------مجلة علوم الرافدين، المجلد 24، العدد 2، ص50-64، 2013------

# دراسة سريرية لهرمون الاديبونكتين وعلاقته مع بعض المتغيرات لدى مرضى الأوعية الدموية القلبية في محافظة نينوى

**ذكرى علي علوش**

قسم الكيمياء

كلية العلوم

جامعة الموصل

(تاريخ الاستلام 3/ 9 /2012 ؛ تاريخ القبول 26 /11 / 2012)

## الملخص

يتضمن البحث دراسة سريرية لهرمون الاديبونكتين وعلاقته مع أمراض الأوعية الدموية القلبية، إذ وجد أن المعدل الطبيعي لمستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم الإنسان (9.79 ± 0.91 ug/ml ) لمجموعة السيطرة لكلا الجنسين وبفئات عمرية (35-70 year)، كما وجد انخفاض معنوي في مصل دم مجموعة المرضى لمستوى الهرمون (6.12 ± 1.01 ug/ml) من كلا الجنسين وبفئات عمرية (39 -75 year) مقارنة بمجموعة السيطرة.

وبينت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى هرمون الأنسولين والكلوكوز ومقاومة الأنسولين وتركيز الكولسترول الكلي والكليسيريدات الثلاثية والبروتين الدهني الواطئ الكثافة والواطئ الكثافة جدا للكولسترول وعامل الخطورة نسبة (الكولسترول الكلي/ البروتين الدهني العالي الكثافة للكولسترول) والدهون الكلية والمالونالديهايد وفعالية إنزيم البيروكسيديز والكلوتاميت اوكزالواستيت ترانس امينيز والفوسفاتيز القاعدي في مجموعة المرضى، في حين وجد انخفاض معنوي في تركيز البروتين ألدهني العالي الكثافة للكولسترول وتركيز الكلوتاثايون وفعالية إنزيم كلوتاثايون-S- ترانسفيريز و كلوتاثايون بيروكسيديز والأريل استريز و الكتاليز في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة.

كما درست العلاقة بين هرمون الاديبونكتين وبعض المتغيرات السريرية لمجموعة السيطرة ومرضى الأوعية الدموية القلبية بإيجاد قيمة معامل الارتباط الخطي، إذ وجد علاقة معنوية طردية بين مستوى هرمون الاديبونكتين وتركيز البروتين الدهني عالي الكثافة للكولسترول (HDL- C) وفعالية إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز و الاريل استريز في مجموعة السيطرة والمرضى في حين وجد علاقة معنوية عكسية بين مستوى هرمون الاديبونكتين و مستوى هرمون الأنسولين والكلوكوز ومقاومة الانسولين وتركيز الكولسترول الكلي و الكليسيريدات الثلاثية وعامل الخطورة نسبة(الكولسترول الكلي/البروتين الدهني عالي الكثافة

للكولسترول) والدهون الكلية والمالونالديهايد وفعالية إنزيم الكلوتاميت اوكزالواستيت ترانس اميتيز GOT والفوسفاتيز القاعدي ALP.

**يستنتج** من ذلك إن انخفاض مستوى هرمون الاديبونكتين يعد مؤشرا لخطورة الإصابة بإمراض الأوعية الدموية القلبية ويؤدي دورا مهما في تنظيم مستوى هرمون الأنسولين ومقاومة الأنسولين والكلوكـوز ممـا يشير إلى علاقته بمرض السكري. كما تبين أيضا دوره في تنظيم مستوى الدهون وعلاقتـه مـع عمليـات الكرب التاكسدي.

**الكلمات الدالة** : هرمون الاديبونكتين، إمراض الأوعية الدموية القلبية، الأنسولين, مقاومة الأنسولين، الكرب التاكسدي.

---

# Clinical Study of Adiponectin Hormone and its Relation with some Variables in Cardiovascular Patients in Nineveh Province

**Thikra A. Allwsh**
*Department of Chemistry*
*College of Sciences*
*University of Mosul*

## ABSTRACT

The research includes a clinical study of adiponectin hormone and its relation with cardiovascular diseases. The normal value of adiponectin hormon level in human serum was found to be (9.79± 0.91 ug/ml) in control group for both sexes at age (35-70 year). The study also showed a significant decrease in adiponectin hormone level (6.12 ±1.01 ug/ml)in serum of cardiovascular patients group for both sexes at (39 -75 year) in comparison to control.

The results also indicated a significant increase in the level of insulin hormone, glucose, insulin resistance (HOMA-IR), concentration of total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein -cholesterol, very low density lipoprotein –cholesterol, the risk factor ratio (total Cholesterol/ HDL), total lipid, malonaldehyde (MAD), the activity of Peroxidase, GOT and ALP in patients group. While a significant decrease in concentration of high density lipoprotein – cholesterol, glutathione also the activity of glutathione –S-transfers, glutathione peroxidase, arylesterase and catalase in patients group was found in comparison to control.

The relationship between adiponectin hormone and some clinical variables were examined in control and patients. The results showed that there were a significant positive correlation between adiponectin hormone and concenteration of high density lipoprotein – cholesterol (HDL- C), the activity of glutathione peroxidase and arylesterase in control group and patients. The results also showed that there was a significant reverse correlation between adiponectin hormone and level of insulin hormone, glucose, insulin resistance

(HOMA-IR), concenteration of total cholesterol, triglyceride, (total Cholesterol/ HDL), total lipid, malonaldehyde (MAD) and the activity of GOT and ALP in control group and patients.

**It is concluded** that the low level of the hormone adiponectin Index is a serious risk of cardiovascular disease and plays an important role in regulating the level of the hormone insulin, insulin resistance and its glucose, which refers to the relationship of diabetes. It also shows a role in regulating the level of lipids and the relationship with oxidative stress processes.

**Keywords:** adiponectin, cardiovascular disease, insulin, insulin resistance, oxidative stress

---

## المقدمة

تعد الأمراض القلبية الوعائية أكثر أسباب الوفاة في العالم، وبناءً على تقارير الجمعية العالمية لأمراض القلب فإن المرض في تزايد مستمر، ويتأثر تواتر هذا المرض باختلاف المجموعات العرقية، وعدة عوامل أخرى (Yancy , 2005). تتداخل العديد من الآليات في ظهور إمراض الأوعية الدموية القلبية منها: الآليات الالتهابية، والتفعيل الهرموني العصبي، ويتفاقم المرض بسبب التغيرات السريرية المؤثرة في خلايا العضلة القلبية والنسيج ألخلالي القلبي وأثناء ذلك تحدث تبدلات في استقلاب الطاقة تتمثل بانخفاض في الوارد القلبي من الأكسجين، وضعف في إنتاج الـ ATP، التي تعد مصدر الطاقة الرئيسي لتقلص العضلة القلبية (Braunwald , 2008). وقد أظهرت العديد من الدراسات أن نقص الأديبونكتين يؤهب للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية (Mikkelsen *et al*., 2010)، في حين أشارت دراسات أخرى إلى زيادة تركيزه في الفشل القلبي، وتناسبه مع شدة المرض، وعده مشعراً للوفاة في الحالات الشديدة (Hopkins *et al*., 2007 ).

تعمل الأنسجة الدهنية بوصفها عضواً صماوياً داخلياً Endocrine organ وتفرز مختلف الـسيتوكينات والهرمونات والتي يطلق عليها (Adipocytkines or Adipokines) والأديبونكتين Adiponectin (ADPN ) ( Mankowsk *et al*., 2012 ; Pischon and Rimm, 2006 ). هو احد السايتوكينات ويعد الاسم النظامي للأنسجة الدهنية الخاصة بالبروتينات (Adipose tissue specific protein) ويسمى أيضاً Adipo Q وهو هرمون يفرز من الخلايا الدهنية والكبدية والعضلات الهيكلية و القلبية (Zhu *et al*., 2010) تم تحديده عام 1995، يتألف من 244 حامض أميني والوزن الجزيئي للهرمون بحدود (30 كيلو دالتون) يمارس تأثيرات خاصة في القلب من خلال مستقبلاته (R2, R1) (Paul *et al*., 2007 )، إذ ينشط الـ (( AMP-activated protein Kinase (AMPK)) وبالتالي زيادة استقلاب الكلوكوز وتأكسد الأحماض الدهنية ( Pischon and Rimm, 2006) والتي تؤثر سلبا على جهاز الأوعية الدموية وبالنتيجة تؤدي إلى زيادة مخاطر تعرض الأوعية الدموية القلبية للخطر والإصابة بأمراض القلب والسكري النوع الثاني. ويؤدي عوز الأديبونكتين إلى ضعف استقلاب الكلوكوز، مقاومة الأنسولين، ولاحقاً تفاقم أمراض القلب (Karbowska and Kochan, 2006).

**الهدف من البحث :** نظرا لأهمية هرمون الاديبونكتين ولعدم وجود دراسات سابقة عنه في العراق، لذا هدفت الدراسة الحالية الى تقدير مستواه في مصل دم الأشخاص الأصحاء والمصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية كذلك دراسة علاقته مع الأنسولين ومقاومة الأنسولين وبعض المتغيرات السريرية الأخرى .

## طرائق العمل

تم جمع (50) أنموذجا من الدم لأشخاص أصحاء ظاهرياً تضم (28) أنموذجاً للذكور و(22) أنموذجاً للإناث، تراوحت أعمارهم بين (year 70-35). وجمع (40) أنموذج دم لأشخاص مصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية، شخصت حالتهم من قبل أطباء مختصين بالتعاون مع مستشفى ابن سينا التعليمي (وحدة العناية القلبية) في محافظة نينوى، تراوحت أعمارهم بين (year 75- 39 )، وتضمّنت النماذج (25) أنموذجاً للذكور و(15) أنموذجاً للإناث بعد صيام عن الطعام لمدة أكثر من (12 hrs)، ودونت المعلومات الخاصة بالمرضى وفق لستمارة لستبيان خلصة عدت لهذا الغرض. وتم تحضير نماذج مصل الدم حسب ما ذكره (Wilson *et al*., 1972) وأجريت الاختبارات السريرية الآتية على نماذج مصل الدم .

**تقدير المتغيرات السريرية في مصل الدم**

قياس مستوى هرمون الاديبونكتين في مصل الدم تم باستخدام عدة قياس جاهزة (Kit) من شركة US. Biological - Elisa-USA بطريقة الاليزا وكذلك قياس مستوى هرمون الأنسولين في مصل الدم بطريقة الاليزا باستخدام عدة قياس جاهزة (Kit) من شركة Monobind Inc. – Elisa-USA وقياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم باستخدام عدة قياس جاهزة (Kit) من شركة SURBIO – France وباستخدام معادلة (Mankowsk *et al*., 2012; Mikkelsen *et al*., 2010) لحساب مقاومة الأنسولين HOMA-IR وتم قياس مستوى الكولسترول الكلي **و**الكليسيريدات الثلاثية (TG) وكولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) باستخدام عدة قياس جاهزة (Kit) من شركة Biolabo تعتمد على الطريقة الأنزيمية وحسب تركيز كولسترول البروتين الدهني واطئة الكثافة (LDL) طبقاً لمعادلة الباحث FriedeWald : ( Burtis and Ashwood, 1999)

**LDL-C conc. (mmol/L)=Cholesterol conc.-HDL-C conc.-TG conc. /2.2**

**و**تم حساب تركيز كولسترول البروتين الدهني ذي الكثافة الواطئة جداً (**VLDL**) باستخدام المعادلة الآتية (Fischbach, 2000)

**VLDL-C conc. (mmol/L) = TG conc./ 2.2**

وقدر تركيز الدهون الكلية باستخدام طريقة (Tora and Ackermann, 1975)**.** كما تم تقدير فعالية إنزيم كلوتاثايون-S ترانسفيريز (GST) باستخدام طريقة (Krishnan *et al*., 2005). وتقدير فعالية إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز (GPX) باستخدام طريقة (Djordjevic *et al*., 2010)، كذلك تقدير مستوى الكلوتاثايون (GSH) باستخدام الطريقة المحورة المتبعة من قبل (Burtis and Ashwood, 1999). كما تم تقدير فعالية إنزيم الاريل استيريز باستخدام طريقة (Tomas *et al*., 2000) وفعالية إنزيم الكتاليز باستخدام

طريقة (Yoshiji *et al*., 2001) وكذلك فعالية إنزيم البيروكسيديز بطريقة الباحثين (Nelson and Kulkarni, 1990) وتقدير مستوى بيروكسدة الدهن المالونداياالديهايد (MDA) باستخدام الطريقة المحورة المتبعة من قبل (Guidet and Shah, 1989). وتم تقدير فعالية إنزيم GPT و GOT: باستخدام 4،2-ثنائي نايتروفنيل هيدرازين (Reitman and Frankel, 1957). وتقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) باستخدام طريقة (Kind and King, 1954).

**التحليل الإحصائي:** تم إيجاد المعدل والخطأ القياسي للمتغيرات السريرية المدروسة واستخدام اختبار (T-test) للمقارنة بين مجموعتين كذلك تم إيجاد العلاقة بين هرمون الاديبونكتين والمتغيرات المدروسة من خلال إيجاد قيمة معامل الارتباط الخطي (r) (Correlation Coefficient).

## النتائج و المناقشة

### مستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم مجموعة السيطرة

بينت النتائج إن المعدل الطبيعي لمستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم مجموعة السيطرة (9.79 ± 0.91 ug/ml ) وكما موضح في الجدول (1) وهذا يتفق مع ما ذكره (Koncsos *et al*., 2010) من إن مستوى هرمون الاديبونكتين في الأشخاص الأصحاء (8.8 – 14.4 ug/ml) كذلك ووجده (Seker *et al*., 2010) ( 6.7 – 10.7 ug/ml) وذكر( Lindsay *et al*., 2005) إن مستوى هرمون الاديبونكتين (10. 5 ug/ml) في مصل دم الأشخاص الأصحاء.

### مستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة

وجد أن معدل مستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم مجموعة المرضى (6.12 ± 1.01 ug/ml) وكما موضح في الجدول (1). ووجد انخفاض معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.05$) بمستوى هرمون الاديبونكتين في مصل دم مجموعة المرضى المصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية مقارنة بمجموعة السيطرة وكما موضح في الجدول (1) وهذا يتفق مع ما وجده (Cekmez *et al*., 2011 ; Rasul *et al*., 2011; Koncsos *et al*., 2010; Wang *et al*., 2010) من انخفاض مستوى هرمون الاديبونكتين في مرضى المصابين بإمراض القلب وهو يرتبط بزيادة مخاطر إمراض القلب الوعائية. وربما يعود السبب إلى ما بينه (Mankowska *et al*., 2012) من انخفاض مستوى هرمون الاديبونكتين في إمراض الأوعية الدموية يعود إلى ارتباط انخفاض الهرمون مع زيادة ضغط الدم وزيادة الأنسولين ومقاومة الأنسولين وانخفاض كولستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة. أو ربما يعود السبب إلى اختلافات دهون الدم والتي تعتمد على حالات التهابات ومستوى السكر في الدم (Pischon *et al*., 2004) وقد بين (Rasul *et al*., 2011; Koncsos *et al*., 2010; Takahashi *et al*., 2007) عند انخفاض مستوى الاديبونكتين تصبح الخلايا البلعمية Macrophages في الأنسجة الدهنية أكثر

فعالية وتنتج كميات كبيرة من مركبات الالتهابات ( السيتوكينات ) التي تـسبب فـشل القلـب وعليـه عـد الاديبونكتين مضادا للالتهابات (Anti inflammatory) ومضادا للتصلب العصيدي (Anti atherogenic) .

**المتغيرات السريرية المقاسة لدى مجموعة المرضى والسيطرة**

تم في هذه الدراسة قياس بعض المتغيرات السريرية في مصل الدم، لغـرض دراسـة العلاقـة بـين المتغيرات ومستوى الهرمون في مجموعتي السيطرة والمرضى كمرحلة ثانية.

**مستوى الكلوكوز والأنسولين ومقاومة الأنسولين لدى مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة :**

يظهر الجدول (1) وجود ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.05$) لتركيز الكلوكوز في مـصل دم مجموعة المرضى المصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية مقارنة مع تركيزه في مصل دم مجموعـة السيطرة وهذا يتفق مع ما ذكره (Lindsay *et al*., 2005) وقد يعود السبب إلى انخفاض مستوى الاديبونكتين في مجموعة المرضى كما موضح في الفقرة أعلاه إذ بـين البـاحثون ( Lindsay *et al*., 2005) إن عـوز الاديبونكتين يؤدي إلى ضعف استقلاب الكلوكوز إذ يعمل هرمون الاديبونكتين على خفض تركيز كلوكـوز البلازما عن طريق تحفيز فسفرة الادينوسين أحادي الفوسفات كاينيز في الكبد والعضلات الذي يثـبط إنـزيم الفسفواينول بيروفيت كربوكسيليز وإنزيم كلوكوز - 6- فوسـفاتيز وبالتـالي يـنخفض تركيـز الكلوكـوز (Paul *et al*., 2007 ; Pischon and Rimm, 2006 ). ووجدا ارتفاعا معنويا عنـد مـستوى الاحتماليـة ($P\leq0.01$) لمستوى الأنسولين في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة مع مستواه في مـصل دم مجموعـة السيطرة وكما موضح في الجدول (1) وقد يعود السبب إلى ارتفاع تركيز الكلوكوز في مصل دم مجموعـة المرضى كما موضح في الفقرة أعلاه وهذا يتفق مع ماذكره (Rasul *et al*., 2011) إذ بين إن الاديبـونكتين يؤثر على قابلية الخلايا للاستجابة للأنسولين المنتج داخل الجسم ضامنا بذلك عدم زيادة مستويات الكلوكـوز في الدم مع زيادة متناسقة في حساسية الأنسولين.

مقاومة الأنسولين Insulin Resistance ( IR) تشير إلى الحد من تأثير الأنسولين في خفض مـستوى الكلوكوز وبالتالي ترتفع مستويات الكلوكوز والأنسولين في البلازما بسبب مقاومة الأنسولين وهو العنـصر الرئيس في متلازمة الايض ( متلازمة التمثيل الغذائي) وقد وجد ارتفاع معنوي عنـد مـستوى الاحتماليـة ($P\leq0.01$) HOMA-IR في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة مع تركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة وكما موضح في الجدول (1).

**الجدول 1: المتغيرات السريرية المقاسة لدى مجموعتي السيطرة والمرضى**

| Patients Group Mean ± SE | Control Group Mean ± SE | Clinical Variables |
|---|---|---|
| * 6.12 ± 1.01 ug/ml | 9.79 ± 0.91 ug/ml | Adiponectin |
| **13.10 ± 1.17 uU/l | 5.41 ± 0.92 uU/l | Insulin |
| **3.4± 1.085 | 1.15± 0.91 | HOMA-IR |
| * 5.91 ± 1.1 mmol/l | 4.82± 0.94 mmol/l | Glucose |
| ***5.86 ± 0.28 mmol | 4.07 ± 0.14 mmol/l | Total Cholesterol |
| ***2.23 ± 0.14 mmol/l | 1.44 ± 0.07 mmol/l | Triglyceride |
| ***1.07 ± 0.11 mmol/l | 1.86 ± 0.08 mmol/l | HDL-Cholesterol |
| ***4.49 ± 0.24 mmol/l | 2.87 ± 0.14 mmol/l | LDL-Cholesterol |
| ***0.44 ± 0.03 mmol/l | 0.28 ± 0.01 mmol/l | VLDL-Cholesterol |
| ***683.5 ± 52.27mg/dl | 415.2 ± 26.45 mg/dl | Total Lipid |
| ***6.45 ± 0.70 | 2.19 ± 0.09 | Total Cholesterol/HDL |
| *5.68 ± 1.06 U/l | 7.40 ± 0.80 U/l | GST |
| ***9.74 ± 0.45 U/l | 14.89 ± 0 .31 U/l | GPX |
| ***11.49 ± 1.12 umol/l | 19.33 ± 0.81 umol/l | GSH |
| **64.33 ± 4.38 U/ml | 87.67 ± 5.20 U/ml | Arylesterease |
| **4.85 ± 0.38 umol/l | 2.98 ± 0.39 umol/l | MAD |
| **56.81 ± 7.5 U/L | 25.63 ± 5.2 U/L | Peroxidase |
| **155 ± 22.6 U/ml | 190 ± 28.4 U/ml | Catalase |
| ***18.91 ± 1.11 Kang | 6.98 ± 0.81 Kang | ALP |
| **31.4 ± 7.8 µM/min/L | 12.1 ± 4.3 µM/min/L | GOT |
| 11.7 ± 2.6 µM/min/L | 9.4 ± 3.3 µM/min/L | GPT |

*** فرق معنوي عالٍ جدا عند (P≤0.001). ** فرق معنوي عالٍ عند (P≤0.01) . * فرق معنوي عند (P≤0.05).

وقد يعود السبب إلى ارتفاع تركيز الكلوكوز والأنسولين في مصل دم مجموعة المرضى كما موضح في الفقرة أعلاه وهذا يتفق مع الباحثين ( Cekmez *et al*., 2011; Rasul *et al*., 2011) وربما يعود السبب إلى انخفاض مستوى الاديبونكتين في مجموعة المرضى كما موضح في الفقرة أعلاه إذ بين الباحثون (Takahashi *et al*., 2007) إن انخفاض مستوى الاديبونكتين يؤدي إلى مقاومة الأنسولين.

**مستوى أنواع الدهون المختلفة لدى مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة**

وجد ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل دم مجموعة المرضى المصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا يتفق مع ما ذكره الباحثون (Purushothaman *et al*., 2011) بان ارتفاع مستوى الكليسيريدات الثلاثية من عوامل الخطورة للإصابة بإمراض القلب والأوعية الدموية وقد يعزى السبب في ارتفاع الكليسيريدات الثلاثية لطبيعة التغذية. كذلك توجد علاقة طردية بين مستوى الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية في الدم (Varu *et al*., 2012). كذلك وجد ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في تركيز الكولسترول الكلي في مصل دم مجموعة المرضى وهذا يتفق مع الباحثين ( Purushothaman *et al*., 2011) بان ارتفاع مستوى الكولسترول من عوامل الخطورة للإصابة بإمراض القلب والأوعية الدموية. وقد يعزى ذلك إلى ارتفاع LDL-C وهذا يتفق مع ما وجده الباحثون (Maharjan *et al*., 2008) وهو ما بينته النتائج أيضا من وجود ارتفاع معنوي في تركيز كولسترول البروتين الدهني واطئة الكثافة LDL-Cholesterol لدى مجموعة المرضى وهذا يتفق مع مابينه الباحثون (Allwsh and Jasim , 2008; Maharjan *et al*., 2008) وقد يعود هذا الارتفاع إلى عوامل الخطورة مثل الميل الوراثي وقله النشاط الفيزيائي والتغذية والتدخين وغالبا ما تكون زيادة تركيز LDL في الدم مترافقة مع تطور مرض تصلب الشرايين (Allwsh *et al*., 2012). بينما وجد انخفاض معنوي في تركيز البروتين الدهني عالي الكثافة للكولسترول عند مستوى الاحتمالية ($p\leq0.001$) لدى مجموعة المرضى وهذا يتفق مع ما وجده الباحثون (Pilz *et al*., 2005) إذ إن انخفاض مستوى HDL من عوامل الخطورة للإصابة بإمراض القلب والأوعية الدموية وقد يعزى ذلك إلى زيادة عمليات الكرب التاكسدي والنقص بمضادات الأكسدة مثل فيتامين C وE ( Allwsh *et al*., 2012). ووجد ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة جدا للكولسترول في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وقد يعزى السبب في ذلك إلى ارتفاع الكليسيريدات الثلاثية كما مبين أعلاه. كما وجد ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في تركيز الدهون الكلية في مصل دم مجموعة المرضى المصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا يتفق مع ما وجده الباحثين (Allwsh and Jasim , 2008) وقد يعزى السبب في ارتفاع الدهون إما لأسباب وراثية أو لطبيعة التغذية إذ يعد الغذاء عالي الدهون والسعرات الحرارية من الأسباب الرئيسة للإصابة بأمراض القلب لاسيما إذا رافق ذلك قلة في النشاط الفيزيائي (Purushothaman *et al*., 2011).

تشير الدراسات إلى اعتماد النسبة (Total Cholesterol/HDL) لاحتمالية الإصابة بإمراض القلب والأوعية الدموية ( Kumar *et al*., 2009 ; Wang *et al*., 2009) ويشير الجدول (1) إلى ارتفاع معنوي

عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في(Total Cholesterol/HDL) لدى مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة .

**مستوى المالوندايالديهايد وانزيم البيروكسيديز وبعض مضادات الاكسدة لدى مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة**

المعروف إن المالوندايالديهايد هو الناتج النهائي لعملية بيرو كسدة الدهون إذ يتحول البيروكسيد للأحماض الدهنية إلى المالوندايالديهايد، عليه فان ارتفاع مستواه يعكس الزيادة في الجذور الحرة داخل الجسم. إما مضادات الأكسدة فتصنف على نوعين اعتمادا على طبيعتها وهي مضادات الأكسدة الإنزيمية التي تشمل إنزيمات مثل الكتاليز والكلوتاثايون ريدكتيز وكلوتاثايون بيروكسديز وكلوتاثايون –S- ترانسفيريز (GST) وإنزيم الاريل استيريز إما الصنف الثاني فهو مضادات الأكسدة غير الإنزيمية والتي مصدرها الغذاء أو التي تصنع داخل الجسم مثل الكلوتاثايون.

وقد أظهرت النتائج في الجدول (1) ارتفاعا معنويا عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.01$) في تركيز(MAD) المالوندايالديهايد في مصل دم مجموعة المرضى المصابين بإمراض الأوعية الدموية القلبية مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا يتفق مع ما بينه الباحثون ( Kumar *et al*., 2009) إن الجذور الحرة تعد احد الأسباب المهمة للإصابة بإمراض الأوعية الدموية لما لها من تأثير في أكسدة LDL، العامل الأكثر أهمية في تكوين التجلطات الدموية. كما أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة على وجود ارتفاع معنوي في فعالية إنزيم البيروكسيديز عند مستوى الاحتمالية ($p\leq0.01$) في مصل دم المرضى مقارنة بفعاليته في مصل دم مجموعة السيطرة كما مبين في الجدول (1) وربما يعود السبب في ارتفاع فعالية الإنزيم إلى زيادة الجذور الحرة والتي تؤدي إلى مهاجمة الخلايا وبالتالي تؤدي زيادة في إنتاج البيروكسيد الذي يعمل على ارتفاع فعالية إنزيم البيروكسيديز (Pasupathi *et al*., 2009).

بينما وجد انخفاض معنوي في فعالية أنزيم أريل استريز في مجموعة المرضى وهذا يتفق مع ما وجده الباحثون ( Wilson *et al*., 2011; Allwsh and Jasim , 2008) من انخفاض فعالية الأنزيم لدى مرضى تصلب الشرايين ويعود ذلك إلى ازدياد عمليات الكرب التاكسدي لدى المرضى ما يسبب زيادة بيروكسيدات الدهون في مصل الدم والتي تعمل على تثبيط الأنزيم فتنخفض فعاليته لدى المرضى. كذلك لوحظ انخفاضا معنويا عند مستوى الاحتمالية ($P\leq0.001$) في تركيز الكلوتاثايون في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وقد يعزى السبب إلى زيادة توليد الجذور الحرة بسبب إعادة الإرواء مما يؤثر على تجهيز الأوكسجين ويؤدي أيضا إلى خفض فعالية الإنزيمات المانعة للتأكسد وبالتالي زيادة استهلاك الكلوتاثايون لأنه يساهم في إزالة الجذور الحرة (Pasupathi *et al*., 2009). كما وجد انخفاض معنوي في فعالية إنزيم كلوتاثايون بيروكسيديز في مصل دم مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا يتفق مع ما وجده الباحثون (Blankenberg *et al*., 2003) من انخفاض فعالية GPX في مرضى القلب. كذلك وجد

انخفاض معنوي في فعالية إنزيم كلوتاثايون -S– ترانسفيريز والكتاليز وقد يعزى السبب إلى زيـادة الكـرب التاكسدي الذي يؤدي إلى خفض فعالية الإنزيمات المانعة للتأكسد (Pasupathi *et al*., 2009) أو قد يعـود السبب إلى انخفاض مستوى الكلوتاثايون كما مبين أعلاه والتي تعد مـادة الأسـاس للإنـزيمين كلوتاثـايون بيروكسيديز (GPX) وكلوتاثايون -S– ترانسفيريز (GST ).

**مستوى فعالية انزيم ALP وGOT وGPT لدى مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة**

أظهرت النتائج في الجدول (1) ارتفاعا معنويا عند مستوى الاحتمالية (P≤0.001) فـي فعاليـة إنـزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل دم مجموعة المرضى وهذا يتفق مع ما بينه الباحثون ,Koyama andTaka ) 2010) وقد يعود السبب إلى حالة الالتهابات لدى المرضى ما يؤدي إلى زيادة فعاليـة إنـزيم ALP. كمـا أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة على وجود ارتفاع معنوي في فعالية إنزيم GOT عند مستوى الاحتمالية (p≤0.01) في مصل دم المرضى مقارنة بفعاليته في مجموعة السيطرة كمـا مبـين فـي الجدول (1) وهذا يتفق مع ما بينه الباحثون (Mangge *et al*., 2008 ; Pilz *et al*., 2005) بينما لم تظهـر النتائج وجود فرق معنوي في فعالية انزيم GPT في مصل دم المرضى مقارنـة بفعاليتـه فـي مجموعـة السيطرة.

**العلاقة بين الاديبونكتين والمتغيرات السريرية المقاسة**

لإيجاد العلاقة بين مستوى الاديبونكتين والمتغيرات السريرية في مصل دم مجموعة السيطرة والمرضى تم ايجاد معامل الارتباط الخطي (Correlation Coefficient "r").

يظهر الجدول (2) وجود علاقة عكسية معنوية بين مستوى الاديبونكتين ومستوى ألانسولين والكلوكوز ومقاومـة الأنسـولين في مجموعة السـيطرة والمرضى وهذا يتفق مع مابينـه الباحثـون في الأدبيات (Cekmez *et al*., 2011; Pischon and Rimm, 2006 ; Lindsay *et al*., 2005)

وقد يعود السبب إلى إن انخفاض مستوى الاديبونكتين هو السبب الرئيس في مقاومة الأنـسولين كـذلك يؤثر مستوى الهرمون على قابلية الجسم للاستجابة للأنسولين مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز الكلوكوز في الدم (Mankowska *et al*., 2012; Takahashi *et al* ., 2007).

**الجدول 2 : معامل الارتباط الخطي بين مستوى هرمون الاديبونكتين والكلوكـوز والأنـسولين ومقاومـة الأنسولين في مصل دم مجموعة السيطرة والمرضى.**

| | **Adiponectin** | **Glucose** | **Insulin** | **HOMA-IR** |
|---|---|---|---|---|
| **Control Group** | 1.000 | -0.048* | -0.003** | -0.026* |
| **Patients Group** | 1.000 | -0.041* | -0.008** | -0.031* |

* Significant at p ≤0.05, ** Significant at p ≤0.01

ويظهر الجدول (3) وجود علاقة طردية معنوية بين مستوى الاديبونكتين وتركيز البـروتين الـدهني عـالي الكثافـة فـي مجموعـة الـسيطرة والمرضـى وهـذا يتفـق مـع مـا وجـده البـاحثون (Mankowska *et al*., 2012 ; Takahashi *et al* ., 2007; Pischon and Rimm, 2006)

كذلك وجد علاقة عكسية معنوية بين مستوى هرمون الاديبونكتين وتركيز الكولسترول الكلي، الـدهون الكلية، الكليسيريدات الثلاثية، وعامل الخطورة (الكولسترول الكلـي / البـروتين الـدهني عـالي الكثافـة للكولـسترول) فـي مجمـوعة الـسـيطرة والمرضـى وهـذا يتفـق مـع مـا بينـه البـاحثون (Mankowska *et al*., 2012 ; Rasul *et al*., 2011 ; Pischon and Rimm, 2006)

وقد يعود السبب إلى إن الاديبونكتين يعد من الهرمونات التي تعمل على ايض الكربوهيدات والدهون ويزيـد من احتراق الأحماض الدهنية واستهلاك الطاقة ما يؤدي إلى انخفاض محتوى الكبـد والقلـب والعـضلات الهيكليـة مـن ثلاثـي الكليـسيريد مـع زيـادة متناسـقة فـي الحـساسية علـى الأنـسولين (Pischon and Rimm, 2006; Trujillo and Scherer, 2005).

**الجدول 3 : معامل الارتباط الخطي بين مستوى هرمون الاديبونكتين وأنواع الدهون المختلفة في مصل دم مجموعة السيطرة والمرضى.**

| | **Adiponectin** | **TC** | **TG** | **LDL** | **VLDL** | **HDL** | **T. lipid** | **TC/HDL** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Control Group** | 1.000 | -0.045* | -0.012* | -0.908 | -0.518 | 0.001** | -0.031* | -0.014* |
| **Patients Group** | 1.000 | -0.041* | -0.019* | -0. 713 | -0.685 | 0.006** | -0.028* | -0.019* |

* Significant at p ≤0.05, ** Significant at p ≤0.01

كما يبين الجدول (4) وجد علاقة عكسية معنوية بين مستوى الاديبونكتين ومستوى المالوندايالديهايد في مجموعة السيطرة والمرضى وهذا يتفق مع الباحثين (Hasan *et al*., 2012; Mangge *et al*., 2008) كذلك وجد علاقة طردية معنوية بين مستوى الاديبونكتين وفعالية إنزيم كلوتاثـايون بيروكـسيديز فـي مجموعـة السيطرة والمرضى وربما يعود السبب إلى وجود علاقة عكسية معنوية بين مستوى الاديبونكتين ومـستوى المالوندايالديهايد. بينما وجد علاقة طردية معنوية بين مستوى الاديبونكتين وفعالية إنزيم الاريل استريز في مجموعة السيطرة والمرضى وهذا يتفق مع ما وجده الباحثون (Koncsos *et al*., 2010).

**الجدول 4: معامل الارتباط الخطي بين مستوى هرمون الاديبونكتين ومستوى المالونداليدهايد وإنزيم البيروكسيديز وبعض مضادات الأكسدة في مصل دم مجموعة السيطرة والمرضى.**

| | Adiponectin | MAD | Peroxidase | GSH | GPX | GST | Arylesterease | Catalase |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Control Group** | 1.000 | -0.034* | - 0.741 | 0.155 | 0.029* | 0.87 | 0.038* | 0.919 |
| **Patients Group** | 1.000 | -0.021* | - 0.787 | 0.293 | 0.048* | 0.287 | 0.033* | 0.827 |

* Significant at $p \leq 0.05$

كما وجد علاقة عكسية معنوية بين مستوى الاديبونكتين وفعاليةGOT في مجموعة السيطرة والمرضى وهذا يتفق مع الباحثين (Mangge *et al*., 2008 ; Pilz *et al*., 2005).

كما وجد علاقة عكسية معنوية بين مستوى الاديبونكتين وفعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مجموعة السيطرة والمرضى وربما يعود السبب إلى أن إنزيم الفوسفاتيز القاعدي يزداد في حالة الالتهابات وقد بين الباحثون (Zhu *et al*., 2012; Lindsay *et al*., 2005) أن الاديبونكتين يعد عاملاً ضد الالتهابات.

كما موضح في الجدول (5).

**الجدول 5: : معامل الارتباط الخطي بين مستوى هرمون الاديبونكتين و مستوى فعالية إنزيم ALP وGOT وGPT في مصل دم مجموعة السيطرة والمرضى.**

| | Adiponectin | GOT | GPT | ALP |
|---|---|---|---|---|
| Control Group | 1.000 | -0.022* | 0. 585 | -0.017* |
| Patients Group | 1.000 | -0.027* | 0. 933 | -0.023* |

* Significant at $p \leq 0.05$

## الاستنتاج

استنادا إلى النتائج التي تم التوصل إليها يستنتج إن انخفاض مستوى هرمون الاديبونكتين يعد مؤشرا لخطورة الإصابة بإمراض الأوعية الدموية القلبية ويؤدي دورا مهما في تنظيم مستوى هرمون الأنسولين وكذلك مقاومة الأنسولين والكلوكوز مما يشير إلى علاقته بمرض السكري. وتبين أيضا دوره في تنظيم مستوى الدهون وعلاقته مع عمليات الكرب التاكسدي مما يشير إلى أهمية هرمون الاديبونكتين في العمليات الايضية داخل الجسم.

## المصادر

Allwsh, Th. ; Fakhri , M A. ; Hamza , A. ( 2012). Biochemical study of myeloperoxidase in blood and it's relation to atherosclerosis. *Raf. J. Sci.*, **23**( 3),107-127.

Allwsh, TH. ; Jasim, R. ( 2008). Study of arylesterase Its relationship with some clinical variables in atherosclerotic patients in mosul. *Raf. J. Sci*., **2** (19),143-157.

Blankenberg, S. ; Rupprecht, J. ; Bickel, C.; Torzewski, M. ; Gerd Hafner, G. ; Tiret, L. ; Smieja, M. ; Cambien, F. ; Meyer, J.; Lackner, K. (2003). Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl. J. Med*., 349, 1605-1613.

Braunwald, E. (2008). Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med*., 358, 2148-2159.

Burtis, C. A.; Ashwood, E.R. (1999). " Tietz Textbook of Clinical Chemistry ". W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 469, 490.

Cekmez, F. ; Canpolat, F. ; Pirgon, O. ; Çetinkaya, M. ; Aydinoz S.; Suleymanoglu, S. ; Ipcioglu, O. ; Sarici S. ( 2011). Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine*., **56**(2), 387-391.

Djordjevic, J. ; Djordjevic, A. ; Adzic, M. ; Niciforovic, A. ; Radojcic, M. (2010). Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of wistar rats. *Physiol. Res*. 59, 729-736.

Fischbach, F. (2000). "A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests". 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins, U.S.A., p. 472.

Guidet, B. ; Shah, S. (1989). *Am. J. Physiol*. **257**(26) . f440 cited by Muslih , R. k. ; Al-Zamely, O. X. ; Al-Nimer, M.S. (2002). The level of malondialdehyde after activation with $H_2O_2$ and $CuSO_4$ in the serum of patient with acuta myocurdial infraction. *National J. Chemistry*., 5, 139.

Hasan, A.; Uzma, N. ; Swamy, T. ; Shoba, A. ; Kumar, B. (2012). Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep and Breathing*., **16**(1), 111-116.

Hopkins, T. ; Ouchi, N. ; Shibata R. ; Walsh K. (2007 ). Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Ular Research*.,**74**, 1-18.

Karbowska, J. ; Kochan, Z.( 2006 ). Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J. Physio. and Pharm.*, **57**, 103-113.

Kind, P.R. ; King, E.G. (1954). Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino antipyrine. *J. Clin. Pathol*., **7**, 322-326.

Koncsos, P. ; Seres, I. ; Harangi , M. ; Illyés, I. ; Józsa, L. ; Gönczi , F. ; Bajnok, L. ; Paragh, G. (2010). Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and Its relation to leptin and adiponectin levels. *Pediatric Research*., **67**, 309–313.

Koyama, T.; Taka, A.( 2010) .Renal vasoconstriction in rats causes adecrease in capillary density and an increase in alkaline hosphatase expression in cardiac capillary nets. *Adv. Exp. Med. Biol.*,**662**, 83-8.

Krishnan, P.; Gopalakrishna, p. ; Vsudevan, D .(2005). Can serum glutathione-S-transferase levels in carcinoma cervix. *Indian. J. Clin. Biochem.*, **20**(1), 95-111.

Kumar, A. ; Nagtilak, S. ; Sivakanesan, R. (2009). Cardiovascular risk factors in elderly normolipidemic acute myocardial infarct patients acase controlled study from india . *J. Trop. Med. Public- Health*, **40** (3), 581-592.

Lindsay, R. ; Resnick, H. ; Zhu, J. ; Tun, M. ; Howard, B. ; Zhang, Y.; Best, J. (2005). Adiponectin and coronary heart disease: the strong heart study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.*, **25**, 219-232.

Maharjan, B.R.; Jha, J.C.; Adhikari, D.; Akila, R. S.; Alurkav, V.M. Singh, P.P. (2008). Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in ischemic heart disease patients from western gion of Nepal., *Nepal Med Coll*. , **10**(1), 20-24.

Mangge, H. ; Almer, G. ; Haj-Yahya, S. ; Pilz, S. ; Gasser, R .; Möller, R. ; Horejsi, R. (2008). Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity*., **16** (12), 2578–2584.

Mankowska, A. ; Nowak, L. ; Sypniewska, G. (2012). Adiponectin and metabolic syndrome in women at menopause. *JIFCC*., **19**(4),125-139.

Mikkelsen, M. ; Hansen, T. ; Gjedsted, J.; Andersen, N. ; Christensen, T. ; Hjortdal, V. ; Johnsen, S. (2010). Insulin resistance, diponectin and adverse outcomes following elective cardiac surgery: a prospective follow-up study. *J. Cardiothoracic Surgery*, 5, 129.

Nelson, J.L. ; Kulkarni A. P. (1990). Partial purification and characterization of a peroxidase activity from human placenta. *Biochem. J*., **268**, 739-747.

Pasupathi, H. ; Rao, Y. ; Farook, J. (2009). Oxidative stress and cardic biomarkers in patients with acute myocardial infarction . *Eur. J. Sci. Res*. , **27** ( 2), 275-285.

Paul, E. ; Hwee, T. ; Duncan , J. ; Subodh, V. ( 2007). Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art. *AJP - Heart*., **292(**4 ) :1655- 1663.

Pilz, S. ; Horejsi, R. ; Möller, R. ; Almer, G. ; Scharnagl, H. ; Ojakovic, T. ; Dimitrova, R. ; Weihrauch,G. ; Borkenstein, M. ; Maerz, W. ; Schauenstein K. ; Mangge H. (2005). Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J. Clin Endo and Metabo.* **90** ( 8), 4792-4796.

Pischon, T. ; Rimm, E. (2006). Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease . *Clin. Chem*., **52**( 5),797-799.

Pischon, T.; Cynthia, J. ; Girman, M.; Hotamisligil, G.; Rifai, N.; Frank, B. ; Rimm, E. (2004). Plasma a diponectin levels and risk of risk of myocardial infarction in men. *JAMA.*, **291**(14), 1730-1737.

Purushothaman, S. ; Ajikumar, V. ; Nair, R. (2011). Association of PPAR intron 7 polymorphism with coronary artery disease: across sectional study. *ISRN Cardiology. Article* ID **816025**,4 Pages.

Rasul, S. ; Ilhan, A. ; Reiter, M. ; Baumgartner-Parzer, S. ; Kautzky- Willer, A. (2011). Relations of adiponectin to levels of metabolic parameters and sexual hormones in elderly type 2 diabetic patients . *Gender Medicine*, **8**(2), 93-102.

Reitman, S. ; Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum gluetmic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am . J. Clin . Pathol.* **28**, 56 – 63.

Seker, M. ; Bilici, A. ; Sonmez , B. ; Ustaalioğlu , B. ; Gumus, M.; Gozu, H. ; Sargin, M. ; Orcun, A. ; Gezen, C. ; Eser, M. (2010). The association of serum adiponectin levels with histopathological variables in gastric cancer patients. *Medical Oncology* ., **27**(4), 1319-1323.

Takahashi , N. ; Anan, T. ; Nakagawa, M. ; Yufu, K. ; Shinohara, T. ; Tsubone, T. ; Goto, K. ; Masaki, T. ; Katsuragi , I. ; Tanak, K. ; Kakuma, T. ; Hara, M .;

Saikawa, T.; Yoshimatsu, H. ( 2007). Hypoadiponectinemia intype 2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism*, **56**(7), 919-924.

Tomas, M.; Senti, M.; Gareia, F., Vila, J. ; Marrugat, J. (2000). Effect of simvastatin therapy on paraoxonase a acclivity and related lipoprotein in familial hyper cholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*., **20**, 2113-2123.

Tora, G . ; Ackermann, P. (1975). " Practical Clinical Chemistry ." 1st ed., printed in the USA .143p.

Trujillo, M. ; Scherer, P. (2005). Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern Med.*, **257**,167-175

Varu, M. ; Vagad, A. ; Jani, H. ; Savalia, C. ; Joshi, V. (2012). Acomparative study of serum lipid profile between premenopausal postmenopausal women. *N. J. Int . Res . Med*., **3**(1), 43-45.

Wang, J. ; Chen, X. ; Yu, W. (2009). Relationship of heavy drinking, Lipoprotein (a) and lipid profile to infrarenal aortic diameter. *Vas. Med*. , **14**, 323-329.

Wang, Y. ; Lau, W. ; Gao, E. ; Tao, L. ; Yuan , Y. ; Li, R. ; Wang , X. ; Koch, W.; Ma , X. (2010). Cardiomyocyte derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia- reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*., **298**(3), 663-670.

Wilson, S. ; Guillan, R. ; Hocker, E. ( 1972). Studies of the stability of 18 chemical constituents of human serum. Clin. Chem. **18**(12), 1498-1503.

Wilson, W.; Yuping , W.; Mann, S. ; Pepoy, M.; Shrestha, K.; Borowski, A.; Hazen, S. (2011). Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein–associated proteins in systolic heart failure. *Heart Failure.*, **4**, 59-64.

Yancy, W. (2005). Heart failure: a comprehensive guide to diagnosis and treatment. *Heart Failure*., 425-426.

Yoshiji, O.; Mutsumi , K. ; Teruak, K. (2001). Effect of melatonin on changes in hepatic antioxidant enzyme activities in rats treated with alpha –naphthliso - thiocyanate. *J. Pineal Research*. , **31**(4),370.

Zhu, N. ; Pankow, J. ; Ballantyne, C. ; Couper, D. ; Hoogeveen, R. ; Ereira, M. ; Duncan, B. ; Schmidt M. (2010 ). High-molecular- weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**(11). 5097–5104.