

Relationship between Dietary Total Antioxidant Capacity and Oxidative Stress Markers in Patients with Knee Osteoarthritis

Soudabeh Hamed-Shahraki¹,
Farshad Amirkhizi²

¹Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

²Assistant Professor, Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

(Received July 16, 2022 ; Accepted December 21, 2022)

Abstract

Background and purpose: Considering the pathologic importance of oxidative stress in osteoarthritis (OA), this study aimed to investigate the association between dietary total antioxidant capacity (DTAC) and oxidative stress markers in patients with knee OA.

Materials and methods: In a cross-sectional study, dietary intakes of 152 patients with knee OA attending health centers in Zabol, Iran (January-May 2022) were evaluated using food frequency questionnaire (FFQ). Demographic and anthropometric data were collected and DTAC was calculated using ferric-reducing antioxidant power (FRAP) assay. Then, serum concentrations of malondialdehyde (MDA), total oxidant status (TOS), total antioxidant capacity (TAC), erythrocyte activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and catalase (CAT) were measured. The oxidative stress index (OSI) was also calculated by dividing TOS by TAC.

Results: The mean serum concentrations of MDA ($P < 0.001$), TOS ($P\text{-trend} < 0.001$), and OSI ($P\text{-trend} = 0.001$) showed decreasing trends by increase in DTAC after adjustment for potential confounders. Serum TAC concentrations had increasing trend when DTAC increased ($P\text{-trend} = 0.027$). No significant trend was found between erythrocyte activities of SOD, GPx, and DTAC.

Conclusion: Higher DTAC was favorably associated with oxidative stress markers in patients with knee OA. Further prospective studies are required to confirm these findings.

Keywords: dietary total antioxidant capacity, oxidative stress, antioxidant enzymes, osteoarthritis

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (216): 128-140 (Persian).

Corresponding Author: Farshad Amirkhizi - Faculty of Public Health, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.
(E-mail: amirkhizi.f@gmail.com)

ارتباط ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی با وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو

سودابه حامدی شهرکی¹
فرشاد امیرخیزی²

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت استرس اکسیداتیو در بیماری زایی استئوآرتریت، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی (DTAC) با نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که از ماه بهمن سال 1400 تا خرداد سال 1401 اجرا شد، دریافت غذایی 152 بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه کننده به مراکز درمانی شهر زابل با استفاده از پرسشنامه نیمه کمی بسامد خوراکی (FFQ) مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات دموگرافیک و تن‌سنجی هریک از شرکت کنندگان جمع‌آوری و DTAC با روش بررسی توان آنتی اکسیدانی رژیم غذایی در احیای آهن فریک (FRAP) محاسبه شد. سپس غلظت سرمی مالون دی‌آلدهید (MDA)، وضعیت تام اکسیدان سرم (TOS)، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم (TAC) و هم‌چنین میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلو تاتیون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز (CAT) در گویچه‌های سرخ به عنوان نشانگرهای استرس اکسیداتیو اندازه‌گیری شدند. شاخص استرس اکسیداتیو (OSI) نیز با تقسیم میزان TOS بر TAC محاسبه شد.

یافته‌ها: به موازات افزایش DTAC، روند کاهشی معنی‌داری در غلظت سرمی MDA ($P < 0/001$ -روند)، TOS ($P < 0/001$ -روند) و OSI ($P = 0/001$ -روند) و روند افزایشی معنی‌داری در غلظت سرمی TAC ($P = 0/027$ -روند) وجود داشت. با این حال، ارتباط آماری معنی‌داری بین DTAC و میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی SOD، GPx و CAT در گویچه‌های سرخ مشاهده نشد.

استنتاج: بر اساس یافته‌های مطالعه، DTAC بالاتر به‌طور مطلوب با نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو در ارتباط است. با این حال انجام مطالعات آینده‌نگر برای تأیید این یافته‌ها، ضروری به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی، استرس اکسیداتیو، آنزیم‌های آنتی اکسیدان، استئوآرتریت

مقدمه

اگرچه استئوآرتریت می‌تواند هریک از مفاصل موجود در بدن را درگیر کند، ولی مفاصل زانو به دلیل تحمل وزن بدن، بیش‌تر از سایر مفاصل در معرض ابتلا قرار دارند (2). طبق آخرین بررسی کشوری، به ترتیب

استئوآرتریت (Osteoarthritis: OA)، شایع‌ترین بیماری دژنراتیو مفصلی در دوران میانسالی و بویژه سالمندی است، که با ایجاد ناتوانی طولانی مدت حرکتی باعث کاهش کیفیت زندگی در آنان می‌شود (1).

E-mail: amirkhizi.f@gmail.com

مؤلف مسئول: امیرخیزی - زابل: خیابان باقری، خیابان شهید رجایی، مجتمع آموزشی دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده بهداشت

1. استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

2. استادیار، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت: 1401/4/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/6/7 تاریخ تصویب: 1401/9/30

حدود 15/3 و 19/3 درصد افراد بالای 15 سال شهری و روستایی کشور مبتلا به استئوآرتریت زانو بودند، که شیوع آن در زنان بیش تر از مردان بود (4,3). با توجه به افزایش تعداد سالمندان و روند رو به رشد ابتلا به چاقی، تخمین زده می شود که شیوع این بیماری در سال های آتی در اغلب مناطق جهان روند افزایشی داشته باشد (6,5). با وجود این نگرانی ها، اتیلوژی و پاتوژنز استئوآرتریت کم تر شناخته شده است و تنها برخی عوامل خطر این بیماری مانند سن، وراثت، چاقی و جراحات های ترومایی به طور کامل شناسایی شده اند (7). امروزه تغییرات بیوشیمیایی به عنوان یکی از عوامل مؤثر در بروز و پیشرفت استئوآرتریت مورد توجه قرار گرفته اند. از آن جمله استرس اکسیداتیو و آسیب غضروف مفصل توسط گونه های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) از مکانیسم های اصلی مطرح شده در پاتوژنز استئوآرتریت است (9,8). به عبارتی، هنگامی که مقدار ROS تولید شده در کندروسیت ها بیش تر از توان دفاع آنتی اکسیدانی آن ها باشد، استرس اکسیداتیو باعث اکسیداسیون و آسیب به کلاژن، پروتئوگلیکان ها و اسیدهای لورونیک موجود در ساختمان غضروف می شود (10). تجمع مولکول های اکسید شده، علاوه بر ایجاد التهاب در سینوویال، باعث تحریک بیش تر تشکیل ROS و در نتیجه آسیب بیش تر به عملکرد کندروسیت ها می شوند (11). در شرایط افزایش تولید ROS، مکانیسم های دفاعی سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو فعال شده و مولکول های ROS را از سلول حذف می کنند (12). سیستم دفاع آنتی اکسیدانی سلول از یک بخش آنزیمی مانند آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase: SOD)، گلو تاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase: GPx) و کاتالاز (Catalase: CAT) و یک بخش غیر آنزیمی شامل برخی ریز مغذی ها (مانند ویتامین های E، C و فلاونوئیدها)، گلو تاتیون و غیره تشکیل شده است (13). به هر حال، عدم تعادل بین توان پرواکسیدانی و دفاع آنتی اکسیدانی بدن می تواند باعث آسیب به سلول های مختلف بدن از جمله

کندروسیت ها شود (14). رژیم غذایی به عنوان مهم ترین منبع تأمین آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی نقش مهمی در پیشگیری از بیماری های مزمن دارد (15). از طرفی، رژیم غذایی در کنار عواملی مانند چاقی، وضعیت شغلی و فعالیت بدنی به عنوان یکی از عوامل خطر قابل تغییر استئوآرتریت شناخته شده است (16,7). مطالعات مداخله ای و اپیدمیولوژیک انجام شده در زمینه وجود رابطه بین رژیم غذایی با وضعیت نشانگرهای بیوشیمیایی و علائم بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت، اغلب به نقش تنها یک ماده مغذی پرداخته اند، اما از آن جا که اغلب غذاها حاوی مواد مغذی متعددی هستند و دریافت یک ماده مغذی با دریافت سایر مواد مغذی همراه می باشد، برخی محققان نگرش خود را از ارتباط بین یک ماده مغذی و خطر بروز بیماری به ارتباط میان رژیم غذایی و خطر بروز بیماری تغییر داده اند. در یک مطالعه مداخله ای، مکمل یاری با ویتامین E به مدت دو سال تأثیری در پیشگیری از آسیب غضروف و بهبود علائم بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو نداشته است (17).

در مطالعه ای دیگر، دریافت ویتامین C از منابع غذایی با علائم بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو ارتباط نداشت (18). از آن جا که ارزیابی یک ماده آنتی اکسیدان به تنهایی نمی تواند نشان دهنده توان تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی باشد و اثرات هم افزایی و برهم کنش احتمالی آنتی اکسیدان های رژیم غذایی را منعکس نماید، از این رو محققین شاخصی با عنوان "ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی" (Dietary total antioxidant capacity: DTAC) را ابداع کرده اند که در حقیقت توانایی آنتی اکسیدان های غذا را در جمع آوری و غیرفعال سازی رادیکال های آزاد نشان می دهد (19). هر چند ارتباط DTAC با برخی بیماری های مزمن مانند سندرم متابولیک (20)، بیماری های قلبی -عروقی (21) و برخی انواع سرطان ها (23,22) پیش تر مورد بررسی قرار گرفته است، ولی مطالعه ای که به ارتباط این شاخص رژیم غذایی با وضعیت استرس

اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرداخته باشد، یافت نشد. از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط DTAC با غلظت سرمی نشانگرهای استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شد.

مواد و روش‌ها

شرکت‌کنندگان مطالعه

این مطالعه مقطعی از ماه بهمن سال 1400 تا خرداد سال 1401 بر روی بیماران بالای 30 سال مبتلا به استئوآرتریت خفیف و متوسط دو طرفه زانو مراجعه‌کننده به مراکز درمانی، کلینیک‌های تخصصی و مطب‌های خصوصی ارتوپدی شهر زابل انجام شد. با در نظر گرفتن میانگین و انحراف معیار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم (Total antioxidant capacity: TAC)، به‌دست آمده از مطالعه Tootsi و همکاران (24) و با احتساب میزان اطمینان 95 درصد ($\alpha=0/05$)، میزان دقت 4 درصد ($d=0/04$) و انحراف معیار $0/25$ ($SD=0/25$)، حداقل تعداد نمونه لازم برای این مطالعه 150 نفر برآورد شد، که با یک تقریب، 152 نفر انتخاب شد. در مطالعه حاضر، تشخیص استئوآرتریت زانو بر اساس معیارهای برگرفته از انجمن روماتولوژی آمریکا (American College of Rheumatology: ACR) انجام شد (25) که شامل وجود درد مکانیکی زانو در اغلب روزهای ماه گذشته به همراه یکی از چهار معیار سن بالای 50 سال، وجود خشکی صبحگاهی کم‌تر از 30 دقیقه در زانو، وجود کریپتاسیون در حرکت فعال مفصل و بزرگی مفصل زانو بود. شدت استئوآرتریت زانو شرکت‌کنندگان بر اساس تقسیم‌بندی رادیولوژیک (Kellgren-Lawrence: K-L) تعیین شد (26). براساس تقسیم‌بندی K-L، استئوآرتریت زانو درجه 1 (استئوفیت کوچک و مشکوک) و درجه 2 (استئوفیت قطعی و بدون کاهش فضای مفصل)، به عنوان شدت خفیف و استئوآرتریت زانو درجه 3 (کاهش فاصله مفصل در حد متوسط)، به عنوان شدت متوسط در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: 1) تمایل به شرکت در مطالعه، 2) تأیید استئوآرتریت زانو خفیف یا متوسط بر اساس معیارهای ACR و رادیوگرافی، 3) داشتن سن بالای 30 سال و 4) داشتن درد در مفصل زانو حداقل به مدت 3 ماه. در این مطالعه زنان باردار و شیرده و افرادی که به سایر انواع بیماری‌های روماتوئیدی به‌جز استئوآرتریت زانو مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، افراد دارای سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، انواع سرطان‌ها، دیابت، اختلالات غده تیروئید و بیماری‌های کبدی و کلیوی وارد مطالعه نشدند. هم‌چنین، افرادی که تحت رژیم غذایی خاص قرار داشتند و یا حداقل تا 3 ماه پیش از ورود به مطالعه مصرف مداوم مکمل امگا-3 یا مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین E، ویتامین C، سلنیم و کاروتنوئیدها داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. پیش از ورود به مطالعه، تمام شرکت‌کنندگان از اهداف و مراحل اجرای پژوهش مطلع شدند و فرم رضایت‌نامه کتبی را امضاء کردند. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زابل (کد اخلاق: IR.ZBMU.REC.1400.119) تأیید شده است.

ارزیابی دریافت غذایی

برای ارزیابی دریافت‌های غذایی معمول افراد، از پرسشنامه معتبر نیمه کمی بسامد خوراک (Food Frequency Questionnaire: FFQ) که مشتمل بر 168 قلم غذایی بود، استفاده شد (27). یک کارشناس تغذیه آموزش دیده و مجرب تمام پرسشنامه‌ها را طی مصاحبه چهره به چهره با افراد مورد مطالعه تکمیل می‌کرد. پرسشنامه FFQ شامل فهرستی از اقلام غذایی به همراه اندازه‌های استاندارد از هر ماده غذایی بود. از افراد مورد مطالعه خواسته شد تا تکرار مصرف هر ماده غذایی را در طول سال گذشته به صورت روزانه، هفتگی یا ماهانه گزارش کنند. مقادیر گزارش شده با استفاده از مقیاس‌های خانگی، ابتدا به میزان مصرف شده در روز و

سپس به گرم مصرف شده ماده غذایی در روز تبدیل شد. سپس، هر یک از اقلام غذایی مصرفی پس از کدگذاری وارد نرم‌افزار Nutritionist IV (Databank; Hearst, San Bruno, CA, USA First) شد که برای غذاهای ایرانی طراحی شده است و بدین ترتیب محتوای انرژی و مواد مغذی آن‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

محاسبه ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی

اقلام غذایی مصرفی در رژیم غذایی بر اساس قابلیت و قدرت آنتی اکسیدان‌های موجود در آن‌ها از نظر توان آنتی اکسیدانی با هم تفاوت دارند و مطالعات پیشین ظرفیت آنتی اکسیدانی هر یک از اقلام غذایی را بر اساس توان آن‌ها در احیای آهن فریک به فرس (Ferric reducing antioxidant power: FRAP) محاسبه و به صورت mmol به ازای هر 100 گرم ماده غذایی (mmol/100 g) گزارش کرده‌اند (28). برای محاسبه امتیاز کل DTAC هر فرد، مقدار مصرف شده از هر قلم ماده غذایی موجود در رژیم غذایی در توان آنتی اکسیدانی آن ماده غذایی ضرب و سپس مقادیر با هم جمع شد (29). در این مطالعه، در مواردی که اطلاعات مربوط به توان آنتی اکسیدانی یک ماده غذایی مصرف شده توسط فرد به طور مستقیم در دسترس نبود، از اطلاعات مربوط به مشابه‌ترین ماده غذایی به عنوان جایگزین استفاده شد. همچنین، چنانچه اطلاعات مربوط به توان آنتی اکسیدانی یک ماده غذایی به شکل پخته در بانک اطلاعاتی مربوطه موجود نبود، مقادیر مربوط به شکل خام آن جایگزین شد.

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی

پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، 10 میلی لیتر خون وریدی ناشتا توسط واکوتینر (Vacutainer) حاوی ماده ضد انعقاد (EDTA) گرفته شد. نمونه‌های خون سپس با دور 3000 در دقیقه به مدت 10 دقیقه در دمای 4°C

سانتریفوژ شدند و بدین ترتیب سرم از گویچه‌های سرخ جدا شد. گویچه‌های سرخ سه بار با سرم فیزیولوژی سرد شستشو داده شد و سپس با افزودن حجم مساوی آب دو بار تقطیر شده همولیزات تهیه گردید. نمونه‌های سرم و همولیزات تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای 70- درجه سانتی‌گراد و دور از نور نگهداری شدند. به منظور محاسبه سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان به ازای گرم هموگلوبین، غلظت هموگلوبین در همولیزات با استفاده از کیت شرکت زیست شیمی (Cat no.10-532) بر اساس روش سیانومت هموگلوبین اندازه‌گیری شد.

فعالیت آنزیم SOD در گویچه‌های سرخ (EC 1.15.1.1) توسط کیت Ransod (Randox Laboratories, Ltd., UK, Cat. No.: SD-125) و فعالیت آنزیم GPx در گویچه‌های سرخ (EC 1.11.1.9) با کیت Ransel (Randox Laboratories, Ltd., UK, Cat.No.: RS-504) اندازه‌گیری شدند. فعالیت آنزیم CAT در گویچه‌های سرخ (EC 1.11.1.6) با روش Hygo Aebi (30) اندازه‌گیری شد، به طوری که سرعت تجزیه H₂O₂ در بافر فسفات 7/2 pH به روش اسپکتروفتومتری در طول موج 230nm مورد بررسی قرار گرفت. غلظت سرمی مالون دی‌آلدهید (MDA) (Malondialdehyde: MDA) با روش اسید تیوباریتوریک (TBARS) توسط کیت تجاری (Kiazist chemistry Laboratories, Iran, Cat.No.: KMDA96) اندازه‌گیری شد. هم‌چنین TAC سرم با روش رنگ‌سنجی رادیکال کاتیون azino-2, 2'-di-[3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate](ABTS) توسط کیت تجاری (Kiazist chemistry Laboratories, Iran, Cat.No.: KTAC96) انجام شد. این آزمایش براساس توانایی آنتی اکسیدان‌های نمونه در مهار اکسیداسیون ABTS به ABTS^{•+} توسط پراکسیداز استوار است. وضعیت تام اکسیدان سرم (Total oxidant status: TOS) مطابق روش Erel انجام شد (31)، که بر پایه میزان اکسیداسیون یون‌های فرس در کمپلکس (ferrous ion-O dianisidine) به یون‌های فریک توسط

شد. بر اساس نتایج این آزمون، تمام متغیرهای کمی مورد بررسی در این مطالعه توزیع نرمال داشتند. برای مقایسه مشخصات عمومی بین چارک‌های DTAC از آزمون‌های آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) برای داده‌های کمی و از آزمون مجذور کای (Chi square) برای داده‌های کیفی استفاده شد. هم‌چنین آزمون آنالیز کوواریانس (ANCOVA) با تعدیل اثر عوامل مخدوش‌کننده سن، جنس، BMI، استعمال سیگار، مصرف مکمل‌های ویتامین D و کلسیم، سطح فعالیت بدنی و طول مدت ابتلا به بیماری برای مقایسه دریافت‌های غذایی و نشانگرهای استرس اکسیداتیو بین چارک‌های DTAC مورد استفاده قرار گرفت. ضریب همبستگی پیرسون به منظور تعیین همبستگی بین میزان DTAC و نشانگرهای استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار گرفت. در تمامی تحلیل‌ها، $P < 0/05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، 152 بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سن و BMI افراد شرکت‌کننده در مطالعه به ترتیب $8/1 \pm 57/2$ سال و $3/0 \pm 27/9$ بود. از کل افراد شرکت‌کننده در مطالعه، 54/6 درصد (83 نفر) زن بودند و حدود 77 درصد آنان مبتلا به اضافه وزن یا چاقی بودند. ویژگی‌های عمومی افراد مورد بررسی بر اساس طبقه‌بندی DTAC در جدول شماره 1 گزارش شده است.

میانگین سن، BMI، سطح فعالیت بدنی و طول مدت ابتلا به بیماری در بین چارک‌های DTAC تفاوت معنی‌داری نداشت. هم‌چنین از نظر توزیع فراوانی ابتلا به چاقی، استعمال سیگار، سطح تحصیلات و مصرف مکمل‌های ویتامین D و کلسیم تفاوت معنی‌داری در بین چارک‌های مختلف DTAC وجود نداشت. میانگین دریافت انرژی، مواد مغذی و گروه‌های غذایی افراد مورد بررسی بر اساس طبقه‌بندی DTAC در جدول شماره 2 نشان داده شده است.

اکسیدان‌های موجود در نمونه سرم استوار است. شاخص استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress Index: OSI) از تقسیم میزان TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L) بر TAC (mmol Trolox equivalent/L) محاسبه شد (32).

ارزیابی سایر متغیرها

پس از اخذ مجوزهای لازم، پرسشنامه ویژگی‌های عمومی که حاوی اطلاعاتی در زمینه سن، سطح تحصیلات، مصرف مکمل‌ها و وجود بیماری‌های زمینه‌ای بود برای هریک از شرکت‌کنندگان به صورت حضوری تکمیل شد. سپس اندازه‌های تن‌سنجی شامل قد و وزن توسط یک فرد مجرب اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدن (Body mass index: BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه گردید. وزن و قد شرکت‌کنندگان، بدون کفش و با کمین پوشش به ترتیب با دقت 100 گرم و $0/1$ سانتی‌متر توسط ترازوی چپانی و قدسنج Seca (Germany Seca 700, Hamburg) اندازه‌گیری شد. در این مطالعه $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ به عنوان چاقی در نظر گرفته شد. میزان فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان با استفاده از فرم کوتاه شده پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی (International Physical Activity Questionnaire: IPAQ) (33) که روایی و پایایی آن قبلاً تعیین شده (34) مورد ارزیابی قرار گرفت و مقادیر به صورت هفته/ساعت - معادل متابولیک (METs-h/wk) ثبت گردید.

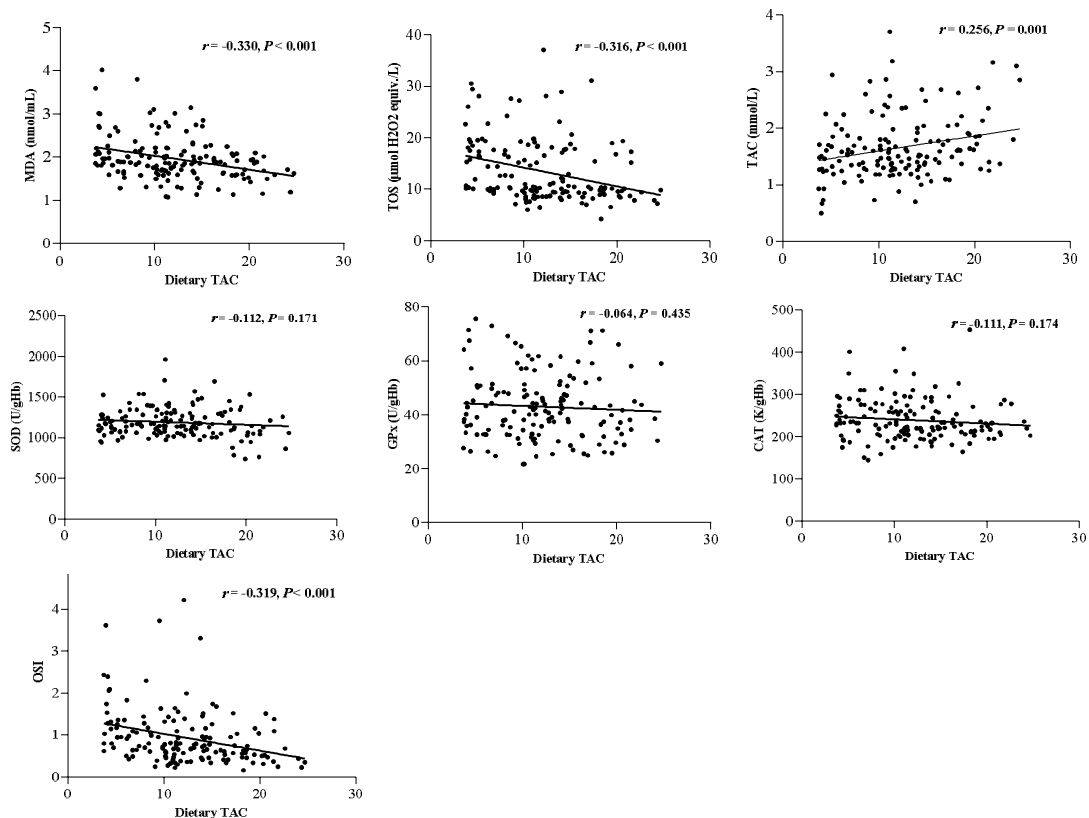
تحلیل‌های آماری

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS نسخه 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام شد. نتایج مربوط به متغیرهای کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شده است. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) و شواهد توصیفی ارزیابی

سر می MDA ($P < 0/001$ -روند)، TOS ($P < 0/001$ -روند) و OSI ($P = 0/001$ -روند) و روند افزایشی معنی داری در غلظت سر می TAC ($P = 0/027$ -روند) مشاهده شد. با این حال، ارتباط آماری معنی داری بین DTAC و میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی SOD، GPx و CAT در گویچه های سرخ وجود نداشت.

همبستگی بین DTAC و نشانگرهای استرس اکسیداتیو افراد مورد بررسی در نمودار شماره 1 نشان داده شده است. بر اساس این یافته ها، همبستگی معکوس معنی داری بین DTAC با غلظت سر می MDA ($P < 0/001$)، OSI و TOS ($r = -0/330$ ، $P < 0/001$)، اگرچه، DTAC با غلظت سر می TAC ارتباط مستقیم معنی دار داشت ($r = 0/256$ ، $P = 0/001$)، ولی همبستگی معنی داری بین DTAC با میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان SOD، GPx و CAT گویچه های سرخ مشاهده نشد.

افراد در بالاترین چارک DTAC در مقایسه با افراد در پایین ترین چارک، انرژی ($P < 0/001$) و کربوهیدرات ($P < 0/001$) بیش تری دریافت کرده بودند. هم چنین، دریافت فیبر غذایی ($P = 0/012$)، ویتامین A ($P < 0/001$) و ویتامین C ($P < 0/001$) توسط افرادی که در بالاترین چارک DTAC قرار داشتند، به طور معنی داری بیش تر از افراد در پایین ترین چارک بود. در خصوص استفاده از گروه های غذایی، افراد در بالاترین چارک DTAC، در مقایسه با افرادی که در پایین ترین چارک قرار داشتند، مقادیر بیش تری غلات تصفیه شده ($P = 0/002$)، حبوبات و مغزها ($P = 0/004$)، میوه ها ($P < 0/001$) و سبزیجات ($P < 0/001$) مصرف کرده بودند. جدول شماره 3 میانگین و انحراف معیار نشانگرهای استرس اکسیداتیو را در افراد مورد بررسی بر اساس طبقه بندی DTAC نشان می دهد. به موازات افزایش DTAC، روند کاهشی معنی داری در غلظت



نمودار شماره 1: همبستگی ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی با نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو (تعداد=152)

جدول شماره 1: ویژگی های عمومی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بر اساس طبقه بندی ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی

سطح معنی داری	طبقه بندی های چارک ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی				
	چارک اول (n=38)	چارک دوم (n=38)	چارک سوم (n=38)	چارک چهارم (n=38)	
سن (سال)	57/7 ± 9/6	58/2 ± 7/3	56/1 ± 8/2	56/8 ± 7/4	0/661†
وزن (Kg)	81/7 ± 13/9	82/4 ± 13/1	83/5 ± 12/1	81/4 ± 13/0	0/900†
نمایه توده بدن (Kg/m ²)	27/5 ± 2/9	28/1 ± 3/0	27/5 ± 2/7	28/3 ± 3/3	0/595†
اینلا به چاقی §	11 (28/9)	11 (28/9)	9 (23/7)	15 (39/5)	0/499#
سیگاری ها †	9 (23/7)	6 (15/8)	10 (26/3)	8 (21/1)	0/716#
سطح تحصیلات					
بیسواد و ابتدایی	8 (21/1)	11 (28/9)	10 (26/3)	11 (28/9)	0/517#
راهمایی و سیکل	17 (44/7)	10 (26/3)	9 (23/7)	13 (34/2)	
دیپلم و بالاتر	13 (34/2)	17 (44/7)	19 (50/0)	14 (36/8)	
مصرف مکمل ویتامین D	20 (52/6)	16 (42/1)	19 (50/0)	14 (36/8)	0/491#
مصرف مکمل کلسیم	18 (47/4)	14 (36/8)	15 (39/5)	10 (26/3)	0/298#
فعالیت بدنی (متابولیک-ساعت در هفته)	29/1 ± 6/7	28/5 ± 7/0	30/0 ± 7/3	29/3 ± 6/2	0/822†
طول مدت اینلا به بیماری (سال)	7/3 ± 4/8	6/7 ± 2/7	7/0 ± 2/6	5/9 ± 3/2	0/363†

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین برای داده های کمی و فراوانی (درصد) برای داده های کیفی گزارش شده اند.

‡ : دامنه امتیاز ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی در چارک اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب در محدوده $8/05 <$ ، $11/39 - 8/05$ ، $15/43 - 11/40$ و $15/43 >$ قرار داشت.

§ : نمایه توده بدن بیشتر و مساوی 30 kg/m^2 چاقی در نظر گرفته شد.

† : افرادی که در حال حاضر استعمال سیگار دارند، به عنوان افراد سیگاری در نظر گرفته شدند.

‡ : حاصل از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA)

: حاصل از آزمون مجذور کای (Chi-square test)

جدول شماره 2: میانگین دریافت غذایی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بر اساس طبقه بندی ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی

سطح معنی داری †	طبقه بندی های چارک ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی				
	چارک اول (n=38)	چارک دوم (n=38)	چارک سوم (n=38)	چارک چهارم (n=38)	
<0/001	5/5 ± 1/3	10/2 ± 1/0	13/4 ± 1/2	19/2 ± 2/4	DTAC (میلی مول در روز)
<0/001	2145 ± 397	2386 ± 402	2273 ± 354	2613 ± 469	انرژی دریافتی (کیلو کالری در روز) ‡
مواد مغذی					
<0/001	281 ± 74	312 ± 91	359 ± 87	384 ± 82	کربوهیدرات دریافتی (گرم در روز)
0/327	70/5 ± 14/2	75/4 ± 13/4	72/6 ± 15/3	75/8 ± 18/4	پروتئین دریافتی (گرم در روز)
0/436	112 ± 28	105 ± 24	118 ± 31	114 ± 27	چربی دریافتی (گرم در روز)
0/438	22/0 ± 9/3	18/9 ± 10/7	24/5 ± 11/3	19/7 ± 10/6	چربی اشباع (گرم در روز)
0/012	21/2 ± 8/2	22/6 ± 10/1	24/4 ± 8/5	26/7 ± 12/2	فیبر غذایی (گرم در روز)
<0/001	419 ± 178	472 ± 203	563 ± 271	692 ± 314	ویتامین A (میلی گرم در روز)
0/237	19/7 ± 9/6	22/2 ± 10/3	21/1 ± 8/2	18/8 ± 8/7	ویتامین E (میلی گرم در روز)
<0/001	72/7 ± 35/6	85/2 ± 31/1	106/1 ± 57/2	126/8 ± 62/4	ویتامین C (میلی گرم در روز)
0/134	286 ± 112	238 ± 98	312 ± 120	331 ± 114	اسید فولیک (میکروگرم در روز)
0/271	7/7 ± 4/6	8/8 ± 5/8	7/9 ± 5/4	8/2 ± 6/1	روی (میلی گرم در روز)
0/328	112 ± 41	123 ± 34	118 ± 47	127 ± 50	سلنیوم (میکروگرم در روز)
گروه های غذایی					
0/284	76/7 ± 5/6	83/2 ± 6/1	104/7 ± 7/8	96/8 ± 9/2	غلات کامل (گرم در روز)
0/002	304 ± 142	342 ± 109	386 ± 183	425 ± 192	غلات تصفیه شده (گرم در روز)
0/004	187/7 ± 5/6	212 ± 6/1	29/6 ± 8/4	34/8 ± 10/2	حبوبات و مغزها (گرم در روز)
<0/001	174 ± 79	181 ± 88	249 ± 107	284 ± 93	میوه ها (گرم در روز)
<0/001	186 ± 83	212 ± 92	276 ± 118	307 ± 125	سبزیجات (گرم در روز)
0/312	78/7 ± 26/3	90/3 ± 34/2	83/8 ± 37/2	89/5 ± 28/9	گوشت ها (گرم در روز)
0/428	181 ± 39	187 ± 54	190 ± 71	194 ± 67	لبنیات (گرم در روز)

DTAC : dietary total antioxidant capacity

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده اند.

‡ : دامنه امتیاز ظرفیت تام آنتی اکسیدانی رژیم غذایی در چارک اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب در محدوده $8/05 <$ ، $11/39 - 8/05$ ، $15/43 - 11/40$ و $15/43 >$ قرار داشت.

† : حاصل از آزمون آنالیز کوواریانس (ANCOVA)

‡ : سطح معنی داری انرژی دریافتی پس از تعدیل اثر سن و جنس و سایر مواد مغذی پس از تعدیل اثر سن، جنس و انرژی دریافتی گزارش شده است.

جدول شماره 3: میانگین و انحراف معیار نشانگرهای استرس اکسیداتیو بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بر اساس طبقه‌بندی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی

P-روند	طبقه بندی های چارک ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی [‡]			
	چارک اول (38-تعداد)	چارک دوم (38-تعداد)	چارک سوم (38-تعداد)	چارک چهارم (38-تعداد)
<0/001	1/4 ± 0/29	1/94 ± 0/54	2/0 ± 0/55	2/15 ± 0/56
<0/001	10/94 ± 4/91	13/77 ± 6/80	12/70 ± 5/63	16/30 ± 5/81
0/027	1/83 ± 0/55	1/53 ± 0/44	1/75 ± 0/65	1/48 ± 0/46
0/554	1135 ± 206	1220 ± 155	1237 ± 202	1165 ± 126
0/635	42/4 ± 13/5	42/6 ± 9/0	42/9 ± 12/6	44/0 ± 13/0
0/089	233/2 ± 49/2	235/3 ± 41/7	240/8 ± 49/3	247/2 ± 51/7
0/001	0/67 ± 0/38	1/02 ± 0/77	0/87 ± 0/66	1/22 ± 0/65

MDA: malondialdehyde; TOS: total oxidant status; TAC: total antioxidant capacity; SOD: superoxide dismutase;
GPx: glutathione peroxidase; CAT: catalase; OSI: oxidative stress index

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

‡: دامنه امتیاز ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی در چارک اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب در محدوده 8/05 <، 11/39-8/05، 15/43-11/40 و 15/43 > قرار داشت.
†: حاصل از آزمون آنالیز کوواریانس (ANCOVA) پس از تعدیل اثر عوامل مخدوش کننده سن، جنس، نمایه توده بدن، استعمال سیگار، مصرف مکمل‌های ویتامین D و کلسیم، سطح فعالیت بدنی و طول مدت ابتلا به بیماری

بحث

وجود ندارد. با این وجود، برخی مطالعات به ارتباط DTAC و نشانگرهای استرس اکسیداتیو در سایر گروه‌های هدف پرداخته‌اند. در مطالعه آبشیرینی و همکاران که بر روی 175 زن یائسه انجام شد، میانگین غلظت MDA سرم زنان در بالاترین چارک DTAC به‌طور معنی‌داری کم‌تر از افراد در پایین‌ترین چارک بود (36)، که این یافته همسو با یافته‌های مطالعه حاضر بود. هم‌چنین، 10 هفته مداخله رژیمی مبتنی بر افزایش DTAC جهت کاهش وزن در کودکان چاق، با کاهش معنی‌دار غلظت ایزوپروپیل‌استان F₂ ادرار، یکی از نشانگرهای استرس اکسیداتیو، همراه بود (37). با این حال، علی‌رغم و همکاران ارتباطی بین میزان دریافت فلاونوئیدها که از ترکیبات مهم رژیم غذایی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی هستند، با غلظت سرمی MDA در زنان سالم نیافتند (38). هم‌چنین در یک مطالعه مداخله‌ای، تجویز رژیم مدیترانه‌ای به بیماران مبتلا به استئوآرتریت که سرشار از میوه‌ها، سبزیجات و مواد آنتی‌اکسیدان مانند فلاونوئیدها و ویتامین‌های C و E است (39)، تغییر معنی‌داری در غلظت MDA ادرار ایجاد نکرد (40). وجود اختلاف بین نتایج مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت در حجم نمونه، روش اجرای پژوهش، نمونه‌های پژوهش و روش‌های متفاوت ارزیابی دریافت غذایی افراد باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که DTAC، مستقل از تأثیر احتمالی عواملی مانند سن، جنس، BMI، استعمال سیگار، مصرف مکمل‌های ویتامین D و کلسیم، سطح فعالیت بدنی و طول مدت ابتلا به بیماری با غلظت سرمی MDA، TOS و OSI به‌عنوان نشانگرهای استرس اکسیداتیو رابطه عکس و با میزان TAC سرم رابطه مستقیم دارد. علاوه بر این، DTAC با میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD، GPx و CAT گویچه‌های سرخ ارتباط معنی‌داری نداشت.

اگرچه استئوآرتریت زانو یک بیماری شایع است و به نظر می‌رسد رژیم غذایی نقش اساسی در پیشگیری و حمایت از درمان این بیماری داشته باشد (35)، ولی مطالعات در خصوص ارتباط پیروی از رژیم‌های غنی از مواد آنتی‌اکسیدان با نشانگرهای استرس اکسیداتیو که از جمله عوامل پیشرفت این بیماری می‌باشند، بسیار محدود است. در این مطالعه امتیاز بالاتر DTAC با سطوح پایین‌تر نشانگرهای استرس اکسیداتیو همراه بود. براساس جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعات علمی، هیچ مطالعه‌ای که به بررسی ارتباط DTAC با وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت پرداخته باشد، یافت نشد. بنابراین امکان مقایسه یافته‌های مطالعه حاضر با دیگر مطالعات در مورد این متغیرها

مربوط به بهبود سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی باشد. همسو با یافته‌های این مطالعه، پژوهش‌های انجام شده بر روی بزرگسالان سالم (43) و زنان یائسه (36)، ارتباط مستقیم بین DTAC و غلظت TAC سرم را نشان داده‌اند. هم‌چنین پیروی بیماران مبتلا به استئوآرتریت از رژیم غذایی غنی از مواد آنتی‌اکسیدان، باعث افزایش غلظت سرمی ریزمغذی‌های با خاصیت آنتی‌اکسیدان مانند ویتامین‌های E، C، A، کاروتنوئیدها و سلنیم در آنان شد که بخش مهمی از TAC سرم را تشکیل می‌دهند (40).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به مقطعی بودن آن اشاره کرد که نمی‌تواند رابطه علت و معلولی را بین متغیرها مشخص کند. هرچند که در تحلیل‌ها سعی شد تا حد امکان اثر عوامل مداخله‌گر شناخته شده مربوط به شیوه زندگی کنترل شود، ولی این امکان وجود دارد که ارتباطات یافت شده تحت تأثیر عوامل مداخله‌گر ناشناخته و غیرقابل کنترل مانند عوامل ژنتیکی قرار گیرند. علاوه بر این، به دلیل اطلاعات مربوط به قدرت آنتی‌اکسیدانی برخی اقلام غذایی محلی در مقیاس FRAP در دسترس نبود، از مشابه‌ترین اقلام غذایی که در فهرست داده‌های بین‌المللی موجود بود، استفاده شد؛ که ممکن است به دلیل موقعیت جغرافیایی و فرهنگ متفاوت در پخت اقلام غذایی، متفاوت از غذاهای ایرانی باشد. با وجود این محدودیت‌ها، در پژوهش حاضر برای ارزیابی توان آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی به‌جای ارزیابی یک یا چند ماده آنتی‌اکسیدان، از شاخص معتبری با عنوان DTAC استفاده شد، که می‌تواند اثرات هم‌افزایی و برهم‌کنش احتمالی آنتی‌اکسیدان‌های رژیم غذایی را نیز منعکس کند.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف رژیم‌های غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان، مانند میوه‌ها، سبزیجات، غلات کامل و حبوبات با سطح پایین‌تر استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به استئوآرتریت

افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش توانایی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدان آنزیمی و غیر آنزیمی، دو عامل کلیدی در افزایش استرس اکسیداتیو می‌باشند. در مطالعه حاضر، علاوه بر بررسی ارتباط DTAC با نشانگرهای وضعیت استرس اکسیداتیو، سعی شد ارتباط آن با سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. بدین منظور، ارتباط DTAC با میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گویچه‌های سرخ (SOD، GPx و CAT) و غلظت سرمی TAC مورد بررسی قرار گرفت. آنزیم SOD به‌عنوان اولین خط دفاع آنتی‌اکسیدانی، آنیون‌های سوپراکسید را به اکسیژن و آب اکسیژنه (H_2O_2) تبدیل می‌کند و سپس H_2O_2 تشکیل شده توسط سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند GPx و CAT به آب تبدیل شده و خنثی می‌شود (41). در این مطالعه، DTAC با میزان فعالیت هیچ‌یک از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مورد بررسی ارتباط معنی‌دار نداشت. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر آبشیرینی و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین DTAC با میزان فعالیت آنزیم SOD گویچه‌های سرخ در زنان یائسه نیافتند (36).

در مطالعه Mantha و همکاران، افزودن ویتامین E به رژیم غذایی خرگوش‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی، تغییری در میزان فعالیت آنزیم‌های SOD، GPx و CAT بافت آئورت ایجاد نکرد (42). با این حال، در مطالعه Wang و همکاران، DTAC با میزان فعالیت GPx گویچه‌های سرخ در بزرگسالان سالم ارتباط مستقیم معنی‌دار داشت، ولی چنین ارتباطی در مورد آنزیم‌های SOD و CAT یافت نشد (43). هرچند ارتباط معنی‌داری بین DTAC و میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مشاهده نشد، ولی با افزایش چارک‌های DTAC، روند افزایشی معنی‌داری در غلظت سرمی TAC مشاهده شد که می‌تواند نشان‌دهنده بهبود در جزء غیر آنزیمی سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن باشد. بنابراین کاهش غلظت سرمی نشانگرهای استرس اکسیداتیو (MDA و TOS) با افزایش DTAC که در مطالعه حاضر مشاهده شد، می‌تواند

سپاسگزاری

نتایج این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی زابل می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زابل به جهت حمایت‌های مالی از این پژوهش سپاسگزاری می‌شود. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافی ندارند.

زانو ارتباط دارد، که می‌تواند در پیشگیری از پیشرفت بیماری مؤثر باشد. با این حال، برای تعیین اثرات بلندمدت پیروی از رژیم‌های غنی از آنتی‌اکسیدان بر عوامل خطر استئوآرتریت زانو انجام مطالعات طولانی مدت ضروری به نظر می‌رسد.

References

- Bucci J, Chen X, LaValley M, Nevitt M, Torner J, Lewis CE, et al. Progression of knee osteoarthritis with use of intraarticular glucocorticoids versus hyaluronic acid. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(2): 223-226.
- Arslan IG, Damen J, de Wilde M, van den Driest JJ, Bindels PJE, van der Lei J, et al. Incidence and Prevalence of Knee Osteoarthritis Using Codified and Narrative Data From Electronic Health Records: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74(6): 937-944.
- Tehrani-Banihashemi A, Davatchi F, Jamshidi A, Faezi T, Paragomi P, Barghamdi M. Prevalence of osteoarthritis in rural areas of Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(4): 384-388.
- Moghimi N, Davatchi F, Rahimi E, Saidi A, Rashadmanesh N, Moghimi S, et al. WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, urban study) in Sanandaj, Iran. *Clin Rheumatol* 2015; 34(3): 535-543.
- Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2022; 30(2): 184-195.
- Amiresmaili M, Nekoeimoghadam M, Goudarzi R, Yazdi-Feyzabadi V, Karimi Mobarakeh M, Jahad Sarvestani A. Study of Total Knee Arthroplasty in Iran. Implications for Health Managers and Policy Makers. *J Healt Manag Inf Sci* 2021; 8(3): 210-216 (Persian).
- Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatol Int* 2019; 39(7): 1145-1157.
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Jt Bone Spine* 2007; 74(4): 324-329.
- Tudorachi NB, Totu EE, Fifere A, Ardeleanu V, Mocanu V, Mircea C, Isildak I, Smilkov K, Cărauşu EM. The implication of reactive oxygen species and antioxidants in knee osteoarthritis. *Antioxidants* 2021; 10(6): 985.
- Neri S, Guidotti S, Bini C, Pelotti S, D'Adamo S, Minguzzi M, Platano D, Santi S, Mariani E, Cattini L, Borzì RM. Oxidative stress-induced DNA damage and repair in primary human osteoarthritis chondrocytes: focus on IKK α and the DNA Mismatch Repair System. *Free Radic Biol Med* 2021; 166(14): 212-225.
- Lepetsos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(4): 576-591.
- Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Valle NR-D, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(8): 1343-1374.

13. Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res Rev* 2020; 57: 1568-1637.
14. Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110452.
15. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ* 2018;361 (PMID:29898951).
16. Coskun Benlidayi I. Diet in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2021;41(9):1699-1700 .
17. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002; 29(12): 2585-2591.
18. Hung M, Bounsanga J, Voss MW, Gu Y, Crum AB, Tang P. Dietary and supplemental vitamin C and D on symptom severity and physical function in knee osteoarthritis. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2017; 36(2-3): 121-133.
19. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity: a novel indicator of diet quality in healthy young adults. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(6): 648-656.
20. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition* 2010; 26(5): 534-541.
21. Mozaffari H, Daneshzad E, Surkan PJ, Azadbakht L. Dietary total antioxidant capacity and cardiovascular disease risk factors: a systematic review of observational studies. *J Am Coll Nutr* 2018; 37(6): 533-545.
22. Sasanfar B, Toorang F, Maleki F, Esmailzadeh A, Zendehelel K. Association between dietary total antioxidant capacity and breast cancer: a case-control study in a Middle Eastern country. *Public Health Nutr* 2021; 24(5): 965-972.
23. Vece MM, Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Pala V, Pellegrini N, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer in the Italian EPIC cohort. *PLoS One* 2015; 10(11): e0142995.
24. Tootsi K, Märtson A, Kals J, Paapstel K, Zilmer M. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: A case-control study. *Scand J Clin Lab Invest* 2017; 77(7): 520-526.
25. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29(8): 1039-1049.
26. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474(8): 1886-1893.
27. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr* 2010; 13(5): 654-662.
28. Carlsen M, Halvorsen B, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, et al. Additional file 1: the antioxidant food table. *Nutr J* 2010; 9(3).
29. Haytowitz DB, Bhagwat S. USDA database for the oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of selected foods, Release 2. *US Dep Agric* 2010; 3(1): 10-48.

30. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzimol* 1984; 105: 121-126.
31. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-1111.
32. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 2013; 7(8): 1374-1378.
33. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sport Exerc* 2003; 35(8): 1381-1395.
34. Moghaddam MHB, Aghdam FB, Jafarabadi MA, Allahverdi H, Nikookheslat SD, Safarpour S. The Iranian Version of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Iran: content and construct validity, factor structure, internal consistency and stability. *World Appl Sci J* 2012; 18(8): 1073-1080.
35. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013; 105(1): 185-199.
36. Abshirini M, Siassi F, Koohdani F, Qorbani M, Mozaffari H, Aslani Z, et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with depression, anxiety and some oxidative stress biomarkers in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry* 2019; 18(1): 1-9.
37. Rendo-Urteaga T, Puchau B, Chueca M, Oyarzabal M, Azcona-Sanjulián MC, Martínez JA, et al. Total antioxidant capacity and oxidative stress after a 10-week dietary intervention program in obese children. *Eur J Pediatr* 2014; 173(5): 609-616.
38. Alipour B, Rashidkhani B, Edalati S. Dietary flavonoid intake, total antioxidant capacity and lipid oxidative damage: A cross-sectional study of Iranian women. *Nutrition* 2016; 32(5): 566-572.
39. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients* 2014; 6(1): 231-248.
40. Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2003; 2(1): 1-11.
41. Panday S, Talreja R, Kavdia M. The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc Res* 2020; 131: 104010.
42. Mantha S V, Prasad M, Kalra J, Prasad K. Antioxidant enzymes in hypercholesterolemia and effects of vitamin E in rabbits. *Atherosclerosis* 1993; 101(2): 135-144.
43. Wang Y, Yang M, Lee S-G, Davis CG, Koo SI, Chun OK. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112(10): 1626-1635.