مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۵ صفحات ۹۳- ۸۹

سطح سرمی لیپید و لیپوپروتئین (a) در بیماران مبتلا به سل ریوی

دکتر امیر قربانی حق جو: استادیار بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی – مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی: نویسنده رابط
E-mail: Ghorbaniamir@hotmail.com
دکتر نادره رشتچی زاده: استادیار بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی داروئی
امیرمنصور وطن‌خواه: کارشناسی ارشد بیوشیمی – مرکز تحقیقات کاربردی داروئی

دریافت: ۸۴/۸/۲۴، **پذیرش**: ۸۵/۳/۱

چکیده

زمینه و اهداف: در بیماری سل بسیاری از یافته های آزمایشگاهی نظیر پارامترهای بیوشیمیایی و ایمونولوژیک تغییرات قابل توجهی از خود نشان می دهند. این تغییرات می تواند ناشی از بروز آسیب های ثانویه باشد که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته اند. در این بیماری عمل فاگوسیتی نوتروفیل ها، ماکروفاژها و منوسیت‌ها با انفجار تنفسی توأم بوده که منجر به افزایش تولید رادیکال های آزاد می‌گردد و در نتیجه آنها می‌توانند با ایجاد اثرات مخرب بر روی لیپیدها و لیپوپروتئین ها موجب آترواسکلروز شوند. در مطالعه حاضر پروفیل لیپیدی و غلظت سرمی لیپوپروتئین Lp(a) در بیماران مبتلا به سل ریوی مورد بررسی قرار گرفته و غلظت آنها به عنوان عوامل زمینه ساز بیماری های قلبی و عروقی با گروه کنترل مقایسه گردید.

روش بررسی: در مطالعه حاضر ۴۰ مرد مبتلا به سل ریوی با میانگین سنی ۱۰/۷±۳۸/۲ سال قبل از شروع درمان و ۴۰ مرد سالم با میانگین سنی ۹/۳±۳۵/۹ سال به عنوان گروه کنترل انتخاب و در حالت ناشتا حدود ۵ میلی لیتر خون ساده جمع آوری گردید. افراد با سابقه بیماری های قلبی، دیابت، اختلالات متابولیک و بیماریهای کلیوی از مطالعه کنار گذاشته شدند. غلظت Lp(a) سرمی بروش ایمونوتوربیدومتری و سطح پروفیل لیپیدی بروش آنزیماتیک اندازه گیری شدند.

یافته ها: افزایش معنی‌داری در غلظت Lp(a) سرمی بیماران نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (p=۰/۰۱۵) ولی اختلاف قابل توجهی بین غلظت پلاسمایی کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته کم LDL و کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا LDL) در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد (p>۰/۰۵ در همه موارد). ارتباط معنی داری بین غلظت Lp(a) سرمی و سطوح لیپید و لیپوپروتئین در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید (p>۰/۰۵ در همه موارد).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که به علت افزایش سطح سرمی Lp(a) در افراد مبتلا به سل ریوی، احتمال بروز آترواسکلروز در این بیماران افزایش می یابد که تحقیقات در روی علت افزایش این لیپوپروتئین آتروژنز و انتخاب رژیم غذائی و یا تجویز داروی مناسب جهت کاهش آن به نفع این بیماران خواهد بود.

کلید واژه ها: لیپوپروتئین (a)، سل ریوی

مقدمه

سل ریوی یکی از مهمترین بیماری های عفونی در انسان بوده و علیرغم کشف و کاربردهای مؤثر داروهای ضد سل، این بیماری یکی از عوامل عمده مرگ و میر بویژه در کشورهای در حال رشد و یکی از عمده ترین مشکلات بهداشتی جهان امروز است (۱). نتایج مطالعات نشان می دهند که حدود یک سوم جمعیت دنیا به عفونت با عامل سل یعنی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مبتلا بوده و حدود هشت میلیون مورد جدید سالانه به این بیماری اضافه شده و تقریباً سه میلیون نفر به علت آن فوت می نمایند(۲).

در بیماری سل ریوی به علت افزایش فعالیت ماکروفاژها، رادیکال های فعال اکسیژن و نیتروژن فراوانی با هدف حذف پاتوژن مایکوباکتریوم، ناشی از عکس العمل طبیعی سیستم ایمنی بدن تولید می گردد. رادیکال های آزاد ناشی از انفجار تنفسی علاوه بر ایجاد آثار جانبی غیرمستقیم نظیر سوء جذب و سوء تغذیه، افزایش احتمالی بروز آترواسکلروز را در این دسته از بیماران مطرح می سازد (۳ و ۴).

افـزایش فعالـیت رادیکال های آزاد به عنوان یکی از عوامل اساسی در شـروع و تسریع بسیاری از اختلالات نظیر فرایند پیری به اثبات رسـیده اسـت . تأثیـر تخریبـی ایـن رادیکـال هـای فعال با اثر بر ماکـرومولکول هـا نظیـر پـروتئین هـا، چربی ها و حتی اسیدهای نوکلئـیک آغـاز مـی گـردد که در صورت عدم توجه، پیشگیری و درمـان مناسـب مـی تـواند بـه آسـیب هـای جـدی بویـژه ایجاد آترواسکلروز عروق قلبی و ریوی منجر گردد (۵ و ۶). هر چند در مطالعـات مختـلف شـاخص هـای گوناگونـی جهـت بررسـی آترواسـکلروزمورد توجه قرار گرفته است، اما مطالعات جدیدتر به اسـتفاده و بررسی فاکتورهای غیروابسته نظیر لیپوپروتئین (a) تأکید داشـته و نشـان داده شده است که افزایش غلظت Lp(a) سرمی به عـنوان یکـی از فاکـتورهای خطـر مهم در آترواسکلروز و بیماری عروق قلبی متعاقب آن می باشد (۷ و ۸).

Lp(a) از دو جـزء کلی، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) و آپوپـروتئین (a) [apo(a)] که از طریق یک پیوند دی سولفیدی بهم اتصـال یافـته اند، تشکیل شده است (۹). پروتئینی که خصوصیات ویـژه ای بـه کمـپلکس Lp(a) مـی دهـد apo(a) بسیار گلیکوزیله مـی باشـد کـه جـرم ملکولـی آن از ۲۸۰ تا ۸۰۰ کیلو دالتون متغیر مـی باشد (۱۰). apo(a) عامل اصلی Lp(a) در ایجاد آترواسکلروز مـی باشـد که از طریق مکانیسم هایی نظیر پیوند محل های اتصال لیـزین با پلاسمین، ممانعت از فیبرینولیز و ایجاد ترومبوز می تواند خـــواص آترواســـکلروزیس خـــود را آشـــکار ســـازد (۱۱). هـرچند مطالعـات مـتعددی ارتـباط بـین افـزایش غلظـت پلاسمایی Lp(a) را با بیماری های مرتبط با آترواسکلروز، بویژه در بـیماران کلـیوی، قلبی، آرتریت روماتوئید و اختلالات کبدی ثابت نمـوده‌اند، اما در خصوص امکان افزایش Lp(a) سرمی در بیماران مبـتلا بـه سـل ریـوی مطالعـات بسیار اندکی صورت گرفته است (۱۵-۱۲). در مطالعه حاضر پروفیل لیپیدی و غلظت سرمی Lp(a) در بـیماران مبـتلا بـه سل ریوی مورد بررسی قرار گرفته و غلظت آنهـا بـه عنوان عوامل زمینه ساز بیماری های قلبی عروقی با گروه کنترول مقایسه گردیده است.

مواد و روش‌ها

تعـداد کـل نمـونه مـورد مطالعـه ۸۰ نفر می باشد که در یک مطالعـه مـورد - شـاهدی، شـامل ۴۰ مـرد سـالم انـتخاب شده از کارکـنان دانشـگاه علوم پزشکی تبریز (متوسط سنی ۹/۳±۳۵/۹) و ۴۰ بـیمار مـرد (متوسـط سـنی ۱۰/۷±۳۸/۲) انتخاب شده از مرکز تحقـیقات سل ریوی تبریز و قبل از شروع درمان می باشد، که این تعـداد بـا در نظر گرفتن میزان شیوع بیماری، مطالعات مشابه انجام شـده، زمـان و امکانـات آزمایشـگاهی بـرآورد گردیده است. در انـتخاب افـراد کنتـرل و بـیمار سـعی گـردید به منظور ممانعت از دخالت برخی عوارض پیری و دخالت هورمون های جنسی، فقط از مردان زیر ۵۵ سال استفاده گردد. تمامی افراد بیمار و کنترل پس از مصـاحبه حضـوری و اطمینان از عدم وجود سابقه بیماری های متابولـیک، ارثـی، کلـیوی، قلبـی، دیابـت، اطمینان از عدم مصرف سـیگار، دارو و یـا این که مصرف آنها حداقل ۶ ماه قبل قطع شده باشـد، (کـه در واقـع بـه عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گـرفته شده بودند)، انتخاب گردیدند. درحدامکان سعی شد تمامی افـراد مـورد مطالعه از نظر نوع مواد غذایی مورد استفاده نظیر مواد معدنـی، ویتامـین، کربوهیدرات، پروتئین و لیپید در حد متعارف و تقـریباً یکسـان بـوده باشـند. نمونه گیری پس از موافقت و کسب رضـایت افـراد بـیمار و کنتـرول بعـد از یک شب ناشتایی، با اخذ حـدود ۵ میلـی‌لیتـر خـون وریدی انجام گردید. پس از جداسازی سـرم هـا با سانتریفوز در دور پایین، غلظت کلسترول (Cho)، تری گلیسـرید (TG)، کلسـترول لیپوپـروتئین بـا دانسیته بالا (HDL-C) بـروش آنزیمـی بـا اسپکتروفتومتر توسط کیت های تجارتی اندازه گیـری شـد. همچنـین سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-C) بـا اسـتفاده از فرمول فردوال - فریدیکسون (Ferdwal-Fredrikson) محاسـبه گـردید(۱۶). غلظـت Lp(a) سرمی بروش ایمونوتوربیدیمتـری با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور (Cobas mira) سنجیده شد.

تمامـی داده هـا با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS تجزیه و تحلـیل گردید. مقایسه یافته های آزمایشگاهی بین دو گروه بیمار و کنتـــرل بـــا اســـتفاده از آزمـــون T بـــرای دو نمـــونه مســـتقل (Independent-Samples T test)، و در مـــورد متغیـــر Lp(a) از آزمون آماری mann-whitney استفاده گردید. کلیه همبستگی ها در موارد پارامتریک با استفاده از تست pearson و در غیر این صورت از تست spearman مورد محاسبه و در تمامی موارد مقدار ارزش p (p value) کمتر از۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقایسـه میانگین سطح سرمی Cho، TG، LDL-C، HDL-C و Lp(a) بـه همراه انحراف معیار دو گروه کنترل و بیمار مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مطابق نتایج بدست آمده علیرغم پایین بودن سطح Cho، TG و LDL-C و افزایش HDL-C سـرمی گـروه بـیماران نسـبت بـه گـروه کنتـرل، در هـیچ یک از پارامتـرهای مـورد مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه کنترل و بـیمار مشـاهده نگردید. غلظت Lp(a) سرمی در گروه کنترل برابر ۲۲/۲±۱۸/۹mg/dl و در گـــروه بـــیمار برابـــر ۳۲/۵±۲۳/۱mg/dl بدست آمد که نتایج دلالت بر وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه مورد مطالعه دارد (p=۰/۰۱۵).

همبستگی بین غلظت Lp(a) سرمی با سایر پارامترهای لیپیدی و لیپوپـروتئین هـر دو گـروه کنترل و بیمار مورد مطالعه در جدول شماره ۲ درج گردیده است. همانگونه که مشخص است بین سطح Lp(a) سرمی با هیچکدام یک از پارامترهای مورد مطالعه در هر دو گروه کنترل و بیمار همبستگی معنی داری مشاهده نگردید.

جدول ۱: مقایسه سطح لیپید، لیپوپروتئین و Lp(a) سرمی در دو گروه کنترل و بیماران مورد مطالعه

	کنترل (n =۴۰) [انحراف معیار±میانگین]	بیمار (n=۴۰) [انحراف معیار±میانگین]	مقدار p
کلسترول (mg/dl)	۱۷۴/۵±۲۶/۲	۱۷۰/۹±۳۱/۴	۰/۵ >
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۳۳/۶±۳۷/۹	۱۲۸/۷±۹۵/۲	۰/۷ >
LDL-C (mg/dl)	۱۰۵/۶±۲۲/۱	۱۰۳/۴±۲۹/۷	۰/۷ >
HDL-C (mg/dl)	۴۲/۱±۵/۸	۴۱/۷±۵/۹	۰/۷ >
Lp(a) (mg/dl)	۲۲/۲±۱۸/۹	۳۲/۵±۲۳/۱	۰/۰۱۵

LDL-C : کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، Lp(a): لیپوپروتئین (a)

جدول ۲: همبستگی غلظت Lp(a) سرمی با سطوح سرمی لیپیدها و لیپوپروتئین ها در دو گروه کنترل و بیماران مورد مطالعه

	Lp(a) گروه کنترل		Lp(a) گروه بیماران	
	مقدار P	ضریب همبستگی (r)	مقدار P	ضریب همبستگی (r)
کلسترول (mg/dl)	۰/۵ >	۰/۱	۰/۳ >	۰/۳
تری گلیسرید (mg/dl)	۰/۶ >	۰/۱	۰/۸ >	۰/۸
LDL-C (mg/dl)	۰/۱ >	۰/۲	۰/۱ >	۰/۱
HDL-C (mg/dl)	۰/۱ >	- ۰/۲	۰/۴ >	۰/۴

LDL-C : کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا، Lp(a): لیپوپروتئین (a)

بحث

تأثیر افزایش رادیکال های آزاد در بروز آترواسکلروز و بیماری های عروق کرونری ناشی از آن در بسیاری از بیماری ها نظیر اختلالات کلیوی، بیماران تحت همودیالیز، آرتریدروماتوئید و حتی اختلالاتی نظیر کمبود ویتامین های آنتی اکسیدانت مطالعه گردیده و مکانیسم های مشابهی نظیر تحریک تجمع پلاکتی، تغییر توانایی سلول های دیواره شریانی در تولید عوامل کموتاکتیک و سیتوکاین‌ها در این خصوص عنوان گردیده است (۱۸ و ۱۷).

در بیماری سل ریوی نیز به علت افزایش فعالیت رادیکال های آزاد ناشی از فعالیت سیستم ایمنی احتمال افزایش بروز آترواسکلروز مطرح می باشد که در مطالعه حاضر مورد توجه قرار گرفته است. هر چند شاخص های فراوانی نظیر سنجش لیپید و لیپوپروتئین های اکسیده، اینترکولین ها، فاکتورهای التهابی بافتی در ارزیابی افزایش فعالیت رادیکال های آزاد مورد مطالعه قرا رگرفته اند اما نقش لیپید و لیپوپروتئین ها در این میان اجتناب ناپذیر بوده و بویژه مطالعات جدیدتر به استفاده از سنجش فاکتورهای مستقل آترواسکلروز نظیر Lp(a) تأکید دارند (۱۳ و۱۲ و ۸و۷).

مطالعات متعددی ارتباط بین افزایش غلظت پلاسمایی Lp(a) را با بیماری های آترواسکلروز و عروق کرونری ناشی از آن اثبات کرده اند، بطوری که غالب محققین از Lp(a) به عنوان عامل خطر آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی یاد می کنند (۱۳). ارزیابی تغییرات غلظت Lp(a) سرمی هر چند در بسیاری از اختلالات نظیر بیماری های کلیوی و قلبی مورد مطالعه قرار گرفته اما در مورد بیماری سل ریوی مطالعات بسیار محدودی صورت گرفته که ضرورت توجه به این فاکتور را در ارزیابی بروز آترواسکلروز بیماران مبتلا به سل ریوی طلب می نماید(۱۳و۱۲). علیرغم اینکه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح پروفیل لیپیدی Cho، TG، LDL-C نسبت به گروه کنترل کاهش و HDL-C افزایش نشان میدهد، اما تفاوت چشمگیری بین دو گروه مورد مطالعه در این مورد مشاهده نگردید. هر چند کاهش سطوح لیپیدها و لیپوپروتئین ها در این دسته از بیماران می تواند بیانگر وجود اختلالاتی نظیر سوء تغذیه و یا سوء جذب باشد اما به علت عدم وجود تفاوت معنی دار با گروه کنترل نمی توانند به عنوان یافته های ارزشمند آزمایشگاهی مورد توجه قرار گیرند.

افزایش سطح Lp(a) سرمی بیماران مبتلا به سل ریوی مهمترین یافته مطالعه حاضر می باشد و نشان می دهد که این بیماران با احتمال بیشتری مستعد بروز آترواسکلروز می باشند.

افزایش سطح Lp(a) سرمی در مطالعه حاضر مشابه نتایج مطالعاتی می باشد که در بررسی اختلالات کلیوی و قلبی صورت گرفته و بیانگر افزایش بروز آترواسکلروز در بیماران مسلول مشابه سایر بیماران با اختلالات کلیوی و یا قلبی ناشی از افزایش سطح Lp(a) سرمی می باشد (۱۳ و ۱۲).

هر چند برخی مطالعات به اثر بعضی از داروها نظیر کارنیتین و ناندرولون دکانوات در کاهش Lp(a) سرمی اشاره داشته اند،اما مطالعات مختلف انجام شده در مورد Lp(a) اثبات کرده اند که تغییرات Lp(a) سرمی می تواند مستقل از تغییرات سایر فاکتورهای آتروژن باشد (۲۱-۱۹). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان میدهد که هر چند غلظت Lp(a) سرمی در گروه بیماران مبتلا به سل ریوی بالاتر از گروه کنترل می باشد اما در هیچکدام از دو گروه مورد مطالعه بین غلظت Lp(a) سرمی با سایر فاکتورهای لیپید و لیپوپروتئینی همبستگی معنی داری وجود ندارد. این نتایج با گزارشات ارائه شده در مورد بیماران کلیوی تحت همودیالیز و قلبی هماهنگی داشته و در حقیقت تأییدی بر غیروابسته بودن تغییرات غلظت Lp(a) سرمی با سایر فاکتورهای بیوشیمیایی مورد مطالعه در بیماران مبتلا به سل ریوی می باشد (۱۳و ۱۲).

نتایج مطالعه حاضر هر چند برای نخستین بار گزارش می گردد اما همسوئی فراوانی با مطالعات انجام شده توسط Reddy

Y.Nو همکـاران در مـورد کـاهش آنزیم های آنتی اکسیدانت و یا مطالعـهMadebo T و همکـاران در مـورد بالا بودن سطح استرس اکسـیداتیو در بـیماران مبـتلا به سل ریوی داشته و تأییدی دیگر بر افـزایش احـتمال بـروز آترواسـکلروز در ایـن بـیماران مـی باشد (۲۳ و ۲۲).

نتیجه گیری

نتایج مربوط به افزایش سطح Lp(a) سرمی در مطالعه حاضر و افـزایش سـطح اسـترس اکسیداتیو مربوط به نتایج مطالعات مشابه انجـام شـده ، فرضـیه اسـتفاده از روش هـای درمانی و تغذیه ای کاهـنده آترواسکلروز نظیر آنتی اکسیدانت تراپی و یا حتی استفاده از داروهـای کاهـنده Lp(a) سرمی را در کنار درمان‌های اصلی این بیماری تقویت می نماید. اما توجه به دخالت فاکتورهایی نظیر تأثیر نـژاد، مصـرف داروهـا در ایجـاد تغییـرات احتمالی غلظت Lp(a) سـرمی، نـیاز بـه مطالعـات گسـترده تـر در جمعیت ها و نژادهای مخـتلف بـا طراحی های متفاوت را طلب می نماید که لازم است در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

References

1. Boomershine CS, Zwilling BZ. Stress and the pathogenesis of tuberculosis. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2000; **22**(23): 177-182.
2. Nor NM, Musa M. Approaches towards the development of a vaccine against tuberculosis recombinant BCG and DNA Vaccine. *Tuberculosis*, 2004; **84**(1-2): 102-109.
3. Kwiatkowaska S, Piasecka G, Zieba M, Piotrowski W, Nowak D. Increased serum concentrations of conjugated diens and malondialde in patients with pulmonary tuberculosis. *Respir Med*, 1999; **93**(4): 272-276.
4. Piddington DL, Fang FC, Laessig T, Cooper AM, Orme IM, Buchmeier NA. Cu, Zn superoxide dismutase of mycobacterium tuberculosis contributes to survival activated macrophages that are generating an oxidative burst. *Infect Immun*, 2001; **69**(8): 4980-4987.
5. Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim*, Acta, 2001; **305**(1-2): 75-80.
6. Durak I, Kacmaz M, Cimen MY, Buyukkocak U, Ozturk HS. Blood oxidant/antioxidant status of atherosclerotic patients. *Int J cardiol*, 2001; **77**(2-3): 293-297.
7. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, Konig P, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephritic syndrome. *Kindney Int*, 2004; **65**(2): 606-612.
8. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen. *QJM*, 2000; **93**(2): 75-84.
9. Angles-Cano E, Rojas G. Apolipoprotein(a): Structure-Function relationship at the lysine-binding site and plasminogen activator cleavage site. *Biol. Chem*, 2002; **383**(1): 93-99.
10. Lippi G, Guidi G. Biochemical risk factors and patient's outcome: the case of lipoprotein(a). Clin *Chim Acta*, 1999; **280**(1-2): 59-71.
11. Hoover-Plow J, Skocir P. Enzymatic and chemical modifications of lipoprotein(a) selectively alter its lysine-binding functions. *Biochim Biophys Acta*, 1998; **1392**(1): 73-84.
12. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*, 2004; **37**(5): 333-343.
13. Kalra OP, Khaira A, Gambhir JK, Agarwal S, Bhargava SK. Lipoprotein(a) in chronic renal failure: effect of maintenance hemodialysis. *Hemodial Int*, 2003; **7**(4): 326-331.
14. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis:serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int*, 2005; **25**(4): 241-245.
15. Irshad M. Serum lipoprotein(a) levels in liver diseases caused by hepatitis. *Indian J Med Res*, 2004; **120**(6): 542-545.
16. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; **18**: 499-502.
17. Tarpey MM, Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite. *Cire Res*, 2001; **89**(3): 224-236.
18. Devaraj S, Jialal I. Alpha-Tocopherol decrease tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radic Biol & Med*, 2005; **38**(9): 1212-1220.
19. Imhof A, Rothenbacher D, Khuseyinova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, et al. Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003; **10**(5): 362-370.
20. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in

hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2003; **25**(5): 592-596.

21. Teruel JL, Lasuncion MA, Rivera M, Aguilera A, Ortega H, Tato A, et al. Nandrolone decanoate reduces serum lipoprotein(a) concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1997; **29**(4): 569-575.
22. Reddy YN, Murthy SV, Krishna DR, Prabhakar MC. Role of free radicals and antioxidants in tuberculosis patients. *Indian J Tuberc*, 2004; **51**: 213-218.
23. Madebo T, Lindtjom B, Aukrust P, Berge PK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr*, 2003; **78**(1): 117-122.