Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

وضعیت اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی

دکتر کمال خادم‌وطن [1] فریبرز حق‌پرست [2] ابراهیم افتخار [3] دکتر جعفر نوروززاده [4]

[1] استادیار گروه داخلی، [3] کارشناس ارشد بیوشیمی، [4] استاد گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، [2] کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه آزاد لارستان

مجله پزشکی هرمزگان سال دوازدهم شماره چهارم زمستان 87 صفحات 236-231

چکیده

مقدمه: *بیماریهای قلبی-عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر در کشورهای صنعتی و در حال توسعه می‌باشد. شواهد اخیر نشان داده است افزایش رادیکال‌های آزاد و تضعیف قدرت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در پاتوژنز بیماری‌های قلبی-عروقی دخیل باشد. هدف از این مطالعه ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی می‌باشد.*

روش کار: *در این مطالعه مورد شاهد، 58 بیمار مبتلا به گرفتگی عروق کرونر تایید شده با آنژیوگرافی به عنوان گروه مورد و 55 نفر شخص سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. مقادیر ویتامین **E** با کروماتوگرافی با کارایی بالا (**HPLC**)،گلوتاتیون و مالون دی آلدهید (**MDA**) با اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار **SPSS1-11** و آزمون **t** مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.*

نتایج: *سطوح پلاسمایی **MDA** بیماران (40/65 ± 114/93 نانومول در لیتر) نسبت به گروه شاهد (17/52±50/49 نانومول در لیتر) افزایش چشمگیری ($p< 0/05$) نشان داد. بین مقادیر ویتامین **E** بیماران با گروه شاهد (6/3 ± 28/55 در مقابل 7/4 ± 32/07 میکرومول در لیتر؛ $p< 0/05$) و گلوتاتیون بیماران با گروه شاهد (48 ± 43/01 در مقابل 63/4 ± 124/4 نانومول در لیتر؛ $p< 0/05$) اختلاف معنی‌داری وجود داشت. همچنین بین سطوح **MDA** با ویتامین **E** و گلوتاتیون ارتباط معنی‌دار و معکوس مشاهده شد ($P < 0/05$).*

نتیجه‌گیری: *یافته‌های ما مبنی بر، اختلال در تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان گویای آن است که افزایش استرس اکسیداتیو احتمالاً در پاتوژنز بیماری‌های قلبی-عروقی دخیل است. شناخت دقیق فرآیندهای مسبب این تغییرات به همراه مکانیزم‌های مولکولی آن، شاید بتواند راهکارهای درمانی جدیدی برای این بیماران فراهم آورد.*

کلیدواژه‌ها: *تنگی عروق کرونر - استرس اکسیداتیو - ویتامین **E** - گلوتاتیون - مالون دی آلدهید*

نویسنده مسئول:
دکتر جعفر نوروززاده
دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی
دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
ارومیه - ایران
تلفن: 1997 346 0914
پست الکترونیکی:
jnouroozzadeh@yahoo.com

دریافت مقاله: 86/3/13 اصلاح نهایی: 87/5/8 پذیرش مقاله: 87/7/21

مقدمه:

بیماریهای قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ و میر در کشورهای صنعتی و در حال توسعه به حساب می‌آید و تقریباً 20 درصد کل مرگ‌ومیر سالیانه در جهان را شامل می‌شود (1). در ایران نیز طبق آمار وزارت بهداشت، بیماری‌های قلبی- عروقی اولین عامل مرگ‌ومیر می‌باشد و 65 درصد افراد در سنین پایین (55-40 سال) به این بیماری مبتلا می‌شوند (2). کاهش سن ابتلا به بیماری می‌تواند بدلیل وضعیت اقتصادی و معیشتی پایین، کاهش تحرک و تغییر الگوهای تغذیه ای و استفاده از غذاهای پرچرب و پر کالری به جای غذاهای سنتی و غنی از ویتامین‌ها و ترکیبات آنتی‌اکسیدان باشد.

کاهش دریافت ترکیبات آنتی اکسیدان در کنار عوامل خطری مانند هیپرکلسترولمیا، دیابت، هیپر تانسیون،

Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

سیگار کشیدن و پیری همگی می‌توانند تولید گونه‌های فعال اکسیژن را افزایش دهند. گونه‌های فعال اکسیژن از طریق آغاز فرآیندهایی مانند بیان مولکول‌های چسپاننده، تحریک تکثیر و مهاجرت سلولهای ماهیچه صاف عروق، آپوپتوز در اندوتلیوم، اکسیداسیون لیپیدها، بر هم زدن تعادل آنتی‌اکسیدان / اکسیدان، فعال کردن ماتریکس متالوپروتئینازها و تغییر فعالیت وازوموتور در ایجاد آترواسکلروز نقش دارند (3). اثرات گونه‌های فعال اکسیژن بر لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA به وسیله طیفی از آنتی‌اکسیدان‌ها شامل ویتامین‌های E، C و A، گلوتاتیون، اوریک اسید و غیره در بدن کنترل می‌شود (4).

Serdar و همکارانش افزایش مالون دی آلدهید، به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سطوح آنتی‌اکسیدان‌های پلاسمایی شامل ویتامین E، C و A را در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر نشان دادند (5). Nojiri و همکارانش در یک مطالعه مورد - شاهدی جهت ارزیابی استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر سطوح ویتامین‌های E، C، A و نیز ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی را در این بیماران مورد مطالعه قرار دادند که نتایج حاکی از کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی و افزایش سطوح ویتامین E داشت (6). در مطالعات پیشین همواره سنجش ویتامین E در کنار ویتامین C و یا سایر آنتی‌اکسیدان‌ها به غیر از گلوتاتیون انجام پذیرفته است. گلوتاتیون به دلیل پتانسیل احیایی بالای خود قادر است به طور مستقیم و نیز از طریق کوفاکتور بودن برای آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز نقش کلیدی در پاکسازی رادیکال‌های آزاد ایفاء کند (7).

هدف از این مطالعه ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد.

روش کار:

جامعه مورد مطالعه شامل 58 بیمار مبتلا به گرفتگی عروق کرونر (41 مرد،17 زن؛ سن 70- 41 سال؛ متوسط سن 8/7 ± 54/59) که به بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی ارومیه مراجعه کرده بودند و 55 نفر شخص سالم (23 مرد،32 زن؛ سن 39 - 71 سال؛ متوسط سن 8/56 ± 49/85) به عنوان گروه شاهد می‌باشد. تمامی بیماران حداقل در یکی از رگ‌های اصلی کرونر قلب بیش از 90 درصد گرفتگی داشتند که با آنژیوگرافی تأیید شده بود. گروه کنترل نیز از بین افرادی که از لحاظ آنژیوگرافی در هیچ یک از رگ‌های کرونر قلب گرفتگی نداشتند، انتخاب گردیدند. لازم به ذکر است که آنژیوگرافی توسط کاردیولوژیست‌های هیات علمی دانشگاه صورت پذیرفت و در نهایت توسط کاردیولوژیست شرکت‌کننده در طرح مورد بازبینی قرار گرفت. هر دو گروه بیمار و شاهد از نظر سن و جنس همخوانی داشتند. آنها دیابت نداشتند. قرص‌های حاوی ویتامین و داروهای پایین آورنده کلسترول و لیپید مصرف نمی‌کردند.

نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده انجام شده است. نمونه خون ناشتا (12-10 ساعته) از دو گروه بیمار وکنترل بین ساعات 7/3 تا 9 صبح در لوله‌های حاوی **K_2-EDTA** جمع‌آوری شد. جهت تهیه پلاسما، نمونه‌ها برای 10 دقیقه در **g** 1500 سانتریفوژ شدند. پلاسمای جدا شده تا زمان انجام آنالیز مارکرهای مورد نظر در فریزر 80- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تمامی بیماران از اهداف طرح آگاه بوده و از آنها رضایت‌نامه کتبی دریافت شده است.

اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی ویتامین **E** با استفاده از دستگاه **HPLC** و استاندارد آلفا-توکوفرول استات با غلظت **10μg/ml** بعد از استخراج با محلول هپتان با استفاده از ستون **C_{18}** (**Netherlands ID chrompack**)2*10 سانتی متر) و جریان فاز متحرک متانول 95 درصد با سرعت 0/5 میلی‌میتر در دقیقه در طول موج 282 نانومتر صورت گرفت (8).

گلوتاتیون با روش آنزیمی چرخه‌ای و به کمک معرف المن یا دی تیونیترو بنزوییک اسید (**Dithionitro benzoic acid**) با استفاده از نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (**Nicotine amid adenine dinucleotide phosphate**) و گلوتاتیون ردوکتاز به عنوان عوامل احیاکننده در طول موج 412 نانومتر اندازه گیری شد (9). سنجش مالون

Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

دی آلدهید (**MDA**) بر پایه واکنش یک مولکول **MDA** با دو مولکول تیوباربیتوریک اسید (**TBA**) جهت تشکیل کمپلکس رنگی در دمای بالا (100 درجه سانتی گراد) تحت شرایط اسیدی صورت گرفت. جذب نوری کمپلکس حاصل بعد از استخراج با بوتانول در طول موج 532 نانومتر اندازه‌گیری شد (10). ضریب تغییرات هر سه مارکر سنجش شده (مالون دی آلدهید، گلوتاتیون و ویتامین **E**) کمتر از 5% بوده است. برای مقایسه داده‌ها بین دو گروه از آزمون آماری **t** استفاده شد. برای نشان دادن همبستگی داده‌ها از پیرسون استفاده شد. نتایج در سطح **P** < 0/05 معنی‌دار تلقی شده است. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار **SPSS-11** استفاده شد.

نتایج:

نتایج داده‌های کلینیکی بیماران در جدول شماره 1 نشان داده شده است. بین سطوح تری‌گلیسرید، کلسترول توتال و **HDL** بیماران نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. اما بین سطح **LDL** گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در جدول شماره 2 نتایج شاخص‌های استرس اکسیداتیو به همراه سطوح معنی‌داری آنها بیان شده است.

جدول شماره 1- نتایج داده‌های بالینی گروه بیماری و شاهد

پارامتر	گروه شاهد n= 55 (mean ± sd)	گروه بیمار n= 58 (mean ± sd)	P
سن	49/85±8/56	54/59±7/8	NS
جنس (مرد/زن)	31/24	17/41	-
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	155/2±51/25	237/6±97/4	<0/05
کلسترول توتال (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	183/7±52/5	239/46±45/5	<0/05
LDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	151/45±54/28	164/7±37/39	NS
HDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	39±12/74	32/9±10/34	<0/05
گلوکز (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	84/9±14/42	93/9±18/6	<0/05
کراتینین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	0/86±0/15	0/91±0/16	<0/05
اوریک اسید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	5/5±1/73	5/87±0/87	<0/05

NS: Not Significant

جدول شماره 2- نتایج شاخص‌های استرس اسیداتیو در گروه بیماری و شاهد

پارامتر	گروه شاهد n=55 (mean ± sd)	گروه بیمار n= 58 (mean ± sd)	P
ویتامین E (میکرومول/لیتر)	32/07±7/4	28/55±6/3	<0/05
مالون‌دی‌آلدهید (نانومول/لیتر)	50/48±17/52	114/93±40/65	<0/05
گلوتاتیون (نانومول/لیتر)	124/4±63/4	43/01±48/7	<0/05
ویتامین E/کلسترول	0/18±0/038	0/119±0/01	<0/05
ویتامین LDL/E	0/25±0/18	0/17±0/04	<0/05
ویتامین E/تری گلیسرید	0/22±0/056	0/13±0/037	<0/05
ویتامین E/تری گلیسرید + کلسترول	0/096±0/01	0/061±0/009	<0/05
LDL/HDL	4/2±2/1	5/43±1/09	<0/05
مالون‌دی‌آلدهید/LDL	0/42±0/47	0/75±0/37	<0/05
مالون‌دی‌آلدهید/ کلسترول	0/29±0/15	0/5±0/23	<0/05
مالون‌دی‌آلدهید/تری‌گلیسرید + کلسترول	0/15±0/07	0/26±0/13	<0/05

سطوح پلاسمایی **MDA** بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش چشمگیری داشت (**P** < 0/05). مقادیر ویتامین **E** و گلوتاتیون بیماران در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشتند (**P** < 0/05). نسبت‌های سطوح ویتامین **E** به کلسترول، ویتامین **E** به **LDL**، ویتامین **E** به تری گلیسرید و ویتامین **E** به لیپید توتال در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان دادند (**P** < 0/05).

بین سطوح ویتامین **E** وکلسترول توتال (**P** = 0/008؛ r= 0/34) و نیز ویتامین **E** با **LDL** (**p** = 0/002؛ r=0/29) ارتباط مستقیم ومعنی‌داری بدست آمد. بین سطوح ویتامین **E** با تری گلیسرید (**p** = 0/08؛ r = 0/18) و نیز ویتامین **E** با **HDL** (**p** = 0/08 ؛ r = 0/159) ارتباط مستقیمی حاصل شد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

بین سطوح پلاسمایی ویتامین **E** با **MDA** (0/05 > **p**؛ r = - 0/14) و نیز گلوتاتیون با **MDA** (**p** < 0/005؛ r = - 0/26) ارتباط معنی‌دار و معکوس وجود داشت.

Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

بحث و نتیجه‌گیری:

در این تحقیق ارزیابی برخی مارکرهای استرس اکسیداتیودر بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر تایید شده با آنژیوگرافی در مقایسه با گروه شاهد انجام گرفته است.

این مطالعه نشان داد که سطوح پلاسمایی **MDA**، به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی، در گروه بیمار افزایش چشمگیری نسبت به گروه شاهد داشته است. **MDA** محصول جانبی اکسیداسیون اسیدهای چرب دارای بیش از دو باند دوگانه می باشد. **Serdar** و همکارانش افزایش سطوح پلاسمایی و گلبول قرمز **MDA** در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر را نشان داده‌اند (5). علاوه بر این، مطالعات دیگری نیز در گذشته افزایش سطوح پلاسمایی **MDA** دراین بیماران را گزارش کرده‌اند (6، 11). **Dubois** و همکارانش و **Miwa** و همکارانش وجود رابطه مستقیم بین افزایش سطوح پلاسمایی **MDA** و تمایل **LDL** به اکسیداسیون در این بیماران را مطرح کرده‌اند (12، 13). افزایش پراکسیداسیون لیپیدی‌ها و اکسیداسیون **LDL** در پاتوژنز بیماری‌های قلبی-عروقی دخیل می باشد (14).

ویتامین **E** جزء مؤثرترین آنتی‌اکسیدان‌های شکننده زنجیر فاز لیپیدی محسوب می‌شود که در غشاءهای سلولی و در ذره **LDL** یافت می‌شود (15). مطالعه **CHAOS** (**Cambridge Heart Antioxidant Study**) نشان داد که مصرف ویتامین **E** باعث کاهش خطر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در افرادی که از لحاظ آنژیوگرافی آترواسکلروز عروق کرونر آنها تأیید شده است، می‌گردد (16). برخی یافته ها وجود ارتباط معکوس میان دریافت زیاد ویتامین **E** و شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی در زنان و مردان را گزارش کرده‌اند (17، 18). افزایش سطح ویتامین **E** از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و مهار پراکسیداسیون لیپیدی‌ها نقش مهمی در بهبود عملکرد عروق ایفاء می‌کند. به علاوه اینکه مطالعات مداخله‌ای نشان داده‌اند که ویتامین **E** تمایل **LDL** به اکسیداسیون را کاهش می‌دهند (15). در این مطالعه سطوح پلاسمایی ویتامین **E** بیماران کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد که مطابق مطالعات پیشین می‌باشد (5، 19). کاهش ویتامین **E** می‌تواند به دلیل کاهش دریافت خوراکی و نیز افزایش مصرف آن در طی واکنش‌های خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد باشد. وجود ارتباط معکوس میان ویتامین **E** و **MDA** در این مطالعه خود مؤید این مطلب است.

گلوتاتیون مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان داخل سلولی است که درحفظ پتانسیل اکسیداسیون/احیاء و حذف و پاکسازی لیپید پراکسیدها و سایر ترکیبات اکسیدان نقش ایفاء می کند. کاهش سطوح پلاسمایی گلوتاتیون بیماران در مقایسه با گروه کنترل، که در این مطالعه گزارش شده است می‌تواند به دلیل مصرف آن جهت احیاء و بازیابی ویتامین **E** باشد (20). وجود ارتباط مستقیم و معنی‌دار میان ویتامین **E** و گلوتاتیون تأییدکننده این امر می‌باشد. علاوه بر این فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالای گلوتاتیون و استفاده از آن جهت پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌تواند توجیه دیگری بر کاهش غلظت آن در این بیماران باشد. وجود ارتباط معکوس میان گلوتاتیون و **MDA** نشان‌دهنده این موضوع است.

لازم به ذکر است که در کنار گلوتاتیون و ویتامین **E**، اوریک اسید نیز یک ترکیب آنتی اکسیدان محسوب می‌گردد و همانطور که در جدول شماره 1 آمده است سطح آن در گروه بیمار از افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل برخوردار است. **Nieto** و همکارانش افزایش اوریک اسید در بیمارانی که دچار آترواسکلروز بودند را نشان دادند (21). آنها پیشنهاد کردند افزایش اوریک اسید در این بیماران احتمالاً یک مکانیزم جبرانی در جهت خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد. با این وجود برخی مطالعات نشان داده‌اند که در حضور کاهش سایر ترکیبات آنتی اکسیدان (مانند گلوتاتیون و ویتامین **E**)، افزایش اوریک اسید نمی‌تواند به خوبی نقش حمایتی خود را ایفا کند (22).

به عنوان نتیجه‌گیری کلی، این مطالعه کاهش سطوح آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما و افزایش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق

Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

کرونر را به وضوح نشان داد. این نتایج تاکید دیگری بر نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز و نیز تسریع روند آترواسکلروز دارد. شناخت دقیق فرآیندهای مسبب این تغییرات به همراه مکانیزم‌های مولکولی آن، شاید بتواند راهکارهای درمانی جدیدی برای این بیماران فراهم آورد.

یکی از محدودیت‌های طرح کوچک بودن جامعه مورد مطالعه است که باید در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

References منابع

1. **Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998;24:1095-1102.**
2. **Larijani *B*, Fakhrzadeh H, Mohaghegh M, Pourebrahim R, Akhlaghi MR. et al. Burden of coronary heart disease on the Iranian oil industry (1999- 2000). *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2003;9:904–910.**
3. **David Harrison, Kathy K. Griendling, Ulf Landmesser, Burkhard Hornig and Helmut Drexler. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cadiol*. 2003;40:7-11.**
4. **Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995;41:1819-1828.**
5. **Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2006;39:794-803.**
6. **Nojiri S, Daida H, Mokuno H, Iwama Y, Mae K, Ushio F, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J*. 2001;42:677-690.**
7. **Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol*. 2003;66:1499-1503.**
8. **Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Birlouez I, Wolff SP. Measurement of hydroperoxides in edible oils using the ferrous-oxidation in Xylenol Orange assay. *J Agric Food Chem*. 1995;43:17-21.**
9. **Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem*. 1969;27:502-522.**
10. **Lepage G, Munoz G, Champagne J, Roy C. Preparative steps necessary for the accurate measurement of malondialdehyde by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*. 1991;197:277-*283*.**
11. **Mutlu-Turkoglu U, Akalin Z, Ilhan E, Yilmaz E, Bilge A, Nisanci Y, et al. Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2005;38:1059-1065.**
12. **Dubois-Rande JL, Artigou JY, Darmon JY, Habbal R, Manuel C, Tayarani I, et al. Oxidative stress in patients with unstable angina. *Eur Heart J*. 1994;15:179-183.**
13. **Miwa K, Miyagi y, Fujita M. Susceptibility of plasma lipoprotein to cupric ion-induced peroxidation in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:632-638.**
14. **Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84:1381-1478.**
15. Princen HM, van Poppel G, Vogelezang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene in vivo protects low density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro. Effect of cigarette smoking. ***Arterioscler Thromb*. 1992;12:554-62**.

Downloaded from hmj.hums.ac.ir at 12:04 +0330 on Wednesday December 19th 2018

16. **Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease:Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996;347:781–786.**

17. **Stampfer MJ, Hennekins CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin Econsumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993;328:1444–49.**

18. **Rimm EH, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Vitamin Econsumption and the risk of coronary disease in men. *N Engl J Med*. 1993;328:1450–56.**

19. **Delport R, Ubbink JB, Human JA, Becker PJ, Myburgh DP, Vermaak WJ. Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk in South African males. *Clin Chim Acta*. 1998;278:55-60.**

20. **Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutr Res*. 1995;15:755-766**

21. **Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG.Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2000;148(1):131-139.**

22. **Whitehead TP, Jungner I, Robinson D, Kolar W, Pearl A, Hale A. Serum urate, serum glucose and diabetes. *Ann Clin Biochem*. 1992;29:159-161.**