Effect of menstrual cycle on lipids concentration in Females whith non alcoholic fatty liver Disease .

تأثير الدورة الشهرية على تركيزالدهون في النساء المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي

رقية كريم محمد الكناني/ ستار جاسم حتروش
جامعة كربلاء- كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة .
فاضل جواد ال طعمة
جامعة كربلاء – كلية الطب .

البحث مستل

الخلاصة :

أجريت الدراسة الحالية في مستشفى الزهراء التعليمي في محافظة كربلاء للفترة من شهر كانون الاول ولغاية نهاية شهر أذار سنة 2015، تم فحص (150) أنثى من نساء معدل أعمارهن يتراوح بين (35-60) سنة وكتلة الجسم تتراوح بين (18-34) كغم/م^2 . قسمت عينات الدراسة الى (5) مجاميع كل مجموعة ضمت (30)أنثى ، المجموعة الاولى ضمت أناث غيرمصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي وأعتبرت مجموعة سيطرة (G1) ،المجموعة الثانية ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي (G2) ، المجموعة الثالثة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكري II (G3) ، المجموعة الرابعة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي وأرتفاع ضغط الدم (G4) والمجموعة الخامسة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكري II وأرتفاع ضغط الدم (G5) . وبدورها صنفت هذه المجاميع حسب وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية . وتم سحب الدم لقياس المعاييرالكيموحيوية التالية : تركيزالكوليستيرول الكلي TotalCholesterol(TC) ، الكليسيريدات الثلاثية Triglycerol(TG) ، كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافةDensityLipoproteins-cholesterol Low(LDL-c)، كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL-c). وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث مايأتي :

•أرتفاع معنوي ($P< 0.05$) في تركيز(TC,TG,LDL) وأنخفاض معنوي ($P< 0.05$) في تركيز(HDL) في المجموعة G2 بالمقارنة مع G1 ، وفي G5,G4,G3 بالمقارنة مع G2 .

Abstract :

This study was carried out in AL-Zahra Hospital in Karbala from Desmber to March(2015) .(150) adult female (wemen) (35-60) years old and in (18-34)Kg/m^2,were divided into (5) groups(30/group).The first group include women without (NAFLD) and served as control group (G1) , women in the second group were with (NAFLD) (G2),while women in third group were with(NAFLD) and diabetes mellitus type II(G3) ,the fourth group include women with(NAFLD) and high blood pressure (G4) and fifth group were with(NAFLD) and diabetes mellitus type II and high blood pressure (G5).These group classified depending on with or without menstrual cycle . Blood samples were collected for measuring biochemical parameters: Total Cholesterol (TC), Triglycerol(TG), Low Density Lipoproteins-cholesterol (LDL-c), High density Lipoproteins cholesterol (HDL-c) . The results revealed that :

•significant increase($P<0.05$)inTC,TAG,LDL,VLDLconcentration, and a significant decrease($P<0.05$)in HDL concentration in (G2) compared with the control group(G1), and in G3,G4,G5 compared with G2.

المقدمة

يعتبر الكبد أهم عضو في جسم الانسان نظراً للعدد الهائل من الوظائف الحيوية التي يقوم بها والتي قد يكون الخلل في أي وظيفة منها كفيلاً بتهديد حياة الانسان , وأهم وظائفه تتلخص في انتاج وتصنيع البروتينات الداخلة في جميع الخلايا والعمليات الحيوية . كذلك دوره الرئيسي في الآستقلاب لعدد كبير من المركبات الحيوية في الجسم ومن هنا تكمن أهمية المحافظة عليه وتجنب أصابته بالآمراض المزمنة والتي قد تؤدي مع الوقت الى تليفه وحدوث مايسمى بتشمع الكبد وبالتالي فقدان وظيفة الخلية الكبدية ومن ثم الوفاة (1) ويعتبرمرض الكبد الدهني Fatty Liver واحداً من الامراض شائعة الانتشار في العالم حيث يقدر الخبراء ان أكثر من 25% من الاشخاص الاصحاء الذين لايشكون من أعراض مرضية بالكبد مصابون بهذا المرض(2), وتقدر الاحصائيات ان 10% من سكان أوربا والولايات المتحدة يعانون من الكبد الدهني لاسباب لاعلاقة لها بتعاطي الكحول أو الاصابة بالتهابات الكبد الفيروسية ويصاب ثلث المعانين من التشحم في هذه البلدان بتليف الكبد بعد فترة من أستمرار التشحم(3). يعرف مرض الكبد الدهني Fatty Liver Disease على أنه تجمع حويصلات من الدهون الثلاثية في خلايا الكبد عن طريق أنحلال الدهون (تراكم الدهون غيرالطبيعية داخل الخلية) (4), وقد يصاحب تراكم الدهون ألتهاب تدريجي للكبد ,ويمكن تصنيف المرض من حيث تناول الكحوليات الى الكبد الدهني الكحولي Alcoholic Fatty Liver(AFLD) أو الكبد الدهني غيرالكحولي-Non Alcoholic Fatty Liver (NAFLD) (5).

وقد يصنف الكبد الدهني بين حالتين هي وجود دهون بالكبد Steatosis والثانية وجود دهون بالكبد مع ألتهابه Steatohepatitis.(6) ويعتبرالكبد الدهني من أكثر أسباب قصور وظائف الكبد شيوعاً في العالم . وقد تبدأ الحالات بسيطة ولكنها ممكن أن تتطور الى تصخر الكبد Liver cirrhosisأوتكون مصحوبة بسرطان الكبد Hepatocellular carcinoma (7).

وتفيد دراسة أجريت في الولايات المتحدة على مدى عشرسنوات عن أسباب الوفيات بصورة عامة أن هناك زيادة نسبة 10% في الوفيات بمرضى الكبد الدهني مقارنة بالاشخاص الطبيعين , وقد كان على رأس أسباب الوفاة أمراض القلب والاورام السرطانية وكانت أمراض الكبد هي ثالث أسباب الوفيات حيث تسبب 13% من جميع الوفيات(8). وتتمثل خطورة مرض الكبد الدهني في أن زيادة نسبة التشحم قد تؤدي الى تدهورفي وظائف الكبد ,كما أن هذا المرض يكتشف عادة بالصدفة أما أثناء عمل فحص دوري أوأجراء أشعة تلفزيونية لسبب ما ,ومرض الكبد الدهني اكثر أنتشارا في المرضى الذين يعانون من السمنة خاصة في منطقة البطن وكذلك مرضى السكر ورغم أن فرصة الاصابة بالمرض تزيد في المرحلة العمرية من 40-49 سنة ألا أن جميع المراحل العمرية وحتى مرحلة الطفولة يكون الشخص معرض للاصابة بهذا المرض ,وقد أكدت دراسة أن حوالي 75% من المرضى كانوا من الاناث(9).أن وضع التنبؤات حول حدوث تليف الكبد نتيجة الاصابة بالتهاب الكبد الدهني غيرالكحولي هي أفضل بكثيرمن التنبؤات الخاصة بالتهاب الكبد الدهني المرتبط بتناول الكحول وحتى الان ورغم التصورات لاتزال في أطارالنظريات فأنه يتوجب على المصابين بمرض الكبد الدهني وبألتهاب الكبد الدهني غير الكحولي التخوف من الاصابة بأمراض القلب والسكتة الدماغية لديهم أكثر من مشكلات الكبد الخطيرة حيث أشارت دراسة الى أن الالتهابات والعوامل الاخرى الناجمة عن الكبد الدهني تشجع على حدوث تصلب الشرايين الذي يصيب بالضرر جدرانها ويساهم في عملية حدوث الخثرات الدموية وهي أمور قد تقود الى حدوث نوبة قلبية أو سكتة دماغية (10) وأظهرت دراسة اخرى أن الاشخاص المصابين بألتهاب الكبد غيرالكحولي يتوفون بمعدل مرتين أكثر بسبب أمراض القلب أوالسكتة الدماغية مقارنة بالاشخاص السليمين (11) وقد صممت هذه الدراسة لتهدف الى :

معرفة التداخلات الفيزيولوجية والبايولوجية لبعض أسباب الكبد الدهني غير الكحولي من خلال تحديد العلاقة بين الدلالات البايولوجية المختلفة في مرضى الكبد الدهني غير الكحولي (مع أو بدون مقاومة الانسولين أو مع أو بدون الاصابة بضغط الدم) في الاناث البالغات في محافظة كربلاء وذلك من خلال قياس تراكيزالدهون والدهون البروتينية .

المواد وطرائق العمل

تم سحب (5) مل من الدم الوريدي لعينات الدراسة بعد تعقيم المنطقة ثم وضعت النماذج في أنابيب زجاجية خالية من المواد مانعة التخثر , ثم تركت لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم فصل المصل عن الجزء المخثر بوساطة جهاز الطرد المركزي (centrifuge) وبسرعة 3000دورة /دقيقة لمدة 10 دقيقة .

تم قياس مستوى الكولسترول الكلي في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع (Cholesterol Kit BIOLABO Company , France) حسب طريقة (12) وتم قياس الأمتصاصية بجهاز المطياف الضوئي Spectrotrophmeter وبطول موجي 500nm .

وتم قياس مستوى الكليسريدات الثلاثية TG في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع (Triglyceride Kit BIOLABO Company , France) حسب طريقة (13) وتم قياس الأمتصاصية بجهاز المطياف الضوئي Spectrotrophmeter وبطول موجي 500nm .

وتم قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع.(Rondo. United Kingdom) Laboratories Ltd, Co. Antrim حسب طريقة (13) وتم قياس الأمتصاصية بجهاز المطياف الضوئي Spectrotrophmeter وبطول موجي 500nm .

و تم قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL في مصل الدم البشري بوساطة العلاقة الآتية :

LDL = Total Cholestrol – (HDL+ TG\ 2.2) (13) .

تم تحليل البيانات وفق التصميم التام العشوائية وبأستخدام تحليل التباين لتجربة عاملية 5 × 2 × 3 وفق التصميم التام العشوائية لدراسة تأثير الدورة الشهرية على تراكيز الدهون وأختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات بأستخدام أختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differnces (L.S.D) وفق البرنامج الأحصائي SPSS.V.20 (14) .

النتائج والمناقشة

يشيرالجدول الى وجود إرتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى تركيز (LDL، TG، TC) ووجود إنخفاض معنوي ($P<0.05$)في تركيز (HDL) في مجموعة G2 بالمقارنة مع مجموعة G1 .وفي G5,G4,G3 مقارنة مع G2.

جدول (1) يمثل تأثير الدورة الشهرية على تراكيز الدهون (ملغم / ديسي لتر) في العينات المختلفة .

العينة	الدورة الشهرية	TC mg/dl	TG mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl
السيطرة G1	وجود	**165.2667 ± 24.9956 A**	**78.6000 ± 10.8390 A**	**83.0533 ± 8.9061 A**	**66.7667 ± 5.9740A**
	عدم وجود	**231.300 ± 31.7950**	**165.2667 ± 24.9956**	**151.1000 ± 14.78199**	**66.7667 ± 5.9740**
المصابات بمرض الكبد الدهني G2	وجود	**335.9733 ± 30.7371 B**	**235.9533± 28.0735 B**	**216.000 ± 17.9787 B**	**44.0600 ± 4.1201 B**
	عدم وجود	**425.6800 ± 41.1075**	**350.0333± 27.1201**	**338.7000 ± 22.2097**	**33.4267 ± 3.1228**
المصابات بمرض الكبد الدهني ومرض السكرIIG3	وجود	**375.8533 ± 33.3964 CD**	**253.1867± 31.6208 CB**	**242.0333 ± 25.5370 C**	**37.3933 ± 3.12809 C**
	عدم وجود	**462.1133 ± 26.2332**	**359.2733± 33.18684**	**354.0533 ± 56.5832**	**30.9733 ± 5.2363**
المصابات بمرض الكبد الدهني وأرتفاع ضغط الدم G4	وجود	**371.4467 ± 34.3443 D**	**269.2200 ± 19.7761 D**	**272.1133 ± 19.5373 DC**	**37.6667 ± 4.8305 DC**
	عدم وجود	**450.5800 ± 45.3900**	**406.1733 ± 42.6722**	**347.1467 ± 26.8709**	**32.1200 ± 3.8881**
المصابات بمرض الكبد الدهني ومرض السكرII وأرتفاع ضغط الدم G5	وجود	**405.4533 ± 55.6892 E**	**296.1867± 55.0537 E**	**289.1200 ± 31.2227 E**	**31.7000 ± 4.2466 E**
	عدم وجود	**471.8467± 31.4336**	**417.5067 ± 37.9410**	**364.3000 ± 28.4884**	**28.6000 ± 2.1248**
L.S.D		**18.52725**	**16.822**	**14.1865**	**2.312584**

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 3 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى $P<0.05$

أظهرت نتائج الجدول (1) وجود أرتفاع معنوي (P<0.05) في تراكيزTC-TG-LDL-cوأنخفاض معنوي (P<0.05) في تركيزHDL-c في مجموعة G2 مقارنة معG1, وجاءت هذه النتائج متوافقة مع دراسة (15) حيث بين في دراسة حدوث أرتفاع في تراكيزTC-TG-LDL-c في مجموعة أشخاص مصابين بمرض الكبد الدهني غيرالكحولي ،وقد يعزى السبب الى نقصان أكسدة الأحماض الدهنية في المايتوكوندرياbeta-oxidation وزيادة الأحماض الدهنية أوزيادة الأحماض الدهنية داخلية المنشأ endogenousأوتحفيزنقل الأحماض الدهنية الى الكبد أوقد يكون السبب هو نقصان تصديرTG بهيئة VLDL-cممايؤدي الى زيادة تركيز TG في الدم (16) , وأن توفرالأحماض الدهنية المشبعة بتراكيزعالية في الدم يؤدي الى خلل في وظيفة المايتوكوندريا وحدوث زيادة في نفاذية الغشاء المايتوكونديري وزيادة تكوين الجذورالحرة FreeRadicals (17) وتوفرالجذورالحرة يسبب أجهاد للشبكة الأندوبلازمية ممايؤدي الى زيادة التعبيرالجيني للبروتينات البنائية منظمة الستولsterol على أغشية الشبكة ممايؤدي الى زيادة كمياتTC,TG (18) .وأوضحت دراسة أن زيادة تركيزTG في مرضى الكبد الدهني قد يعزى الى زيادة التعبيرالجيني وفعالية الأنزيم Diacylglycerolacyltransferase (DGAT2) وهوالأنزيم المسؤول عن تحفيزالخطوة النهائية في بناء TG (19) .

أن حالة فرط الكوليستيرولHypercholesterolemia الناتجة من الأجهاد التأكسدي ربما تؤدي الى حدوث طفرة في مستقبلات LDL-cمما يؤدي الى حدوث نقص في هذه المستقبلات وبالتالي زيادة تراكيزLDL-c (20).

أن تراكيزHDL-c في المصل ترتبط بعلاقة عكسية مع تراكيزLDL-c حيث يكون للHDL-cدورفي النقل العكسي للكوليستيرول حيث يقوم بنقله من الأنسجة المحيطة الى الكبد لذلك فأن الزيادة في تركيزLDL-c يتسبب نقصان في تركيزHDL-c , أو نتيجة حدوث خلل في العوامل الضرورية لأنتاجHDL-c مثل (apo A-1,ABC A1) نتيجة الأجهاد التأكسدي الحاصل في مرضى الكبد الدهني (21) .

وبينت النتائج وجود أرتفاع في تركيز TC-TG-LDL-cوأنخفاض في تركيزHDL-c في مجموعة G3 مقارنة مع مجموعة G2, وقد يعزى ذلك الى وجود مقاومة الأنسولين التي تؤدي الى تغيرات معينة في أيض الشحوم lipid metabolism من خلال تثبيط أكسدة الدهون وزيادة بناء الأحماض الدهنية وTGوأنخفاض تركيزHDL-c وتراجع القدرة على بناء أوكسيد النتريك Nitric Oxide وتفعيل الجهازالعصبي الودي من قبل الأنسولين وزيادة تكوين الجذورالحرة (22) ,أوقد يعود السبب الى زيادة عملية تخليق الدهون من الكلكوزLipogenesis بسبب توفركميات عالية من الكلكوزGlucose Loading بسبب مقاومة الأنسولين حيث تعجزالخلية أوالنسيج عن الأستجابة للمستويات الطبيعية للأنسولين مما يؤدي الى زيادة تراكيزالكلكوز وبالتالي زيادة تخليق الدهون (23) وقد تتأثر الخلايا الدهنية بالأنسولين المقاوم من خلال تكسيرالدهون ببعض الأنزيمات وتحريرالأحماض الدهنية التي تذهب للكبد (24) وتستمرالأحماض الدهنية في تعزيزها لأنتاجTG ليتم دخولها الى جهازالدوران فيما بعد ويستمربالوقت نفسه أفرازLDL-c (25) وزيادة تركيزLDL-c يقود الى زيادة تكسير HDL-c وطرحها عن طريق الكلية مما يؤدي الى أنخفاض تركيزHDL-c (26) .

كما أظهرت النتائج حدوث أرتفاع في تراكيز TC-TG-LDL-cوأنخفاض في تركيزHDL-c في مجموعة G4 مقارنة مع مجموعة G2، وقد يكون يعزى السبب الى الخلل الحاصل في مستويات الببتيدالأذيني الصوديومي Atrial natriuretic peptide (AMP) في مصل الدم نتيجة أرتفاع ضغط الدم في هذه المجموعة (27) حيث يعمل ANP على تنظيم تراكيزالدهون من خلال أستخدام الدهون من قبل الأنسجة (28) وتقليل أنتاج أنواع الأوكسجين النشط ROS وبالتالي التقليل من الأضطرابات الأيضية المرتبطة بالدهون (29) وعندما يحدث خلل في مستويات هذا الهرمون فأنه يعززمن عملية تجمع الدهون ويقلل من أستهلاك الأحماض الدهنية مما يؤدي الى توفرالأحماض الدهنية في الدم وزيادة معدلات بناء TG وTC (30) وبالتالي زيادة مستويات LDL-c الذي بدوره يؤدي الى أنخفاض مستويات HDL-c (31) .

وبينت النتائج حدوث أرتفاع في تراكيز TC-TG-LDL-cوأنخفاض في تركيزHDL-c في مجموعة G5 مقارنة مع مجموعة G2،وذلك بسبب أرتفاع مستوى البروتين البولي المجهري microalbuminuria لدى مرضى السكري II الذين يعانون من أرتفاع ضغط الدم الناتج من مقاومة الأنسولين حيث يسبب الأنسولين تعزيزعملية أعادة الأمتصاص للصوديوم من الأنبوب القريب وبالتالي يؤدي الى أرتفاع ضغط الدم (31) وأن لأرتفاع ضغط الدم المرافق لمرض السكري II الدورالحاسم في أعتلال الكلية السكري وزيادة أفرازالبروتين البولي المجهري وأنخفاض معدل الترشيح الكبيبي , وأن الأعتلال الكلوي السكري وأرتفاع مستوى البروتين البولي المجهري الأرتباط المباشربعمليةأختلال مستويات الدهون في الدم ومنها أرتفاع مستوى TC-TG- LDL-cوأنخفاض مستوى HDL-c حيث يحدث خلل في التمثيل الغذائي (32) .

وقد أظهرت النتائج أن لعدم وجود الدورة الشهرية تأثيرات معنوية في التغيرات الحاصلة في المعاييرالسابقة, وقد يكون سبب هذه الفروقات بالأضافة لما تم مناقشته أعلاه ,فأنه قد يكون السبب هوأنقطاع الطمث وأنخفاض مستويات الأسترايدول مما يؤدي الى نقصان بناء الكلوتاثيونينGSH في البلازما والعضلات حيث يعمل GSH على منع تكوين ($oNoo^-$) الذي يسبب أضطرابات في التمثيل الغذائي وحدوث زيادة في تراكيزالدهون والشحوم البروتينية (33) .

References

1- Block , J.;H and Beal , J.M.(2004). Willson and GisvoldsTextbook of Pharmaceutical Chemistry .11th ed . Lippincott Williams and Willkins : 657-660.

2- Colecchia ,A.;Vestito,A.;Paltrinieri,E.(2007).Associate factors of nonalcoholic fatty liver disease : results from a population – based study . Gastroenterology ;**132**:A-744.

3- Badimon , J.; Zaman,A. and Helft , G . (2004). Acute Coronary Syndromes Pathophysiology and preventive priorities thromb . Haemostas.J.,82:997-1008.

4- Ludwig, J.;Viggiano,TR.;MaGill, DB.;Ott BJ.(1980).Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*; **55**: 434–8.

5- Schaffner,F.;Thaler, H.(1986). Non-alcoholic fatty liver disease. *Prog. Liver Dis.*; **8**: 283–6.

6- Donnelly , K., Mielke , O.; Schwarzenbers , S.; Jessum , J.; Boldt , M . and Parks ,E . (2005) . Source of fatty acid stored in liver secreted via lipoprotein in patients with non alcoholic fatty liver disease . J.Clin . Invest ., **115** : 1343-1351 .

7- Ballentani, S.; Saccoccio, G; Masutti F, et al. (2000).Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. Ann .Intern. Med.; 132: 112–7.

8- Teli, MR.; James, OFW.; Burt, AD.; Bennett ,MK.; Day, CP.(2008).study. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. Am J PhysiolEndocrinolMetab. ;**295**:E10–6.

9- Hanlon, P.; Byres, M.; Walker, BR.; Macdonald ,HM.(2010).Environmental and nutritional factors in disease. In: ColledgeNR, Walker BR, Ralston SH, eds. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21st ed, Edinburgh: ChurchillLivingstone;: 95-129.

10- Bataller, R.; Rombouts, K.; Altamirano, J.; Marra, F.(2011). Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol.;25:231–44.

11- Ucan, O.;Ovayolu, N.(2010). Relationship between diabetes mellitus, hypertension and obesity, and health-related quality of life in Gaziantep, a central south-eastern city in Turkey. J ClinNurs;**19**: 2511-2519.

12- Allain, C. C.; Poon S. L.;Chan , G.S.C.; Richmond , W. and Paul, C.FU.(1974). clinical chemistry .**20** (4) : 470-475.

13- Trinder, P.(1969). Determination of total serum cholesterol . Analyst, clinical Biochemistry.,**6**: 27-29.

14 - الأمام ، محمد محمد . (2007) . تصميم وتحليل تجارب . الطبعة الثالثة. دار المريخ . السعودية .

15 - Valerio Nobili, Naim Alkhouri, Andrea Bartuli.(2010). Severity of Liver Injury and Atherogenic Lipid Profile in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease .Pediatric Research **67**, 665– 670.

16- Bedogni ,G.;Miglioli ,L.;Masutti,F.;Tiribelli,C.(2005).Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease:thedionysos nutrition and liver study.Hepatology ;42:44-52.

17- Feldstein,AE.; Werneburg,NW.;Canbay ,A.;Guicciardi,ME.(2004).Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway . Hepatology.40:185-194.

18- Woo, C.; Siowmy, L.; Pierce, G.; Choy, P.; Minuk, G. and Mymin, D. (2005). Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors. Am. J. physiol. Endo. .Meta. , **288**:1002.

19- Monett,M.;Levin,MC.;Watt,MJ.(2007).Dissociation of hepatic steatosisand insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver .Cell Metab.**6**:69-78.

20 - Neil, J and Stone, M. (2006)**.** Management of Lipid in Clinical Practice. 6 Ed., University School Chicago.

21 - Pischon , T. ; Girman, C.; Saks, F. ;Rifai, N.;Rimm, E. (2005) **.**Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men . Circulation., **112**:3375-3383.

22- Kubešová,H.M.; Matějovský, J.; Bychler,I.; Čejglová,Z. and Dvorský,F.(2011).Metabolic Syndrome in Older Patients. EndocrinolMetabol Syndrome.,**1**:2-4.

23- Donnelly , K., Mielke , O.; Schwarzenbers , S.; Jessum , J.; Boldt , M . and Parks ,E . (2005) . Source of fatty acid stored in liver secreted via lipoprotein in patients with non alcoholic fatty liver disease . J.Clin . Invest ., **115** : 1343-1351 .

24- Walcher, D. and Marx, N. (2004). Insulin resistance and cardiovasculardisease: the role of PPARγ activators beyond their anti-diabetic action. Diabetes Vascular Dis., **1**: 76–281.

25- Hodgkinson, C.P. ; Laxton R.C. ; Patel K. and Ye, S.(2008) .AdvancedGlycationEnd-Product of Low Density Lipoprotein Activates the Toll-Like 4 Receptor Pathway Implications for Diabetic Atherosclerosis. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol., **28**: 2275–2281.

26- Montagnani, M. I. ; Golovchenko, I. ;Kim, K. and Goalstone, G.Y (2002).Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. J. Biol. Chem., **277:** 1794–1799.

27- Wang, T. J.; Martin, G. M.D.; Larson, S.; Michelle, J. and Keyes, M.A.(2007). Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. Circulation., **20** : 1346-1351.

28- Tsukagoshi, H., Shimizu, Y., Kawata, T., Hisada, T., Shimitzu, Y., Iwamae, S.,Ishizuka, T., Izuka, K., Dobashi, K. and Mori, M. (2001). Atrialnatriureticpeptide inhibits tumor necrosis factor-α production by interferon-γ -activated macrophages via suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-κB activation. Regul. Pept., **99**: 21–29.

29- Birkenfeld, A. L.; Boschmann, M.; Moro, C.; Adams, F.; Heusser, K.; Franke, G.;Berlan, M.; Luft, F. C.; Lafontan, M. and Jordan, J. (2005). Lipidmobilizationwith physiological atrial natriuretic peptideconcentrations inhuman. J. Clin.Endocrinol. Metab., **90:**3622–3628.

30-- Sarzani, R.; Dessi-Fulgheri, P.; Paci, M. V.; Espinosa, E. and Rappelli, A. (1996).Expression of natriuretic peptides receptors in human adiposetissues.J. Endocrinol. Invest., **19**: 581–585.

31 - Trevisan, R.; Fioretto, P.; Semplicini, A.; Opocher, G.; Mantero, F.; Rocco,S.; Remuzzi, G.; Morocutti, A.; Zanette, G. and Donadon, V.(1990). Role ofinsulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention ininsulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. Diabetes., **39**(3): 289-98.

32 - Onovughakpo,S.O.E.;Onyeneke,E.C.and Sakpa,L.CH.(2011).The effect ofdiabetic nephropathy on the lipid profile of diabetics in southern Nigeria ,J.Med.Sci., 11(4):198-202.

33 - Dandona, P.; Ajada, A.; Chaudhuri, A.; Mohanty, P. and Garg, R. (2005). Metabolicsyndrome: a comprehensive perspective based on interactions obesity, diabetes and inflammation. Circulation., **111**: 1448–1454.