

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

تأثير الدورة الشهرية على تركيز الدهون 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 آذار سنة 2015، تم فحص (150) أنثى من نساء معدل أعمارهن يتراوح بين (35-60) سنة وكتلة الجسم تتراوح بين (18-34) كغم/م<sup>2</sup>. قسمت عينات الدراسة الى (5) مجاميع كل مجموعة ضمت (30) أنثى ، المجموعة الاولى ضمت أناث غير مصابات 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 أو عدم وجود الدورة الشهرية . وتم سحب الدم لقياس المعايير الكيموحيوية التالية : تركيز الكوليستيرول الكلي TotalCholesterol(TC) ، الكليسيريدات الثلاثية Triglycerol(TG) ، كولسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-c) ، الكليسيريدات الثلاثية Triglycerol(TG) ، كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoproteins-cholesterol Low (LDL-c) ، كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL-c) . وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث ما يأتي :  
•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 G3, G4, G5 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<sup>2</sup>, 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 الإنسان نظراً للعدد الهائل من الوظائف الحيوية التي يقوم بها والتي قد يكون الخلل في أي وظيفة منها كفيلاً بتهديد حياة الإنسان ، وأهم وظائفه تتلخص في إنتاج وتصنيع البروتينات الداخلة في جميع الخلايا والعمليات الحيوية . كذلك دوره الرئيسي في الاستقلاب لعدد كبير من المركبات الحيوية في الجسم ومن هنا تكمن أهمية المحافظة عليه وتجنب أصابته بالأمراض المزمنة والتي قد تؤدي مع الوقت الى تليفه و حدوث 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 أوروبا 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 انحلال الدهون (تراكم الدهون غير الطبيعية داخل الخلية) (4)، وقد يصاحب تراكم الدهون التهاب 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 التهابه 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 cirrhosis أو تكون 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 الطبيعيين ، 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 أو إجراء 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 إلا 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 أطار النظريات فإنه يتوجب على المصابين بمرض الكبد الدهني وبالتهاب 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 بالتهاب الكبد غير الكحولي يتوفون بمعدل مرتين أكثر بسبب أمراض القلب أو السكتة 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 تراكيز الدهون 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 بواسطة جهاز الطرد المركزي (centrifuge) وبسرعة 3000دورة /دقيقة لمدة 10 دقيقة .

تم قياس مستوى الكولسترول الكلي في مصل الدم البشري بواسطة 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 الكليسيريدات الثلاثية TG في مصل الدم البشري بواسطة 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 بواسطة 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 بواسطة العلاقة الآتية :

$$LDL = Total Cholestrol - (HDL + TG) \quad (2.2) \quad (13)$$

تم تحليل البيانات وفق التصميم التام العشوائية وباستخدام تحليل التباين لتجربة عاملية  $5 \times 2 \times 3$  وفق التصميم التام العشوائية لدراسة تأثير الدورة الشهرية على تراكيز الدهون وأختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام أختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differences (L.S.D) وفق البرنامج الإحصائي SPSS.V.20 (14).

#### النتائج والمناقشة

يشير الجدول الى وجود إرتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في مستوى تركيز (TC، TG، LDL) ووجود إنخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في تركيز (HDL) في مجموعة G2 بالمقارنة مع مجموعة G1. وفي G3، G4، G5 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 السكر IIIG3	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 السكر II 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 عمودياً تحت مستوى  $P<0.05$

أظهرت نتائج الجدول (1) وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تراكيز TC-TG-LDL-c وأنخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز HDL-c في مجموعة G2 مقارنة مع G1، وجاءت هذه النتائج متوافقة مع دراسة (15) حيث بين في دراسة حدوث ارتفاع في تراكيز TC-TG-LDL-c في مجموعة أشخاص مصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي، وقد يعزى السبب إلى نقصان أكسدة الأحماض الدهنية في الميتوكوندريا بـ  $\beta$ -oxidation وزيادة الأحماض الدهنية أوزيادة الأحماض الدهنية داخلية المنشأ endogenous أو تحفيز نقل الأحماض الدهنية إلى الكبد أو قد يكون السبب هو نقصان تصدير TG بهيئة VLDL-c مما يؤدي إلى زيادة تركيز TG في الدم (16)، وأن توفر الأحماض الدهنية المشبعة بتراكيز عالية في الدم يؤدي إلى خلل في وظيفة الميتوكوندريا وحدثت زيادة في نفاذية الغشاء الميتوكوندري وزيادة تكوين الجذور الحرة Free Radicals (17) وتوفر الجذور الحرة بسبب أجهاد للشبكة الأندوبلازمية مما يؤدي إلى زيادة التعبير الجيني للبروتينات البنائية منظمة الستيرول sterol على أغشية الشبكة مما يؤدي إلى زيادة كميات TC, TG (18). وأوضحت دراسة أن زيادة تركيز TG في مرضى الكبد الدهني قد يعزى إلى زيادة التعبير الجيني وفعالية الأنزيم Diacylglycerol acyltransferase (DGAT2) وهو الأنزيم المسؤول عن تحفيز الخطوة النهائية في بناء TG (19).

أن حالة فرط الكوليستيرول Hypercholesterolemia الناتجة من الأجهاد التأكسدي ربما تؤدي إلى حدوث طفرة في مستقبلات LDL-c مما يؤدي إلى حدوث نقص في هذه المستقبلات وبالتالي زيادة تراكيز LDL-c (20).  
أن تراكيز HDL-c في المصل ترتبط بعلاقة عكسية مع تراكيز LDL-c حيث يكون للـ HDL-c دور في النقل العكسي للكوليستيرول حيث يقوم بنقله من الأنسجة المحيطة إلى الكبد لذلك فإن الزيادة في تركيز LDL-c يتسبب نقصان في تركيز HDL-c، أو نتيجة حدوث خلل في العوامل الضرورية لإنتاج HDL-c مثل (apo A-1, ABC A1) نتيجة الأجهاد التأكسدي الحاصل في مرضى الكبد الدهني (21).

وبينت النتائج وجود ارتفاع في تركيز TC-TG-LDL-c وأنخفاض في تركيز HDL-c في مجموعة G3 مقارنة مع مجموعة G2، وقد يعزى ذلك إلى وجود مقاومة الأنسولين التي تؤدي إلى تغيرات معينة في أيض الشحوم lipid metabolism من خلال تثبيط أكسدة الدهون وزيادة بناء الأحماض الدهنية و TG وأنخفاض تركيز HDL-c وتراجع القدرة على بناء أكسيد النترينك Nitric Oxide وتفعيل الجهاز العصبي الودي من قبل الأنسولين وزيادة تكوين الجذور الحرة (22)، أو قد يعود السبب إلى زيادة عملية تخليق الدهون من الكلكوز Lipogenesis بسبب توفر كميات عالية من الكلكوز Glucose Loading بسبب مقاومة الأنسولين حيث تعجز الخلية أو النسيج عن الاستجابة للمستويات الطبيعية للأنسولين مما يؤدي إلى زيادة تراكيز الكلكوز وبالتالي زيادة تخليق الدهون (23) وقد تتأثر الخلايا الدهنية بالأنسولين المقاوم من خلال تكسير الدهون ببعض الأنزيمات وتحرير الأحماض الدهنية التي تذهب للكبد (24) وتستمر الأحماض الدهنية في تعزيزها لإنتاج TG ليتم دخولها إلى جهاز الدوران فيما بعد ويستمر بالوقت نفسه إفراز LDL-c (25) وزيادة تركيز LDL-c يقود إلى زيادة تكسير HDL-c وطرحها عن طريق الكلية مما يؤدي إلى انخفاض تركيز HDL-c (26).

كما أظهرت النتائج حدوث ارتفاع في تراكيز TC-TG-LDL-c وأنخفاض في تركيز HDL-c في مجموعة G4 مقارنة مع مجموعة G2، وقد يكون يعزى السبب إلى الخلل الحاصل في مستويات الببتيد الأذيني الصوديومي Atrial natriuretic peptide (ANP) في مصل الدم نتيجة ارتفاع ضغط الدم في هذه المجموعة (27) حيث يعمل ANP على تنظيم تراكيز الدهون من خلال استخدام الدهون من قبل الأنسجة (28) وتقليل إنتاج أنواع الأوكسجين النشط ROS وبالتالي التقليل من الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالدهون (29) وعندما يحدث خلل في مستويات هذا الهرمون فإنه يعزز من عملية تجمع الدهون ويقلل من استهلاك الأحماض الدهنية مما يؤدي إلى توفر الأحماض الدهنية في الدم وزيادة معدلات بناء TG و TC (30) وبالتالي زيادة مستويات LDL-c الذي بدوره يؤدي إلى انخفاض مستويات HDL-c (31).

وبينت النتائج حدوث ارتفاع في تراكيز TC-TG-LDL-c وأنخفاض في تركيز HDL-c في مجموعة G5 مقارنة مع مجموعة G2، وذلك بسبب ارتفاع مستوى البروتين البولي المجهرى microalbuminuria لدى مرضى السكري II الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الناتج من مقاومة الأنسولين حيث يسبب الأنسولين تعزيز عملية إعادة الامتصاص للصوديوم من الأنابيب القريبة وبالتالي يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم (31) وأن لارتفاع ضغط الدم المرافق لمرض السكري II الدور الحاسم في اعتلال الكلية السكري وزيادة إفراز البروتين البولي المجهرى وأنخفاض معدل الترشيح الكبيبي، وأن الاعتلال الكلوي السكري وارتفاع مستوى البروتين البولي المجهرى الارتباط المباشر بعملية اختلال مستويات الدهون في الدم ومنها ارتفاع مستوى TC-TG-LDL-c وأنخفاض مستوى HDL-c حيث يحدث خلل في التمثيل الغذائي (32).

وقد أظهرت النتائج أن لعدم وجود الدورة الشهرية تأثيرات معنوية في التغيرات الحاصلة في المعايير السابقة، وقد يكون سبب هذه الفروقات بالإضافة لما تم مناقشته أعلاه، فإنه قد يكون السبب هو انقطاع الطمث وأنخفاض مستويات الأسترايدول مما يؤدي إلى نقصان بناء الكلوثاينونين GSH في البلازما والعضلات حيث يعمل GSH على منع تكوين (oNoo<sup>-</sup>) الذي يسبب اضطرابات في التمثيل الغذائي وحدثت زيادة في تراكيز الدهون 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 PPAR $\gamma$  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- $\alpha$  production by interferon- $\gamma$ -activated macrophages via suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B 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). Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in human. *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 adipose tissues. *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 of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-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 of diabetic 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). Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions obesity, diabetes and inflammation. *Circulation.*, **111**: 1448–1454.