

بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیماران با تنگی اثبات شده‌ی عروق کرونر و مقایسه با افراد نرمال

دکتر جعفر نوروززاده*، ابراهیم افتخار**، فریبرز حق‌پرست***، دکتر کمال خادم‌وطن****، مهناز اخلاص‌مند*****

نویسنده‌ی مسئول: ارومیه، دانشکده‌ی علوم پزشکی، گروه بیوشیمی و تغذیه jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

دریافت: ۸۶/۳/۱۶ پذیرش: ۸۶/۱۰/۳

چکیده

زمینه و هدف: در ایران حدود ۳۸ درصد از علل مرگ و میر را بیماری‌های قلبی، عروقی تشکیل می‌دهد. امروزه مشخص شده است که عوامل خطر رایج بیماری‌های قلبی، عروقی به تنهایی نمی‌توانند شیوع بالای بیماری را توجیه کنند. برخی مطالعات نقش استرس اکسیداتیو را در افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری دخیل دانسته‌اند. هدف از این مطالعه ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در افراد با گرفتگی عروق کرونر و نیز بیماران مبتلا به سکته‌ی قلبی در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

روش‌بررسی: در این مطالعه سه گروه شامل ۳۸ بیمار با گرفتگی عروق کرونر و بدون سکته‌ی قلبی (متوسط سن $56/5 \pm 7/6$ سال)، ۲۰ بیمار مبتلا به سکته‌ی قلبی (متوسط سن $50/8 \pm 7/7$ سال) و ۵۵ نفر شخص سالم (متوسط سن $49/8 \pm 7/5$ سال) به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. مقادیر ویتامین E با HPLC، گلووتاتیون و مالون‌دی‌آلدئید با اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سطوح پلاسمایی مالون‌دی‌آلدئید در هر دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را ($P < 0/05$) نشان داد. سطوح پلاسمایی ویتامین E در بیمارانی که تنها گرفتگی عروق کرونر داشتند و گلووتاتیون هر دو گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان دادند ($P < 0/05$). بین مقادیر مالون‌دی‌آلدئید، ویتامین E و گلووتاتیون دو گروه بیمار اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: کاهش مولکول‌های آنتی‌اکسیدان به ویژه گلووتاتیون و افزایش چربی‌های اکسیده از طریق القای برخی مسیرهای انتقال سیگنال شاید بتواند در پاتوژنز بیماری‌های قلبی، عروقی و صدمات بافتی مربوطه دخیل باشد.

واژگان کلیدی: تنگی عروق کرونر، استرس اکسیداتیو، ویتامین E، گلووتاتیون، مالون‌دی‌آلدئید

مقدمه

خطر زیادی شامل افزایش چربی خون، دیابت، فشارخون، سیگار کشیدن و چاقی در ایجاد بیماری‌های قلبی، عروقی

در ایران حدود ۳۸ درصد از علل مرگ و میر به بیماری‌های قلبی، عروقی اختصاص دارد (۱). عوامل

* دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی و دکترای تغذیه، استاد دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

** کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

*** کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی لارستان

**** متخصص بیماری‌های قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

***** کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر به کرات نشان داده شده است (۱۷-۱۲). اما مطالعاتی که در آن‌ها سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها به همراه گلوکاتیون سنجیده شده باشد، بسیار محدود می‌باشد (۱۸). هدف از این مطالعه ارزیابی سطوح پلاسمایی ویتامین E، گلوکاتیون و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) (Malon Di Aldehyd) (به عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی) در افرادی که تنها گرفتگی عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی داشتند و بیمارانی که علاوه بر گرفتگی عروق کرونر دچار سکته قلبی نیز شده بودند در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

روش بررسی

جامعه‌ی مورد مطالعه از میان افرادی که جهت آنژیوگرافی به بخش قلب و عروق بیمارستان طالقانی ارومیه مراجعه می‌کردند، انتخاب شدند. در این تحقیق سه گروه شامل: ۳۸ بیمار با گرفتگی عروق کرونر که سکته قلبی نداشتند (گروه ۱)، ۲۰ بیمار با گرفتگی عروق کرونر که دچار سکته قلبی شده بودند (گروه ۲)، و ۵۵ نفر شخص سالم (گروه ۳)، که از لحاظ آنژیوگرافی در هیچ‌یک از رگ‌های کرونر قلب گرفتگی نداشتند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. تمامی بیماران گروه ۱ حداقل در یکی از رگ‌های اصلی کرونر قلب بیش از ۹۰ درصد گرفتگی داشتند که با آنژیوگرافی تأیید شده بود. هیچ‌کدام از افراد مورد مطالعه دیابت نداشتند. قرص‌های حاوی ویتامین، داروهای کاهنده‌ی کلسترول و لیپید مصرف نمی‌کردند.

نمونه‌گیری: نمونه‌ی خون وریدی پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا از گروه‌های بیمار و کنترل بین ساعات ۷/۳۰ تا ۹ صبح در لوله‌های حاوی K₂-EDTA جمع‌آوری شد. جهت تهیه‌ی پلاسما، نمونه‌ها برای ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰ سانتریفوژ شدند. پلاسمای جدا شده تا زمان انجام آزمایشات موردنظر در فریزر -۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. تمامی بیماران

نقش مهمی دارند. با این وجود حدود ۲۰ درصد از حوادث قلبی، عروقی در افرادی رخ می‌دهد که هیچ‌کدام از عوامل خطر مذکور را ندارند (۲). بسیاری از مطالعات اخیر وجود ارتباط میان افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و بیماری‌های قلبی عروقی را مطرح ساخته‌اند.

غلظت‌های بالای گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند باعث پراکسیداسیون چربی‌های غشایی، تغییر پروتئین‌ها، شکست DNA، فعال شدن نوتروفیل‌ها، اختلال در مسیرهای انتقال سیگنال و نیز اختلال در تنظیم سلول‌های جدار عروق و سلول‌های قلبی شوند (۴، ۳). بدن جهت دفاع علیه عوامل اکسیدان به سیستم‌های آنتی‌اکسیدان مجهز گشته است که از طریق پاکسازی رادیکال‌های آزاد باعث بهبود عملکرد عروق و مهار آتروژنز می‌شود (۵). در این راستا نقش ویتامین‌های محلول در چربی به ویژه ویتامین E و آنتی‌اکسیدان‌های فاز آبی شامل گلوکاتیون و ویتامین C بسیار برجسته‌اند. ویتامین E که در ذره‌ی (Low Density Lipoprotein [LDL]) یافت می‌شود، پراکسیداسیون لیپیدی‌ها را مهار می‌کند (۶). گلوکاتیون، تری‌پتیدتیول‌دار با جرم مولکولی پایینی است که اولین خط دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد را تشکیل می‌دهد (۷). امروزه نقش‌های مهمی برای گلوکاتیون در تنظیم بیان ژن و انتقال سیگنال داخل سلولی مطرح شده است که اهمیت سنجش آن را به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو دوچندان کرده است (۸، ۹). برخی مطالعات جدید ارزیابی گلوکاتیون را جهت شناسایی افراد سالم که در خطر آترواسکلروز اولیه هستند، پیشنهاد کرده‌اند (۱۰). علاوه بر این کوگی‌یاما و همکارانش نشان دادند که تزریق گلوکاتیون به بیمارانی که دچار آترواسکلروز شده‌اند باعث افزایش گشادی عروق کوچک در پاسخ به استیل‌کولین می‌شود (۱۱).

در مطالعات گذشته افزایش اکسیداسیون LDL، تغییر سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گلوکاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و نیز کاهش ویتامین‌های E، C و A و

یافته‌ها

اطلاعات اولیه مربوط به دو گروه بیمار به همراه گروه کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. سطوح تری‌گلیسرید، کلسترول تام و High Density Lipoprotein [HDL] دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد. اما بین سطح LDL دو گروه بیمار با گروه کنترل اختلافی وجود نداشت. پروفایل کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL در دو گروه بیمار تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. در جدول ۲ نتایج شاخص‌های استرس اکسیداتیو گروه‌های بیمار و کنترل بیان شده است. سطوح پلاسمایی ویتامین E فقط در بیماران گروه ۱ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد. نسبت‌های ویتامین E به کلسترول، ویتامین E به LDL، ویتامین E به تری‌گلیسرید و ویتامین E به لیپید تام در دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشتند. مقادیر گلو‌تاتیون و MDA دو گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب کاهش و افزایش قابل توجهی نشان دادند. لازم به ذکر است که هیچ‌کدام از شاخص‌های استرس اکسیداتیو دو گروه بیمار اختلاف معنی‌داری نداشتند. در بیماران گروه ۱ بین سطوح ویتامین E با تری‌گلیسرید ($r = 0.608, P < 0.05$)، ویتامین E با کلسترول تام ($r = 0.647, P < 0.05$)، ویتامین E با LDL ($r = 0.561, P < 0.05$) و ویتامین E با گلو‌تاتیون ($r = 0.477, P < 0.05$) ارتباط مستقیم و معنی‌دار و بین مقادیر ویتامین E با MDA ($r = -0.419, P < 0.05$) ارتباط معکوس و معنی‌داری مشاهده شد. در بیماران گروه ۲ بین مقادیر ویتامین E با تری‌گلیسرید ($r = 0.746, P < 0.05$) و ویتامین E با کلسترول تام ($r = 0.682, P < 0.05$) ارتباط مستقیم و معنی‌دار و بین سطوح ویتامین E با MDA ($r = -0.605, P < 0.05$) ارتباط معکوس و معنی‌داری مشاهده شد.

از اهداف طرح آگاه بوده و از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شده بود.

روش‌های انجام آزمایش: اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی ویتامین E با استفاده از دستگاه HPLC و استاندارد آلفا-توکوفرول استات با غلظت ۱۰ میکروگرم در هر میلی‌لیتر بعد از استخراج با حلال هپتان با استفاده از ستون C₁₈ (۱۰*۲ سانتی‌متر؛ Netherlands ID Chrompack) و جریان فاز متحرک متانول ۹۵ درصد با سرعت ۰/۵ میلی‌لیتر در دقیقه در طول موج ۲۸۲ نانومتر صورت گرفت (۱۹).

گلو‌تاتیون با روش آنزیمی چرخه‌ای و به کمک معرف المن یا دی‌تیونیتروبنزویک اسید (Dithionitro Benzoic Acid) با استفاده از نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (Nicotine Amid Adenine Dinucleotide Phosphate) و گلو‌تاتیون ردوکتاز به عنوان عوامل احیاکننده در طول موج ۴۱۲ نانومتر اندازه‌گیری شد (۲۰).

سنجش مالون دی‌آلدئید بر پایه‌ی واکنش یک مولکول MDA با دو مولکول تیوباربیتوریک اسید (TBA) جهت تشکیل کمپلکس رنگی در دمای بالا (۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) تحت شرایط اسیدی صورت گرفت. جذب نوری مجموعه‌ی حاصل بعد از استخراج با بوتانول در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری شد (۲۱).

کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و با دستگاه اتوآنالیزر مدل ۷۰۴ هیتاچی مورد سنجش قرار گرفت. برای محاسبه‌ی LDL از فرمول فریدوال استفاده شد:

$$LDL = \text{Total cholesterol} - (HDL + TG/5)$$

سایر آزمایشات بالینی شامل گلوکز، کراتینین و اسیداوریک نیز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری: برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS Windows Version 11 و از T-Test استفاده شد. از آزمون پیرسون برای نشان دادن correlation استفاده شد.

جدول ۱: اطلاعات اولیه افراد مورد مطالعه شامل افراد با تنگی اثبات شده عروق کرونر (گروه ۱) و افراد با سکتی قلبی (گروه ۲)

متغیر	گروه شاهد n=۵۵	بیماران گروه ۱ n=۳۸	بیماران گروه ۲ n=۲۰
سن (سال)	۴۹/۸±۸/۵	۵۶/۵±۸/۶	۵۰/۸±۷/۷
جنس (مرد/زن)	۳۱/۲	۱۵/۲	۲/۱۸
تری گلیسرید (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۵۵/۲±۵۱/۲	۲۳۴±۱۰۱/۴ *	۲۴۴±۹۱/۶ *
کلسترول (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۸۳/۷±۵۲/۵	۲۳۷±۴۲/۳ *	۲۴۳±۵۱/۷ *
LDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۵۱/۴±۵۴/۲	۱۶۰/۹±۳۷/۳	۱۷۱/۵±۳۷/۴
HDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۳۹±۱۲/۷	۳۲/۸±۱۱/۸ *	۳۳/۱±۷/۱ *
LDL/HDL	۴/۲±۲/۱	۵/۴±۲/۱ *	۵/۳±۱/۱ *
گلوکز پلاسما (میلی گرم/دسی لیتر)	۸۴/۹±۱۴/۴	۹۵/۷±۱۸/۷ **	۹۰/۴±۱۸/۳
کراتینین پلاسما (میلی گرم/دسی لیتر)	۰/۸±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۰/۸±۰/۱
اوریک اسید پلاسما (میلی گرم/دسی لیتر)	۵/۵±۱/۷	۵/۸±۰/۹ **	۵/۹±۰/۸

* P < ۰/۰۵

** P < ۰/۰۰۱

جدول ۲: مقایسه‌ی سطح پلاسمایی شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیماران گروه ۱ (تنها گرفتگی عروق کرونر) و گروه ۲ (گرفتگی عروق کرونر به همراه سکتی قلبی) در مقایسه با گروه شاهد

متغیر	گروه شاهد n= ۵۵	بیماران گروه ۱ n=۳۸	بیماران گروه ۲ n=۲۰
ویتامین E (میکرومول/لیتر)	۳۲/۱±۷/۴	۲۷/۹±۶/۲ **	۲۹/۶±۶/۴
ویتامین E/کلسترول	۱/۸±۰/۰۳	۰/۱۱±۰/۰۲ *	۰/۱۲±۰/۰۱ *
ویتامین LDL/E	۰/۲±۰/۱	۰/۱۸±۰/۰۴ **	۰/۱۷±۰/۰۴ **
ویتامین E/تری گلیسرید	۰/۲۲±۰/۰۵	۰/۱۳±۰/۰۴ *	۰/۱۳±۰/۰۳ *
ویتامین E/تری گلیسرید + کلسترول	۰/۰۹±۰/۰۱	۰/۰۶±۰/۰۱ *	۰/۰۶±۰/۰۰۸ *
مالون‌دی‌آلدئید (نانومول/لیتر)	۵۰/۴±۱۷/۵	۱۲۰±۳۹/۹ *	۱۰۵/۷±۴۱/۳۱ *
مالون‌دی‌آلدئید/LDL	۰/۴±۰/۴	۰/۸±۰/۳ *	۰/۶±۰/۳ *
مالون‌دی‌آلدئید/کلسترول	۰/۲±۰/۱	۰/۵±۰/۲ *	۰/۴±۰/۲ *
مالون‌دی‌آلدئید/تری گلیسرید + کلسترول	۰/۱۵±۰/۰۷	۰/۲±۰/۱ *	۰/۲±۰/۱ *
گلو‌تاتیون (نانومول/لیتر)	۱۲۴/۴±۶۳/۴	۴۲/۷±۴۹/۳ *	۴۳/۴±۴۸/۸ *

* P < ۰/۰۵

** P < ۰/۰۰۱

بحث

در این تحقیق شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بیمارانی که دچار سکته‌ی قلبی شده‌اند و افرادی که فقط گرفتگی عروق کرونر داشتند در مقایسه با گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفت و در مطالعات قبلی نشان داده شده است که MDA در نتیجه‌ی شکست اکسیداتیو اسیدهای چرب با چند باند دوگانه حاصل می‌شود. در این مطالعه افزایش سطوح MDA در هر دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل نشان داده شد، اما تفاوتی در سطوح MDA بین دو گروه بیمار مشاهده نشد. سردار و همکارانش افزایش سطوح پلاسمایی MDA را در سه گروه بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر که در ۱، ۲ و ۳ رگ بیش از ۷۰ درصد گرفتگی داشتند را در مقایسه با گروه کنترل نشان داده‌اند. علاوه بر این در مطالعه‌ی آن‌ها متناسب با شدت ضایعه سطوح MDA از افزایش بیشتری برخوردار بود (۱۶). مطالعه‌ی موتلو و همکارانش نیز نشان‌دهنده‌ی افزایش MDA در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر می‌باشد (۲۲). MDA قادر است با ریشه‌ی لیزین آپولیپوپروتئین B (APO-B) در ذره‌ی LDL پیوند کوالانسی تشکیل دهد. APO-B تغییر یافته باعث تغییر خواص LDL شده و آن را به ذره‌ی آتروژن مبدل می‌سازد، که اولین رخداد در شروع آترواسکلروز محسوب می‌گردد (۲۳). علاوه بر این میوا و همکارانش وجود رابطه‌ی مستقیم بین افزایش سطوح پلاسمایی MDA و تمایل LDL به اکسیداسیون در بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر را مطرح کرده‌اند (۲۴).

ویتامین E جزو مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های فاز لیپیدی در سیستم‌های زیستی محسوب می‌شود (۲۵). با محافظت از غشای سلول‌های میوکارد و مهار اکسیداسیون لیوپروتئین‌ها، ویتامین E از صدمات پراکسیداتیو غشایی که منجر به آتروژن می‌شود، جلوگیری به عمل می‌آورد (۲۶). علاوه بر این ویتامین E از طریق کاهش بیان و رهاسازی ایترولوکین‌ها و

کموکین‌هایی که اتصال مونوسیت‌ها به لایه‌ی اندوتلیال عروق را تسهیل می‌کنند، شروع روند آترواسکلروز را مهار می‌کند (۲۸، ۲۷). در مطالعه‌ی حاضر سطوح ویتامین E در افرادی که تنها گرفتگی عروق کرونر داشتند در مقایسه با گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان داد، که مطابق مطالعات پیشین می‌باشد (۱۶، ۱۵) اما بین گروه کنترل و بیمارانی که دچار سکته‌ی قلبی شده بودند اختلافی مشاهده نشد. شایان توجه است که متناسب با کاهش ویتامین E در گروه دوم سطوح MDA این بیماران نیز نسبت به گروه اول از افزایش بیشتری برخوردار بوده است. کاهش ویتامین E می‌تواند به دلیل کاهش دریافت خوراکی و نیز افزایش مصرف آن در طی واکنش‌های خشی‌سازی لیپید پراکسیدها باشد. در مطالعه‌ی Nurse Health Study بر روی ۸۷۲۴۵ زن پرستار که به مدت ۸ سال ویتامین E خوراکی (بیش از ۳۰ واحد بین‌المللی در روز) دریافت می‌کردند، کاهش خطر بیماری‌های عروق کرونر نشان داده شد (۲۹). در مطالعه‌ی دیگری در هند بر روی بیماران دچار سکته‌ی قلبی کاهش وسعت ناحیه‌ی نکروز شده و نیز کاهش عوارض سکته‌ی قلبی در بیمارانی که ترکیبی از ویتامین‌های E، C و A مصرف می‌کردند، مشاهده شد (۳۰). مطالعه‌ی چاوس (Cambridge Heart Antioxidant Study [CHAOS]) نشان داد که مصرف ویتامین E باعث کاهش خطر سکته‌ی قلبی در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر می‌شود (۳۱). در مقابل مطالعات آینده‌نگری که در آن‌ها مصرف ویتامین E هیچ‌گونه تأثیری بر خطر بیماری‌های قلبی، عروقی نداشته است نیز گزارش شده است (۳۲، ۳۳). گلووتاتیون فراوان‌ترین ترکیب تیول‌دار غیرپروتئینی است که نقش اصلی را در برقراری تعادل اکسیداسیون/احیای داخل سلولی، تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی القا شده با استرس اکسیداتیو و حذف و پاکسازی لیپید پراکسیدها و سایر ترکیبات اکسیدان به عهده

ژن‌هایی متصل می‌شوند که مستقیماً در پاتوژنز آترواسکلروز دخیل می‌باشند (۳۷). در این مطالعه افزایش استرس اکسیداتیو و برهم خوردن تعادل آنتی‌اکسیدان/اکسیدان در افرادی که فقط گرفتگی عروق کرونر داشتند و نیز بیمارانی که دچار سکته‌ی قلبی بودند نسبت به گروه کنترل نشان داده شد، ولی تفاوتی میان دو گروه بیمار مشاهده نشد. کاهش مولکول‌های آنتی‌اکسیدان به ویژه گلوکاتیون و افزایش چربی‌های اکسید شده از طریق القای برخی مسیرهای انتقال سیگنال شاید بتواند در پاتوژنز بیماری‌های قلبی، عروقی و صدمات بافتی مربوطه دخیل باشد.

نتیجه‌گیری

کاهش مولکول‌های آنتی‌اکسیدان به ویژه گلوکاتیون و افزایش چربی‌های اکسید شده از طریق القای برخی مسیرهای انتقال سیگنال شاید بتواند در پاتوژنز بیماری‌های قلبی، عروقی و صدمات بافتی مربوطه دخیل باشد.

دارد (۳۴، ۳۵). در این مطالعه بین سطوح گلوکاتیون هر دو گروه بیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده شد، اما بین دو گروه بیمار اختلافی مشاهده نشد. بریج و همکارانش کاهش سطح گلوکاتیون گلبول‌های قرمز بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر را نشان دادند، اما هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین سطح گلوکاتیون و شدت ضایعه نیافتند (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر کاهش گلوکاتیون می‌تواند به دلیل مصرف شدن آن در نتیجه‌ی فشار استرس اکسیداتیو وارد شده و نیز به کارگیری آن جهت احیا و بازبایی آنتی‌اکسیدان‌های مصرف شده مانند ویتامین E باشد (۳۶). وجود ارتباط مستقیم و معنی‌دار میان ویتامین E و گلوکاتیون در بیماران گروه ۱ تأییدکننده‌ی این امر می‌باشد. رونویسی مانند NF- κ B (Nuclear Factor kappa Beta) و Activator Protein 1 (AP-1) توسط وضعیت اکسیداسیون/احیا داخل سلولی به ویژه گلوکاتیون کنترل می‌شود. این فاکتورهای رونویسی به نواحی متعدد پروموتور

منابع

- ۱- تقوی محسن، سیمای مرگ در ۲۳ استان کشور، چاپ اول، تهران، معاونت سلامت: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۸۴، صفحه ۱۰۴.
- 2- Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29(8): 439-93.
- 3- Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J*. 1999; 138: 69-75.
- 4- Griendling KK, Sorescu D, Lasse gue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2175-83.
- 5- Schwenke DC. Antioxidants and atherogenesis. *J Nutr Biochem*. 1998; 9: 424-45.
- 6- 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.
- 7- Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta*. 2003; 333: 19-39.
- 8- Sen CK. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol*. 1998; 55: 1747-58.
- 9- Arrigo AP. Gene expression and the thiol redox state. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27(9): 936-944.
- 10- Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1005-011.
- 11- Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, et al. Intracoronary infusion of reduced glutathione improves endothelial vasomotor response to acetylcholine in human coronary circulation. *Circulation*. 1998; 97: 2299-2301.
- 12- Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003; 168(1): 99-106.
- 13- Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, Yildirim Sozmen E. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Inter J Cardiol*. 2003; 91: 43-51.
- 14-Yegin A, Yegin H, Aliciguzel Y, Deger N, Semiz E. Erythrocyte selenium-glutathione peroxidase activity is lower in patients with coronary atherosclerosis. *Jpn heart J*. 1997; 38: 793-8.
- 15- Delport R, Ubbink JB, Human JA, Becker PJ, Myburgh DP, Vermaak WJH. Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk in South African males. *Clin Chim Acta*. 1998; 278: 55-60.
- 16- 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.
- 17- Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J*. 2001; 42: 677-90.
- 18- Bridges AB, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Belch JJ. Relationship between the extent of coronary artery disease and indicators of free radical activity. *Clin Cardiol*. 1992; 15: 169-74.
- 19- 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(1): 17-21.
- 20- 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: 502-22.
- 21- Lepage G, Munoz G, Champagne J, Roy CC. Preparative steps necessary for the accurate measurement of malondialdehyde by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*. 1991; 197(2): 277-83.

- 22- Mutlu-Turkoglu U, Akalin Z, Ilhan E, 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(12): 1059-65.
- 23- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320(14): 915-24.
- 24- Miwa K, Miyagi Y, Fujita M. Susceptibility of plasma low density lipoprotein to cupric ion-induced peroxidation in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(3): 632-8.
- 25- Nagel E, Meyer zu Vilsendorf A, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997; 67(5): 298-306.
- 26- Upston JM, Terentis AC, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as a potential antiatherogenic supplement. *FASEB J*. 1999; 13: 977-94.
- 27- Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25: 151-74.
- 28- Singh U, Jialal I. Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1031: 195-203.
- 29- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993; 328(20): 1444-9.
- 30- Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Rastogi S. Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival-3). *Am J Cardiol*. 1996; 77(4): 232-6.
- 31- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347: 781-6.
- 32- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 154-60.
- 33- DeMaio SJ, King SB, Lembo NJ, et al. Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J Am Coll Nutr*. 1992; 11(1): 68-73.
- 34- Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF- κ B redox sensitivity. *J Biol Chem*. 2000; 275(28): 21130-9.
- 35- Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(8): 1499-1503.
- 36- Jacob RA. The integrated antioxidant system. *Nutr Res*. 1995; 15(5): 755-66.
- 37- Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J*. 1996; 10(7): 709-20.

Evaluation of Measures of Oxidative Stress in Patients with Proven Coronary Artery Disease (CAD) Compared with Normal Persons

Nourooz-Zadeh J, Eftekhar E, Haghparast F, Khademwatan K, Ekhlasmamand M

Corresponding Author's Address: Department of Biochemistry and Nutrition, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Email: jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

Background and objective: Cardiovascular disease accounts for about 38% of the cause of death in Iran. The traditional risk factors can not justify the high prevalence of the disease, and therefore oxidative stress has been proposed as a contributing factor in morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the plasma measures of oxidative stress in patients with CAD presented with myocardial infarction (MI) or without MI compared with the control group.

Materials and Methods: This study consisted of three groups as follow: 38 patients suffering from CAD without MI (mean age: 56.55 ± 8.64), 20 CAD patients with MI (mean age: 50.85 ± 7.79) and 55 healthy subjects (mean age: 49.85 ± 8.5) as controls. Vitamin E concentration was determined through HPLC. and the amounts of glutathione and malondialdehyde were measured by spectrophotometer.

Results: Plasma malondialdehyde levels were markedly higher in patient groups than in control groups ($P < 0.05$). Lower glutathione levels were observed in patient groups compared with control group, whereas, reduced Vitamin E was only noted in CAD patients without MI ($P < 0.05$). No significant differences were seen between measures of oxidative stress in patient groups.

Conclusion: Reduction of glutathione molecules as antioxidants and enhanced lipid peroxidation may be involved in pathogenesis of CAD through up-regulation of signaling pathways leading to tissue damage.

Key words: Coronary artery disease, Oxidative stress, Vitamin E, Glutathione, Malondialdehyde