خلايا الدهون في الجسم نتيجة البدانة تؤدي الى تغيرات في نسبة الدهون وتفقدتها القابلية على خزن الدهون والذي يدفع الجسم الى زيادة تحلل الدهون الثلاثية وارتفاع منسوب الاحماض الدهنية في الدم مما ينعكس سلباً على نسيج الكبد . وفسر [53] ان انعدام الانسولين يؤدي الى تحلل الدهون المخزونة في الانسجة الدهنية مما ينتج عنه ارتفاع في مستويات LDL-C و VLDL-C وان زيادة الحوامض الدهنية في الكبد ادت الى تحويل قسم منها الى دهون مفسفرة وكوليسترول وقد انتقلت مع الكليسيريدات الثلاثية المتكونة في الكبد الى الدم وبذلك تنتج عنها زيادة في مستوى الدهون في الدم . وبينت دراسة [54] ان تراكيز TG ذات علاقة قوية بحالة مقاومة الانسولين حيث بزيادة تراكيز TG تميل مستويات HDL-C للانخفاض علاوة على هذا فان حالة مقاومة الانسولين IR ترتبط بصورة مستقلة بحالة ارتفاع TG وانخفاض HDL-C . واكد [55] ان تناول الغذاء عالي الدهنية او السرعات يدفع الجسم الى زيادة تحلل الدهون الثلاثية وارتفاع منسوب الاحماض الدهنية في الدم مما ينعكس سلباً على نسيج الكبد مسبباً حالة من تشحم الكبد غير الكحولية او ما يعرف بـ Fatty Non Alcoholic Liver وقد اوضحت العديد من المصادر العلمية العلاقة الوثيقة بين تشحم الكبد وبين ارتفاع منسوب الدهون في الدم مبدئياً مع ظهور طرف اخر في تلك المعادلة وهو مقاومة الانسولين [56] ، وان ارتفاع مرتسم الدهون يؤدي الى اعتلال الكبد الذي يؤثر سلباً على عملية ايض الدهون وتخزينها ويؤسس الى امراض متعلقة بالقلب ونزف الشرايين . [58,57] .

جدول رقم 2- مرتسم الدهون حسب الفئات الوزنية لعينة المصابين بالبدانة وعينة السيطرة

VLDL-C mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl	الكوليسترول mg/dl	الدهون الثلاثية mg/dl	المتغيرات الفئة الوزنية	مؤشر كتلة الجسم BMI
18.46±1.54 d	66.52±1.86 d	59.38±1.05 a	144.36±1.44 c	92.30±1.18 d	24.9-18 سيطرة	
27.90±1.46 c	104.33±1.99 c	34.23±1.59 b	168.47±1.11 d	152.00±1.81 c	34.9-30	
40.34±1.17 b	135.41±1.21 b	36.65±1.78 b	228.20±1.28 b	216.58±1.79 b	39.9-35	
55.08±1.33 a	169.32±1.81 a	35.08±1.12 b	261.02±1.13 a	279.52±1.10 a	40- فما فوق	



شكل رقم 4- مرتسم الدهون لمجاميع البدانة ومجموعة السيطرة

الكوليسترول الكلي Total cholesterol

تزداد قيمة الكوليسترول الكلي زيادة معنوية $P \leq 0.05$ عند المرضى المصابين بالبدانة مقارنة مع مجموعة السيطرة وكما موضح في الشكل 4-، في حين اظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود فروق معنوية $P \leq 0.05$ في قيمة الكوليسترول الكلي بين مجاميع البدانة الثلاثة حيث بلغت ذروتها في مجموعة البدانة III 261.02 ± 1.13 mg/dl، يليها مجموعة البدانة II 228.20 ± 1.28 mg/dl ومن ثم مجموعة البدانة I 168.47 ± 1.11 mg/dl على التوالي. الجدول- 2. ويعود السبب في ارتفاع الكوليسترول الى نمط التغذية التي تعد من العوامل التي تسبب ارتفاع تركيز الدهون في بلازما الدم وبالتالي تؤدي الى ارتفاع مستوى الكوليسترول بالإضافة الى مقدرة الجسم على سرعة إنتاج الكوليسترول وسرعة التخلص منه. اتفقت هذه الدراسة مع توصل اليه [38] اذ وجد ان الخلايا الدهنية الواقعة او المتمركزة في منطقة البطن تلعب الدور الاكبر في احداث الخلل في قيم مرتسم الدهون في الاشخاص المصابين بالبدانة مقارنة مع الشحوم المحيطية، كذلك فان الشحوم المركزية تلعب دوراً اكبر في احداث مقاومة الانسولين Insulin resistance واكثر قابلية على تدوير الاحماض الدهنية خلال التحلل الدهني [59]. كما اكدت دراسات عديدة ان ارتفاع مستويات الكوليسترول يتأثر بطبيعة الغذاء والاستعداد الوراثي مثل الكوليسترول الوراثي والبدانة [61,60,53]. وتوصل [36] ان زيادة الكتلة الدهنية في محيط الخصر تلعب دوراً مهماً في ارتفاع قيمة الكوليسترول الكلي نتيجة الخلل في التمثيل الغذائي. وان الاضطرابات في الفعاليات الفسيولوجية لعملية ايض الدهون لدى الافراد البدناء انعكست في ارتفاع قيم مرتسم الدهون ومنها الكوليسترول الكلي [40].

الكوليسترول عالي الكثافة HDL-C

ان لزيادة الوزن تأثير واضح على انخفاض مستوى HDL-C في مصل دم عينات المصابين بالبدانة حيث اوضحت نتائج التحليل الاحصائي كما موضح في الجدول 2- والشكل 4- وجود انخفاض معنوي $P \leq 0.05$ في قيمة الكوليسترول عالي الكثافة الدهنية HDL-C في مجموعة المصابين بالبدانة مقارنة مع مجموعة السيطرة، من جانب اخر لم توجد فروق معنوية بين مجموعات البدانة الثلاث. قد يعزى سبب انخفاض قيمة HDL-C في مجاميع البدانة الى ارتفاع chylomicrons و VLDL-C والذي يؤدي الى ارتفاع في مستوى اللايبوبروتين الغني بالكليسيريدات الثلاثية وهذا يسبب اضطراب في فعالية انزيم Cholesteryl ester transfer protein (CETP) الذي يعمل على نقل الكليسيريدات الثلاثية من اللايبوبروتين الغني بالكليسيريدات الثلاثية الى HDL-C و LDL-C وينتج عن هذا الاضطراب معدلات قليلة من الكوليسترول عالي الكثافة الدهنية. في دراسة [62] وجد ان HDL-C يتناسب عكسياً مع مستويات او توزيع الشحوم الحشوية Visceral fat في الجسم وهذا ما تم معرفته من خلال قياسات محيط الخصر حيث بزيادة WHR تقل مستويات HDL-C مقابل زيادة مستوى الكليسيريدات الثلاثية والكوليسترول و LDL-C و VLDL-C. ووضح [63] ان قيمة الكوليسترول عالي الكثافة الدهنية HDL-C تتأثر بالبدانة بسبب ارتفاع كميات كل من chylomicrons

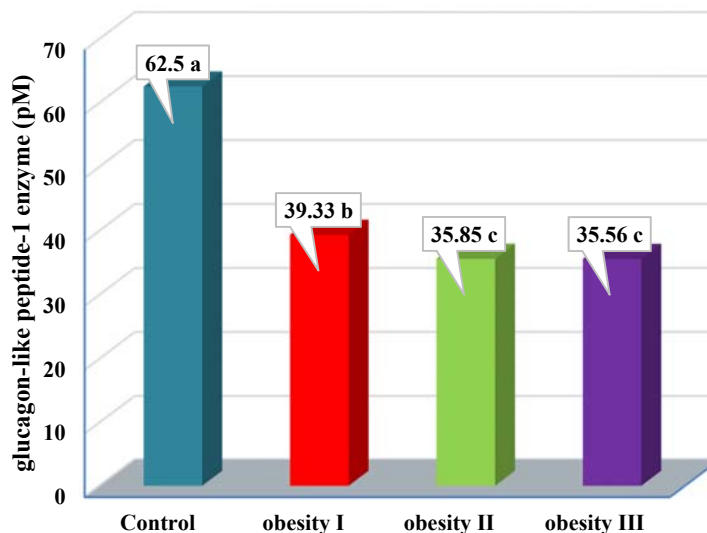
وVLDL-C اذ ان الغذاء الغني بالسكرورز مثلاً يزيد تكوين ثلاثي اسيل الكليسيرول الكبدي hepatic triglycerides ونتاج VLDL-C ويتم خزن ثلاثي اسيل الكليسيرول على شكل قطيرات دهنية Lipid droplets في الخلايا الكبدية والتي يمكن ان تستخدم في تكوين VLDL-C . وايدت دراسة [64] ان انخفاض قيمة HDL-C يؤثر سلباً على قيم مرتسم الدهون والدور المركزي الذي يلعبه HDL-C في تحويل الكوليسترول الزائد عن حاجة الخلايا ونقله عبر البلازما الى الكبد . لذا فان المعدلات القليلة من الكوليسترول عالي الكثافة الدهنية HDL-C يعني هبوط في فعالية الاستفاداة من الكوليسترول [65] . كما اكدت دراسة [66-67] العلاقة بين البدانة ومرتسم الدهون وبينت الدراسات ان انخفاض قيمة HDL-C في الاشخاص البدناء . ان انخفاض قيمة HDL-C يؤدي الى مشاكل صحية لدى الافراد البدناء مثل الامراض القلبية وتصلب الشرايين بسبب تراكم الدهون على الجدران الداخلية للمجرى الدمى اضافة الى فقدانه السمة الفسلجية لعمله [34-35] .

الكوليسترول واطيء الكثافة الدهنية LDL-C و VLDL-C

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي في الجدول- 2 والشكل- 4 وجود فروق معنوية $P \leq 0.05$ كبيرة تمثلت بزيادة مستوى الكوليسترول الواطيء الكثافة الدهنية LDL-C و VLDL-C في مجموعة المصابين بالبدانة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، من ناحية اخرى وجد هناك فروق معنوية $P \leq 0.05$ كبيرة بين مجاميع البدانة الثلاثة قيد الدراسة حيث كانت اعلى قيمة (169.32 ± 1.81 mg/dl ، 55.08 ± 1.33) في مجموعة البدانة III ، يليها مجموعة البدانة II (135.41 ± 1.21 mg/dl ، 40.34 ± 1.17) ومن ثم مجموعة البدانة I وكانت (104.33 ± 1.99 mg/dl ، 27.90 ± 1.46) وعلى التوالي . قد يعزى السبب في ارتفاع قيمتي LDL-C و VLDL-C الى امرين : اولاً، ان انعدام الانسولين يؤدي الى تحلل الدهون المخزونة في الانسجة الدهنية مما ينتج عنه ارتفاع مستويات هذه المركبات (VLDL-C ، LDL-C) والناجمة من تنشيط انزيم محلل اللايبوبروتينات Lpoptrotein Lipase في النسيج الدهني وبذلك يؤدي الى تحرر الدهون الى الدورة الدموية وثانياً، ان زيادة الجهد التأكسدي oxidative stress مرتبط بالمظاهر الفسلجية المرضية للمتلازمة الايضية وان الكوليسترول واطيء الكثافة الدهنية LDL-C يرتبط بحساسيته العالية للجهود التأكسدية حيث يعتبر LDL-C المكون الرئيس للمتلازمة الايضية والتي ينجم عنها خلل في مستوى دهون الجسم وهذا ما يوجد وبصورة واضحة في حالات البدانة . توصل [68] الى ان الاشخاص البدناء يلاحظ لديهم ارتفاع في قيمة الدهون واطيء الكثافة LDL-C و VLDL-C ، ووضحت دراسة [69] ان الاشخاص البدناء ترتفع لديهم قيمة كلاً LDL-C و VLDL-C نتيجة ارتفاع قيمة الدهون الثلاثية الناتجة عن الخلل في انزيم Lipoprotein Lipase المسؤول عن تكسير الدهون الثلاثية الموجودة في قلب الـ chylomicrons و VLDL-C ، وايدت دراسة [70] ارتفاع قيمة مستويات LDL-C و VLDL-C في الاشخاص المصابين بالبدانة نتيجة زيادة نسبة محيط الخصر الناجمة عن الكتلة الدهنية . وان ارتفاع مستويات الكوليسترول واطيء الكثافة الدهنية -LDL C نتيجة الاصابة بالبدانة يؤدي الى الاصابة بالامراض القلبية [71] . وكذلك وجد ان ارتفاع قيم VLDL-C في الاطفال البدناء يؤدي الى حدوث امراض القلب وتصلب الشرايين [72] . ولاحظ [39] ان البدانة تقود الى حصول مقاومة الانسولين في الجسم نتيجة خلل في عمل الانسجة الدهنية بالتالي يحصل ارتفاع في قيم مستويات VLDL-C و TG .

انزيم (GLP-1) glucagon-like peptide-1

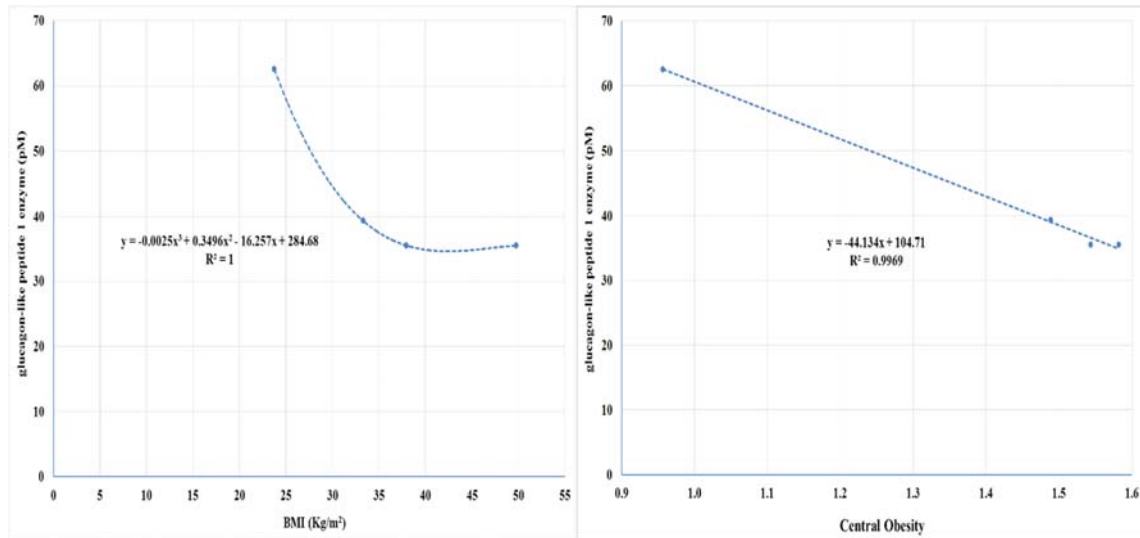
اوضحت نتائج التحليل الاحصائي كما موضح في الشكل- 5 تأثير البدانة على قيم مستويات انزيم glucagon-like peptide-1 ، حيث بينت نتائج التحليل الاحصائي انخفاضاً معنوياً $P \leq 0.05$ ملحوظاً في مستوى الانزيم بشكل ملحوظ في مجموعة المصابين بالبدانة مقارنة مع مجموعة السيطرة ، من ناحية اخرى اوضحت النتائج وجود فروق معنوية $P \leq 0.05$ لمستوى الانزيم بين مجموعة البدانة I وهي 39.33 ± 1.31 pg/ml ومجموعتي البدانة II و III وكانت (35.58 ± 1.87 pg/ml ، 35.56 ± 1.66 pg/ml) على التوالي ، في حين لم توجد فروق ترتق الى مستوى المعنوية بين مجموعة البدانة II و III .



الشكل رقم 5- مستوى انزيم glucagon-like peptide-1 لمجاميع المصابين بالبدانة مع مجموعة السيطرة

من جانب اخر اظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود علاقة ارتباط معنوية $P \leq 0.01$ بين BMI و CO. ومستوى انزيم GLP-1 في عينة المصابين بالبدانة ، حيث كلما زاد BMI و CO. انخفض مستوى الانزيم وبشكل ملحوظ . الشكل- 6 . وقد يعزى سبب انخفاض مستويات انزيم GLP-1 في المصابين بالبدانة الى وجود طفرات في مناطق تشفير الانزيم مثل طفرة الحذف والتي قد تؤدي الى حدوث شفرة توقف مبكرة مما يؤثر سلباً على مستويات انتاج انزيم GLP-1 . جاءت هذه النتيجة مؤيدة مع ما توصل اليه [41] من ان البدانة مرتبطة بأنزيم GLP-1 من خلال انخفاض مستواه وتأثيره العكسي على البدانة ويمكن استغلال ذلك في العلاج من خلال اعطاء الانزيم بشكل وريدي لخفض مستوى الدهون في الجسم . وبين [73] ان ارتباط الـ GLP-1 بعامل الشهية ارتباطاً عكسياً واضح جداً واصبح هذا التفسير مهماً لألية عمل بعض جراحات البدانة ، والبدانة التي تتضمن اجراء تحويلة لمجرى الطعام لغرض تقليل الشهية فيما بعد ورفع نسبة الانسولين بعد تناول الغذاء . ووضح [74] ان اعطاء انزيم GLP-1 بشكل محلول وريدي ومراقبة عدة عوامل من ضمنها الشبع ونسبة الجلوكوز ادت الى الاحساس بالشبع مبكراً نتيجة التأثير على عملية تفريغ المعدة في كلاً من البدناء والسيطرة . وعبرت دراسة [75] عن تأثير GLP-1 في البدانة المركزية وان مستويات البلازما من الانزيم كانت واطئة عند تناول وجبات دهنية او وجبات عالية الكربوهيدرات عند المرضى المصابين بالبدانة . ووضحت دراسة [76] ان العلاقة بين البدانة المركزية والاحماض الدهنية الحرة من جهة وبين كلا من GLP-1 و Glucagon من جهة اخرى هو لتبيان اثر كلا المادتين على البدانة في الفئران وقد توصلت الى وجود تحفيز لكلا المادتين عبر تحفيز المستقبلات الخلوية لهما يؤدي الى ارتفاع في كفة حرق الدهون (عبر اكسدة الاحماض الدهنية) وانخفاض في كفة تخزين الدهون وان عينات الدراسة من الفئران البدنية المعرضة لغذاء دهني كانت تحوي معدلات واطئة جداً من كلا المادتين مع ارتفاع في مستويات الدهون في الدم . كما اكدت نتائج دراسات عديدة انخفاض مستوى قيمة انزيم GLP-1 في الاشخاص البدناء [74-77-78] .

ويلاحظ من خلال الدراسة ان العلاقة الخطية العكسية القائمة بين الـ GLP-1 وبين البدانة المركزية تدفع باتجاه علاقة هذا الانزيم بالاحماض الدهنية الحرة في الدم واضطراب مرتسم الدهون ، ان منشأ هذه العلاقة تأتي في ضوء ما اظهرته نتائج الدراسة من دالة العلاقة بين كلا من البدانة المركزية ومستويات الدهون المعبر عنها في مرتسم الدهون بالإضافة الى ارتباط افراز انزيم GLP-1 بإفراز هرمون الانسولين فكلما زاد افراز GLP-1 زاد افراز الانسولين وان هذه الملاحظة لها من الاهمية لأنها تفسر فلسجياً ظاهرة وجود مقاومة الانسولين مع البدانة .



الشكل رقم 6- علاقة الارتباط بين مستوى انزيم GLP-1 لمجاميع المصابين بالبدانة مع BMI و CO.

References

- 1- WHO 2009 .obesity and overweight . World Health Organization . January 10, 2009.
- 2- OECD 2012. obesity update 2012 . Organization of Economic Co-operation and Development.
- 3- WHO 2000. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO.
- 4- Hedley, A.A.; Ogden, C.L. ; Johnson, C.L. ; Carroll, M.D. ; Curtin, L.R. and Flegal, K.M. 2004 . Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama* , 291: 2847-2850 .
- 5- Flegal, K.M. ; Graubard, B.I. ; Williamson, D.F. and Gail, M.H. 2005 . Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama.*, 293:1861-1867.
- 6- Van Baal, P.H. ; Polder, J.J. ; de Wit, G.A ; Hoogenveen, R.T. ; Feenstra, T.L. ; Boshuizen, H.C. ; Engelfriet, P.M. and Brouwer, W.B. 2008 . Lifetime medical costs of obesity: Prevention no cure for increasing health expenditure . *PLoS Med*, 5(2): e29 .
- 7- Caballero, B. 2001 . Introduction. Symposium: Obesity in developing countries: biological and ecological factors . *J. Nutr*, 131(3): 866-870 .
- 8- Howard, M. ; Natasha, J. ; Taylor, A. ; Gill, T. and Chittleborough, C. 2008 . Severe obesity: Investigating the socio-demographics within the extremes of body mass index . *Obesity Research & Clinical Practice*, 2(1): 51-59 .
- 9- Flegal, K.M. ; Ogden, C.L. ; Wei, R. ; Kuczmarski, R.L. and Johnson, C.L. 2001 . Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index . *Am. J. Clin. Nutr*, 73(6): 1086-1093 .
- 10- WHO 2006 . Obesity and overweight . World Health Organization . September 2006 .
- 11- NICE 2006 . Obesity :guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children . London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) , NICE Clinical Guidelines, No. 43 .
- 12- Coll, A.P. ; Farooqi, I.S. and O’Rahilly, S. 2007 . The hormonal control of food intake. *Cell* 129: 251-262 .
- 13- Murphy, K.G., Dhillon, W.S. and Bloom, S.R. 2006 . Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis . *Endocr Rev.* , 27(7): 719-27 .
- 14- Rosén, T. ; Bosaeus, I. ; Tölli, J. ; Lindstedt, G. and Bengtsson, B.A. 1993 . Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency . *Clin. Endocrinol*, 38(1):63-71.
- 15- Morton, G.J. ; Cummings, D.E. ; Baskin, D.G. ; Barsh, G.S. and Schwartz, M.W. 2006 . Central nervous system control of food intake and body weight . *Nature* , 443(7109): 289-95 .

- 16- Neovius, K. ; Johansson, K. ; Kark, M. and Neovius, M. **2009** . Obesity status and sick leave: a systematic review . *Obes Rev*, 10(1): 17-27 .
- 17- McLaren, L. **2007** . Socioeconomic status and obesity . *Epidemiol Rev*, 29(1): 29-48 .
- 18- Calle, E.E. ; Thun, M.J. ; Petrelli, J.M. ; Rodriguez, C. and Heath, C.W. **1999** . Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults . *N. Engl. J. Med*, 341(15): 1097-1105 .
- 19- Bray, G.A. **2004** . Medical consequences of obesity . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* , 89(6): 2583-2589 .
- 20- Caballero, B. **2007** . The global epidemic of obesity: An overview . *Epidemiol Rev*, 29: 1-5 .
- 21- Tucker, A. ; Visscher, T. and Picavet, H. **2008** . Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability . *Public Health Nutr*, 12(3): 1-10 .
- 22- Yach, D. ; Stuckler, D. and Brownell, K.D. **2006** . Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes . *Nat. Med*, 12(1): 62-66 .
- 23- Shoelson, S.E. ; Herrero, L. and Naaz, A. **2007** . Obesity, inflammation, and insulin resistance . *Gastroenterology*, 132(6): 2169-2180 .
- 24- Anand, G. and Katz, P.O. **2008** . Gastroesophageal reflux disease and obesity . *Rev Gastroenterol Disord*, 8(4): 233-239 .
- 25- Darvall, K.A. ; Sam, R.C. ; Silverman, S.H. ; Bradbury, A.W. and Adam, D.J. **2007** . Obesity and thrombosis . *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33(2): 223-233 .
- 26- Oreopoulos, A. ; Padwal, R. ; Kalantar-Zadeh, K. ; Fonarow, G.C. ; Norris, C.M. and McAlister, F.A. **2008** . Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis . *Am. Heart J*, 156(1): 13-22 .
- 27- Poulain, M. ; Doucet, M. ; Major, G.C. ; Drapeau, V. ; Sériès, F. ; Boulet, L.P. ; Tremblay, A. and Maltais, F. **2006** . The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies . *CMAJ*, 174(9): 1293-1299 .
- 28- Hunskaar, S. **2008** . A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women . *Neurourol. Urodyn*, 27(8): 749-757 .
- 29- Yosipovitch, G. ; DeVore, A. and Dawn, A. **2007** . Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity . *J. Am. Acad. Dermatol*, 56(6): 901- 916 .
- 30- Bigal, M.E. and Lipton, R.B. **2008** . Obesity and chronic daily headache . *Curr Pain Headache Rep*, 12(1): 56-61 .
- 31- Sturm, R. **2007** . Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005 . *Public Health*, 121(7): 492-496 .
- 32- WHO **2008** . Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation (p. 47) . Geneva, Switzerland.
- 33- Price, G.M. ; Uauy, R. ; Breeze, E. ; Bulpitt, C.J. and Fletcher, A.E. **2006** . Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death . *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(2): 449–60 .
- 34- Tchernof, A. and Després, J.P. **2013** . Pathophysiology of human visceral obesity: an update . *Physiol Rev.* , 93(1): 359-404 .
- 35- Ugwuja, E. ; Ogbonna, N. ; Nwibo, A. and Onimawo, I.a. **2013** . Overweight and Obesity, Lipid Profile and Atherogenic Indices among Civil Servants in Abakaliki, South Eastern Nigeria . *Ann Med Health Sci Res.* , 3(1): 13–18 .
- 36- Taskinen, M.R. ; Adiels, M. ; Westerbacka, J. ; Soderlund, S. ; Kahri, J. ; Lundbom, N. ; Lundbom, J. ; Hakkarainen, A. ; Olofsson, S.O. ; Orho-Melander, M. and Boren, J. **2011** . Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* , 31(9): 2144-50 .
- 37- Vega, G.L. ; Barlow, C.E. ; Grundy, S.M. ; Leonard, D. and DeFina, L.F. **2014** . Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men . *J Investig Med.* , 62(2): 345-9 .
- 38- Rexrode, K. ; Carey, V. and Hennekens, C. **1998** . Abdominal adiposity and coronary heart disease in women . *Journal of the American Medical Association* , 280(21): 1843–8 .
- 39- Karpe, F. ; Dickmann, J.R. and Frayn, K.N. **2011** . Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation . *Diabetes*, 60(10): 2441-9 .
- 40- Pinnick, K.E. ; Nicholson, G. ; Manolopoulos, K.N. ; McQuaid, S.E. ; Valet, P. ; Frayn, K.N. ; Denton, N. ; Min, J.L. ; Zondervan, K.T. ; Fleckner, J. ; MolPAGE Consortium ; McCarthy, M.I.

- ; Holmes, C.C. and Karpe, F. **2014** . Distinct Developmental Profile of Lower-Body Adipose Tissue Defines Resistance Against Obesity-Associated Metabolic Complications . *Diabetes*, 63(11): 3785-3797 .
- 41- Holst, J.J. **2007** . The Physiology of Glucagon-like Peptide 1 . *Physiology Review Journal*, 87(4): 1409-1439 .
- 42- Leser, T.D. ; Gunnarsson, T. ; Kildsgaard, J. Pedersen, J.W. and Flambard, F. **2012** . use of a probiotic to regulate body weight . Patent Application Publication , 13/256,818 .
- 43- Diamant, M. ; Nauck, M.A. ; Shaginian, R. ; Malone, J.K. ; Cleall, S. ; Reaney, M. ; de Vries, D. ; Hoogwerf, B.J. ; MacConell, L. and Wolffenbuttel, B.H. **2014** . Glucagon-like Peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized Basal insulin in type 2 diabetes . *Diabetes Care* , 37(10): 2763-73 .
- 44- Eng, C. ; Kramer, C.K. ; Zinman, B. and Retnakaran, R. **2014** . Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis . *The Lancet* , pii: S0140-6736(14)61335-0 .
- 45- Toft-Nielsen, M.B. ; Madsbad, S. and Holst, J.J. **2001** . Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes . *J. Clin Endocrinol Metab.* , 86(8): 3853-60 .
- 46- Meier, J.J. ; Weyhe, D. ; Michaely, M. ; Senkal, M. ; Zumbobel, V. ; Nauck, M.A. ; Holst, J.J. ; Schmidt, W.E. and Gallwitz, B. **2004** . Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes . *Crit Care Med.* , 32(3): 848-51 .
- 47- Nannipieri, M. ; Baldi, S. ; Mari, A. ; Colligiani, D. ; Guarino, D. ; Camastra, S. ; Barsotti, E. ; Berta, R. ; Moriconi, D. ; Bellini, R. ; Anselmino, M. and Ferrannini, E. **2013** . Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones . *J. Clin Endocrinol Metab.* , 98(11): 4391-9 .
- 48- Mabileau, G. ; Mieczkowska, A. ; Irwin, N. ; Flatt, P.R. and Chappard, D. **2013** . Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor . *J Endocrinol.* , 219(1): 59-68 .
- 49- Torekov, S.S. ; Ma, L. ; Grarup, N. ; Hartmann, B. ; Hainerová, I.A. ; Kielgast, U. ; Kissow, H. ; Rosenkilde, M. ; GIANT Consortium ; Lebl, J. ; Witte, D.R. ; Jørgensen, T. ; Sandbaek, A. ; Lauritzen, T. ; Madsen, O.D. ; Wang, J. ; Linneberg, A. ; Madsbad, S. ; Holst, J.J. ; Hansen, T. and Pedersen, O. **2011** . Homozygous carriers of the G allele of rs4664447 of the glucagon gene (GCG) are characterised by decreased fasting and stimulated levels of insulin , glucagon and glucagon-like peptide (GLP) -1 . *Diabetologia*, 54(11): 2820-31 .
- 50- Lopez, L.C. ; Frazier, M.L. ; Su, C. ; Kumart, A. and Saunders, G.F. (1983) . Mammalian pancreatic proglucagon contains three glucagon- related peptides . *Proc Natl Acad Sci U S A.* , 80(18): 5485-9.
- 51- Wadden, D. ; Cahill, F. ; Amini, P. ; Randell, E. ; Vasdev, S. and Yi, Y. **2013** . Circulating glucagon-like peptide-1 increases in response to short-term overfeeding in men . *Nutrition & Metabolism*, 10(1): 1.
- 52- Bays, H.E. ; Toth, P.P. ; Kris-Etherton, P.M. ; Abate, N. ; Aronne, L.J. ; Brown, W.V. ; Gonzalez-Campoy, J.M. ; Jones, S.R. ; Kumar, R. ; La Forge, R. and Samuel, V.T. **2013** . Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association . *Journal of Clinical Lipidology*, 7(4): 304-83 .
- 53- Mehta, K.N. ; Parik, K.H. ; Chag, M.C. and Shah, V.G. **2003** . Effect of Treatment on homocysteine Mia in Cardiac Patients : a prospective study. *Indian J. of Pharma*, 35(5):410.
- 54- Abbasi, F. ; Me Laughlin, T. ; Lamendola, C. and Reaven, G.M. **2000** . The relationship between glucose disposal in response to physiological hyperinsulinemia and basal glucose and free fatty acids concentrations in healthy volunteers . *J Clin, Endocrinol Metab* , 58 : 1251-1254 .
- 55- Chatrath, H. ; Vuppalanchi, R. and Chalasani, N. **2012** . Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease . *Seminars in Liver Disease*, 32(1): 22-9 .
- 56- Gaggini, M. ; Morelli, M. ; Buzzigoli, E. ; DeFronzo, R.A. ; Bugianesi, E. and Gastaldelli, A. **2013** . Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease . *Nutrients*, 5(5): 1544-60.
- 57- Anthony Lizarraga, W. ; Dalia, S. ; Reinert, S.E. and Schiffman, F.J. **2010** . Venous thrombosis in patients with chronic liver disease . *Blood Coagulation & Fibrinolysis : An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 21(5): 431-5 .

- 58- Oliveira, A.C. ; Oliveira, A.M. ; Oliveira, N. ; Oliveira, A. ; Almeida, M. ; Veneza, L.M. ; Oliveira, A.L. ; Adan, L. and Ladeia, A.M. **2013** . Is triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio a surrogates for insulin resistance in youth? . *Health*, 5(3):481-5 .
- 59- Bergman, R.N. and Adwer, M. **2000** . Free fatty acids and Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus . *Trends Endocrinol Metab*, 11(9): 351-6 .
- 60- Naoumova, R.P. ; Cummings, M.H. and Watts, G.F. **1996** . acute hyperinsulinaemia decreases cholesterol synthesis less in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus than in non-diabetic subjects . *European J. of clinical Invest* , 4(26): 332 .
- 61- Maghrani, M. ; Lemhadri, A. ; Zeggwagh, N.A. and Eddouks, M. **2004** . Effect of retama raetam on lipid metabolism in normal and recent onset diabetic rates . *Journal of Ethnopharmacology* , 90(2-3):323-9 .
- 62- Kortelainen, M.L. and Sarkioja, T. **2001** .Visceral fat &coronary pathology in male adolescents . *Int J Obes Relat. Metab. Disord* 25: 228-232 .
- 63- Fisher, E.A. and Ginsberg, H.N. **2002** . Complexity in the secretory pathway :the assembly and secretion of apolipoprotein B-Containing lipoproteins . *J Biol Chem* 277: 17377-80 .
- 64- Barrans, A. ; Jaspard, B. ; Barbaras, R. ; Chap, R. ; Perret, B. and Collet, X. **1996** . Pre-betaHDL: Structureand metabolism . *Biochem. Biophys. Acta*, 1300: 73-85 .
- 65- Klop, B. ; Elte, J.W.F. and Cabezas, M.C. **2013** . Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets . *Nutrients*, 5(4): 1218-40 .
- 66- Sviridov, D. ; Pyle, L. and Fidge, N. **1996** . Identification of asequence of apolipoprotein A-1 associated with the efflux of intra cellular cholesterol to human serum and apolipoprotein A-1 containing particles . *Biochemistry* , 35(1): 189-196 .
- 67- Brown, C.D. ; Higgins, M. and Donato, K.A. **2000** . Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia . *obes. Res* 605-619 .
- 68- Rubins, H.B. ; Robins, S.J. and Collins, D. **2002** . Treating Diabetic Dsylimidemia with Gemfibrozil for Secondary Prevention of coronary Heart diseases, Veterans Affairs High – Density cholesterol Intervention trial study Group . *N. Engl J.* , 341: 410 – 8 .
- 69- Lteif, A.A. ; Han, K. and Mather, K.J. **2005** . Obesity ,insulin resistance ,and the metabolic syndrome : determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks . *Circulation*, 112(1): 32-8 .
- 70- Weinbrenner, T. ; Schroder, H. and Eскурriol, V. **2006** . Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women . *AM J Clin Nutr* , 83: 30-5 .
- 71- King, R.F. ; Hobkirk, J.P. ; Cooke, C.B. ; Radley, D. and Gately, P.J. **2008** . Low-density lipoprotein sub-fraction profiles in obese children before and after attending a residential weight loss intervention . *J Atheroscler Thromb* , 15(2): 100-7 .
- 72- Zoair, A.M. ; Muhammad, K.T. ; Abu-Ammo, D.E. and Motawea, M.M. **2013** . Lipid profile and some cardiac functions in children with obesity . *Egyptian Paediatric Association Gazette* , 60(1): 15-22 .
- 73- Salehi, M. ; Prigeon, R.L. and D'Alessio, D. A. **2011** . Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans . *Diabetes*, 60(9): 2308-14 .
- 74- Verdich, C. ; Flint, A. ; Gutzwiller, J.P. ; Näslund, E. ; Beglinger, C. ; Hellström, P.M. ; Long, S.J. ; Morgan, L.M. ; Holst, J.J. and Astrup, A. **2001** . A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans . *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9): 4382-9 .
- 75- Ranganath, L.R. ; Beety, J.M. ; Morgan, L.M. ; Wright, J.W. ; Howland, R. and Marks, V. **1996** . Attenuated GLP-1 secretion in obesity : cause or consequence ? . *Gut*, 38(6): 916-919 .
- 76- Poci, A. ; Carrington, P.E. ; Adams, J.R. ; Wright, M. ; Eiermann, G. ; Zhu, L. Du, X. ; Petrov, A. ; Lassman, M.E. ; Jiang, G. ; Liu, F. ; Miller, C. ; Tota, L.M. ; Zhou, G. ; Zhang, X. ; Sountis, M.M. ; Santoprete, A. ; Capito', E. ; Chicchi, G.G. ; Thornberry, N. ; Bianchi, E. ; Pessi, A. ; Marsh, D.J. and SinhaRoy, R. **2009** . Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes*, 58(10): 2258-66 .

- 77- Hussein, M.S. ; Abushady, M.M. ; Refaat, S. and Ibrahim, R. **2014** . Plasma Level of Glucagon-like Peptide 1 in Obese Egyptians with Normal and Impaired Glucose Tolerance. Archives of Medical Research., 45: 58-62 .
- 78- Daniel, A.D. ; Rocio, A. ; Rosa, C. ; David, P. ; Olatz, I. ; Maria, J.C. and Manuel, G.S. **2012** . Basal Glucagon like Peptide 1 Levels and Metabolic Syndrome in Obese Patients . *Journal of Investigative Medicine* , 60(6): 874-877 .