

## بررسی اثر ویتامین C بر سطح لیپوپروتئین های خون و بافت کبدی در خرگوش های نر تغذیه شده با رژیم پرکلسترول

رحیم گل محمدی<sup>۱\*</sup>، غلام رضا دشتی<sup>۲</sup>، پرویز واحدی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه وهدف:** یکی از مسائل بهداشتی امروز که سلامت عمومی را تهدید می کند، افزایش بیماری های قلب عروق و گوارشی در سراسر جهان می باشد. افزایش سطح سرمی کلسترول، هیپر لیپیدی و لیوپروتئین های اکسیده شده جزء فاکتورهای خطر محسوب می شوند. کبد به عنوان مهمترین غده در متابولیسم این مواد تاثیر می گذارد. از طرف دیگر اسید اسکوربیک در اکسیداسیون لیوپروتئین ها نقش بازدارنده دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر ویتامین C بر سطح لیپوپروتئین های خون و بافت کبدی در خرگوش های نر تغذیه شده با رژیم پرکلسترول می باشد. **مواد و روش ها:** این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در چهل سر خرگوش نر سفید در دانشکده پزشکی اصفهان انجام گرفت. خرگوش ها پس از آشنایی با محیط جدید به صورت تصادفی به چهار گروه ده تایی تقسیم شدند (گروه شاهد، دریافت کننده اسید اسکوربیک، دریافت کننده کلسترول و گروهی که کلسترول را با اسید اسکوربیک دریافت می کردند). قبل از شروع تغذیه و همچنین پس از دریافت ۴۰ روز رژیم غذایی، نمونه های خون جهت اندازه گیری سطح سرمی چربی ها و لیوپروتئین ها گرفته شد، در پایان مطالعه خرگوش ها بیهوش شده و کبد آنها از حفره شکم خارج شد. به دنبال پاساژ بافتی مقاطع ۵ میکرونی به صورت سریال تهیه و با هماتوکسیلین و انوزین رنگ آمیزی شدند. سپس اسلایدها با میکروسکوپ نوری مطالعه شدند. دادها با آزمون t زوجی تجزیه و تحلیل شدند.

**نتایج:** تغییرات سطح کلسترول و لیوپروتئین های خون با دانسیته بالا و کم در خرگوش های دریافت کننده رژیم غذایی کلسترول و کلسترول با اسید اسکوربیک بعد از آزمایش نسبت به قبل از آزمایش اختلاف معنادار آماری را نشان داد ( $p < 0.05$ ). تغییرات بافت شناسی و رسوب کلسترول در نسوج سلول های کبدی در خرگوش هایی که با کلسترول تغذیه می شدند، مشاهده شد. **نتیجه گیری:** ویتامین C به عنوان یک آنتی اکسیدان موجب کاهش سطح سرمی کلسترول و لیوپروتئین های خون شد و همچنین در پیش گیری از رسوب کلسترول در بافت کبد موثر بود.

**واژگان کلیدی:** اسید اسکوربیک، لیوپروتئین، کلسترول، کبد

۱- استادیار گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

۲- دانشیار گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- مربی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مراغه

\* نویسنده مسوول: رحیم گل محمدی

آدرس: سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی، جنب پلیس راه، کدپستی: ۹۶۱۳۸۷۳۱۳۶

پست الکترونیک: Rahimgolmohammadi@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۵ ۵۷۱ ۲۵۷۳

دورنویس: ۰۵۷۱ ۴۴۶۰۰۸

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۲

تاریخ پذیرش نهایی: ۸/۱/۲۲

بیماری های عروق، دیابت، فشارخون و گوارشی ایجاد شده ناشی از آنها یکی از مسائل مهم بهداشتی امروز می باشد که سلامت عمومی را تهدید می کند [۲]. از یک طرف کاهش لیوپروتئین (High-density lipoprotein) HDL موجب اختلال در انتقال کلسترول به کبد می شود که به عنوان یک عامل تسریع کننده در بیماری های عروق اشاره شده است. کاهش اولیه آن می تواند ناشی

### مقدمه

اثر هیپر لیپیدی، کلسترول و لیوپروتئین های آتروژنیک (low-density lipoprotein) LDL و (very low-density lipoprotein) VLDL در بروز آترواسکلروز مشخص شده است [۱]. اختلال عملکردی ایجاد شده ناشی از آنها یک معضل مهم برای کشورهای غربی و در حال توسعه محسوب می شود و

گروه ج: رژیم غذایی معمولی + رژیم کلسترول یک درصد  
گروه د: رژیم غذایی معمولی + رژیم کلسترول یک درصد + اسید اسکوربیک

۲ گرم اسید اسکوربیک (Merk) در ۶۰ میلی لیتر آب آشامیدنی معمولی حل می شد و از محلول فوق به مقدار ۳ میلی لیتر با سرنگ به صورت خوراکی از راه دهان به خرگوش ها داده می شد. یک گرم پودر کلسترول ۱ درصد به صد گرم غذای خرگوش ها اضافه می شد. برای اندازه گیری سطح سرمی چربی ها و لیپوپروتئین ها، قبل از شروع تغذیه و نیز ۴۰ روز پس از دریافت رژیم غذایی، از طریق ورید پشت گوش خرگوش ها خون گیری به عمل آمد و با استفاده از کیت های آزمایشگاهی استاندارد مقدار لیپوپروتئین ها، کلسترول و تری گلیسرید سنجیده شد. پس از پایان روز چهارم حیوانات مانند روز اول وزن شدند. سپس خرگوش ها با تزریق داروی پنتو باربیتال ۵۰ mg/kg بیهوش و کشته شدند. پس از تشریح جدار شکم، کبد با محلول نرمال سالین ۰/۹ درصد شستشو داده شد. بلا فاصله قطعه ای از کبد در فرمالین ۱۰ درصد جهت ثابت شدن قرار داده شد [۱۲،۱۱،۱۰]. پاساژ بافتی بوسیله دستگاه Tissue processing انجام شد. مقاطع ۵ میکرونی از تمام بلوک های پارافینی به صورت سریال با میکروتوم چرخشی تهیه شد. پس از رنگ آمیزی با همتاکسیلین اتوزین، مقاطع تهیه شده با میکروسکوپ نوری مطالعه شدند. داده ها با استفاده از آزمون آماری t زوجی تجزیه و تحلیل شدند.

### نتایج

تغییرات سطح کلسترول و لیپوپروتئین های LDL و HDL در خرگوش های دریافت کننده رژیم کلسترول و گروهی از خرگوش های که کلسترول را با اسید اسکوربیک دریافت می کردند بعد از آزمایش نسبت به قبل از دریافت رژیم غذایی اختلاف معنادار آماری را نشان داد، در حالی که سطح لیپوپروتئین LDL و HDL در گروهی که آب و اسید اسکوربیک دریافت می کردند نسبت به قبل از شروع اختلاف معناداری آماری نشان نداد (جدول های شماره ۱ و ۲). تغییرات میانگین سطح سرمی لیپوپروتئین LDL در حیواناتی که رژیم کلسترول را با ویتامین C دریافت می کردند کمتر از حیواناتی بود که رژیم کلسترول می گرفتند، در حالی که میانگین سطح لیپوپروتئین HDL در دو گروه فوق نزدیک بهم بود (جدول های ۱ و ۲). تغییرات میانگین سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید در خرگوش هایی که اسید اسکوربیک را با کلسترول دریافت می کردند کمتر از حیواناتی بود که رژیم کلسترول می گرفتند (جدول ۳ و ۴). در بین سلول های

از نقص عملکردی آنزیم کبدی و یا عوامل دیگر باشد، به طوری که کاهش فعالیت لیپاز کبدی HLLA Hepatic lipoprotein (lipase activity) در سلول های کبدی سبب افزایش غلظت HDL می شود. از طرف دیگر به خاطر نقص آنزیمی در سلول های کبد، استرکلسترول ها و اسیدهای چرب به درستی تشکیل نشده و متعاقب آن لیپولیز و تشکیل اسیدهای صفراوی با مشکل همراه می شود [۳،۲]. کبد بزرگترین عضو بیوترانسفورماتور است که می تواند از اثرات رادیکال های آزاد و سوپراکسید آنیونی بکاهد و به عنوان یکی از مهمترین اعضا در متابولیسم مواد طبیعی، سموم و داروها عمل می کند [۴]. امروزه بیماری های قلبی-عروقی و گوارشی در بیشتر کشورهای صنعتی و درحال توسعه رو به افزایش می باشد. در دهه اخیر مطالعات گسترده ای جهت استفاده از مواد آنتی اکسیدان به منظور پیشگیری از فرآیند آترواسکلروز به منظور کم کردن عوارض این بیماری ها در دست انجام می باشد؛ به طوری که امروزه یکی از اولویت مهم بهداشتی را در بیشتر کشورها به خود اختصاص می دهد [۶،۵]. اسید اسکوربیک یک آنتی اکسیدان آب دوست با وزن مولکولی پائین در تشکیلات سلولی است و در اکسیداسیون لیپوپروتئین LDL نقش دارد [۸،۷]. هر چند تاثیر کلسترول در آترواسکلروز عروق کرونری مشخص شده است، ولی مطالعه ای مدونی که تاثیر اسید اسکوربیک را بر ساختار بافت کبدی حیواناتی که با کلسترول تغذیه شده اند نشان دهد، مشاهده نشد و احتمال داده می شود که اسید اسکوربیک در کاهش سطح لیپوپروتئین LDL خون و پیشگیری از رسوب چربی در ریز ساختار کبد موثر باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ویتامین C بر سطح لیپوپروتئین های خون، قبل و بعد از تغذیه با رژیم پر کلسترول و نیز تغییرات بافتی کبد در خرگوش های نر تغذیه شده با رژیم پر کلسترول می باشد.

### مواد و روش ها

این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سر خرگوش نر سفید (نژاد راج پولیش) که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بود در طی سال های ۸۶-۱۳۸۴ انجام شد. عمر خرگوش ها ۶ ماه و وزن آنها به طور متوسط هر کدام حدود ۱۰۰۰ گرم بود. خرگوش ها به مدت یک هفته در لانه حیوانات دانشکده پزشکی جهت آشنایی و عادت کردن با محیط جدید و رژیم غذایی در شرایط یکسان نگهداری شدند. سپس آنها به صورت تصادفی به چهار گروه ده-تایی تقسیم شدند [۹] که شرح رژیم آنها به ترتیب ذیل می باشد.

گروه الف: رژیم غذایی معمولی

گروه ب: رژیم غذایی معمولی + اسید اسکوربیک

خرگوش‌هایی که با رژیم کلسترول تغذیه می‌شدند حجرات چربی ناشی از رسوب کلسترول نمایان بود (شکل ۳).

جدول ۱- میانگین غلظت لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم (LDL) در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

رژیم غذایی گروه‌های آزمایش	قبل از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	بعد از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	Pv
آب آشامیدنی معمولی	۱۱۹/۹۸ ± ۲/۹۹	۱۲۱/۵۰ ± ۹۰/۲۱	۰/۴۵
آب + اسید اسکوربیک	۱۲۳/۳۵ ± ۱۱/۵۳	۱۲۰/۳۰ ± ۶۰/۰۲	۰/۱۵
آب + رژیم کلسترول	۱۲۲/۳۷ ± ۱۲/۵۶	۱۲۳۷/۵۰ ± ۹۰/۲۰	۰/۰۰۱
آب + رژیم کلسترول + اسید اسکوربیک	۱۳۵/۶۰ ± ۱۱/۴۶	۶۵۵/۵۵ ± ۸۴/۰۲	۰/۰۰۱

جدول ۲- میانگین غلظت لیپوپروتئین‌های با دانسیته زیاد (HDL) در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

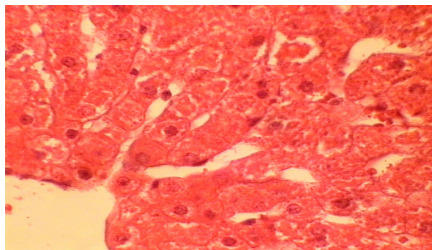
رژیم غذایی گروه‌های آزمایش	قبل از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	بعد از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	Pv
آب آشامیدنی معمولی	۳۰/۵۰ ± ۸/۳۲	۳۰/۴۰ ± ۴/۱۲	۰/۳۵
آب + اسید اسکوربیک	۳۱/۹۰ ± ۱۳/۱۹	۲۹/۹۱ ± ۱۲/۲۱	۰/۱۴
آب + رژیم کلسترول	۲۸/۱۲ ± ۷/۰۴	۱۴۱/۶۲ ± ۱۲/۱۲	۰/۰۰۱
آب + رژیم کلسترول + اسید اسکوربیک	۳۵/۰۰ ± ۱۲/۹۹	۱۱۱/۱۱ ± ۵/۶۰	۰/۰۰۱

جدول ۳- میانگین غلظت کلسترول در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

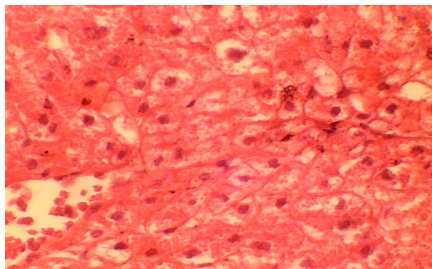
رژیم غذایی گروه‌های آزمایش	قبل از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	بعد از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	Pv
آب آشامیدنی معمولی	۱۷۵/۹۹ ± ۴/۰۹	۱۷۵/۱۷ ± ۱۷/۰۸	۰/۵۱
آب + اسید اسکوربیک	۱۷۶/۶۲ ± ۱/۹۰	۱۷۴/۰۴ ± ۲/۰۴	۰/۰۱۶
آب + رژیم کلسترول	۱۷۷/۵۰ ± ۳۶/۵۱	۱۳۹۶/۶۰ ± ۱۷۳/۰۵	< ۰/۰۰۰۱
آب + رژیم کلسترول + اسید اسکوربیک	۲۰۸/۰۰ ± ۶۱/۷۹	۷۴۱/۱۰ ± ۸۶/۰۳	< ۰/۰۰۰۱

جدول ۴- میانگین غلظت تری گلیسرید در گروه‌های مورد مطالعه بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

رژیم غذایی گروه‌های آزمایش	قبل از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	بعد از رژیم ( $\bar{X} \pm SD$ )	Pv
آب آشامیدنی معمولی	۶۶/۷۴ ± ۳/۳۴	۶۷/۲۶ ± ۳۱/۷۸	۰/۶۶
آب + اسید اسکوربیک	۶۷/۰۹ ± ۲/۵۷	۶۶/۳۰ ± ۱/۵۷	۰/۵۱
آب + رژیم کلسترول	۶۶/۰۹ ± ۳۶/۶۳	۲۲۵/۰۰ ± ۱۲۵/۸۴	۰/۰۰۲
آب + رژیم کلسترول + اسید اسکوربیک	۶۷/۵۰ ± ۱۰/۳۴	۱۰۹/۰۰ ± ۳۷/۳۸	۰/۰۰۴



شکل ۱- مقطع میکروسکوپی از بافت کبد خرگوش گروه شاهد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۲- مقطع میکروسکوپی از بافت کبد خرگوش گروه دریافت کننده کلسترول و اسید اسکوربیک. رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۳- مقطع میکروسکوپی از بافت کبد خرگوش گروه دریافت کننده کلسترول. رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین با بزرگنمایی ۴۰۰×. پیکان محل رسوب کلسترول را نشان می‌دهد. CV: ورید مرکز لبولی.

## بحث

افزایش لیپوپروتئین های سرمی LDL، VLDL، کلسترول و تری گلیسرید در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها نقش دارند. لیپوپروتئین LDL اکسید شده ترکیبات بیولوژیک فعالی را تولید می‌کند که در فرایند آترواسکلروز نقش دارند [۳،۴]. در مطالعه حاضر سطح لیپوپروتئین LDL در خرگوش‌هایی که رژیم کلسترول و اسید اسکوربیک را به طور هم زمان دریافت می‌کردند کمتر از خرگوش‌هایی بود که رژیم کلسترول دریافت می‌کردند. بنابراین اسید اسکوربیک از افزایش سطح لیپوپروتئین‌های LDL اکسید شده جلوگیری نموده است؛ در حالی که اسید اسکوربیک در افزایش لیپوپروتئین‌های HDL در خرگوش‌هایی که رژیم غذایی همراه با اسید اسکوربیک دریافت می‌کردند، تاثیری نداشته است و به خاطر همین اثرات متفاوت است که بعضی از محققین دیگر هم بر مطالعه بیشتر آن تاکید می‌کنند [۱۳]. اما اسید اسکوربیک چگونه سبب کاهش لیپوپروتئین‌های LDL اکسید شده است؟ احتمالاً این اثر از طریق مهار تشکیل رادیکال‌های آزاد و یا از طریق گلیکوپروتئین انتقالی استر کلسترول (CETP: Cholesterol ester transfer protein) و یا عامل دیگر انجام شده است [۱۵،۱۴]. CETP یک گلیکوپروتئین پلاسمای آب‌گریز است که انتقال و مبادله استر کلسترول و تری گلیسرید را میان لیپوپروتئین‌های پلازما تنظیم می‌کند و نقش مهمی را در متابولیسم HDL به عهده دارد؛ به طوری که موش‌های تراریخته شده با ژن CETP سطح کمتری از استر کلسترول پلاسمای HDL را نشان می‌دهند. احتمالاً این تغییر می‌تواند مرتبط با افزایش مصرف استر کلسترول HDL توسط کبد باشد. به عبارت دیگر، بیان بالای CETP موجب کاهش HDL و برعکس باعث افزایش لیپوپروتئین‌های LDL و VLDL سرمی می‌شود [۱۷،۱۶]. نتایج مطالعه‌ای که توسط Stait و همکارانش بر روی موش‌ها انجام شده است نشان داد اسید اسکوربیک می‌تواند باعث مهار و یا کاهش لیپوپروتئین‌های LDL شود و این عمل مهار اکسیداسیون LDL توسط ویتامین C با غلظت بالا احتمالاً بوسیله ماکروفاژها و یا به طور مستقل از آنها انجام می‌شود [۱۳]. در مطالعات انجام شده روی موش‌های صحرایی، ویتامین C با

داشتن خاصیت ضد اکسیدانی از طریق فعال کردن بعضی از آنزیم‌ها، رادیکال‌های آزاد را تا حدودی مهار یا بی‌اثر می‌کند [۱۹،۱۸]. مطالعه‌ی انجام شده روی خرگوش‌ها نشان می‌دهد که مصرف اسید اسکوربیک با دوز بالا موجب کاهش رسوب چربی در بین سلول‌های آندوتلیال جدار عروق می‌شود که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد [۵]. در مطالعه حاضر رسوب چربی در سلول‌های کبد خرگوش‌هایی که رژیم کلسترول دریافت می‌کردند مشاهده شد، ولی در خرگوش‌هایی که ویتامین C را با کلسترول دریافت می‌کردند رسوب چربی در سلول‌های کبد و یا بین آنها مشخص نبود. این تصور نیز وجود دارد که پدیدار نشدن عوارض بافتی و علائم بالینی در نسج کبدی به خاطر کم بودن طول مدت یا روش مطالعه باشد. احتمال دیگر نیز داده می‌شود که اسید اسکوربیک توانسته از طریق HMG-COA reductase که توسط کلسترول مهار می‌شود، اثر مهاری آن را تعدیل کند [۲۰]. از نکات برجسته این تحقیق در مقایسه با مطالعات قبلی تاثیر اسید اسکوربیک در حیوانات تغذیه شده با کلسترول، اندازگیری میزان لیپوپروتئین سرمی و مطالعه همزمان تاثیر آنها بر روی ساختار ریز بینی بافت کبد با میکروسکوپی نوری بود که رسوب چربی در بین نسج کبد در حیواناتی که تنها با کلسترول تغذیه می‌شدند در نمای میکروسکوپی نوری نمایان بود. در عین حال برای بررسی جزئیات بیشتر ساختمانی بافت کبد با مطالعات فوق میکروسکوپی پیشنهاد می‌شود.

## نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه اسید اسکوربیک در کاهش سطح لیپوپروتئین‌های خون و پیشگیری از رسوب کلسترول در بافت کبد در گروهی از خرگوش‌ها که با کلسترول بالا تغذیه می‌شدند موثر بود.

## تشکر و قدردانی

از پاتولوژیست محترم آقای دکتر محمدرضا مهاجری و پرسنل حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر می‌شود.

## Reference:

- [1] Aldred S. Oxidative and nitrate changes seen in lipoproteins following exercise. *Atherosclerosis* 2007;192(1):1-8.
- [2] Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194(2):293-9.
- [3] Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(4):471-82.

- [4] Fischer AB, Hess C, Neubauer T, Eikmann T. Testing of chelating agents and vitamins against lead toxicity using mammalian cell cultures. *Analyst* 1998;123(1):55-8.
- [5] Hidaka A, Inoue K, Kutsukake S, Adachi M, Kakuta Y, Kojo S. Decrease in the particle size of low-density lipoprotein (LDL) by oxidation. *Bio org Med Chem Lett* 2005;15(11):2781-5.
- [6] Gilham D, Ho S, Rasouli M, Martres P, Vance DE, Lehner R. Inhibitors of hepatic microsomal triacylglycerol hydrolase decrease very low density lipoprotein secretion. *FASEB J* 2003;17(12):1685-7.
- [7] Kierszenbaum Abraham L. Histology and Cell Biology. Mosby: 2002. pp.366-90.
- [8] Tarnag DC, Hung SC, Huang TP. Effect of intravenous ascorbic acid medication on serum levels of soluble transferrin receptor in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2486-93.
- [9] Hasan MY, Alshuaib WB, Singh S, Fahim MA. Effects of ascorbic acid on lead induced alterations of synaptic transmission and contractile features in murine dorsiflexor muscle. *Life Sci* 2003;73(8):1017-25.
- [10] Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK. Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology* 2001;162(2):81-8.
- [11] Wang C, Zhang Y, Liang J, Shan G, Wang Y, Shi Q. Impacts of ascorbic acid and thiamine supplementation at different concentrations on lead toxicity in testis. *Clin Chim Acta* 2006;370(1-2):82-8.
- [12] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(8):3704-9.
- [13] Stait SE, Leake DS. Ascorbic acid can either increase or decrease low density lipoprotein modification. *FEBS Lett* 1994;341(2-3):263-7.
- [14] Zhou H, Li Z, Silver DL, Jiang XC. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression enhances HDL cholesteryl ester liver delivery, which is independent of scavenger receptor BI, LDL receptor related protein and possibly LDL receptor. *Biochim Biophys Acta* 2006;1761(12):1482-8.
- [15] Das S, Ray R, Snehlata D, Das N, Srivastava LM. Effect of ascorbic acid on prevention of hypercholesterolemia induced atherosclerosis. *Mol Cell Biochem* 2006;285(1-2):143-7.
- [16] Rotllan N, Calpe-Berdiel L, Guillaumet-Adkins A, Sören-Castillo S, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. CETP activity variation in mice does not affect two major HDL antiatherogenic properties: macrophage-specific reverse cholesterol transport and LDL antioxidant protection. *Atherosclerosis* 2008;196(2):505-13.
- [17] Agellon LB, Walsh A, Hayek T, Moulin P, Jiang XC, Shelanski SA, et al. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *J Biol Chem* 1991;266(17):10796-801.
- [18] Holvoet P. Expert Opin Investig Drugs. Role of oxidatively modified low density lipoproteins and antioxidants in atherothrombosis. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8(5):527-44.
- [19] Hernandez M, Wright SD, Cai TQ. Critical role of cholesterol ester transfer protein in nicotinic acid-mediated HDL elevation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;355(4):1075-80.
- [20] Nicolle C, Cardinault N, Gueux E, Jaffrelo L, Rock E, Mazur A, et al. Health effect of vegetable-based diet: lettuce consumption improves cholesterol metabolism and antioxidant status in the rat. *Clin Nutr* 2004;23(4):605-14.