

پراکسیداسیون لیپیدی در بیماری آرترواسکلروز عروق شبکیه چشم

دکتر امیر قربانی‌حق جو^۱، دکتر نادره رشتچی زاده^۲، دکتر علیرضا جوادزاده^۳، داود آقاویردی زاده^۴، عباس خنکدار^۵

تاریخ دریافت 85/03/09 – تاریخ پذیرش 85/08/16

چکیده

پیش زمینه و هدف: افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی از علل اصلی شروع و پیشرفت آرترواسکلروز محسوب می‌گردد. در بررسی حاضر تغییرات غلظت پروفیل لیپیدی به همراه مالون دی آلدئید سرمی در بیماران با ۴ درجه اصلی آرترواسکلروز عروق شبکیه مورد مطالعه قرار گرفته است. **مواد و روش‌ها:** جمعیت مورد مطالعه شامل ۹۹ بیمار با آرترواسکلروز عروق شبکیه اثبات شده با معاینه ته چشم و گروه کنترل شامل ۶۵ فرد سالم می‌باشد. درجه بندی آرترواسکلروز چشمی بر طبق تقسیم‌بندی Scheie به ترتیب از درجه I تا IV انجام گرفته و سطح پروفیل لیپیدی و میزان مالون دی آلدئید (MDA) سرمی بر روش استاندارد مورد سنجش قرار گرفت. **نتایج:** نتایج حاکی از افزایش معنی دار سطح کلسترول، تری گلیسرید، LDL-C، MDA و کاهش HDL-C گروه بیماران نسبت به گروه کنترل ($p < 0.001$) در تمامی موارد) می‌باشد. از نظر سطح MDA سرمی تفاوت چشمگیری در درجات مختلف گروه بیماران مشاهده شد ($p < 0.001$). همچنین بین درجه آرترواسکلروز با سطح پروفیل لیپیدی همبستگی معنی داری مشاهده گردید. **بحث:** نتایج مطالعه حاضر بر نقش افزایش سطح پروفیل لیپیدی و پراکسیداسیون آن در امکان ایجاد و تشدید آرترواسکلروز عروق شبکیه تأکید داشته اما در تفاوت بین درجات مختلف آرترواسکلروز و به ویژه درجه I با سایر درجات، دخالت سطح MDA سرمی را بیشتر دخیل می‌داند.

کل واژگان: پراکسیداسیون لیپیدی، پروفیل لیپیدی، آرترواسکلروز عروق شبکیه

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره دوم، ص ۴۸۹-۴۸۵، تابستان ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تلفن تماس ۰۴۱۱-۳۳۷۱۹۷۱

Email: ghorbaniamir@hotmail.com

مقدمه

کلیدی در شروع و پیشرفت آرترواسکلروز محسوب می‌شود (۵،۶). هر چند مطالعات متنوعی بروز آرترواسکلروز را در اندام‌هایی نظیر قلب و یا مغز، ناشی از اکسیداسیون LDL را مورد تأکید قرار داده اند اما سایر اندام‌های بدن نظیر عروق شبکیه در این میان کمتر مورد توجه قرار گرفته اند (۷، ۸، ۹). توجه به مکانیسم ایجاد آرترواسکلروز ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی اندیشه امکان درگیر شدن شریان و شریانچه‌های کوچک شبکیه و در نهایت وقوع آرترواسکلروز عروق شبکیه را تقویت می‌نماید (۶).

افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از فعالیت رادیکال‌های آزاد یکی از علل عمده وقوع آرترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی متعاقب آن شناخته شده است (۱، ۲). تأثیر مخرب فعالیت رادیکال‌های آزاد بر روی بیوملکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها، مورد مطالعه محققین قرار گرفته است (۳، ۴). اما در این میان نقش لیپید و لیپوپروتئین‌ها اجتناب‌ناپذیر بوده و نشان داده شده است که اکسیداسیون لیپیدها و به ویژه اکسیداسیون LDL مرحله

^۱ استادیار بیوشیمی مرکز تحقیقات تغذیه - مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار بیوشیمی مرکز تحقیقات تغذیه - مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ استادیار گروه چشم مرکز تحقیقات کاربردی دارویی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ کارشناس ارشد بیوشیمی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۵ کارشناس ارشد بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

زمان انجام آزمایشات مربوطه در ظروف مخصوص در فریزر 70°C - نگهداری گردید.

غلظت کلسترول سرمی (Cho) به روش استفاده از آنزیم کلسترول استراز، اندازه گیری جذب در 546nm و سطح تری گلیسرید سرمی (TG) به روش استفاده از آنزیم لیپاز، سنجش جذب در 520nm انجام گرفت. کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C) به روش ایجاد رسوب با فسفوتنگستات، سنجش اسپکتروفتومتری در 520nm و سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-C) به روش محاسبه با استفاده از فرمول فریدوال فریدیکسون مورد محاسبه قرار گرفت (۱۴). اندازه گیری MDA سرمی با روش ایجاد کمپلکس توسط تیوباربیتریک اسید (۰/۶۷ درصد) در حضور اسیدفسفریک، جوشاندن، استخراج با بوتانل، اندازه گیری در 532nm و سنجش غلظت با استفاده از منحنی استاندارد انجام گرفت (۱۵). نتایج بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) گزارش گردیده مقایسه تفاوت ها بین درجات مختلف آرترواسکلروز چشم در گروه بیماران با آزمون Kruskal-Wallis و نتایج به دست آمده در دو گروه بیمار و کنترل مورد مطالعه با محاسبات آماری، Two Independent Sample t-Test و یا Mann-Whitney U بر حسب نوع نتایج به دست آمده مورد مقایسه قرار گرفت. مقایسه مقادیر MDA در هر یک از درجات آرترواسکلروز با یکدیگر توسط آزمون آماری Mann-Whitney U مورد ارزیابی قرار گرفت. سنجش همبستگی در موارد پارامتریک با استفاده از تست Pearson و در موارد غیر پارامتریک با تست Spearman مورد محاسبه قرار گرفته و در تمامی موارد مقدار ارزش P (P value) کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج

مقایسه مقادیر به دست آمده حاصل از مطالعه بر روی تغییرات پروفیل لیپیدی و سطح MDA سرمی در دو گروه بیمار و کنترل مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. مطابق نتایج کسب شده تفاوت معنی داری بین سطح متوسط MDA گروه کنترل ($1/5 \pm 0/7 \mu\text{g/dl}$) و بیماران ($3/8 \pm 2/1 \mu\text{g/dl}$) مشاهده می شود ($p < 0/0001$). همچنین سطح متوسط TG ($p < 0/0001$)، Cho ($p < 0/0001$)، LDL-C سرمی ($p < 0/0001$) در گروه بیماران به طور برجسته ای بالاتر از گروه کنترل می باشد. مقایسه غلظت HDL-C در دو گروه مورد مطالعه نیز بیانگر کاهش چشمگیر آن ($p = 0/001$) در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل می باشد. تقسیم بندی بیماران به ۴ گروه بر اساس درجه

آرترواسکلروز عروق شبکیه با افزایش ضخامت دیواره شریانی شروع شده و با ایجاد تغییرات پیشرونده در ظاهر رفلکس نوری شریانه همراه می باشد (۱۰، ۱۱، ۱۲). افزایش ضخامت دیواره شریانی و کاهش فضای لومن ناشی از تغییرات اسکروتیک بسته به شدت وقوع، از درجات I تا IV تقسیم بندی می شود (Scheie classification) و در شدت های بالا می تواند با آسیب های جدی و اختلالات بینایی همراه گردد (۱۰، ۱۲). افزایش وقوع اختلالات بینایی ناشی از آرترواسکلروز رتین و فرآیندهای آرترواسکلروز ناشی از فعالیت رادیکال های آزاد، مطالعات بیشتری را طلب می نماید. در مطالعه حاضر تغییرات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به آرترواسکلروز عروق شبکیه مورد توجه قرار گرفته است.

مواد و روش

۹۹ نفر (۴۵ زن، ۵۴ مرد) با متوسط سنی (47 ± 7 سال) از بیماران که جهت معاینه روتین چشم پزشکی به بیمارستان نیکوکاری تبریز مراجعه کرده بودند و درجاتی از آرترواسکلروز عروق رتین داشتند پس از توضیحات لازم و کافی از طرف چشم پزشک مربوطه و دریافت رضایت نامه وارد مطالعه گردیده و گروه بیمار را تشکیل دادند. معاینه چشمی بیماران با استفاده از دستگاه اسلیت لامپ همراه با لنز super field انجام شده و شدت آرترواسکلروز عروق شبکیه با توجه به تقسیم بندی scheie از درجه I تا IV ثبت گردید (۱۳). همچنین تعداد ۶۵ فرد سالم (۳۵ مرد، ۳۰ زن) با متوسط سنی (45 ± 6 سال) بدون وجود هرگونه سابقه بیماری مرتبط با چشم، پس از معاینه دقیق چشمی توسط پزشک متخصص مربوطه جمعیت کنترل مورد مطالعه بررسی حاضر را تشکیل می دهند. تعداد افراد مورد مطالعه با توجه به مطالعات مقدماتی (Pilot) انجام شده هزینه، امکانات و در نظر گرفتن فورمول محاسبه حجم نمونه برآورد گردید. در انتخاب گروه کنترل و بیماران سعی گردید افراد مورد مطالعه هیچگونه بیماری ارثی، کلیوی، قلبی، کبدی، سابقه بیماری سیستمیک از قبیل فشار خون و دیابت نداشته باشند. همچنین افراد کنترل و بیمار در طول مطالعه و یک ماه قبل از شروع مطالعه، مصرف دارو یا ویتامین نداشته اند. تمامی افراد مورد مطالعه دخانیات مصرف نکرده و از نظر فعالیت بدنی تفاوت چشمگیری با همدیگر نداشته اند.

نمونه گیری در ساعات بین ۹-۷ صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شده و جداسازی سرم با استفاده از سانتریفوژ در دور پایین (RPM-۲۵۰۰) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای 4°C انجام گرفته و تا

بیماران درجه III ($p > 0.02$) و IV ($P > 0.01$) و نیز بین بیماران درجه III با بیماران درجه IV ($p > 0.06$) تفاوت معنی داری مشاهده نمی گرد (جدول شماره ۳). آنالیز آماری مربوط به همبستگی نیز حاکی از آن است که در جمعیت مورد مطالعه، درجه آرتریواسکلروز شبکیه چشم با سطح سرمی MDA ($r = 0.655$ ، $P < 0.01$)، Cho ($r = 0.448$ ، $P < 0.01$)، TG ($r = 0.365$ ، $P < 0.01$)، LDL-C ($r = 0.407$ ، $P < 0.01$) همبستگی مستقیم و معنی دار و با سطح سرمی HDL-C ($r = -0.279$ ، $P < 0.01$) همبستگی معکوس و معنی داری وجود دارد.

آرتریواسکلروز نشان می دهد که علی رغم وجود اختلاف معنی دار در غلظت MDA ($p < 0.0001$)، تفاوت چشمگیری در سطح Cho ($p > 0.06$)، TG ($p > 0.06$) و LDL-C ($p > 0.07$) سرمی بین درجات مختلف آرتریواسکلروز شبکیه چشم (I, II, III, IV) گروه بیماران مشاهده نمی گردد (جدول شماره ۲). مقایسه مقادیر MDA سرمی در چهار گروه بیماران با درجات مختلف آرتریواسکلروز نیز بیانگر وجود اختلاف معنی دار بین بیماران درجه I با بیماران درجه II ($p < 0.02$)، III ($p < 0.0001$) و IV ($p < 0.0001$) می باشد. در حالی که بین سطح MDA بیماران درجه II با

جدول شماره ۱: مقایسه سطح پروپیل لیپیدی و MDA سرمی در دو گروه مورد مطالعه

مقادیر p	گروه کنترل (X+SD)	گروه بیماران (X+SD)	
($p^1 < 0.0001$)	۱۶۰/۲ + ۲۳/۳	۱۹۷/۶ + ۴۱/۱	Cholesterol (mg/dl)
($p^1 < 0.0001$)	۱۱۲/۵ + ۳۳/۶	۱۵۰/۱ + ۷۱/۲	Triglyceride (mg/dl)
($p^2 = 0.001$)	۴۴/۶ + ۵/۶	۴۱/۵ + ۵/۸	HDL-C(mg/dl)
($p^1 < 0.0001$)	۹۳/۱ + ۲۰/۹	۱۲۶/۶ + ۳۸/۵	LDL-C(mg/dl)
($p^1 < 0.0001$)	۱/۵ + ۰/۷	۲/۸ + ۲/۱	MDA (μ g/dl)

^۱ آزمون آماری Independent sample t-Test

^۲ آزمون آماری Mann-Whitney U Test

جدول شماره ۲: مقایسه سطح پروپیل لیپیدی و MDA سرمی در چهار گروه بیماران مورد مطالعه

مقادیر P ^۱	درجه I (n=۲۶) $\bar{X} \pm SD$	درجه II (n=۲۷) $\bar{X} \pm SD$	درجه III (n=۲۷) $\bar{X} \pm SD$	درجه IV (n=۱۷) $\bar{X} \pm SD$	
($p > 0.06$)	۱۹۱/۴ ± ۳۶/۴	۱۹۴/۴ ± ۵۷/۳	۱۹۹/۲ ± ۳۰/۹	۲۱۰/۱ ± ۲۶/۷	Cholesterol (mg/dl)
($p > 0.06$)	۱۱۸/۳ ± ۳۳/۳	۱۶۱/۲ ± ۸۶/۳	۱۵۳/۷ ± ۴۹/۵	۱۷۳/۸ ± ۹۹/۳	Triglyceride (mg/dl)
($p > 0.08$)	۴۲/۶ ± ۳/۸	۴۲/۱ ± ۴/۹	۴۰/۹ ± ۷/۴	۳۹/۵ ± ۶/۷	HDL-C(mg/dl)
($p > 0.07$)	۱۲۶/۹ ± ۳۶/۱	۱۲۰/۱ ± ۵۳/۶	۱۲۷/۵ ± ۳۰/۱	۱۳۵/۸ ± ۱۸/۸	LDL-C(mg/dl)
($p < 0.0001$)	۲/۵ ± ۱/۲	۳/۸ ± ۲/۰	۴/۴ ± ۲/۰	۵/۰ ± ۲/۴	MDA (μ gr/dl)

^۱ آزمون آماری Kruskal-Wallis Test

جدول شماره ۳: مقایسه سطح MDA سرمی در چهار گروه بیماران مورد مطالعه

درجه IV	درجه III	درجه II	درجه I
$p < 0.0001$ ^۲	$p < 0.0001$ ^۲	$p < 0.02$ ^۱	—
$p > 0.01$ ^۵	$p > 0.02$ ^۴	—	—
$p > 0.06$ ^۶	—	—	—

آزمون آماری Mann-Whitney U Test برای مقایسه مقادیر MDA سرمی بین: ^۱ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز I با II ^۲ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز I با III ^۳ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز I با VI ^۴ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز II با III ^۵ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز II با IV ^۶ دو گروه با درجه آرتریواسکلروز III با IV.

بحث

پراکسیداسیون لیپیدی در بروز و توسعه آتریواسکلروز شبکه چشمی باشد نتایج حاضر علاوه بر تأیید دخالت این نوع فاکتورهای خطر در بروز آتریواسکلروز عروق شبکه با نتایج به دست آمده در افراد لیپیدی و در کل با یافته های سایر محققین در زمینه بیماری های قلبی-عروقی مطابقت دارد (۱۷، ۱۸).

غالب مطالعات انجام شده، ارتباط میزان MDA و سطح پروفیل لیپیدی را با شدت آتریواسکلروز را نشان داده اند (۱۹). در مطالعه حاضر نیز این ارتباط در جمعیت مورد مطالعه با درجه آتریواسکلروز چشم مشاهده گردید و بیانگر آن است که افزایش سطح پروفیل لیپیدی و نیز سطح MDA سرمی با افزایش درجه آتریواسکلروز شبکه چشم وجود داشته و می تواند تأییدی بر دخالت سطح پروفیل لیپیدی و افزایش سطح MDA حاصل از پراکسیداسیون در بروز و توسعه شدت آتریواسکلروز شبکه چشم باشد.

بسیاری از مطالعات انجام شده علاوه بر دخالت افزایش سطح پروفیل لیپیدی در افزایش میزان MDA سرمی به کاهش ترکیبات ویتامین های آنتی اکسیدانت به ویژه در بیماران با اختلالات آتریواسکلروز اشاره دارند که موجبات افزایش فعالیت رادیکال های فعال را فراهم آورده و در نهایت با بروز اختلالات گوناگونی نظیر قلبی عروقی همراه می باشند (۱۹، ۲۰). افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدی در مطالعه حاضر، می تواند منعکس کننده کاهش غلظت آنتی اکسیدانت های داخلی باشد و بررسی تغییرات هر یک از آنها می تواند ارزش تشخیصی و درمانی قابل توجهی را در جلوگیری از بروز این اختلال داشته باشد که نیاز به مطالعات گسترده تری را به ویژه از نوع مداخله ای طلب می نماید.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج مطالعه حاضر بر نقش افزایش سطح TG، Cho، LDL-C و به ویژه پراکسیداسیون لیپیدی به همراه کاهش HDL-C سرمی در امکان بروز و تشدید آتریواسکلروز عروق شبکه تأکید داشته و نقش تعدیل پروفیل لیپیدی به همراه کاهش پراکسیداسیون آن را در جلوگیری از ایجاد، پیشرفت و درمان این نوع بیماری مطرح می سازد.

مطالعات انجام شده بیانگر دخالت افزایش سطح پروفیل لیپیدی و کاهش HDL-C سرمی در وقوع و پیشرفت آتریواسکلروز می باشد (۱۳-۱۴). همچنین مطالعات جدیدتر به دخالت پراکسیداسیون لیپیدی در بروز این اختلال تأکید داشته به طوری که در بسیاری از مطالعات از خود و یا محصولات لیپید و لیپوپروتئین ها و به ویژه LDL نظیر LDL اکسیده شده (OX-LDL)، به عنوان یکی از علل اصلی بروز و پیشرفت آتریواسکلروز نام برده شده است (۱۴، ۱۵). هر چند این اختلال و ارتباط آن با سطح پروفیل لیپیدی و پراکسیداسیون آنها در رگ هایی از بدن که با اختلالات قلبی و مغزی و یا حتی کلیوی مرتبط می باشند، مورد مطالعه فراوان قرار گرفته است (۷، ۸) و نتایج نسبتاً یکسانی در خصوص مکانیسم عمل ایجاد آتریواسکلروز به دست آمده است اما در مورد حضور و عمل این نوع عوامل در شریان و شریانچه های کوچک شبکه مطالعات اندکی صورت گرفته است. با توجه به مکانیسم عمل افزایش سطح پروفیل لیپیدی و نقش پراکسیداسیون لیپیدی در وقوع آتریواسکلروز پیش بینی می گردد که این عوامل بتوانند حتی شریان و شریانچه های کوچک شبکه را نیز تحت تأثیر قرار داده و با بروز آتریواسکلروز عروق شبکه ارتباط داشته باشند (۱۶). نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که علاوه بر افزایش سطح پروفیل لیپیدی TG، Cho، LDL-C و غلظت MDA سرمی بیماران در مقایسه با گروه شاهد از افزایش معنی دار و سطح HDL-C سرمی از کاهش معنی دار برخوردار می باشد. این اختلافات هر چند می تواند تفاوت در سطح پروفیل لیپیدی و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی را در دو گروه مورد مطالعه را نشان دهد اما مقایسه فاکتورهای مورد مطالعه بین بیماران با درجات مختلف آتریواسکلروز شبکه چشم فقط وجود تفاوت چشمگیر در غلظت MDA سرمی را نشان می دهد که این تفاوت به طور عمده بین بیماران با درجه I آتریواسکلروز با تمامی درجات II، III، IV آشکار می گردد. به عبارت دیگر نتایج مطالعه حاضر به دخالت تغییرات سطح پروفیل لیپیدی در بروز بیماری آتریواسکلروز چشمی اشاره داشته اما در تفاوت بین درجات مختلف آتریواسکلروز و به ویژه درجه I با سایر درجات دخالت MDA سرمی را بیشتر دخیل می داند. این نتایج با نتایج کسب شده از همبستگی بین سطح MDA سرمی با درجات آتریواسکلروز بیشتر تقویت شده و می تواند حاکی از دخالت سطح

References:

01. Brewer HB. Clinical significance of plasma lipid levels. Am J Cardiol 1989; 64(13): 3G-9G.
02. Vartiainen E. A lot more can be done to prevent cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6): 457-8.

03. Garcia-Inzueta MT, Gutierrez-Sanchez JB, De Mier I, Amado JA, Berraszueta JR. Autoantibodies against oxidized LDL and serum total antioxidant status in active cyclists and ex-cyclists. *Horm Metab Res* 2003; 35(9): 541-5.
04. Pierre J. Chemistry of dioxygen and its activated species. In: Favier A, Cadet J, Kalyanaraman B, Fonteaere M. Analysis of free radicals in biological systems. Switzerland: Birkkauser verlag basel 1995. P. 1-10.
05. Oestvang J, Bonnefont-Rousselot D, Ninio E, Hakala JK, Johansen B, Anthonsen MW. Modification of LDL with human secretory phospholipase A(2) or sphingomyelinase promotes its arachidonic acid-releasing propensity. *J Lipid Res* 2004; 45(5): 831-8.
06. Kuypers FA, Styles A. The role of secretory phospholipase A2 in acute chest syndrome. *Cell Mol Biol* 2004; 50(1): 87-94.
07. Davalos A, Gomez-Cordoves C, Bartolome B. Commercial dietary antioxidant supplements assayed for their antioxidant activity by different methodologies. *J Agric Food Chem* 2003; 51(9): 2512-9.
08. Dichek HL, Qian K, Agrawal N. The bridging function of hepatic lipase clears plasma cholesterol in LDL receptor-deficient "apoB-48-only" and "apoB-100-only" mice. *J Lipid Res* 2004; 45(3): 551-60.
09. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344(8925): 793-5.
10. Marilyn CK, Myron Yanof, Ben S. Fine: Retina. In: Tasman W. Editor. Duane's foundations of clinical ophthalmology. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. P. 1-47.
11. Ryan S. Hypertension: Medical Retina, 3rd Ed. St Louis: Mosby; 2001. P. 1404-9.
12. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonichi Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004; 45(3): 333-7.
13. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, Uijen GJ, Van der werf T. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. *LDL-Apheresis Atherosclero Regres Study* 1996; 28(7): 1696-704.
14. Witztum JL, Steinberg D. The oxidation modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *TCM*. 2001; 11(3/4):93-102.
15. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8(1): 55-61.
16. Chapman N, Dellomo G, Sartini MS, Witt N, Hughes A, Thom S, et al. Peripheral vascular disease is associated with abnormal arteriolar diameter relationships at bifurcations in the human retina. *Clin Sci* 2002; 103(2): 111-116.
17. Fabbi P, Ghigliotti G, Brunelli C, Balbi M, Spallarossa P, Rossettin P, et al. Intense lipid peroxidation in premature clinical coronary atherosclerosis is associated with metabolic abnormalities. *J Lab Clin Med* 2004; 143(2):99-105.
18. Jung HH, Choi DH, Lee SH. Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004; 24(5):537-542.
19. 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.
20. 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(12):1059-1065.