Archive of SID

مقاله پژوهشی

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۳ مرداد و شهریور ۱۳۸۹ صفحات ۸۰- ۷۶

توزیع فنوتیپ های پاراکسوناز سرم به روش دو سوبسترایی وتغییرات پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

عبدالکریم مهروز: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
محمد نوری: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
e-mail: nourimd2@yahoo.com
محمدرضا رشیدی: گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
ناصر اصلان آبادی: گروه کاردیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دردی قوجق: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۷/۱۰/۱۴ ، پذیرش: ۸۷/۶/۸

چکیده

زمینه و اهداف: پاراکسوناز سرم یک استراز وابسته به لیپوپروتئین پرچگال است که می‌تواند از تشکیل لیپوپروتئین کم چگال اکسید شده جلوگیری کند. فعالیت پاراکسوناز سرم در بیماری های قلبی-عروقی کاهش می‌یابد. در مطالعه حاضر، توزیع فنوتیپ های پاراکسوناز سرم در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر تعیین گردید. همچنین، به علت محدود بودن مطالعات انجام گرفته در مورد ارتباط بین فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی پاراکسوناز۱ سرم با میزان گرفتگی عروق کرونر، این ارتباط نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: ۶۱ بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد و ۶۳ بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد در این مطالعه وارد شدند. فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی به ترتیب با سوبسترای پاراکسون و فنیل استات اندازه‌گیری گردیدند. فنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم Q/R192 آنزیم با روش دو سوبسترایی تعیین گردید.

یافته ها: در بیماران با گرفتگی عروق کرونری کمتر از ۵۰ درصد، به ترتیب ۴۱، ۴۶ و ۱۳ دزصد از بیماران به فنوتیپ های Q، QR و R تعلق داشتند. فنوتیپ های Q، QR و R در بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد، به ترتیب ۴۸، ۴۱ و ۱۱ درصد بودند. در بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی نسبت به بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد به طور معنی داری بالاتر بود (به ترتیب برابر با $P=$ ۰/۰۲ و $P=$ ۰/۰۴). همچنین میزان لیپوپروتئین با چگالی بالا در بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد در مقایسه با بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد افزایش معنی داری داشت ($P=$۰/۰۲۵).

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر، توزیع فنوتیپ های پاراکسوناز۱ سرم در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی با میزان گرفتگی عروقی متفاوت مشخص گردید. همچنین، با توجه به کاهش معنی دار فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی پاراکسوناز۱ سرم و میزان لیپوپروتئین با چگالی بالا با افزایش میزان گرفتگی عروقی، این مطالعه می تواند به عنوان شاهدی مطرح شود در راستای نقش مهم این آنزیم در آترواسکلروز.

کلید واژه ها: فنوتیپ های پاراکسوناز۱، پاراکسوناز، آریل استراز، گرفتگی عروق کرونر

مقدمه

آنزیم پاراکسوناز سرم[1] انسانی (آریل دی آلکیل فسفاتاز؛ PON1, EC 3.1.8.1) یک استراز وابسته به کلسیم است که می تواند طیف وسیعی از سوبستراهای مختلف از جمله ارگانوفسفات هایی مانند پاراکسون و استرهایی نظیر فنیل استات راهیدرولیز کند (۲ و ۱) . نام این آنزیم از اثرش بر سوبسترای پاراکسون گرفته شده است (۳). توانایی PON1 در هیدرولیز پاراکسون، فعالیت پاراکسونازی و اثرش بر استرهایی مانند فنیل استات، فعالیت آریل استرازی نامیده می شود (۲).

1. Serum paraoxonase, PON1

www.SID.ir

Archive of SID

PON1 آنزیمی است که در کبد ساخته می شود و در سرم روی لیپو پروتئین پرچگال (HDL)[1] قرار دارد (۴).

لیپوپروتئین HDL در بیماری های قلبی عروقی نقش مهمی ایفا می کند و غلظت پایین آن در سرم یکی از مهمترین ریسک فاکتورها برای این بیماری ها به حساب می آید (۵). غلظت سرمی HDL با توسعه آترواسکلروز ارتباط معکوس دارد. مکانیسمی که از طریق آن HDL می تواند نقش حمایتی خود را در آترواسکلروز ایفا کند به خوبی شناخته نشده است (۶). بسیاری از مطالعات اولیه انجام شده در زمینه نقش HDL در آترواسکلروز ، به عملکرد آن در انتقال معکوس کلسترول پرداخته اند (۶ و۵)، اما در سال های اخیر حوزه تحقیقاتی دیگری نیز توجه محققان را به خود جلب کرده است . HDL می تواند لیپوپروتئین کم چگال (LDL)[2] را در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کرده و از ایجاد LDL اکسید شده جلوگیری کند (۷و۵). آنزیم های HDL در این عمل آنتی اکسیدانی نقش مهمی بازی می کنند و به احتمال زیاد PON1 نقش اصلی را در این زمینه به عهده دارد (۵ و ۳) . بر اساس برخی از مطالعات انجام یافته (۸) فعالیت PON۱ سرمی در بعضی از بیماری های تسریع کننده آتروژنزیس، کاهش می یابد. هم چنین کاهش فعالیت PON۱ در هیپرکلسترولمی فامیلی و دیابت که توام با تسریع آتروژنزیس است، گزارش شده است (۴)؛ با وجود این، مطالعات معدودی بر روی ارتباط بین فعالیت PON۱ ، به خصوص فعالیت آریل استرازی، و شدت گرفتگی عروق کرونری صورت پذیرفته است (۹).

ژن PON1 روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار داشته و دو پلی مورفیسم معمول در اسیدهای آمینه ۱۹۲ و ۵۵ دارد که عبارتند از : پلی مورفیسم Q/R192 و پلی مورفیسم M/L55 (۱۰و۳). پلی مورفیسم Q/R 192 وابسته به سوبسترا است به نحوی که پاراکسون توسط آلوزیم R سریع تر هیدرولیز می شود اما هیدرولیز فنیل استات توسط هر دو آلوزیم Q و R با سرعت یکسانی کاتالیز می گردد (۶). بنابراین، پلی مورفیسم ۱۹۲ سبب ایجاد سه فنوتیپ می شود : فنوتیپ Q با فعالیت پاراکسونازی پایین ، فنوتیپ QR با فعالیت پاراکسونازی متوسط و فنوتیپ R با فعالیت پاراکسونازی بالا (۹). آلوزیم های R و Q پاسخ های متفاوتی به تحریک با نمک نشان می دهند به گونه ای که آلوزیم R توسط NaCl بسیار بیشتر تحریک می شود (۱۱). از این خاصیت می توان برای شناسایی فنوتیپ های PON1 استفاده کرد. با محاسبه نسبت فعالیت پاراکسونازی تحریک شده با نمک به فعالیت آریل استرازی می توان هر سه فنوتیپ آنزیم (ژنوتیپ های فردی) را تعیین کرد (۱۱).

در مطالعه حاضر ، توزیع فنوتیپ های Q/R192 آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی که در بیمارستان شهید مدنی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند، با روش دوسوبسترایی تعیین گردید. ارتباط بین فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 و میزان گرفتگی عروقی در این بیماران مبتلا مورد بررسی قرار گرفت. به علاوه، میزان HDL-C ، LDL-C ، کلسترول تام و تری گلیسریدهای سرم اندازه گیری شد.

مواد و روش‌ها

افرادی که در این مطالعه وارد شدند شامل ۱۲۴ بیماری بود که در طی شش ماه به مرکز آموزشی–درمانی شهید مدنی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت آنژیوگرافی مراجعه نموده و میزان گرفتگی عروقی آنان توسط پزشکان متخصص کاردیولوژیست بررسی و گزارش شده بود. این بیماران بر اساس میزان گرفتگی عروقی، به دو گروه تقسیم شدند: ۶۱ نفر با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد و ۶۳ نفر با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد. بیماران مبتلا به دیابت و بیمارانی که به تازگی تحت آنژیوپلاستی کرونری یا جراحی بای پس کرونری قرار گرفته بودند، از مطالعه خارج شدند. نمونه‌گیری از بیماران قبل از آنژیوگرافی انجام شد و سرم ها پس از جداسازی تا زمان انجام آزمایشات (حداکثر تا ۳ ماه) در۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری گردید.

فعالیت پاراکسونازی PON1 با سوبسترای پاراکسون (Sigma Chemical Co.) اندازه‌گیری شد (۱۲و۴). مقدار ۲۰ میکرولیتر از سرم به بافر Tris/HCl (100 mmol , pH 8.0) حاوی ۲ mmol پاراکسون و ۲mmol کلرید کلسیم اضافه گردید. سرعت هیدرولیز پاراکسون از طریق آزاد شدن پارانیتروفنل در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و طول موج ۴۱۲ nm با دستگاه UV – اسپکتروفتومتر (UV 1250, Shimadzu, Japan) سنجیده شد. واحد فعالیت آنزیم به صورت nmol/min/ml serum بیان گردید. فعابیت آریل استرازی با فنیل استات (Fluka) به عنوان سوبسترا مورد سنجش قرار گرفت (۱۲). مقدار ۱۰ میکرولیتر از سرم به مخلوط واکنش حاوی ۲ mmol فنیل استات و ۲ mmol کلرید کلسیم در بافر Tris/HCl (100 mmol , pH 8.0) افزوده شد. سرعت هیدرولیز سوبسترا با روش اسپکتروفتومتری در ۳۷ درجه سانتیگراد و طول موج ۲۷۰ nm تعیین گردید. نتایج به صورت µmol/min/ml serum گزارش شد (۱۲).

کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C با کیت های شرکت پارس آزمون (تهران) اندازه‌گیری شدند. LDL-C نیز از فرمول فریدوالد محاسبه گردید (۱۳).

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 15.0 و به صورت میانگین، انحراف معیار، تعداد و درصد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه دو گروه مورد مطالعه از آزمون‌های student's t-test و chi-square test (برای مقایسه

1. High Density Lipoprotein, HDL
2. Low Density Lipoprotein, LDL

www.SID.ir

Archive of SID

جنس در دو گروه) استفاده شد. سطح معنی دار از نظر آماری $P<۰/۰۵$ تعریف گردید.

یافته ها

از کل ۱۲۴ بیمار مورد مطالعه ، ۶۱ نفر بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد و ۶۳ نفر بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از۷۰ بودند. اطلاعات مربوط به مشخصات عمومی و مقدار لیپیدهای سرم در جدول ۱ ارائه شده است. همانطور که در این جدول نشان داده شده است، مقادیر به دست آمده برای پارامترهای سن، جنس، شاخص توده بدنی(BMI)، فشار خون سیستولی و دیاستولی، کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL-C در دو گروه مورد مطالعه از نظر آماری معنی دار نبودند، اما مقدار HDL-C در دو گروه اختلاف معنی داری داشت (P =۰/۰۲۵).

اطلاعات ارائه شده در شکل نشان می دهند که میزان فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد نسبت به گروه بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد کاهش می یابند و مقدار این کاهش از نظر آماری معنی دار است (به ترتیب P =۰/۰۲ و P = ۰/۰۴).

برای دستیابی به فنوتیپ های PON1 در بیماران مورد مطالعه از روش اکرسون و همکارانش (۱۱) استفاده شد. در این روش از نسبت فعالیت پاراکسونازی تحریک شده با نمک به فعالیت آریل استرازی استفاده می گردد. بر اساس این روش بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد در نسبت های ۲/۱۴ و ۵/۹۹ و بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد در نسبت های ۲/۴۲ و ۵/۹۱ به سه فنوتیپ Q، QR و R تقسیم شدند. توزیع فنوتیپی بیماران مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است .

اثری که پلی مورفیسم ۱۹۲ روی فعالیت پاراکسونازی آنزیم می گذارد در جدول ۲ نشان داده شده است. هم در گروه بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد و هم در گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد بیشترین فعالیت پاراکسونازی مربوط به فنوتیپ R است. افراد دارای فنوتیپ QR فعالیت متوسطی را نشان می دهند و افراد دارای فنوتیپ Q کمترین فعالیت پاراکسونازی را دارند. همانطور که در این جدول نشان داده شده است، هم در گروه بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد و هم در گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد، فعالیت پاراکسونازی فنوتیپ Q نسبت به فعالیت پاراکسونازی فنوتیپ های QR و R به طور معنی داری پایین تراست (P=۰/۰۰۱). همچنین افراد دارای فنوتیپ QR نسبت به فنوتیپ های R به طور معنی داری فعالیت پاراکسونازی پایین تر دارند (P=۰/۰۳).

بحث

پلی مورفیسم Q/R192 یکی از پلی مورفیسم های رایج آنزیم PON1 است (۶). بر اساس این پلی مورفیسم هر فرد می تواند یکی از فنوتیپ های Q، QR و R را داشته باشد (۱۴و۱۱). با توجه به این که آلوزیم های R و Q پاسخ های متفاوتی به تحریک با NaCl نشان می دهند، اکرسون و همکارانش توانستند با روش دوسوبسترایی و به دست آوردن نسبت فعالیت پاراکسونازی تحریک شده با NaCl به فعالیت آریل استرازی ، سه فنوتیپ آنزیم را در افراد مورد مطالعه شناسایی کنند (۱۱).

جدول ۱: مقایسه برخی مشخصات فردی، مقادیر لیپیدهای سرم و فعالیت آنزیم پاراکسوناز- ۱ بین بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد و بیشتر از ۷۰ درصد

متغیر	بیماران با گرفتگی عروقی کمتراز۵۰ درصد(n =۶۱)	بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد(n =۶۳)	P
سن (سال) [a]	۵۳/۴ ± ۱۱/۴	۵۶/۱ ± ۹/۸	۰/۳۵
جنس: مرد/زن [b]	۳۱/۳۰	۲۳/۴۰	۰/۳۲
شاخص توده بدنی (kg/m2) [a]	۲۷/۱ ± ۴/۳	۲۷/۲ ± ۴/۲	۰/۴۵
فشار خون سیستولی (mmHg) [a]	۱۴۶/۹ ± ۲۷/۸	۱۴۷/۲ ± ۳۰/۲	۰/۴۳
فشار خون دیاستولی(mmHg) [a]	۷۴/۵ ± ۱۳	۷۶/۴ ± ۱۱/۴	۰/۳۸
کلسترول تام (mg/dl) [a]	۱۹۲/۹ ± ۳۴/۱	۱۸۳/۱ ± ۵۲/۳	۰/۲۵
تری گلیسرید (mg/dl) [a]	۱۹۵/۲ ± ۷۳/۳	۲۰۰/۰ ± ۱۱۷/۱	۰/۳۶
HDL-C (mg/dl) [c]	۴۲/۴ ± ۱۲/۱	۳۷/۴ ± ۱۰/۳	۰/۰۲
LDL-C (mg/dl) [a]	۱۰۷/۸ ± ۲۶/۳	۹۸/۸ ± ۳۸/۷	۰/۲۳

a: مقادیر P با آزمون student's t-test محاسبه شدند.
b : مقدار P با آزمون $\chi 2$ محاسبه شد.
c : مقدار P باآزمون student's t-test محاسبه گردید.

www.SID.ir

Archive of SID

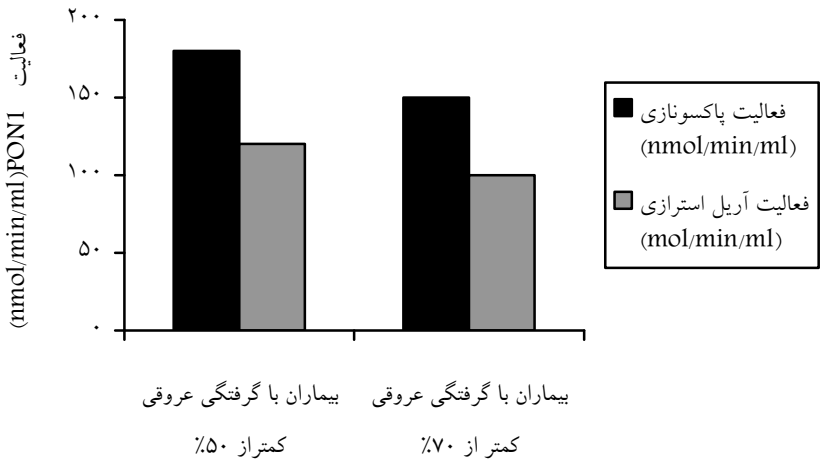
جدول ۲: توزیع فنوتیپ های آنزیم پاراکسوناز-۱ و فعالیت پاراکسونازی این فنوتیپ ها در بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد و بیشتر از ۷۰ درصد

	بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد (n = ۶۱)			بیماران با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد (n = ۶۳)		
	فراوانی	درصد	فعالیت پاراکسونازی*	فراوانی	درصد	فعالیت پاراکسونازی*
فنوتیپ Q	۲۵	۴۱	۱۲۳/۵ + ۴۵/۸[a]	۳۰	۴۸	۱۰۱/۸ + ۴۸/۸[a]
فنوتیپ QR	۲۸	۴۶	۲۰۴/۶ + ۸۹/۵[b]	۲۶	۴۱	۱۷۲/۱ + ۶۳/۶[b]
فنوتیپ R	۸	۱۳	۲۹۱/۳ + ۷۸/۷	۷	۱۱	۲۴۹/۷ + ۹۸/۰

* nmol/min/ml

a : اختلاف از نظر آماری معنی دار با فنوتیپ QR و فنوتیپ R (P=۰/۰۰۱ که با آزمون student's t-test محاسبه گردید).

b : اختلاف از نظر آماری معنی دار با فنوتیپ R (P=۰/۰۳ که با آزمون student's t-test محاسبه گردید).



شکل ۱: فعالیت های پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰٪ و گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰٪.
اختلاف هر دو فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی در دو گروه از نظر آماری معنی دار است (به ترتیب P = ۰/۰۲ و P = ۰/۰۴ که با آزمون student's t-test محاسبه گردید).

یافته های ما در مطالعه حاضر با مطالعه اکرسون و همکارانش هماهنگی نزدیکی داشت به نحوی که گروه بیمار با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد در نسبت های ۲/۱۴ و ۵/۹۹ و گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد در نسبت های ۲/۴۲ و ۵/۹۱ به سه فنوتیپ مجزا تقسیم شدند .

از آنجا که پلی مورفیسم Q/R192 وابسته به سوبسترا بوده و آلوزیم R سوبسترای پاراکسون را سریع تر از آلوزیم Q هیدرولیز می کند ، افراد دارای فنوتیپ R از افراد دارای فنوتیپ های QR و Q فعالیت پاراکسونازی بیشتری خواهند داشت (۱۱ و ۶). همچنین ، این فعالیت آنزیم در فنوتیپ های QR از فنوتیپ های Q بیشتر خواهد بود (۶). یافته های ما نیز در مطالعه حاضر نشان داد که آلوزیم R می تواند پاراکسون را سریع تر از آلوزیم Q هیدرولیز کند. فعالیت پاراکسونازی آنزیم در افراد دارای فنوتیپ R از افراد دارای دو فنوتیپ دیگر بالاتر بود، اشخاص دارای فنوتیپ QR فعالیت متوسطی را نشان دادند و این فعالیت آنزیم در افراد دارای فنوتیپ Q کمترین مقدار را داشت (جدول ۲). این نتایج با داده های منتشر شده توسط مکنس و همکارانش هماهنگی داشتند (۶). به علاوه، یافته های ما نشان داد که به طور مجزا، هم در گروه بیمار با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد و هم در بیماران با گرفتگی عروقی کمتر از ۵۰ درصد، فعالیت پاراکسونازی افراد دارای فنوتیپ های R از دو فنوتیپ دیگر بالاتر بود و فنوتیپ های QR نیز از فنوتیپ های Q فعالیت پاراکسونازی بیشتری داشتند. همچنین در مطالعه حاضر، میزان فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی با میزان گرفتگی عروقی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت. فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی PON1 در بیمارانی که میزان گرفتگی عروقی آنان زیاد بود (بیشتر از ۷۰ درصد) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. این یافته با نتایج به دست آمده توسط محققان دیگر هم‌خوانی داشت. آزارسیز وهمکارانش نشان دادند که فعالیت PON1 در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی کاهش می یابد (۱۵). گرانر و همکارانش نیز در تحقیقات خود به این نتیجه رسیدند که فعالیت و غلظت PON1 در افراد مبتلا به بیماری های قلبی-

www.SID.ir

Archive of SID

عروقی با افزایش شدت و میزان گرفتگی عروقی کاهش می‌یابد (۱۶). به علاوه، مطالعات مکنس و همکارانش نشان داد که فعالیت و غلظت آنزیم PON1 در افراد مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی پایین‌تر است (۶).

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، توزیع فنوتیپ های PON1 در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی با میزان گرفتگی عروقی متفاوت مشخص گردید. همچنین، از آنجا که روش دو سوبسترایی برای تعیین فنوتیپ های PON1 شیوه ای نسبتاً آسان و کم هزینه است، توصیه می شود در مطالعاتی که نیاز به تعیین فنوتیپ های PON1 وجود دارد، این شیوه مورد استفاده قرار گیرد. به علاوه، مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی آنزیم PON1 و میزان HDL-C در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی با گرفتگی عروقی بیشتر از ۷۰ درصد نسبت به بیماران مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی با گرفتگی عروقی کمتر از۵۰ درصد به طور معنی داری پایین‌تر است. به عبارت دیگر، در این بیماران هر دو فعالیت PON1 با پیشرفت آتروم کاهش می یابند. بنابراین، این مطالعه می تواند از نقش مهم PON1 متصل به HDL در جلوگیری از تشکیل LDL اکسیده و آنتی آتروژنیک بودن این آنزیم حمایت کند.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان قلب شهید مدنی تبریز بوده و بدین وسیله از کلیه همکاران تشکر و قدردانی می شود.

References:

1. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase: Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; **19**: 100-106.
2. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; **101**: 1581-1590.
3. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 473-480.
4. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**: 330-335.
5. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002; **3**: 49-55.
6. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: Are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1451-1457.
7. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; **37**: 1304-1316.
8. Hashim Z, Zarina S. Assessment of paraoxonase activity and lipid peroxidation levels in diabetic and senile subjects suffering from cataract. *Clin Biochem* 2007; **40:**705-709.
9. 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.
10. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005; **38**: 153-163.
11. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; **35**: 1126-1138.
12. Kural BV, Orem C, Uydu HA, Alver A, Orem A. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dis* 2004; **15**: 277-283.
13. 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.
14. Billicke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, HSU C et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; **28**: 1335-1342.
15. Azarsiz E, Kayikcioglu M, Payzin S, Sozmen EY. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; **91**: 43-51.
16. Graner M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Syvanne M, Taskinen M-R. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2429-2435.

www.SID.ir