

تأثیر ملاتونین بر عملکرد بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی قلب

دکتر محمد کاظم علیزاده^۱، دکتر منصور سیاوش^۲، دکتر محمد گرگ یراقی^۳، دکتر الهه قاسمی طوسی^۴،
دکتر میثم خوشاوی^۱، دکتر مرضیه صالحی^۴، مهندس اکبر حسنزاده^۵

خلاصه

مقدمه: ملاتونین هورمون مترشحه از هیپوفیز است که دارای فعالیت آنتی‌اکسیداتیو است و اثرات مفیدی در درمان اختلالات خواب، افسردگی و سرطان دارد. این هورمون به عنوان یک هورمون کاردیو پروتکتیو نیز شناخته شده است. در این مطالعه به بررسی اثر ملاتونین بر روی عملکرد بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب پرداختیم.

روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که در میان ۶۰ بیمار مبتلا به نارسایی قلب مراجعه کننده به مراکز آموزشی شهید چمران و بیمارستان نور شهر اصفهان در سال ۱۳۸۹ انجام شد. بیماران در دو گروه مورد (۳۰ نفر) و شاهد (۳۰ نفر) قرار گرفتند. گروه مورد روزانه ۳ میلی‌گرم ملاتونین به مدت ۲ ماه و گروه شاهد به همین میزان پلاسیبو دریافت کردند. کلاس عملکردی (NYHA functional class) و کسر جهشی بطن چپ در هر دو گروه قبل و بعد از مطالعه بررسی شد و سپس میزان تغییرات بین دو گروه مقایسه شدند. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ و با استفاده از آزمون‌های Paired-t، Student-t، Repeated-measures ANOVA و χ^2 آنالیز شدند.

یافته‌ها: در گروه شاهد ۶۰ درصد بیماران مرد و ۴۰ درصد زن و در گروه مورد ۷۷/۳ درصد مرد و بقیه زن بودند. میانگین سنی بیماران گروه شاهد ۶۷/۱ ± ۱۱/۸ سال و میانگین سنی بیماران گروه مورد ۶۳/۵ ± ۶/۷ سال بود (P = ۰/۲۴). کسر جهشی در گروه شاهد بعد از مداخله تغییر معنی‌داری پیدا نکرد (P = ۰/۲۴). ولی در گروه مورد افزایش معنی‌دار داشت (P < ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: در صورتی که مطالعات بعدی نتایج این مطالعه را تأیید کنند می‌توان از ملاتونین در کنار سایر داروها برای درمان نارسایی قلب استفاده نمود.

واژگان کلیدی: ملاتونین، نارسایی احتقانی قلب، درمان.

مقدمه

(malondialdehyde یا MDA)، به عنوان یک شاخص پراکسیداسیون در بیماران با کاردیومیوپاتی ایسکمیک و غیرایسکمیک نشان داده شده است که رابطه‌ی عکس با کسر جهشی (Ejection fraction یا EF) بطن چپ و ارتباط مستقیم با شدت و زمان بیماری دارد (۲). ملاتونین هورمونی است که در مغز از اسید آمینه‌ی تریپتوفان توسط غده‌ی هیپوفیز ساخته می‌شود. سنتز و

نارسایی قلبی نزدیک به ۲۳ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا نموده است. در جوامع غربی (اروپا و ایالات متحده) شیوع بین ۰/۴ تا ۲ درصد گزارش شده است (۱). یافته‌های مؤکدی در مورد نقش استرس اکسیداتیو در بیماران با نارسایی قلبی وجود دارد. سطوح افزایش یافته‌ی فعالیت شبه مالون دی‌آلدئید

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دستیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، گروه غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ دانشیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: alizade@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدکاظم علیزاده

ملاتونین بر سیستم قلبی عروقی و این که تاکنون تحقیق مشابهی در داخل یا خارج از ایران صورت نگرفته بود، این مطالعه تأثیر ملاتونین را بر روی عملکرد بطن چپ و بهبود فانکشن کلاس بیماران مبتلا به نارسایی بررسی می‌کند.

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به نارسایی قلب مراجعه کننده به مراکز آموزشی شهید چمران و بیمارستان نور شهر اصفهان در سال ۱۳۸۹ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران با نارسایی قلب با فانکشنال کلاس (Functional class یا FC) ۱ و ۲ NYHA (New York heart association)، کسر جهشی بطن چپ (Left ventricular ejection fraction یا LVEF) کمتر از ۵۰ درصد که توسط اکوکاردیوگرافی تعیین شده باشد و ثبات علائم (Stability) برای حداقل ۳ ماه (یعنی حداقل در ۳ ماه قبل تشدید بیماری یا تغییر در داروهای بیمار صورت نگرفته باشد) بود. در صورت ابتلای بیمار به دیابت قندی یا اختلالات خون‌ریزی دهنده، مصرف وارفارین و ۴ FC بیمار وارد مطالعه نشد. در صورت بروز اکیموز، پتشی یا هر گونه شواهد به نفع اختلال در سیستم انعقادی و بروز عوارض جانبی مانند عوارض گوارشی، خواب آلودگی و تغییرات خلقی بیمار از مطالعه خارج شد.

بیماران پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی شخصی با برداشتن یک کارت از جعبه‌ی حاوی ۳۰ عدد کارت A و ۳۰ عدد کارت B به ۲ گروه شاهد (A) و مورد (B) تقسیم شدند و پلاسبو یا ملاتونین دریافت نمودند. گروه مورد ۳ میلی گرم ملاتونین و گروه

ترشح ملاتونین با تاریکی و روشنایی تحریک می‌شود که نقش ملاتونین در ریتم سیرکادین و تنظیم اعمال مختلف بدن را مطرح می‌کند. ملاتونین دارای فعالیت آنتی‌اکسیداتیو است و بسیاری از فواید درمانی یا پیش‌گیرانه‌ی آن مربوط به این اثر می‌باشد. نتایج بیش از ۱۰۰ مطالعه‌ی آزمایشگاهی بر روی حیوانات در مورد اثرات آنتی‌اکسیداتیو ملاتونین این هورمون را به عنوان یک فرآورده در پیش‌گیری یا درمان وضعیت‌هایی که مرتبط با استرس اکسیداتیو هستند نشان داده‌اند (۳). تاکنون مطالعات زیادی در ارتباط با اثرات مفید ملاتونین بر روی سیستم قلبی عروقی صورت گرفته است. ملاتونین با اثرات کاردیوتوکسیک شیمی‌درمانی سرطان مقابله می‌کند (۴). ملاتونین از طریق کاهش تون سمپاتیک و تغییرات ریتمیک ضربان قلب، فشار خون و برون ده قلب در طی روز اثر محافظتی در مقابل آسیب ایسکمی دارد. همچنین ملاتونین از طریق اثر مستقیم بر فیبروبلاست‌ها موجب افزایش کلاژن اسکار ناشی از ایسکمی در میوکارد و استحکام آن می‌گردد (۵-۸). ملاتونین در کاهش هیپرتروفی قلب و جلوگیری از نارسایی قلب ممکن است نقش داشته باشد (۹). شواهد زیادی وجود دارد که ملاتونین در فرایندهای مهم بدن مثل تنظیم مایعات، نیتروژن و اسید- باز نقش دارد (۱۰). مشخص شده است ملاتونین در پیش‌گیری از سرد میگرنی مؤثر است (۱۱). بعضی تحقیقات سطوح گردش خون پایین ملاتونین را در بیماران نارسایی قلب پایین نشان داده‌اند (۱۲). در یک مطالعه نقش آنتی‌اکسیدانت ملاتونین در حفاظت از اثرات توکسیک آدریامایسین اشاره شده است (۱۳). یافته‌هایی مبنی بر این که ملاتونین رشد هیپرتروفیک میوکارد در اثر هایپرتروفیدی را بهبود می‌بخشد، وجود دارد (۱۴). با توجه به شواهد فوق در ارتباط با اثرات سودمند

یافته‌ها

در این مطالعه در هر گروه ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند. طی مطالعه ۱۲ بیمار (۴ نفر در گروه B و ۸ نفر در گروه A) به دلایل شخصی همکاری خود را ادامه ندادند. ۱۱ بیمار (۴ نفر در گروه B و ۷ نفر در گروه A) به دلیل شکایات جسمی از ادامه‌ی همکاری صرف نظر نمودند. در گروه B یک نفر دچار ناراحتی در قفسه‌ی سینه (Chest discomfort) و ۳ نفر دچار سردرد شدند. در گروه A رکتورازی در یک نفر، سردرد در ۲ نفر، عوارض گوارشی در یک نفر و اختلال در خواب شبانه در ۲ نفر بروز کرد. همچنین یک بیمار از گروه A در طی دوره‌ی مصرف قرص با تشخیص انفارکتوس میوکارد بدون تغییرات ST (Non ST elevation myocardial infarction) یا (NSTEMI) در بیمارستان بستری و تحت آنژیوپلاستی (Percutaneous coronary intervention یا PCI) قرار گرفت.

به این ترتیب تا پایان مطالعه ۳۷ بیمار (۲۲ نفر در گروه B و ۱۵ نفر در گروه A) همکاری داشتند. در گروه شاهد ۶۰ درصد بیماران مرد و ۴۰ درصد زن و در گروه مورد ۷۷/۳ درصد مرد و بقیه زن بودند. آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه از نظر توزیع جنسیتی نشان نداد ($P = 0/2$). میانگین سنی بیماران گروه شاهد $11/8 \pm 67/1$ سال و میانگین سنی بیماران گروه مورد $6/7 \pm 63/5$ سال بود ($P = 0/24$).

آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی هیچ یک از عوامل خطر بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

شاهد پلاسبو به مدت ۲ ماه قبل از خواب مصرف کردند. قرص پلاسبو حاوی سلولز بود که از نظر شکل، اندازه و طعم مشابه قرص ملاتونین بود. بررسی FC بیماران بر اساس پرسش از میزان فعالیت روزانه و طبق معیارهای طبقه‌بندی NYHA در فرم پرسش‌نامه ثبت گردید. اکوکاردیوگرافی با روش ترانس توراسیک و اندازه‌گیری LVEF با استفاده‌ی از متد Modified biplane simpson انجام شد. بیماران هر دو گروه مورد و شاهد قبل از ورود به مطالعه و بعد از ۲ ماه مصرف دارو اکوکاردیوگرافی شدند. نحوه‌ی مصرف دارو توسط بیماران هر هفته با پرسش از تعداد قرص‌های باقی‌مانده ارزیابی شد. کلیه‌ی اطلاعات بیمار شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی ابتلای به بیماری‌ها و طول مدت ابتلای به نارسایی قلب و FC و LVEF قبل و بعد از مداخله در پرسش‌نامه‌ای ثبت شد.

اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تغییرات FC و LVEF، قبل و بعد از مطالعه، در هر گروه و سپس میزان تغییرات بین دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند. مقایسه‌ی مقادیر FC قبل و بعد از مداخله در هر گروه با استفاده‌ی از آزمون Mann-Whitney و بین ۲ گروه با استفاده‌ی از آزمون χ^2 انجام گردید. مقایسه‌ی مقادیر میانگین LVEF بین ۲ گروه با استفاده از آزمون Student-t و مقایسه‌های قبل و بعد از مداخله در هر گروه با آزمون Paired-t بررسی شد. همچنین جهت مقایسه‌ی همزمان تغییرات LVEF درون گروهی و بین گروهی از آزمون Repeated-measures ANOVA استفاده شد.

جدول ۱. مقایسه‌ی توزیع فراوانی عوامل خطر در دو گروه با یکدیگر

مقدار P	بعد از مطالعه		قبل از مطالعه		عوامل خطر
	گروه مورد (درصد) تعداد	گروه شاهد (درصد) تعداد	گروه مورد (درصد) تعداد	گروه شاهد (درصد) تعداد	
۰/۵۴	۸ (۳۶/۴)	۶ (۴۰)	۱۰ (۳۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	فشار خون
۰/۲	۱۱ (۵۰)	۵ (۳۳/۳)	۱۴ (۴۶/۴)	۹ (۳۰)	دیس لیپیدمی
۰/۱۷	۱ (۴/۵)	۳ (۲۰)	۱ (۳/۳۳)	۱۰ (۳۳/۳)	سیگار کشیدن
۰/۳۴	۱۲ (۵۴/۵)	۱۰ (۶۶/۷)	۱۵ (۵۰)	۲۱ (۷۰)	سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد
۰/۵۹	۱۰ (۶۶/۷)	۱۵ (۶۸/۲)	۱۴ (۴۶/۴)	۲۶ (۸۶/۶)	سابقه‌ی بستری در CCU

جدول ۲. مقایسه‌ی توزیع فراوانی FC (Functional class) در دو گروه قبل و بعد از مداخله

فانکشنال کلاس	گروه شاهد		گروه مورد	
	قبل	بعد	قبل	بعد
I	۰	۱ (۶/۷)	۰	۶ (۲۷/۳)
II	۱۳ (۸۶/۷)	۱۲ (۸۰)	۱۹ (۸۶/۴)	۱۳ (۵۹/۱)
III	۲ (۱۳/۳)	۲ (۱۳/۳)	۳ (۱۳/۶)	۳ (۱۳/۶)

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین LVEF در دو گروه قبل و بعد از مداخله

میانگین LVEF	گروه شاهد	گروه مورد
قبل	۳۴/۰ ± ۱۰/۲	۳۱/۸ ± ۷/۹
بعد	۳۵/۶ ± ۶/۹	۳۷/۹ ± ۷/۰۲
تغییر LVEF	۱/۶ ± ۵/۲	۶/۱ ± ۶/۳

LVEF: Left ventricular ejection fraction

این که LVEF قبل از شروع مداخله در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود ($P = ۰/۴۸$)، اما میزان افزایش LVEF بعد از انجام مداخله در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. به دلیل اختلافی که قبل از مداخله بین میانگین LVEF در دو گروه بود جهت مقایسه‌ی میانگین LVEF دو گروه بعد از مداخله از آزمون آنالیز کوواریانس جهت کنترل مخدوش کنندگی LVEF ابتدایی استفاده نمودیم که این آزمون نشان داد که اگر میانگین LVEF دو گروه قبل از مداخله یکسان باشد، آن گاه اختلاف میانگین EF معنی دار می شود ($P < ۰/۰۳$).

در جدول ۲ توزیع فراوانی FC در دو گروه قبل و بعد از مداخله آمده است. آزمون Mann-Whitney نشان داد که میزان FC قبل و بعد از مداخله در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ($P = ۰/۹۷$). آزمون Wilcoxon نشان داد که FC در گروه شاهد قبل و بعد از مداخله با هم تفاوتی معنی داری نداشتند ($P = ۰/۳۳$). علاوه بر این، FC گروه مورد بعد از مداخله بهتر از قبل شد ($P = ۰/۰۱$). در جدول ۳ میانگین LVEF در دو گروه قبل و بعد از مداخله نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ۳ دیده می شود با وجود

بسند، مشاهده نشده بود. در این مطالعه، دو گروه از نظر سن و جنس که دو فاکتور تأثیرگذار بر فعالیت قلبی هستند تفاوتی نداشتند. بنابراین این دو عامل در نتایج بعدی ما سوگرایی ایجاد نمی‌کردند. همچنین دو گروه از نظر سایر عوامل خطر قلبی عروقی مانند دیس‌لیپیدمی، سیگار کشیدن، سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد و سابقه‌ی بستری در بخش مراقبت‌های قلبی (Cardiac care unit یا CCU) یکسان بودند. نتایج نشان داد میانگین افزایش LVEF در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. این نتیجه نشانگر این است که ملاتونین در بهبود فعالیت و عملکرد قلبی مؤثر بوده است. با توجه به نتایج این مطالعه و نبود اطلاعات مشابه در این زمینه می‌توان این گونه قضاوت نمود که با توجه به عوامل مختلفی که بر عملکرد قلبی تأثیرگذار هستند، مطالعات بیشتری لازم است تا بتوان اثر ملاتونین را به درستی بر بهبود نارسایی قلبی سنجید ولی اگر مطالعات بعدی نتایج این مطالعه را تأیید کنند، می‌توان از ملاتونین در کنار سایر داروهای درمان‌کننده‌ی نارسایی قلب استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

با توجه به این تحقیق که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده‌است، ملاتونین در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلب اثرات مفیدی داشته است. اما مطالعات بزرگ‌تری جهت حمایت از نقش آن در درمان نارسایی قلب مورد نیاز است.

آزمون Student-t نشان داد که میانگین LVEF قبل و بعد از مداخله در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/24$). ولی این آزمون نشان داد که افزایش LVEF بعد از انجام مداخله در گروه مورد معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

بحث

هدف از اجرای این مطالعه، تعیین تأثیر ملاتونین بر عملکرد بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی قلب بود. نارسایی قلب، بیماری شایع و جدی سیستم قلب و عروق است و با این که داروهای مختلف و پیشرفته‌ای برای درمان آن استفاده می‌شود، هنوز به عنوان یک مشکل بهداشتی باقی مانده است. وجود شواهد کافی مربوط به نقش استرس اکسیداتیوها در پاتوژنز نارسایی قلب منجر به پیشنهاد استراتژی‌هایی جهت کاهش Reactive oxygen superoxidase و ارزش احتمالی آن در درمان نارسایی قلب شده است. ملاتونین هورمون مترشح از هیپوفیز است که در ریتم سیرکادین و تنظیم خواب و بیداری نقش دارد. این هورمون دارای فعالیت آنتی‌اکسیداتیو و اثرات مفید در اختلالات خواب، افسردگی، درمان سرطان است و به عنوان یک هورمون کاردیوپروتکتیو (مقابل با کاردیوتوکسیسیته داروهای ضد سرطان، اثر محافظتی در برابر ایسکمی، کاهش آریتمی بعد از ریبریوژن، استحکام اسکار ایسکمی و...) شناخته شده است (۳-۵).

در زمان شروع تحقیق، مطالعه‌ای که به طور مستقیم اثر این هورمون را بر روی عملکرد قلب

References

1. Teerlink JR, Libby PO, Bonow RL, Mann DP, Zips D. Diagnosis and Management of Heart

Faliure. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 584-6.

2. Borchi E, Bargelli V, Stillitano F, Giordano C, Sebastiani M, Nassi PA, et al. Enhanced ROS production by NADPH oxidase is correlated to changes in antioxidant enzyme activity in human heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(3): 331-8.
3. Medline Plus. Melatonin: drug and supplements, used based on scientific evidence.[Online] [Cited]; 26 August 2009. Available from: URL:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/940.html>.
4. Piasek A, Bartoszek A, Namiesnik J. Phytochemicals that counteract the cardiotoxic side effects of cancer chemotherapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009; 63: 142-58.
5. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7(3): 367-73.
6. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Ann Med* 2010; 42(4): 276-85.
7. Plante GE. Sleep and vascular disorders. *Metabolism* 2006; 55(10 Suppl 2): S45-9.
8. Eli R, Fasciano JA. A chronopharmacological preventive treatment for sleep-related migraine headaches and chronic morning headaches: Nitric oxide supersensitivity can cause sleep-related headaches in a subset of patients. *Med Hypotheses* 2006; 66(3): 461-5.
9. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Elizari MV, Dini A, Lloret SP, et al. Low urinary 6-sulfatoxy-melatonin levels in patients with severe congestive heart failure. *Endocrine* 2003; 22(3): 245-8.
10. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Hayashi K, Toki Y, Okumura K, et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1998; 63(7): 511-21.
11. Ghosh G, De K, Maity S, Bandyopadhyay D, Bhattacharya S, Reiter RJ, et al. Melatonin protects against oxidative damage and restores expression of GLUT4 gene in the hyperthyroid rat heart. *J Pineal Res* 2007; 42(1): 71-82.

Effect of Melatonin on Left Ventricular Function in Patients with Heart Failure

Mohammad Kazem Alizadeh MD¹, Mansour Siavash MD², Mohammad Garakyaraghi MD³,
Elaheh Ghasemi Toosi MD⁴, Meysam Khoshavi MD¹, Marzie Salehi MD⁴,
Akbar Hassanzadeh MSc⁵

Abstract

Background: Melanin, secreted hormone from the pituitary gland, has anti-oxidative activity and beneficial effects on sleep disorders, depression, cancer treatment and it is a cardioprotective hormone. In this study we investigated its effect on left ventricular function in patients with congestive heart failure.

Methods: This study was a clinical trial among 60 patients with heart failure admitted to the training centers of Shahid Chamran and Noor hospitals of Isfahan, Iran. The studied patients were divided randomly on two groups: melatonin and control group. The patients in melatonin group received 3 mg melatonin daily and the control group received placebo for 2 months. The changes in functional class (FC) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were compared between 2 groups. Data was analyzed by SPSS version 18 and Paired t-test, Student t-test, Repeated-measures ANOVA and χ^2 .

Findings: In the control group 60% of patients were male and 40% were female and in melatonin group 77.3% were male and the others were female. Mean age in control group was 67.1 ± 11.8 years and in melatonin group was 63.5 ± 6.7 years ($P = 0.24$). The LVEF in the control group has no significant change before and after the intervention ($P = 0.24$). But a significant difference on LVEF was seen in the melatonin group ($P < 0.001$).

Conclusion: If the further studies approve our results melatonin can be used in treatment of heart failure along with other drugs.

Keywords: Melatonin, Congestive heart failure, Treatment.

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Cardiology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Endocrinology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mohammad Kazem Alizade MD, Email: alizade@gmail.com