

Original Article

Relationship between serum levels of oxidants, antioxidants, inflammatory factor and nitric oxide in diabetic and non-smoker coronary artery disease patients

Fatemeh Khaki-Khatibi 

Drug Applied Research Center and Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: fatemehkhakikhatibi@yahoo.com

Received: 21 February 2018 Accepted: 14 March 2018 First Published online: 19 May 2020
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):152-159

Abstract

Background: Coronary artery disease (CAD) is caused by atherosclerosis. Studies have shown that many factors are closely linked to the development and progression of CAD, which include lipid peroxidation, inflammation, lack of relaxant factors and antioxidants. The aim of this study was to evaluate the above-mentioned risk factors in diabetic and non-smoker coronary artery disease patients, by measuring these parameters, patients with atherosclerosis can be diagnosed and treated in people.

Methods: In this study, 50 patients with CAD and 50 normal patients with matched age and sex and without CAD as a control were studied. Lipid Profile level were measured by standard methods. The activity of the SOD, GPX, and TAC enzymes in the samples was evaluated using a RandomX kit. Hs-CRP levels were determined by Immunoturbidometric method using Pars test kits. The concentration of MDA in serum samples was evaluated by spectrophotometric method and based on the reaction of thiobarbituric acid. Nitric oxide levels were measured in samples by Gress method.

Results: Serum MDA and hs-CRP levels were significantly increased in CAD patients compared to control group. In either case, the enzymatic activities of SOD and GPX erythrocyte and TAC levels were significantly reduced in patients. In the CAD group, total cholesterol, triglyceride and LDL-C levels were significantly higher and HDL-C levels were significantly lower than the control group. We found low concentrations of NO in the patient group compared with the healthy group ($p < 0.05$).

Conclusion: The risk factors such as inflammatory factors and oxidative stress in coronary artery disease diabetic and non-smoker cases can also contribute to the development and progression of atherosclerosis, and it seems that low levels of NO and antioxidant markers can be seen in these patients as Other risk factors for the progression of coronary artery disease.

Keyword: Total Antioxidant, MDA, Inflammatory factor, Nitric oxide, Coronary Artery Disease, Non-Smoker

How to cite this article: Khaki-Khatibi F. [Relationship between serum levels of oxidants, antioxidants, inflammatory factor and nitric oxide in diabetic and non-smoker coronary artery disease patients]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 June- July; 42(2):152-159. Persian.

مقاله پژوهشی

ارتباط سطوح سرمی اکسیدانت ها، آنتی اکسیدانت ها، فاکتور التهابی و نیتریک اکساید در بیماران عروق کرونری قلب غیرسیگاری

فاطمه خاکی خطیبی*

مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران.
* نویسنده مسوول: ایمیل: fatemehkhakikhatibi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۷/۴/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۷/۵/۲۴ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۲/۳۰
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۵۲-۱۵۹

چکیده

زمینه: بیماری عروق کرونری (CAD) در اثر آترواسکلروزیس به وجود می آید. مطالعات نشان می دهند که فاکتورهای متعددی در ارتباط تنگتنگ با ایجاد و پیشرفت CAD وجود دارند که شامل پراکسیداسیون لیپیدها، التهاب، کمبود فاکتورهای گشاد کننده عروقی و آنتی اکسیدانتها می باشند. هدف از این مطالعه بررسی ریسک فاکتورهای فوق الذکر در بیماران عروق کرونری قلب دیابتیک و غیرسیگاری می باشد تا با اندازه گیری این پارامترها، قبل از ایجاد آترواسکلروز بتوان در تشخیص و نیز درمان بیماری در این افراد استفاده کرد.

روش کار: ۱۰۰ نفر شامل ۵۰ بیمار با آنژیوگرافی تشخیص داده شده از نوع CAD و ۵۰ نفر با سن و جنس همسان شده و بدون CAD به عنوان شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. سطح پروفایل لیپیدی با روش های استاندارد اندازه گیری شد. فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیس موتاز (SOD)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و توتال آنتی اکسیدانت (TAC) در نمونه ها با استفاده از کیت راندوکس و با دستگاه اتوآنالایزور مورد ارزیابی قرار گرفت. سطوح hs-CRP توسط روش ایمونوتوربیدومتريک با استفاده از کیت پارس آزمون تشخیص داده شد. غلظت مالون دی آلدئید (MDA) در نمونه های سرم با روش اسپکتروفوتومتريک و بر اساس واکنش تیوباربتوریک اسید مورد ارزیابی قرار گرفت. سطوح نیتریک اکساید در نمونه ها توسط متد گریس اندازه گیری شد.

یافته ها: سطوح MDA و hs-CRP سرم در بیماران CAD در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی داری افزایش یافته بود. در هر صورت فعالیت آنزیمی SOD و GPX اریتروسیت و سطوح TAC در بیماران بطور معنی داری کاهش یافته بود. در گروه CAD سطوح کلسترول توتال، تری گلیسرید و LDL-C بطور معنی داری بالاتر و سطوح HDL-C بطور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود. مقادیر پایین غلظت NO در گروه بیمار نسبت به گروه سالم مشاهده شد ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان می دهد که ریسک فاکتورهایی مانند فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران عروق کرونری قلب که دیابتیک و غیرسیگاری هستند نیز می تواند در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس سهیم باشند، همچنین به نظر می رسد سطوح پایین NO و مارکرهای آنتی اکسیدانتی می تواند در این بیماران بعنوان ریسک فاکتورهای دیگری در پیشرفت بیماری عروق کرونری مطرح باشد.

کلید واژه ها: توتال آنتی اکسیدانت، MDA، فاکتورالتهابی، نیتریک اکساید، بیماری عروق کرونری، غیرسیگاری

نحوه استناد به این مقاله: خاکی خطیبی ف. ارتباط سطوح سرمی اکسیدانت ها، آنتی اکسیدانت ها، فاکتور التهابی و نیتریک اکساید در بیماران عروق کرونری قلبی غیرسیگاری. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۲): ۱۵۲-۱۵۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سندرمهای بالینی بیماری کرونری قلب [Coronary Artery Disease (CAD)] به طور غالب ناشی از آترواسکلروز زمینه شرایین کرونری اپی کاردی هستند. این فرایند به درجات مختلف تقریباً در همه سنین و در هر دو جنس مشاهده می‌شود. با وجود این، دامنه آن در هر فرد معین به زمینه ژنتیکی، عوامل خطر و شرایط همودینامیک موضعی بستگی دارد. آسیب به اندوتلیوم عروقی واقعه آغازگر است. اندوتلیوم طبیعی تعدیل کننده مهم تونسیته عروقی است که مواد وازواکتیو مانند پروستاگلین و عامل شل کننده مشتق از اندوتلیوم را تولید می‌کند و همچنین به طور پیچیده ای در کنترل موضعی ترومبوزهای داخل وریدی دخیل است (۱). هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی، کشیدن سیگار و اختلالات همودینامیک موضعی باعث آسیب اندوتلیوم می‌شوند که منجر به اختلال در اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم و نوعی اختلال عملکرد اندوتلیوم می‌شود که این حالت اولین ناهنجاری قابل توجه در رگ مبتلا به آترواسکلروز است. این آسیب منجر به تجمع ماکروفاژهای حاصل از منوسیت‌های خونی و لیپیدها، بطور غالب لیپوپروتئین دارای دانسیته کم، در محل آسیب عروقی می‌گردد. لیپوپروتئین دارای دانسیته کم (LDL) اکسیده و توسط ماکروفاژها جذب می‌شود که باعث ایجاد سلولهای کف آلود (Foam cells) می‌شود. تجمع این سلولهای کف آلود نخستین ضایعه قابل مشاهده آترواسکلروتیک یعنی رگه چربی (Fatty streak) را تشکیل می‌دهد. رها سازی آنزیمها و مواد سمی توسط ماکروفاژها باعث افزوده شدن مواد در اندوتلیوم می‌شود. در ادامه روند تشکیل ترومبوز در داخل مجرای عروق است. پلاکهای فعال شده با واسطه انقباض عروق و افزایش بیشتر ترومبوز منجر به تقلیل ناگهانی جریان خون کرونری می‌شوند (۲).

در مطالعات اپیدمیولوژیک چند عامل مشخص شده است که احتمال پیدایش آترواسکلروز را افزایش می‌دهند سن بالا، جنس مذکر و سابقه خانوادگی آترواسکلروز زودرس، به عنوان فاکتورهای خطر ساز غیر قابل تغییر در نظر گرفته می‌شوند (۳).

سایر عوامل خطر به میزان زیاد قابل تغییر هستند و بهبود این عوامل ممکن است خطر ابتلا به آترواسکلروز را کاهش دهند. لیپیدها در جریان آترواسکلروز نقش محوری دارند و افزایش میزان کلسترول (عمدتاً کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته کم) با تسریع روند بیماری همراه است. افزایش تری گلیسرید نیز ممکن است عامل خطر مستقلاً برای CAD به ویژه در زنان باشد، از طرف دیگر، به نظر می‌رسد لیپوپروتئین با دانسیته زیاد (HDL) عملکرد حفاظتی داشته باشد و با خطر احتمال CAD نسبت عکس دارد. هیپرتانسیون و دیابت و سایر ریسک فاکتورها نیز نقش مهمی در پیشرفت این بیماری دارند (۴).

کشیدن سیگار آثار مضر بر روی وضعیت چربی (Lipid profile)، فاکتورهای انعقادی و عملکرد پلاکنی دارد و خطر ابتلا به CAD را دو تا سه برابر افزایش می‌دهد. به فاصله ۱۲ ماه پس از ترک سیگار، کاهش قابل توجهی در میزان بروز انفارکتوس میوکارد رخ می‌دهد (۵).

رادیکالهای آزاد در ایجاد و پاتوژنز برخی بیماریها دخالت می‌کنند. خوشبختانه، تشکیل رادیکال آزاد بطور طبیعی توسط ترکیبات سودمند مختلف بنام آنتی اکسیدانها کنترل می‌شود. آنتی اکسیدانها، اولین خط دفاعی بدن ما در برابر تخریب ناشی از رادیکالهای آزاد هستند، و برای حفظ سلامتی مناسب و تندرستی، حیاتی و سرنوشت ساز می‌باشند (۶و۷).

آنتی اکسیدانهای طبیعی شامل ویتامین E (توکوفرول)، ویتامین C می‌باشند. از آنتی اکسیدانهای مهم *in vivo* سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز را می‌توان نام برد (۸).

یکی از مهمترین بیومارکرهای استفاده شده برای دستیابی به یک شاخص کلی سطح پراکسیداسیون لیپیدی، غلظت پلاسمایی MDA است که یکی از محصولات فرعی و جانبی فرآیندهای پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد. با توجه به محلولیت زیاد آن در سرم (هیدروفیل) بعنوان یکی از مناسب ترین مواد، در بررسی پراکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹).

برخی از مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط مستقل و قوی بین افزایش غلظت hs-CRP و بیماری قلبی عروقی و آترواسکلروز وجود دارد و از آن به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده حوادث قلبی عروقی استفاده می‌کنند. نسبت CRP به سایر فاکتورهای التهابی و ریسک مارکرهایی از قبیل LDL-C و کلسترول، ارزش پیشگویی و خطر نسبی (Relative Risk) بیشتری دارد (۱۰).

مطالعات انجام شده در دهه ۱۹۹۰ نشان داده بودند که کاهش دادن کلسترول با استفاده از رژیم غذایی، داروها یا جراحی، خطر پیدایش و پیشرفت CAD را کاهش می‌دهد. در کل، افت یک درصد در میزان LDL-کلسترول، با کاهش معادل ۲ درصد در عوارض نهایی بیماری در ارتباط است. با استفاده از داروهای قویتر مهار کننده ردوکتاز، میزان کلسترول LDL تا حداکثر ۳۵ درصد کاهش یافته و میزان مرگ و میر در افراد مبتلا به بیماری کرونری قلب نیز تا ۳۰ درصد کاهش یافته است (۱۱).

نیتریک اکساید (NO) یک فاکتور اصلی اتساع دهنده عروق می‌باشد که از اندوتلیوم تولید می‌شود. در سیستم گردش خون NO نقش مهمی دارد زیرا بطور شدید تونسیته سلولهای اندوتلیال را تنظیم می‌کند. در صورت عملکرد غیرطبیعی سلولهای اندوتلیال، اسپاسم به وجود می‌آید. یکی از علت های مهم در CAD عملکرد غیرطبیعی اندوتلیال عروق کرونری و در نتیجه کاهش تولید NO می‌باشد (۱۲).

در این تحقیق در همه گروهها سطح سرمی NO، لیپیدها، لیپوپروتئینها و نیز معیارهای التهاب (hs-CRP)، پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) و آنتی‌اکسیدانها (سوپراکسیددیس موتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، توتال آنتی‌اکسیدان) (TAC, GPX, SOD) اندازه‌گیری و با گروه شاهد مقایسه و ارتباط بیماری با هر کدام از عوامل خطر بالا تعیین گردید. لازم به ذکر است که در این مطالعه، همه افراد با بیماریهای زمینه‌ای حذف شده‌اند و گروه بیمار فقط بیماری CAD داشتند و غیرسیکاری بودند.

هدف از این مطالعه بررسی ریسک فاکتورهای فوق‌الذکر در بیماران عروق کرونری قلب دیابتیک و غیرسیکاری می‌باشد تا با اندازه‌گیری این پارامترها، قبل از ایجاد آترواسکلروز بتوان در تشخیص و نیز درمان بیماری در این افراد استفاده کرد.

روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی-مقایسه‌ای می‌باشد. در این مطالعه ۱۰۰ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. ۵۰ نفر بعنوان گروه شاهد و ۵۰ نفر بعنوان بیمار از بیماران مبتلا به CAD مراجعه کننده به بیمارستان شهید مدنی تبریز انتخاب شدند. مدت زمان خونگیری و جمع‌آوری نمونه‌ها از بیماران ۴ ماه طول کشید. افرادی که در این مطالعه وارد شدند که علائم بیماری عروق کرونری را داشته و بیماری آنها بوسیله آنژیوگرافی تایید شده بود. داشتن سن ۷۰-۴۰ و عدم مصرف داروهای درمان کننده هایپرلیپیدمی و نکشیدن سیگار در افراد CAD جزو شرایط ورود به مطالعه بود. بیماران با اختلالات کلیوی (کراتی نین بالای ۲ mg/dl)، افراد با نارسایی کبد، هیپرتیروئیدسم، بیماران مبتلا به نئوپلازی، افراد MI و بیماریهای دیگر از مطالعه حذف شدند. اطلاعات مربوط به فشارخون، سابقه فامیلی، سن و جنس افراد بیمار از طریق چک لیست‌هایی انجام گردید. از تمامی افراد رضایت آگاهانه بعمل آمد. از تمام افراد مورد مطالعه ۵ میلی لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد. یک میلی لیتر برای خون تام (حاوی EDTA) جهت اندازه‌گیری GPX، SOD، Hb و از باقیمانده خون، در کمتر از نیم ساعت سرم نمونه‌ها از قسمت لخته جدا گردید و سرم‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد و خون تام در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان مناسب نگهداری شدند.

اندازه‌گیری کلسترول تام به روش رنگ‌سنجی (اسپکتروفوتومتری) آنزیمی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (CHOD-PAP) صورت گرفت (۱۳). اندازه‌گیری تری‌گلیسرید نیز به روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (GPO-PAP) صورت گرفت (۱۴). اندازه‌گیری HDL-C همانند کلسترول تام، به روش رنگ‌سنجی آنزیمی با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (CHOD-PAP) صورت گرفت (۱۵). توسط فرمول

William Friedewald مقادیر LDL-C را می‌توان با در اختیار داشتن غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL-C بدست آورد:
 $LDL-C (mg/dl) = TG/5 - (HDL-C) -$ کلسترول تام
 قابل توجه است کلیه آزمایشات TG، HDL و توسط دستگاه اتوآنالایزر (model Alcyon 300, USA) بطور اتوماتیک انجام گردید. اساس روش اندازه‌گیری MDA سرمی بر پایه واکنش با تیوباریتوریک اسید (TBA)، استخراج با بوتانل نرمال، اندازه‌گیری جذب با روش اسپکتروفوتومتری و مقایسه جذب با منحنی استاندارد می‌باشد (۱۶).

فعالیت آنزیم SOD بروش کلریمتری (اسپکتروفوتومتری) و با استفاده از کیت RANSOD ساخت شرکت RANDOX انگلستان اندازه‌گیری شد (۱۷). اندازه‌گیری فعالیت آنزیم GPX بروش کلریمتری (اسپکتروفوتومتری) و با استفاده از کیت RANSEL ساخت شرکت RANDOX انگلستان صورت گرفت (۱۸). اندازه‌گیری توتال آنتی‌اکسیدان پلاسما (TAC) بروش کلریمتری (اسپکتروفوتومتری) با استفاده از کیت RANDOX صورت گرفت (۱۹). اندازه‌گیری hs-CRP به روش ایمونوتوربیدیمتری، با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (CHOD-PAP) صورت گرفت (۲۰).

متد گریس یک روش مستقیم و ساده جهت اندازه‌گیری دو متابولیت نیتریک اکسید یعنی نیتريت و نیترات می‌باشد که در دو مرحله انجام می‌گیرد (۲۱).

داده‌های به دست آمده از مطالعه بوسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی/درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمون تفاوت میانگین (آزمون t) برای گروههای مستقل و آزمون رابطه مجذور کای جهت مقایسه متغیرهای کیفی و کمی در دو گروه مورد مطالعه استفاده گردید. در این مطالعه کلیه آنالیزها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS16 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقدار $p < 0.05$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

نتایج

مطالعه ما بر روی ۱۰۰ نفر (۵۰ نفر بیمار و ۵۰ نفر سالم) انجام گردید و نتایج حاصل در بیماران با نتایج افراد سالم مقایسه شد. میانگین سن در گروه بیمار 57 ± 10 سال و در گروه شاهد $55/5 \pm 9$ سال بود. داده‌های بالینی (تعداد/درصد) گروه‌های بیمار و شاهد در جدول موجود می‌باشد. اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در سن، جنس و سابقه فامیلی وجود نداشت اما در فشارخون (هیپرتانسیون) اختلاف معنی‌دار بین دو گروه وجود دارد (جدول ۱).

میانگین و انحراف معیار سطوح پروفایل لیپید سرم در دو گروه بیمار و شاهد در جدول ۲ آمده است (جدول ۲).

میانگین TAC در گروه بیمار 0.19 ± 0.81 و در گروه شاهد 0.17 ± 0.18 mmol/L بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین TAC در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.001$) (جدول ۳).

میانگین hs-CRP در گروه بیمار 3.29 ± 4.22 mg/dl و در گروه شاهد 0.55 ± 1.73 mg/dl بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین hs-CRP در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.001$) یعنی سطوح hs-CRP سرم در گروه بیمار بطور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود (جدول ۳).

میانگین NO در گروه بیمار 39.29 ± 106.22 (μM) و در گروه شاهد 60.12 ± 129.42 (μM) بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین NO در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.04$) (جدول ۴).

میانگین MDA در گروه بیمار 1.21 ± 3.58 nmol/ml و در گروه شاهد 1.25 ± 1.93 nmol/ml بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین MDA در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.001$) یعنی سطوح MDA سرم در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش یافته است (جدول ۳).

میانگین SOD در گروه بیمار 202.92 ± 978.58 U/gHb و در گروه شاهد 254.95 ± 1390.59 U/gHb بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین SOD در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.001$) (جدول ۳).

میانگین GPX در گروه بیمار 42.64 ± 11.13 U/gHb و در گروه شاهد 9.65 ± 51.12 U/gHb بود. بررسی نتایج آزمون t (t-test) برای گروههای مستقل نشان داد که تفاوت میانگین GPX در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار می باشد ($p=0.001$) (جدول ۳).

جدول ۱: داده های بالینی گروههای بیمار و شاهد

مشخصات	بیماران (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	شاهد (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	P Value
مونت/مذکر، (تعداد)	۲۵/۲۵	۲۵/۲۵	غیر معنی دار
سن، (سال)	57 ± 10	55 ± 5	غیر معنی دار
**فشارخون، تعداد (%)	۳۰ (%۶۰)	۱۰ (%۲۰)	$p=0.03$
سابقه فامیلی، تعداد (%)	۲۲ (%۴۴)	۱۶ (%۳۲)	غیر معنی دار

* $p < 0.05$ معنی دار می باشد ** واحد فشارخون = mmHg

جدول ۲: پروفایل لیپید سرم در دو گروه بیمار و شاهد

پارامترها	بیماران (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	شاهد (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	*P Value
کلسترول (mg/dl)	197 ± 45	167 ± 38	$p=0.01$
تری گلیسرید (mg/dl)	158 ± 50	120 ± 43	$p=0.01$
LDL (mg/dl)	134 ± 44	98 ± 30	$p=0.001$
HDL (mg/dl)	42 ± 10	54 ± 15	$p=0.001$

* $p < 0.05$ معنی دار می باشد

جدول ۳: پارامترهای سطوح اکسیدانت ها و آنتی اکسیدانت ها در دو گروه بیمار و شاهد

پارامترها	بیماران (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	شاهد (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	*P Value
MDA (nmol/ml)	3.58 ± 1.21	1.25 ± 0.19	$p=0.001$
SOD (U/gHb)	202.92 ± 978.58	254.95 ± 1390.59	$p=0.001$
GPX (U/gHb)	42.64 ± 11.13	9.65 ± 51.12	$p=0.001$
TAC (mmol/L)	0.19 ± 0.81	0.17 ± 0.18	$p=0.001$
hs-CRP(mg/dl)	3.29 ± 4.22	0.55 ± 1.73	$p=0.001$

* $p < 0.05$ معنی دار می باشد

جدول ۴: پارامتر سطوح نیتریک اکساید (NO) در دو گروه بیمار و شاهد

پارامتر	بیماران (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	شاهد (تعداد=۵۰) میانگین±انحراف معیار	*P Value
نیتریک اکساید (μM)	39.29 ± 106.22	60.12 ± 129.42	$p=0.04$

* $p < 0.05$ معنی دار می باشد

بحث

امروزه بیماری عروق‌کرونری بعنوان یک مشکل اساسی در جهان مطرح می‌باشد. تحقیقات بسیاری در جهت پیشگیری از آن در حال انجام می‌باشد تا بتوان با کمترین خسارت در جهت رفع این مشکل اقدام نمود. بیماری دیس‌لیپیدمیا یک ریسک فاکتور مهمی در CAD می‌باشد. در این بیماری غلظت بالای تری‌گلیسرید و LDL-C و غلظت پایین HDL-C گزارش شده است. در مدل حیوانی نیز ارتباط هیپرکلسترولمیا با عملکرد غیرطبیعی اندوتلیال و افزایش تولید سوپراکسید نشان داده شده است (۲۲).

مطالعه ما یک افزایش معنی‌داری در سطوح LDL-C، تری‌گلیسرید و کلسترول توتال در بیماران CAD و همچنین یک کاهش معنی‌داری در HDL سرم را نشان داد. احتمالاً چون LDL سهم بیشتری در ایجاد آترواسکلروزیس دارد بنابراین افزایش LDL در بیماران CAD خود یکی از علت‌های ایجاد آترواسکلروزیس در این بیماران می‌باشد، همچنین در بیماران CAD افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول نیز در پیشرفت روند آترواسکلروزیس سهم به‌سزایی دارند.

در بیماری CAD انواع رادیکال‌های آزاد، گونه‌های مختلف اکسیژن، نیترژن افزایش نشان می‌دهد. امروزه بیشتر از ۷۰ نوع بیماری بطور زیادی با استرس‌اکسیداتیو در ارتباط است. MDA یا مالون‌دی‌آلدئید که در طی واکنش پراکسیداسیون لیپیدی تولید می‌شود، بطور وسیعی در تشخیص استرس‌اکسیداتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعات بالینی متعددی در بیماران CAD سطوح MDA سرم به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. مطالعاتی ارتباط معنی‌داری بین NO و CAD را نشان می‌دهند، MDA و NO یک ارتباط غیر معنی‌داری را نشان دادند. مقادیر بالای MDA در CAD، یک ارتباط معنی‌داری را بین استرس‌اکسیداتیو و آترواسکلروزیس ثابت نموده است (۲۳).

در مطالعه ما بیماران CAD در سطوح MDA سرم یک افزایش معنی‌داری را نشان دادند. این یافته بر طبق یافته Kostner و همکاران می‌باشد. افزایش MDA در بیماران ممکن است ناشی از افزایش لیپید پراکسیداسیون باشد که افزایش لیپید پراکسیداسیون خود در نتیجه افزایش در سطوح استرس‌اکسیداتیو می‌باشد.

NO یک تحریک‌کننده قوی برای بیان (SOD) می‌باشد (۲۴). SOD یک آنزیم آنتی‌اکسیدانته مهم می‌باشد که دارای یک اثر آنتی‌توکسیک علیه آنیون سوپراکسید است. بیان بالای SOD ممکن است یک پاسخ سازشی باشد و در نتیجه منجر به افزایش دیسموتاسیون سوپراکسید به پراکسید هیدروژن گردد (۲۵). در طی مطالعاتی در بیماران CAD سطوح کاهش یافته‌ای از SOD مشاهده شد که می‌تواند نتیجه‌ای از کاهش تولید مقادیر SOD باشد زیرا در طی افزایش تولید مواد اکسیدانته که همراه با مصرف زیاد آنتی‌اکسیدانته‌ها می‌باشد در نتیجه کاهش SOD، GPX و

TAC را خواهیم داشت، دلیل دیگر جهت کاهش GPX این می‌باشد که ممکن است نتیجه‌ای از کاهش سطوح سلنیوم باشد (۲۶). GPX یک آنزیم حاوی سلنیوم و آنتی‌اکسیدانته مهم اریتروسیت‌ها می‌باشد. GPX یک نقش مهمی در مکانیسم جمع‌آوری پراکسیل و در غشای سلول نقش محافظتی غشای سلول را بر عهده دارد (۲۷).

تحقیق ما یک کاهش معنی‌داری در فعالیت‌های SOD و GPX در بیماران CAD نشان می‌دهد. نتایج این تحقیق با گزارشات Kayyum و همکاران مطابقت دارد (۲۸). SOD یک آنزیم آنتی‌اکسیدانته کلیدی می‌باشد که بطور منظمی بین اندوتلیوم و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق در قسمتی از دیواره آرتریال قرار گرفته است. وجود زیاد رادیکال‌های آزاد از قبیل رادیکال اکسیژن ($O_2^{\cdot-}$) منجر به مصرف بیشتر SOD در غشا گردیده و در نتیجه منتهی به کاهش SOD در خارج سلولی می‌گردد. از طرفی وجود رادیکال‌های آزاد در آترواسکلروزیس و کاهش NO می‌تواند با کاهش SOD خارج سلولی ارتباط داشته باشد.

در اوایل ۱۹۹۰، Miller و همکاران، یک تست جدیدی را جهت اندازه‌گیری توتال آنتی‌اکسیدانته‌ها تحت عنوان (TAC Total Antioxidant Capacity) طراحی نمودند. از مزیت‌های مهم این تست، اندازه‌گیری کل آنتی‌اکسیدانته‌ها در یک نمونه بیولوژیک می‌باشد همچنین TAC بعنوان یک بیومارکر برای تشخیص، پیش‌آگهی و جلوگیری از بیماری می‌باشد (۲۹).

یافته‌های ما نیز مطالعات دیگران را تایید می‌نماید. این کاهش سطح TAC ممکن است با یک مکانیسم حمایتی ارتباط داشته باشد زیرا در CAD به علت وجود استرس‌اکسیداتیو و وجود مواد اکسیدانته‌های کاهشی را در TAC، SOD و GPX به وجود خواهد آورد. التهاب یک نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروزیس دارد. و مدارک نشان می‌دهند که hs-CRP نه فقط یک مارکر التهابی است بلکه بطور موثری در رسوب و ایجاد آتروژنز نیز ممکن است دخالت داشته باشد (۳۰).

مطالعات زیادی یک افزایش معنی‌داری در سطوح hs-CRP سرم در بیماران CAD زن و مرد با سن بیشتر از ۵۰ سال نشان می‌دهند. گزارشات Espliguero و همکاران نیز موافق با مطالعات ذکر شده می‌باشد (۳۰). در مطالعه ما نیز افزایش معنی‌داری در سطوح hs-CRP سرم در بیماران مشاهده گردید. علت افزایش hs-CRP در بیماران CAD شاید این باشد که CRP در پلاک‌های آترواسکلروتیک به ذره LDL باند می‌شود که منجر به فعالیت کمپلمان می‌گردد، در نتیجه حالت پیش‌التهاب و ایجاد روند آتروژنز می‌گردد. CRP همچنین ممکن است توسط مکانیسم وابسته به کمپلمان و تولید فاکتور بافتی توسط ماکروفاژها منجر به افزایش روند آسیب در بافت‌های ایسکمیک گردد.

دهندگی بر عروق را دارد و کمبود آن فرد را مستعد به بیماری عروق خواهد نمود (۲۳).

نتیجه گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که ریسک فاکتورهایی مانند فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران عروق کرونری قلب که دیابتیک و غیرسیگاری هستند نیز می‌تواند در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس سهیم باشند، همچنین به نظر می‌رسد سطوح پایین NO و مارکهای آنتی اکسیداتیو می‌تواند در این بیماران بعنوان ریسک فاکتورهای دیگری در پیشرفت بیماری عروق کرونری مطرح باشد.

قدردانی

نویسنده از مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید مدنی تبریز در پیشبرد و اجرای این تحقیق و همچنین از مرکز تحقیقات کاربردی دارویی قدردانی می‌نماید.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته منطقه ای اخلاق استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع ۵/۴/۱۵۵۵ به تایید رسیده است.

مشارکت مولفان

ف. خ. و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

منابع مالی

این تحقیق منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

نتایج مطالعه Kayyum و همکاران، یک کاهش معنی داری از NO را در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. مطالعات زیادی کاهش سطح NO را در حالت های پاتولوژیکی دیگر از قبیل آسیب در اثر پرفوزیون مجدد، هیپرکلسترولمیا، دیابت ملیتوس و نارسایی مزمن قلب را نشان می‌دهند. یافته‌های مطالعات دیگران بطور مشخص و واضح نشان می‌دهد که در CAD در طی استرس اکسیداتیو که با افزایش تولید سوپر اکسید همراه است، کاهش معنی داری از NO در رگ‌های آترواسکلروتیک نیز به وجود می‌آید (۲۸).

مکانیسم واکنش از این قرار است که سوپراکسید بطور سریع با NO واکنش می‌دهد و منجر به تولید پراکسی نیتريت و کاهش فعالیت NO می‌گردد. پراکسی نیتريت، یک اکسیدانت قوی است که بطور فیزیولوژیکی اثرات حمایتی دارد اما در مقادیر بالا یک علتی از ضایعات بافتی است بنابراین تولید O_2^{2-} که ایجاد استرس اکسیداتیو می‌کند منجر به انقباض عروق و عملکرد بد اندوتلیال در بیماران CAD گردیده و در نتیجه به شدت ضایعه می‌انجامد. بنابراین NO یک نقش مهم در تنظیم تونسیته عروق را بر عهده دارد. کاهش تولید NO منجر به ایجاد رخدادهایی از قبیل انقباض عروقی، تجمع پلاکتی، مهاجرت مونوسیت ها به دیواره رگ، LDL اکسیده و تولید Foam cell می‌شود که این عوامل در پیشرفت آترواسکلروزیز نقش بسزائی دارند.

سطوح NO در بیماران پایین تر از افراد سالم می‌باشد. در یک مطالعه سطوح NO بطور معنی داری در افراد CAD کاهش یافته بود. لازم به ذکر است که بیماران CAD فشار خون نیز داشتند. در همان مطالعه، سطوح NO بیماران CAD بدون فشار خون تقریباً شبیه به گروه شاهد بود. این مطالعات نشان می‌دهد که وجود فشار خون نیز مهم می‌باشد زیرا با کاهش NO، انقباض عروق بیشتر شده، در نتیجه فشار خون بالا خواهد رفت. NO نقش اتساع

References

1. Cook S. Coronary Artery Disease, Nitric Oxide and oxidative stress: the Yin-Yang effect a Chinese concept for a world wide pandemic. *Swiss Med Wkly* 2006; **136**: 103-113.
2. Sharifi M, Rakhit R, Humphries S, Nair D. Cardiovascular Risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *BMJ Journals* 2016, **8**:1-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308845
3. Mundal L, Igland J, Veierod M, Bjorklund K, Ose L, Marie R, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *BMJ Journals* 2018; **5**: 1-8. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706
4. Weber T, Lang I, Zweiker R, Horn S, Wenzel R R, Watschinger B, et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendation: A joint scientific statement from the Austrian Society of cardiology and the Austrian Society of Hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2016; **128**(13-14): 467-479. doi: 10.1007/s00508-016-0998-5
5. Hackshaw A, Morris J, Boniface S, Tang J, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta analysis of 141 Cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018; **360**: 1-15. doi: 10.1136/bmj.j5855
6. Bilici M, Efe H, Koroglu M, Uydu H, Nekaroglu M, Deger O. Anti oxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders* 2001; **64**: 43-51. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00199-3

7. USANA Mary Foley- Independent distributor/// <http://www.Ampage.Com/usana.Htm>.
8. Mayes P A, Murray R K, Granner D K, Mayes P A, Rodwell V W. *Biologic Oxidation*. In: *Harper,s Biochemistry*. 25th ed. McGraw- Hill, New York, 2000; PP: 130-136.
9. Marks D B, Marks A D, Smith C M, Williams and Wilkins. Oxygen Metabolism and Oxygen Toxicity. *Basic Medical Biochemistry*. Baltimore. 1996; PP: 327-340.
10. Ridker P M, Hennekens C H, Buring J E, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation. *N Engl J Med* 2000; **342**(12): 36-43.
11. Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. BRAUNWALD's Heart Disease (A text book of cardiovascular medicine). 8th ed. 2008; PP: 1071-1092. doi: 10.1016/b978-1-4557-0101-8.00057-6
12. Rosik E. Arginine fights coronary artery disease. *Life Enhancement* 2002; **8**: 3543-3873.
13. Artiss J D, Zak B. *Measurement of cholesterol concentration*. In: Rifai N, Warnick G. R, Dominiczak MH, eds. Handbook of lipoprotein testing. Washington, 1997; PP: 99-114.
14. Cole T G, Klotzsch S G, McNamara J. *Measurement of triglyceride concentration*. In: Rifai N, warnick GR, Dominiczak M. H, eds. Handbook of lipoprotein testing. Washington: AACC press. 1997; PP: 115-126.
15. Rifai N, Bachorik P S, Alber J. *Lipids, lipoproteins and apolipoproteins*. Editor: Tietz Text Book of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1999; PP: 809-861.
16. Yag I K. *lipid peroxides and related radicals in clinical medicine*. In: *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. 1st ed: plenum press, New York, 1994; PP: 1-15.
17. Woolliams J A, Wiener G, Anderson P H. Plasma lipid peroxidation Zinc and Erythrocyte cu-zn superoxide dismutase. *Res Vet Sci* 1983; **34**: 253-256.
18. Paglia D E, Valentine W N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; **70**: 158.
19. Miller N J, Rice-Evans C, Davies M J. Factors in fluencing the antioxidant activity determined by the ABTS0 + radical cation assay. *Clin Sci* 1993; **84**: 407-412.
20. Thompson D, Milford-Ward A, Whicher J T. The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1992; **29**: 123-131.
21. Miranda K, Espey M, Wink D. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Biology and chemistry* 2001; **5**(1): 62-71.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART STUDY). *Lancet* 2004; **364**: 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
23. Soyuncu S, Celik A, Demiryurek S, Davutoglu V, Tarakcioglu M, Aksoy M. The relationship between oxidative stress, nitric oxide, and coronary artery disease. *Eur J Gen Med* 2007; **4**(2): 62-66. doi: 10.29333/ejgm/82487
24. Harrison D, Griendling K, Landmesser U. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 7A-11A. doi: 10.1016/S0002-9149(02)03144-2
25. Kaur K, Bedi G, Kaur M. Lipid peroxidation and the levels of antioxidant enzymes in coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem* 2008; **23**(1): 33-37. doi: 10.1007/s12291-008-0008-4
26. Shaikh A, Suryakar A. Oxidative stress and antioxidant status before and after supplementation of A-Z antioxidant tablets in coronary artery disease. *Biomedical Research* 2009; **20**(2): 136-140.
27. Vishnu-Priya V, Surapaneni K M. Erythrocyte Lipid Peroxidation, Glutathione, Ascorbic Acid, Vitamin E, Antioxidant Enzymes and Serum Homocysteine Levels In Patients With Coronary Artery Disease. *J Clin Diag Res* 2008; **2**: 1180-1185.
28. Kayyum-Shaikh A, Suryakar A N. Oxidative stress and antioxidant status before and after supplementation of A-Z anti-oxidant tablets in coronary artery disease. *Biom Res* 2009; **20**(2): 136-140.
29. Kusano C, Ferrari B. Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology* 2008; **7**(1): 1-15.
30. Espliguero R A, Avanzas P, Sales J C. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; **25**: 401-408. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.017