



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIĞI VE
CİDDİYETİ İLE SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fatma CAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ

İSTANBUL – 2012

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu Başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın **Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Cemşid DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkan Yardımcısı, her zaman bilgi ve birikimi ile desteğini hep yanımda hissettiğim çok değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU**'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Hakan BERKKAN**'a ve kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Canan Efendigil KARATAY** Hocam'a;

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, tüm uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, her konuda desteğini aldığım, çalışma prensibi ile kendisini örnek aldığım değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**'ye, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli Hocam Sayın **Doç. Dr. Nurcan ARAT**'a, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Saide AYTEKİN**'e, invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım değerli Hocalarım Sayın **Prof. Dr. Vedat AYTEKİN** ve **Prof. Dr. Murat GÜLBARAN** ile **Doç. Dr. Alp Burak Çatakoğlu**'na;

Tez çalışmalarım esnasında benden desteğini esirgemeyen değerli Hocalarım **Doç. Dr. Uzay GÖRMÜŞ**'e, Sayın **Yard. Doç. Dr. Veysel Sabri HANÇER**'e ve **Yard. Doç. Dr. Sanem BULUT**'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli Uzmanlarıma, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim Asistan arkadaşlarıma, Hastane Hemşireleri, Personeli ve tüm çalışanlarına, bugünlere gelmemde katkısı olan aileme ve dostlarıma; teşekkürlerimi sunarım.

1 İÇİNDEKİLER

1 İÇİNDEKİLER.....	3
2 ÖZET.....	9
3 GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	11
3.1 Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu.....	12
3.1.1 Endotel Disfonksiyonu.....	13
3.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri:.....	13
4 Asimetrik dimetilarjinin (ADMA):	21
5 AMAÇ.....	45
6 GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45
7 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	47
7.1 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	47
7.2 ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜMLER:	48
7.2.1 Karotis İntima- Media Kalınlığı (KİMK):	48
7.2.2 KORONER ANJİYOGRAFİ:.....	48
7.2.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	50
8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	53
9 BULGULAR	54
9.1 Demografik ve Klinik bulgular.....	54
9.2 Biyokimyasal Değerlendirmeler:.....	58
9.3 Korelasyon Analizleri:.....	59
9.3.1 Hasta Gruplarındaki Klinik ve Demografik Özelliklerin Serum ADMA Seviyeleriyle Korelasyonları.....	59
9.3.2 Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum ADMA Seviyeleriyle Korelasyonları.....	60

9.4 Regresyon Analizi	62
9.4.1 Lineer Regresyon Sonuçları.....	61
9.4.2 Lojistik Regresyon Analizi	63
10 TARTIŞMA	65
11 SONUÇ	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi	14
Şekil 2: L-arjinin ve ADMA'nın açık formülleri	22
Şekil 3: Endotel hücrelerinde NO üretimi	24
Şekil 4: ADMA ve SDMA protein turnoverı	25
Şekil 5: ADMA, hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalar	30
Şekil 6: KİMK ölçümünün Ultrasonografik Görünümü	48
Şekil 7: GENSINI skorunun şematik gösterimi	50
Şekil 8: Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi	51
Şekil 9: Brakiyal arterin ultrasonografik görüntüsü	52
Şekil 10: Gruplararası Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	56
Şekil 11: Akut Koroner Sendrom, Kararlı Koroner Arter Hastalığı ve Normal Koroner Arter saptanan gruplar arasında ortalama Gensini skorunun karşılaştırılması	56
Şekil 12: Gruplar Arasında KİMK'nın karşılaştırılması	57
Şekil 13: Adiponektin/Leptinin Düzeylerinin ADMA ile İlişkisi	62
Şekil 14: KİMK ile ADMA ilişkisinin Lineer Regresyonla Analizi.....	63
Şekil 15: ADMA ve EBVY İlişkisinin Lineer Regresyonla Analizi	63
Şekil 16: KİMK ve KAH İlişkisi.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	16
Tablo 2: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
Tablo 3: ADMA'nın kardiyovasküler risk olarak prospektif çalışmalarda yayınlanmış sonuçları	38
Tablo 4: Yükselmiş ADMA düzeyleri olan patofizyolojik durumlar	39
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 6: Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	55
Tablo 7: Hasta Gruplarındaki EBVY İstatistikleri	57
Tablo 8: EBVY-KAH İlişkisi.....	57
Tablo 9: Gruplar arasındaki ilaç kullanımının karşılaştırılması.....	58
Tablo 10: ADMA düzeylerinin 3 grup için ortalamaları.....	59
Tablo 11: ADMA-KAH ilişkisi.....	59
Tablo 12: Adiponektin ve Leptinin KİMİK ile Korelasyonları.....	61
Tablo 13: Adiponektin ve Leptinin EBVY ile Korelasyonları	61
Tablo 14: Lojistik Regresyon Bulguları	64

KISALTMALAR

ACE İnh: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü
ADMA: Asimetrik Dimetilarginin
AHA: Amerikan Kalp Birliği
AKS: Akut Koroner Sendrom
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ark.: arkadaşları
ASA: Asetil salisilik asit
AT-I: Anjiotensin-I
AT-II: Anjiotensin-II
BÇ: Bel Çevresi
BKİ: Beden kitle indeksi
BNP: Brain Natriüretik Peptid
CRP: C-Reaktif Protein
CXA: Sirkumfleks arter
DDAH: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DHA: Dokozahekzaenoik asit
DM: Diyabetes Mellitus
EBVY: Endotel bağımlı vazodilatör yanıt
e-NOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EPA: Eikozapentaenoik asit
EPO: Eritropoetin
ESC: Avrupa Kalp Birliği
FMD: Akım aracılı dilatasyon
HbA1c: Hemogloblin A1c
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: İntersellüler adhezyon molekülü-1
IDF: International Diabetes Federation
IL: İnterlökin
i-NOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İKH: İskemik Kalp Hastalığı
KABG: Koroner arter by-pass greft operasyonu
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği
KİMK: Karotis İntima-Media Kalınlığı
KKY: Kronik Kalp Yetersizliği
KKAH: Kararlı Koroner Arter Hastalığı
KV: Kardiyovasküler
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
L-NAME: N-monometil-L-arjinin metilester
L-NMMA: N-monometil-L-arjinin
LAD: Sol ön inen arter
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA: Sol ana koroner arter
Lp (a): Lipoprotein a
METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI: Miyokard İnfarktüsü
MetS: Metabolik sendrom
PGI2: Prostaglandin I2
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NBvy: Nitrogliserine bağımlı vazodilatör yanıt
NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Erişkin Tedavi Paneli III.
NKA: Normal Koroner Arter
NO: Nitrit oksid
NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
NF-κB: Nuclear Factor Kappa Beta
NUV: Nitratla uyarılan vazodilatasyon
n-3 PUFA: Omega-3 poliansatüre yağ asidi
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PKG: Perkütan Koroner Girişim
PPARs: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptörler
PRMT: Protein arjinin metil transferaz
PKC: Protein kinaz C
RCA: Sağ koroner arter
ROS: Serbest oksijen radikalleri
SDMA: Simetrik dimetil arjinin
SOD: Süperoksit dismutaz
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
3-H-3-MGKoA: 3-hidroksi-3-metilgluteril koenzim A
TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TG: Trigliserid
TKŞ: Tokluğun 2.saatinde ölçülen kan şekeri
TNF: Tümör nekrotizan faktörü
USG: Ultrasonografi
VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

2 ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık rastlanılan nedenidir. Koroner kalp hastalığının ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gerek sıklığında gerekse ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi için öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Koroner olayların tümü her zaman geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışmada, serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyi ile KVH riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Biz çalışmamızda, Akut Koroner Sendrom (AKS), Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH) ve anjiyografik olarak normal koroner arterler (NKA) saptanan bireyler arasında serum ADMA düzeylerini karşılaştırmayı, serum ADMA düzeylerinin klasik risk faktörleri arasındaki olası yerini, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti ve serum ADMA seviyesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, hastanemiz acil servis veya kardiyoloji polikliniğine başvurup koroner anjiyografisi yapılmış olan 50 adet AKS, 50 adet KKAH ve 50 adet anjiyografik olarak NKA tespit edilen hasta dahil edilmiştir. Hasta ve normal koroner arter grupları arasında demografik özellikler, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, biyokimyasal parametreler, serum ADMA seviyeleri, ultrasonografi ile ölçülen karotis intima kalınlığı (KİMK) ve endotel disfonksiyonu karşılaştırılmış, Gensini skoru ile hesaplanan koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti ile serum ADMA düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Serum ADMA düzeyleri AKS ve KKAH grubunda NKA grubuna göre anlamlı derecede yüksek olup, çalışmamız sonucuna göre serum ADMA seviyeleri KAH ciddiyeti ve yaygınlığı bakımından bilgi vermektedir. Yine serum ADMA seviyeleri ile KİMK ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan istatistiksel anlamlı ilişki, yüksek serum ADMA düzeylerinin aterosklerozun erken bir belirteci olarak kabul edilen KİMK artışı/endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak Koroner Arter Hastalığı olan hastalarda plazma ADMA düzeylerinin yüksek olduğunu ve ADMA'nın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu varsayıyoruz.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the most common causes of death in developing countries. In order to be able to reduce the incidence and death rates because of coronary artery disease and other cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors should be taken under control. All of coronary events do not always emerge in individuals who have traditional risk factors. In recent studies, the relationship between serum asymmetric dimethylarginine levels (ADMA) and CVD have been investigated. In our study, we have three goals. At first, we compare serum ADMA levels of Acute Coronary Syndrome (ACS), Stable Coronary Artery Disease (SCAD) and angiographically normal coronary arteries (NCA) individuals. Secondly, we try to discover plasma ADMA levels and the position of the classic risk factors. Finally, the relationship between the prevalence and severity of coronary artery disease and serum ADMA levels has been investigated.

In our study, 50 ACS, 50 SCAD and 50 angiographically NCA, who contacted our emergency service or cardiology clinic and underwent coronary angiography, were included. The sick and normal coronary groups have been compared in accordance with demographic characteristics, cardiovascular risk factors, biochemical parameters, serum ADMA levels, carotid intima thickness (CIMT) and endothelial dysfunction measured by ultrasound, and the relationship between between the prevalence and severity of coronary artery disease and serum ADMA levels have been investigated by using Gensini score,

In our ACS and SCAD groups, serum ADMA levels are significantly higher than NCA group. As the result of our study, serum ADMA levels reveal the severity and extent of CAD. Besides, the statistically significant relationship between serum ADMA levels, CIMT and endothelial dysfunction shows that high serum ADMA levels are correlated as a sign of early atherosclerosis in CIMT increase/ endothelial dysfunction and increased risk of cardiovascular disease. In conclusion, we argue that plasma ADMA levels are high in patients who have coronary artery disease (CAD) and ADMA is an independent risk factor for CAD.

3 GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde koroner arter hastalığı sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet (DM), insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon (HT), sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir.^{1,2,3}

Koroner arter hastalığını önlemek için risk faktörlerini azaltıcı önlemler alınmaktadır. Dislipidemini düzeltilmesi, kan basıncının düşürülmesi, sigaranın bırakılması ile koroner olayların azaldığı gözlenmiştir. Homosistein düzeyinin düşürülmesi ise henüz tartışmalıdır. Hormon replasman tedavisi ise erken dönemde koroner riski arttırmaktadır. KVH risk faktörlerinin erken yaşta görülen koroner arter hastalığıyla ilişkisi daha kuvvetliken, geç yaşta görülen koroner arter hastalığında ise klasik risk faktörleri ile ilişki daha zayıftır.⁴

Koroner arter hastalığı ile dislipidemi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Düşük dansiteli lipoprotein'in (LDL) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein'in (HDL) düşüklüğü ile risk artmaktadır. Bu nedenden dolayı LDL/HDL oranı da önemli bir risk faktörüdür. Oran 3'ün altındaysa düşük risk, 5'in üstündeyse yüksek riski gösterir. Apolipoprotein (a) ve küçük yoğun LDL partikülleri de ateroskleroza hızlandıran diğer faktörlerdir. Adı geçen bu lipoproteinler damar duvarına daha kolay geçerler ve daha zor temizlenirler. Trigliserid (TG) yüksekliği de bağımsız bir koroner risk faktörüdür. HDL düşüklüğü genelde lipoprotein-a (Lp-a) yüksekliği ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yüksekliği ile birlikte seyredir. Kimi uzmanlar ise risk faktörü olarak aterojenik tüm lipoproteinleri içeren non-HDL kolesterolün kullanılmasını önermektedir.²

Enflamasyon belirteçleri de koroner riski göstermektedir. Başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı ve homosistein koroner risk ile ilişkilidir. CRP<1 µg/mL düşük riski, 1-3 µg/mL orta riski, >3 µg/mL yüksek riski göstermektedir. CRP'nin 10 µg/mL'den büyük olması ise sistemik enflamasyonu gösterir. CRP yüksekliği lipid

profilinden bağımsız ve lipid profiline aditif bir risk faktörüdür. CRP diyabet, metabolik sendrom ve obezite gibi ateroskleroza hızlandıran diğer durumlarda da yüksek saptanır.^{1,3}

3.1 Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutan, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize, kronik, progresif multifokal bir hastalıktır. Aorta, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ve koroner, popliteal arterler gibi büyük ve orta büyüklükteki musküler arterler sıklıkla etkilenirken daha küçük arterler nadiren etkilenirler. Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır.⁵

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroza genetik yatkınlık olmasına karşılık aterosklerozla ilişkili hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet çoğunlukla sonradan edinilir, yani aterosklerozun genellikle hayatın ilerleyen dönemlerinde açığa çıkan klinik sonuçları önlenebilir.^{6,7}

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır.⁷ Aortadan epikardiyal koroner arterlere dek değişen büyüklükteki sistemik arterleri etkileyebilir. İleri evrelerde çeşitli lezyonlar birarada görülebilirse de intimal plaklar karakteristik lezyonudur. Plaklar daha çok lümen yüzeyi ile LDL gibi partiküllerin arasındaki etkileşim süresinin artmış olduğu dallanma bölgelerine yakın yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelyal difüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında subendotelyal matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Homosisteinin yüksek düzeyleri de endotel tabakasında hasara yol açarak vasküler permeabiliteyi artırır.

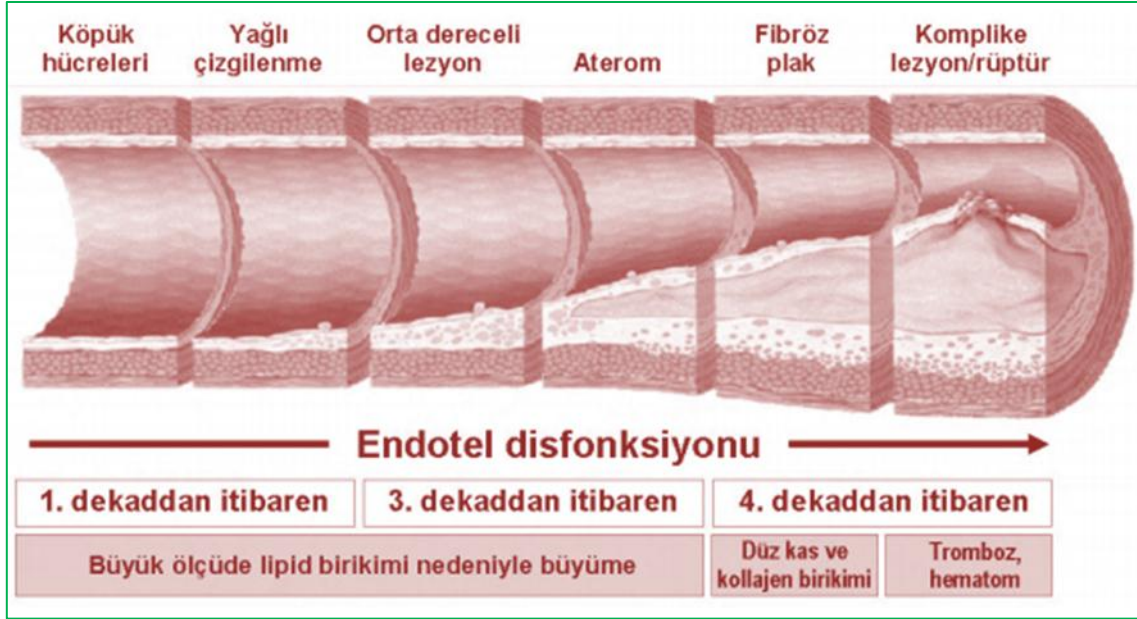
Son zamanlarda aterosklerotik plakların %50-75'inde saptanan Klamidya Pnömonia varlığı mikroorganizmaların da aterosklerozdaki rolüne dikkatleri çekmiştir.⁶ Ekstraselüler lipid, köpüksü sitoplazmalı hücrelerdeki lipid ve düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaklar arasında farklılık gösterebilir. Köpük hücreleri büyük oranda arter lümeninden plak içine giren monositlerden köken alan makrofajlardan oluşur.⁸

3.1.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel, damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır.⁹ Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı endotel, vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Bu denge bozulduğunda, endotel aktive olmakta ve proaterojenik ve proinflamatuvar bir rol üstlenmektedir¹⁰ Endotelial disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır.¹¹

Dislipidemi tarafından indüklenen endotelial disfonksiyon aterosklerozun başlangıç adımıdır.⁹ Endotelial disfonksiyon, ateroskleroza ek olarak hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda da görülür.¹² Endotel, yırtılma (shear) stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verme kapasitesine sahiptir. Kan damarları yırtılma stresine yanıt olarak dilate olurlar, bu durum akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılır, FMD ölçmek endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bir klinik metottur. Endotele bağımlı yanıt, temel olarak endotelden nitrik oksit (NO) salınımı ile regüle edilir. NO, L-arjinin adlı aminoasitten endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılığı ile sentezlenir.¹³

Normal veya minimal hastalıklı koronerleri olan hastalar arasında ailede koroner arter hastalığı öyküsü olması bozulmuş koroner kan akımı regülasyonunun önemli bir öngörücüsü olup mikrodolaşımda koroner endotelial disfonksiyonu gösterir.¹⁴ Aile öyküsü ile ilişki diğer iyi tanımlanmış risk faktörlerinden bağımsızdır, bununla birlikte pozitif aile öyküsü¹⁵, hiperkolesterolemi ve yaş ile birlikte endotelial disfonksiyonu artırır ve genetik ve çevresel risklerin aditif etkisini düşündürür. Koroner arter hastalığı olan genç hastalarda yapılan bir çalışmada endotelial disfonksiyon aynı zamanda periferik arterlerde de saptanmış olup endotelial disfonksiyonun sadece aterosklerotik damarla sınırlı değil diffüz bir oluşum olduğunu göstermektedir.¹⁶



Şekil 1: Ateroskleroz gelişimi (Stary HC ve ark.'dan uyarlanmıştır. Circulation 1995; 92: 1355 -1374)

Normal endotel fonksiyonlarındaki bozulma;⁹

1- Endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur, endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir.

2-Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin (ADMA) yıkımının azalması nedeniyle düzeyi artan ADMA, NO sentezini inhibe eder. NO yapım ve salgılanması azalması sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır. Yine yüksek kolesterol düzeyleri, endotelden serbest oksijen radikallerinin (ROS) salgılanmasına neden olur ki bunlarda NO'e bağlanarak aktivitesini bozarlar.

3-Hücre yüzeyinde "vascular cell adhesion molecule-1"(VCAM-1) ve "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) gibi adhezyon moleküllerinin düzeyi artar ve endotel disfonksiyonun olduğu bölgelere lökositlerin tutunması kolaylaşır.

4-Prostaglandin I2 (PGI2) üretiminin azalması, endotel hücresine bağlı protein C etkinleşmesinde azalma, tromboplastin üretiminin ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgılanmasının artması sonucunda trombus oluşumuna eğilimli bir durum oluşur.^{17,18}

Endotelyal disfonksiyon ve bozulmuş vasküler reaktivite aşağıdaki durumlarda görülebilir;

- Erken koroner hastalık aile öyküsü olan ve başka risk faktörü olmayan asemptomatik genç erişkinlerde,¹⁹
- Hafif ve orta derecede hipertrigliseridemi olanlarda,²⁰

- Hiperkolesterolemisi olan veya olmayan sigara içicilerde,
- Normal veya hafif hastalıklı koroner arterleri olan aşırı kilolu (vücut kitle indeksi 25–30 arasında olanlar) olanlarda ve obezlerde (vücut kitle indeksi >30 olanlar),²¹
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci olanlarda,^{22, 23}
- Tip II diyabetes mellitus hastalığı olanların birinci derece akrabalarında²⁴ ve insülin bağımlı DM olan hastalarda (bozukluğun derecesi diyabetin süresine ve kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir ve insülin tedavisi ile daha iyi olabilir).²⁵ Otonomik disfonksiyon ve bozulmuş nörotransmisyon vasküler reaktivitenin önemli bir belirleyicisi olabilir.²⁶
- Normal koroner arterlere sahip fakat anjina pektorisli olan hastalar (sendrom X),²⁷
- İlerleyen yaş da koroner damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun progressif bozulması ile ilişkili olup yaşla ilişkili endotelial disfonksiyon yaşlanma ile ateroskleroz riskinde artışa yol açabilir.^{28,29}
- Günlük hayattakine benzer mental stres, kardiyovasküler hastalık riski veya vasküler hastalık kanıtı olmaksızın geçici endotelial disfonksiyona neden olabilir.^{30, 31} Bu kişilerde endotelial disfonksiyonun endotelin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir, selektif endotelin-A reseptör antagonistleri ile önlenir³⁰, 1-4 saat sürer.^{30, 31}

3.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri:

Ateroskleroz, genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bireyin proaterojenik faktörlere yanıtını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner İKH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Yüksek riskli toplumlarda yapılan otopsiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplarda plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulunmuştur. Erkeklerde yapılan otopsielerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek serum kolesterol düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncının üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır.³² Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için, yüksek serum total ve LDL kolesterol, düşük serum HDL kolesterol düzeyleri, sigara içimi, HT, DM varlığı ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır.³³ Risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL

kolesteroldür (ya da total kolesterol).³⁴ Total kolesterol düzeyinin 4 mmol/L (150mg/dL) altında olduğu toplumlarda başka bir majör risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar nadirdir.³⁴ Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, HT, düşük HDL-kolesterol ve DM, koroner ateroskleroz oluşumunu artırarak bireyde İKH oluşmasına yol açar. Ancak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar.³⁵ Bilinen İKH risk faktörleri, hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar.³⁶ Semptomatik aterosklerotik plaklarının dekadlar içinde oluşması ve bunların oldukça heterojen olması, meseleyi karışık hale getirmektedir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir.

Tablo 1: Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (Ashley EA, Niebauer J.London Remedica 2004’ den modifiye edilerek kullanılmıştır.)

Yaşam tarzı (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)	Biyokimyasal veya Klinik Özellikler (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)	Kişisel Özellikler (Değiştirilemez Risk Faktörleri)
Doymuş yağ ve kaloriden zengin diyet	Kan basıncı yüksekliği	Yaş
Sigara	Plazma total ve LDL kolesterol düzeyinde yükselme	Erkek cinsiyet
Aşırı alkol tüketimi	HDL düşüklüğü	Erken yaşta KAH aile öyküsü (Erkek< 55, Kadın< 65yaş)
Fiziksel hareketsizlik	Plazma trigliserid düzeyinde yükselme	Erken yaşta KAH ya da aterosklerotik hastalık
	Hiperglisemi, Diyabetes mellitus, Şişmanlık	
	Trombojenik Faktörler	

Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyi İKH için birer bağımsız risk faktörleridir.³³ Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda da LDL’nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır.³⁵ Total ve LDL kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır.^{33,34,37} Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek

olduğu toplumlarda düşük HDL kolesterol düzeyi İKH'nı öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir.³⁵ Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner ateroskleroza yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır.³⁵

Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ancak kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150mg /dL) toplumlarda olduğu gibi, tek başına İKH riskini artırmaz.³⁴ Akut miyokard infarktüsü(AMI) oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır. İlki koroner ateroskleroza artırırken diğeri AMI'nü tetikler.³⁵ Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı, altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ve ciddi şekilde azalması sorumlu sürecin gerilediğini gösterir.³⁸

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, İKH için bağımsız bir risk faktörüdür.³⁴ Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda İKH riskinde önemli bir paya sahip olabilir.³⁹

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer risk faktörü Tip 2 diyabetes mellitustur.³⁵ İKH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. Total kolesterolü 150 mg/dL'nin altında olan toplumlarda DM olan bireylerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler.³⁴ Bununla beraber DM, İKH riskini kadınlarda yedi kat, erkeklerde 2-3 kat artırmaktadır. DM, trombotik olayları artırarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve PAI-1 düzeyleri yükselir. Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve DM'li hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen çok endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.^{40,41}

Metabolik sendrom çoklu kardiyovasküler risk faktörüdür, sendromun hem kendisi hem de tek başlarına öğelerinin her birisi kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder.⁴² 1947 yılında Vague erkek tipi obezitenin tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan metabolik anormalliklerle birlikte görüldüğüne dikkat çekti.⁴³ 1988'de Reaven tarafından sendrom X adıyla tanımlanan, insülin rezistans sendromu adı ile de anılan metabolik sendrom abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyleri, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan glukoz değerleri ve /veya insülin direnci ile kendini gösterir.

Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir durumdur.⁴⁴ Metabolik sendrom bir bütün olarak koroner arter hastalığı riskini arttırdığı gibi, tek tek veya beraber olarak komponentleri de bu riski yükseltmektedirler. Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) çalışmasında 40-65 yaş grubu erkeklerde 4 yıllık miyokard enfarktüsü riski, HT veya Tip 2 DM varlığında 2.5 kat artmış bulunurken, bu iki risk faktörünün birlikte bulunmasında bu risk 8 kat artmaktadır ve bu iki faktöre bozulmuş bir lipid profili de ekleniyorsa risk 19 katına çıkmaktadır.^{45,46}

Metabolik sendrom tanı kriterleri, ateroskleroz ve KAH' na ait risk faktörlerini içermektedir. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Kılavuzu-Erişkin Tedavi paneli III (NCEP ATP III) 5 tanı kriterinden 3'ünü MetS tanısı için yeterli bulmaktadır.⁴⁷ Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise abdominal obezite varlığında eşlik eden 2 kriterin varlığını MetS tanısı için yeterli bulmaktadır. IDF komitesi, MetS ile ilişkili olarak dolaşımda artan inflamatuvar ve/veya trombotik belirteçler (CRP, tümör nekroz faktör-alfa, intörlökin-6 ve PAI-1) veya azalan anti-inflamatuvar moleküllerin de araştırılması gerektiğini önermektedir.⁴⁸

Tablo 2: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP ATP III Report (Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines) (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III Kuralları Yeni Klinik Araştırmalar Etkileri, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu)

	NCEP ATP III	IDF
Abdominal Obezite		
Erkek	> 102 cm	> 94 cm
Kadın	> 88 cm	> 80 cm
Trigliserid	>150mg/dl	>150mg/dl veya tedavi altında
HDL		
Erkek	<40mg/dl	<40mg/dl
Kadın	<50mg/dl	<50mg/dl
Kan Basıncı	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı
Açlık Kan Şekeri	> 110 mg/dl	> 100 mg/dl veya DM tanısı

Yeni risk faktörleri:

Adiponektin:

Yağ dokusu insan vücudunun %10'unu oluşturur ve enerji depolamanın dışında aynı zamanda aktif bir endokrin dokudur. Yağ dokudan "adipositokinler" adı verilen çeşitli proaktif sitokinler salgılanmaktadır.⁴⁹ Adiponektin özellikle yağ dokudan salgılanan bir hormondur. Kanda 2-30 mg/L gibi yüksek düzeylerde bulunmaktadır ki bu leptin gibi hormonların 103 katına, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve intörlökin-6 (IL-6) gibi enflamatuvar sitokinlerin de 106 katıdır.⁵⁰ Adiponektin 244 aminoasitlik bir proteindir, apM1 cDNA tarafından kodlanmaktadır ve GPB28 olarak da bilinmektedir.⁵¹

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde önemli bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerde peak-FBF (peak forearm blood flow) ve adiponektin arasında korelasyon saptanmıştır.⁵² KİMK değeri kardiyovasküler hastalıklar ve olaylar ile ilişkilidir. KİMK değeri ile insülin rezistansı ve adiponektin düzeyi arasında da korelasyon saptanmıştır.⁵³ Bu çalışmalar göstermektedir ki aterosklerozu erken evrede yakalamak için adiponektin düzeyi iyi bir belirteç olarak kullanılabilir.

Obez hastalarda, tip 2 diyabette, koroner arter hastalarında, adiponektin seviyesi belirgin olarak düşmektedir.^{50,54,55} Tip 2 diyabette, koroner arter hastalığı da varsa adiponektin seviyeleri tip 2 diyabetik olup koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha da düşük saptanmaktadır.⁵⁴ Yapılan bir çalışmada hipoadiponektinemi çeşitli koroner risk faktörlerinden bağımsız olarak belirgin şekilde koroner arter hastalığıyla ilişkili saptanmıştır.⁵⁶ Özellikle adiponektin düzeyi 4.0 mg/L'nin altında olan erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat daha fazla koroner arter hastalığı saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarında adiponektin ve CRP seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.⁵⁷ Bu çalışma sonucu insan adipositlerinde CRP mRNA saptanmış ve CRP mRNA seviyeleriyle adiponektin mRNA seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.⁵⁷ CRP, başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda üretilmektedir, yapılan bir çalışma sonucu aterosklerotik plakta da CRP mRNA saptanmıştır.⁵⁸ Adiponektinin yağ dokudaki CRP ekspresyonunu regüle ettiği düşünülmektedir. Adiponektin ve TNF- α 'nın da lokal üretimleri arasında karşılıklı etkileşim saptanmıştır.

Adiponektin ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren birkaç prospektif çalışma vardır. Yapılan bir çalışma sonucu adiponektin seviyeleri ile stent restenozu arasında ilişki saptanamamıştır.⁵⁹ Başka bir çalışmada ise daha önceden KAH olmayan erkeklerden adiponektin seviyesi yüksek saptananlarda ileride miyokard enfarktüsü riskinin düşük olduğu saptanmıştır.⁶⁰ Koroner arter hastalarında adiponektin seviyesinin düşük olması aterosklerozun sebebi midir yoksa sonucu mudur tartışması halen devam etmektedir. Olası mekanizmalar üretimin azalması veya tüketimin artmış olmasıdır. Bu soruların yanıtını bulmak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Leptin:

Leptin beyaz adipoz doku tarafından sentezlenen ve salgılanan ve obezite geni tarafından kodlanan 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton ağırlığında bir peptid hormondur.⁶¹

Leptinin esas fonksiyonu hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak iştahı azaltmak ve vücut ısısını yükseltmek yoluyla vücudun enerji dengesini kontrol etmektir.⁶² Ancak leptin reseptörleri, koroner arterler ve kardiyovasküler sistem gibi başka periferik dokularda da bulunmuştur. Plazma leptin düzeyleri obezite durumunda artmıştır. Kadınlarda ve erkekler de, hem zayıf hem de obez bireylerde vücut yağ kitlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁶³ İnsanlarda plazma leptin seviyeleri birkaç ng/ml (1–10 ng/ml) düzeyindedir.⁶⁴ Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir.

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin nükleus arkuatustan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Ayrıca leptin paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olmaktadır.⁶⁵ Leptinin ilişkili olduğu hormonlar arasında en çok araştırılmış olanı insülin dir. Leptin, insülin ile benzer şekilde nükleus arkuatustan nöropeptid-Y'nin salgılanmasını baskılamaktadır.

Leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri konusunda literatürde çok sayıda çelişkili bilgi mevcuttur.⁶⁶ Leptin “West of Scotland Coronary Prevention Study” (WOSCOPS) çalışmasında ilk kez koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır.⁶⁷ Yüksek plazma leptin seviyesi erkeklerde ve özellikle hipertansif kadınlarda MI için bağımsız

öngördürücü olarak saptanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda ise leptin ile kardiyovasküler olaylar arasında ilişki bulunamamıştır.^{68,69,70,71}

İnsülin, beyaz yağ hücrelerinde leptin hormonunun salgılanarak depo edilmesini sağlar. Yeterli derecede üretilip depo edilen leptinin fazlası kana geçer. Normal kan seviyelerinde, leptin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe etmektedir. Gündüz leptin hormonunun salınımı insülin ile düzenlenirken; leptin hormonunun en fazla ve yüksek düzeyde gece yarısından sonra, 02.00-05.00 saatleri arasında salgılandığı bilinmektedir. Obezite ve bunu takiben gelişen insülin direnci ile leptin sürekli olarak kanda yüksek düzeyde bulunmaya başlar.⁷² Bu da bir süre sonra insülin direnciyle birlikte leptin direncinin oluşmasına yol açar. Bunu takip eden süreçte insülin ve leptin direncine bir stres hormonu olan adrenal hormonu direnci de eklenir.⁷³ Leptin ve insülin direnci, şişmanlık, Tip 2 DM ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Bu tehlike üçgeni, bütün vücut hücrelerinde, dokularında, organlarında arteriyoskleroz nedenidir ve vasküler-miyokardiyal hasara yol açar.⁷⁴

Yüksek leptin düzeyleri ile olumsuz kardiyovasküler prognoz arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Leptinin potansiyel yararlı etkilerini destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Momin ve ark.'ları KAH'lı hastalarda leptinin endotelden bağımsız olarak vazodilatör etkilerinin olduğunu göstermişlerdir.⁷⁵ Bununla tutarlı olarak farklı çalışmalarda leptinin uyardığı koroner arter vazodilatasyonu ve aortik endotel hücrelerde endotel NO üretiminin uyarılması gibi muhtemelen yararlı kardiyoprotektif etkiler gösterilmiştir.⁷⁶ Ayrıca leptin insan endotelial progenitor hücreleri uyarmakta ve anjiyogenezisi teşvik etmekte⁷⁷, muhtemelen peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-alfa (PPAR- α) ekspresyonunu artırarak lipid birikimi ve lipotoksisteye karşı koruma sağlamaktadır. Leptinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

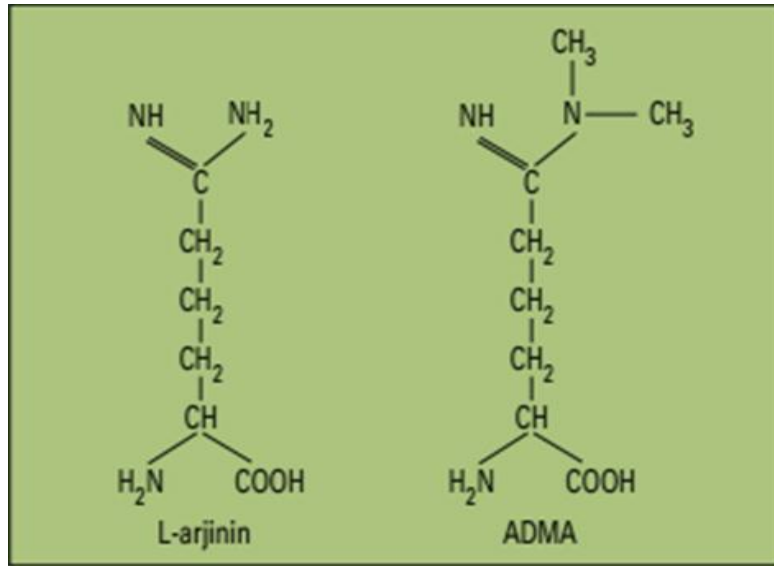
4 Asimetrik dimetilarjinin (ADMA):

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentezi sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir.⁷⁸

NO, e-NOS aracılığı ile bir aminoasit olan L-arjininden üretilen ve vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir maddedir. Aynı

zamanda, trombosit agregasyonu, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi ateroskleroz oluşumu için önemli basamakların oluşumuna engel olmaktadır.⁷⁹

ADMA, e-NOS'un endojen yarışmalı inhibitörüdür ve e-NOS'un üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır.⁸⁰ ADMA, vasküler endotel hücreler de dahil bir çok dokuda normal protein döngüsü sırasında arjinin kalıntılarının metilasyonu ile elde edilmekte⁸¹ ve dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) aracılığıyla sitriline metabolize olmaktadır.⁸² Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir.^{83, 84, 85, 86} Ayrıca ADMA, NO'ı inhibe ederek damar kompliyansını azaltmakta, damar direncini artırmakta ve kan akımını sınırlandırmaktadır.⁸⁰



Şekil 2: L-arjinin ve ADMA'nın açık formülleri⁸⁷

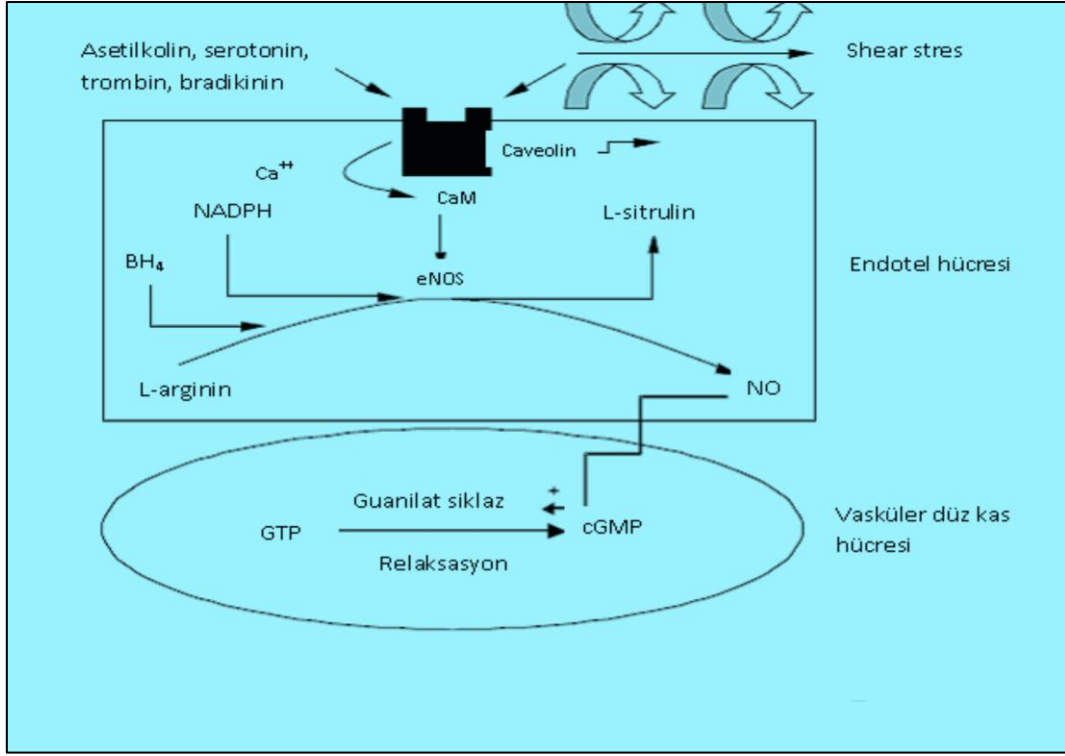
Son yıllarda plazma ADMA düzeyinin artışı, hipertansiyon, hiperkolesteremi, DM, sigara gibi koroner arter risk belirteçlerinden kabul edilmektedir. Plazma ADMA 0.45 µmol/L'nin üzeri eşik değer olarak belirlenmiştir. Plazma ADMA düzeyinin 2.35 kat artması ise koroner arter hastalığı açısından yüksek riski düşündürmektedir.^{88,89,90}

ADMA ve metabolizması

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, PRMT enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir.⁸⁸ ADMA, N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir. Metil arjininler proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşan türevlerdir. Bu metilasyonu PRMT enzimi katalizler.^{91,92}

Metillenmiş arjinin bileşikleri hücre içerisinde başlıca PRMT enzimi tarafından sentezlenmektedir. PRMT'nin başlıca iki tipi vardır; PRMT1 ve PRMT2. PRMT1 enzimi başlıca histon ve histon dışı nükleer proteinleri metillerken, PRMT2 ise sadece miyelin bazik proteini metillemektedir.⁹³ Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur. Her iki tip PRMT'nin birkaç izoformu vardır, her iki izoformu da monometilasyon ile L-NMMA oluşumuna yol açabilir.⁸⁹ Tip1 PRMT en çok rastlanılan tipidir ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir.^{79,88,94} Artan LDL ile birlikte artmış tip 1 PRMT ekspresyonu ile ADMA düzeylerinin LDL ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir. Endotelial hücre kültürlerinde LDL, okside-LDL konsantrasyonu artışı PRMT gen ekspresyonu artışına neden olur.⁹⁵ Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır. Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğu ve hipoksinin akciğerde PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA konsantrasyonlarının da düzenleyici olduğu gösterilmiştir.⁹⁶

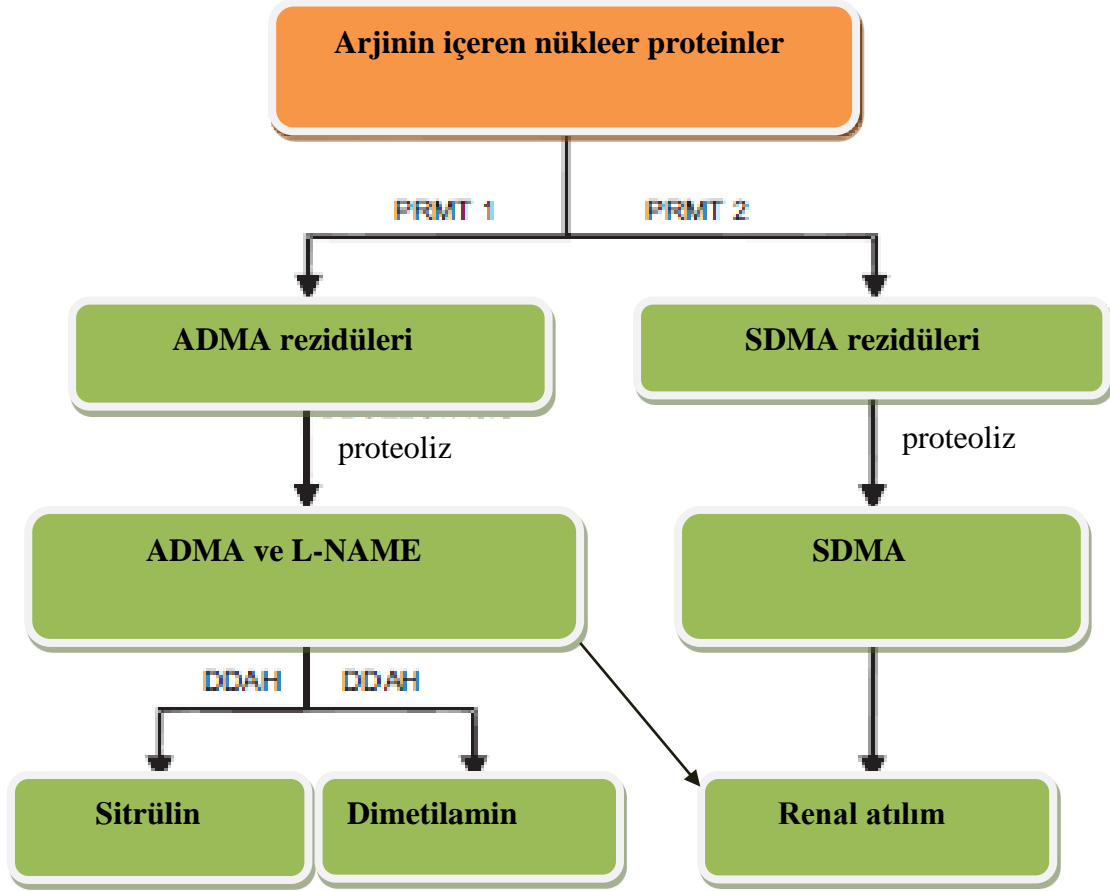
ADMA'nın yaklaşık %10-20'lik kısmı böbrekler yoluyla uzaklaştırılırken, geriye kalan %80-90'lık kısım ise DDAH tarafından metabolize edilmektedir.⁹⁷ DDAH enziminin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 DDAH aktivitesi böbrekte ve beyinde fazla iken, tip 2 DDAH aktivitesi kalpte, plasentada ve böbrekte oldukça fazla bulunmaktadır. ADMA'nın DDAH tarafından metabolize edilmesi sonucunda sitrülün ve dimetilamin oluşmaktadır.⁹⁸



Şekil 3: Endotel hücrelerinde NO üretimi (Davignon J, Ganz P, Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis *Circulation* 2004; 109(suppl III): III27-III32) (NO: nitrik oksit, eNOS: endotelial nitrik oksit sentaz, BH₄: tetrahidrobiopterin, NADPH: nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, CaM: kalmodulin, GTP: guanozin trifosfat, cGMP: siklik guanozin monofosfat, Ca⁺⁺: Kalsiyum)

NO endotel tarafından salgılanmaktadır ve damarlar üzerinde vazodilatasyon, damar direncinde düşme ve kan akımında artış gibi etkileri bulunmaktadır. ADMA e-NOS'u inhibe etmektedir.⁸⁴ ADMA'nın NOS inhibisyonunun hemodinamik değişikliklere yol açması beklenebilir.⁷

L-arjinin NOS enziminin substratıdır. Proteinlerdeki arjinin rezidüleri PRMT tarafından metilasyona uğrar. Arjinin-metil proteinin proteolizini takiben, metilarjininler (ADMA ve L-NMMA) sitozolde birikirler ve NOS aktivitesini yarışmalı olarak inhibe ederler. İnhibitör metilarjininler DDAH tarafından metabolize edilirler.⁹⁹



Şekil 4: ADMA ve SDMA protein turnoverı sırasında sürekli olarak oluşurlar. (Metilarjininlerin primer kaynağı nükleoler proteinlerdir. PRMT bu proteinleri metiller, ADMA ve SDMA hidrolize oluşurlar. ADMA'nın %80-90'ı DDAH tarafından bozular; kalan %10-20'si ise renal yolla atılır. SDMA tamamıyla renal yolla atılır; DDAH tarafından metabolize olmaz.) (Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond, Böger RH. Ann Med. 2006;38(2):126-36) (PRMT: Protein arjinin metil transferaz, DDAH: dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz)

ADMA ve oksidatif stres

Vücutta oksidatif stresin arttığı durumlarda ADMA düzeylerinde artış meydana gelir. ADMA düzeylerindeki bu artış DDAH enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olabilir. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sisteinin yükseltgenmesi önemlidir. Bu yükseltgenme NO tarafından gerçekleştirilmekte ve böylece aktivitesi geri dönüşümlü olarak azaltılabilmektedir.^{100,101}

İndüklenabilir nitrik oksit sentaz (i-NOS) aktivitesi inflamasyonda çok artar ve NO çok fazla miktarda üretilir. Üretilen NO süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) radikalleriyle birleşip peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüşür ve NO'nun yarılanma ömrünü azaltır.¹⁰² Peroksinitrit oluşumu süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından daha hızlı gelişmektedir. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır, böylece ADMA miktarında artışa ve NO düzeylerinde azalmaya yol açar. Oksidatif stres ADMA yapımında rol alan enzimlerin aktivitelerini değiştirerek ADMA miktarlarında değişime yol açmaktadır.⁹⁹ PRMT aktivitesi reaktif oksijen türleriyle artırılır ve ADMA düzeyleri artar.¹⁰³

ADMA'nın endotel hasarı ile ilişkisi:

Damar düz kasları tarafından salgılanan faktörler daha çok vazokonstrüksiyona sebep olurken, endotel tabakasının salgıladığı faktörler ise daha çok vazodilatasyonda rol alır. Endotel tarafından salgılanan NO'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adhezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi bu etkiler arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akıma bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır.¹⁰⁴

Klinik ve deneysel çalışmalar endotel disfonksiyonunu, artmış oksijen kökenli serbest radikal üretimiyle ilişkilendirmiştir.¹⁰⁰ NO'nun yarılanma ömrü oksidatif stres altında azalmaktadır. NO süperoksit anyonlarıyla birleşmekte, peroksinitrit meydana gelmekte ve meydana gelen bu ürün lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır.^{105, 106} ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak da endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir.

ADMA hakkında bilinenler;

- NOS'ın kompetitif inhibitörü
- Protein turnover ürünü
- Karaciğerde dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) tarafından metabolize edilir

- Böbreklerden atılır (%10-20).
- Doku kültüründe ve hayvan deneylerinde ekzojen ADMA verilmesi NO oluşumunu inhibe eder.
- İnsan ön koluna intraarteriyel ADMA infüzyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder.
- İnsanlarda ADMA infüzyonu, kardiyak outputu azaltır, sistemik vasküler direnci arttırır.
- Plazma ADMA konsantrasyonu, endotelial disfonksiyon ve /veya azalmış NO üretimi ile ilişkili hastalıklarda artar.^{107,9}

ADMA'nın çeşitli hastalıklarla ilişkisi:

ADMA'nın renal hastalıklardaki yeri; serum ADMA düzeyi böbrek hastalıklarında artmaktadır; yapısında guanidino grubu bulundurmaktadır; protein metabolizmasının ürünüdür; etkisini NOS'lar üzerinden göstermektedir ve böbrek yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler sistem, kemik metabolizması ve immün sistem biyolojisini bozmaktadır. ADMA sayılan bütün bu özelliklerinden dolayı üremik toksin özelliği taşımaktadır.^{78,82}

Serum ADMA düzeyi renal yetersizlikte artmaktadır.¹⁰⁸ Hemodiyaliz hastalarında ADMA serumda yükselmektedir ve hemodiyalizden sonra miktarı azalmaktadır.¹⁰⁵ Kronik böbrek yetersizliği olan hemodiyalize giren hastalarda ADMA kardiyovasküler hastalık mortalite riskini belirleyici olabilir.¹⁰⁹

Yakın bir tarihte, kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) ADMA'nın potansiyel rolü Zoccali ve ark.'ları tarafından gözden geçirilmiştir.¹¹⁰ Teorilerine göre KBY'de ADMA birikimini açıklayan en az 4 mekanizma mevcuttur;

1. Protein metilasyonunun artması,
2. Protein turnoverının artması,
3. DDAH aracılı metabolizmanın azalması,
4. Renal klirensin bozulması.

Dimetilargininler idrar yoluyla atılır¹¹¹, bozulmuş renal klirens nedeniyle KBY'li hastalarda ADMA düzeyleri yüksek saptanır. Buna rağmen son zamanlarda bu varsayım aleyhine kanıtlar da bulunmaktadır. Birincisi, SDMA ve ADMA gibi dimetilargininler intravenöz olarak ratlara enjekte edildiğinde, enjekte edilen SDMA'nın %66'sının idrar yolu ile atıldığı; oysa ADMA'nın sadece %5'inin idrar yolu ile atıldığı gözlenmiştir.¹¹² İkincisi ise ADMA düzeylerinin yeni başlayan fakat normal fonksiyonlu renal hastalıkta bile yüksek olduğu gözlenmiştir.¹¹³

Bu gözlemlerin öne sürdüğü gibi, dolaşımdaki ADMA'nın yalnızca küçük bir bölümü renal yolla atılır ve dolaşımdaki ADMA seviyesine renal klirensin katkısı çok azdır. Bu nedenle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda plazma ADMA seviyeleri SDMA'dan belirgin bir şekilde düşüktür.¹¹⁴ Ayrıca, ratlarda nefrektomi derecesi ile orantılı olarak ADMA'nın renal klirensinin artmasına rağmen plazma ADMA düzeyleri yükselir.¹¹⁵ SDMA'nın renal klirensi düşer ve subnefektomize ratlarda plazma düzeyleri artar.(deneysel KBY modellerinde)¹¹² KBY'de ADMA düzeyinin yükselmesinde bozulmuş renal klirensden başka mekanizmalar sorumlu gibi gözükmektedir. Subnefektomize ratlarda böbrek ve karaciğerde bulunan DDAH-I ve DDAH-II protein ekspresyonunun önemli derecede azaldığını¹¹², azalmış DDAH düzeylerinden dolayı ADMA metabolizmasının bozulmasının belki de bu deneysel modellerde ADMA'nın yükselmesine neden olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak, subtotal nefrektomili ratlarda PRMT ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^{112,116} Okubo ve ark. böbrek yetersizliği olan hayvan modellerinde PRMT inhibisyonunun plazma ADMA düzeyini azalttığını göstermişlerdir.¹¹⁷

Bununla birlikte KBY'li hastalarda DDAH'nin downregülasyonu ve/veya PRMT'nin upregülasyonunun moleküler mekanizması hala açık değildir. Oksidatif stres belki DDAH ve PRMT disregülasyonunda rol oynayabilir.

1.Vasküler hücrelerdeki DDAH aktivitesi, antioksidan ya da polietilen glikolkonjuge süperoksit dismutaz ile önlenebilen yükselmiş kan şekeri altında azalabilir.⁸³

2.KBY'li hastalarda iyi bilinmektedir ki, oksidatif stres üretimi artmıştır.^{118,119}

ADMA ve Diyabetes Mellitus (DM); Yaygın olarak kabul edilmektedir ki; DM'li hastalar mikro ve makroanjiyopatik komplikasyon gelişimi açısından yüksek risklidirler ve diyabetik durum majör bir kardiyovasküler risk faktörü olarak gözönünde bulundurulur.¹²⁰ Bu keşiften çok sonra; endotel bağımlı vazodilatasyonun ateroskleroz ve hiperkolesterolemide

bozulduğu^{121, 122, 123}; diyabetik hayvanların kan damarlarında endotelial disfonksiyon gözlemlendiği bildirildi.¹²⁴ Bu durum diyabetli insan modellerinde doğrulandı. Azalmış insülin sensitivitesi olan DM'li hastalarda mikro ve makrovasküler endotel bağımlı vazodilatasyonun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bozulmuş olduğu gösterildi.^{125,126, 127,128, 129, 130, 131,132}

Diğer yandan endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon çaişmalarının tümünde DM'li hastalar ve kontrollerde benzerdi. Özellikle bozulmuş glukoz toleransı ve DM'nin endotelialyumda bozulmuş NO üretimi ya da bozulmuş NO biyoyararlanımına neden olduğunu göstermişlerdir.

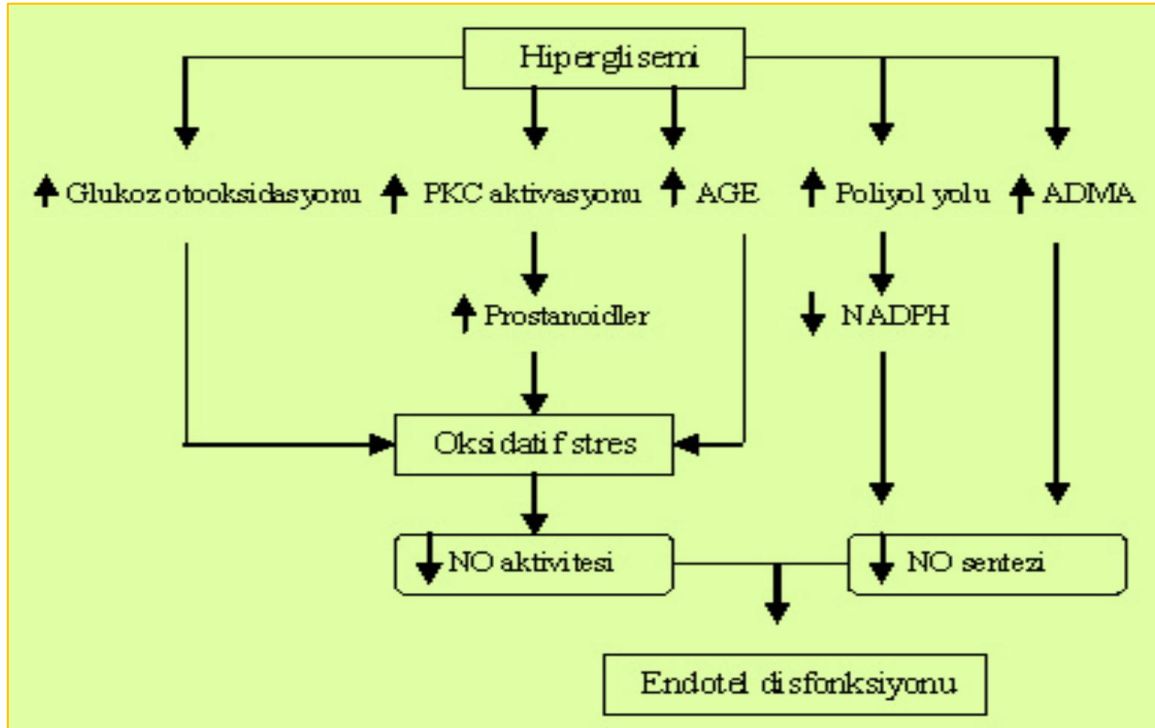
İnsülin aracılı glukoz alımı, insülin duyarlı dokularda damarların reaktivasyonu ile birlikte endotelde üretilen NO ile modüle edilir.¹³³ N-monometil-L-arjinin metilester (L-NAME) ile NO sentezinin farmakolojik inhibisyonu; NO sentezinin genetik bozulması ile birlikte, insülin duyarlı dokularda mikrovasküler iyileşmeyi ya da kas glukoz alımını azaltarak insülin rezistansını ağırlaştırır. ¹³⁴ Birçok çalışma Tip 1 ve Tip 2 DM'de plazma ADMA konsantrasyonlarının yüksek olduğunu bildirdiler. Komplike olmayan Tip 1 DM'li 40 hastada vasküler komplikasyon gelişmeden önce bile ADMA'nın yüksek olduğunu gösterdiler.¹³⁵ Tip-1 DM'li 408 hastada artmış plazma ADMA düzeyleri ile diyabetik nefropati arasında ilişki olduğunu gösterdiler¹³⁶, ADMA'nın diyabete bağılı uç organ hasarına katkısının olduğunu öne sürdüler. Diyabetik olmayanlarda artmış ADMA düzeyleri insülin rezistansı ile ilişkili bulundu.^{137, 138} Aksine, gestasyonel diyabeti olan kadınlarda artmış plazma ADMA düzeyleri insülin rezistansı ile ilişkili bulunmadı.¹³⁹ Bu çelişki aslında ADMA'nın direkt olarak kan glukoz düzeyi ile ilişkili olduğunu açıklayabilir.^{135,140} Bunun için ADMA ve insülin rezistansı arasındaki ilişki diyabet ve prediyabet olarak modifiye edilebilir.

DM'de kan glukozunu normalize eden yoğun insülin terapisinin yararı NO metabolizmasının modülasyonu ile açıklanabilir. Uzamış kritik hastalığı olan fare modellerinde, normogliseminin sağlanması aşırı NO formasyonunu önler ve endotel fonksiyonunu korur.¹⁴¹ Ayrıca insan verileri; yoğun insülin tedavisinin DDAH etkisini koruyarak plazma ADMA konsantrasyonunu modüle ettiğini destekler.¹⁴² İnsülin ile plazma ADMA düzeylerinin akut olarak azalması Tip 1 DM'li 15 genç hastada gösterilmiştir.¹⁴³

Klinik çalışmalar ve hayvan modellerinden elde edilen bulgular; hipergliseminin DDAH ile ADMA metabolizmasının azalmasının birlikte plazma ADMA düzeylerini yükseltebileceğini öne sürer.⁸³

Tip 2 DM'li hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda karşıt sonuçlar da saptanmıştır. Örneğin, Krzyzanowska ve ark.¹⁴⁴ Tip 2 diyabetli hastalarda artmış ADMA

düzeyleri rapor ederken, başka bir çalışmada ise Pavia ve ark. Tip 2 diyabetli hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik kontrole bağlı olabileceğini savunmuşlardır.¹⁴⁵ Bunun yanında sonraki yıllarda yayınlanan bir makalede ise Tip 2 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı ölüm gibi kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur.¹⁴⁶ Diyabetin makrovasküler ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonları ile ADMA arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır.^{141,143} ADMA düzeyleri Tip 1 diyabetli hastalarda da incelenmiştir. Bu konuda Tip 1 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri ve ADMA'nın vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ile ilişkisi ortaya konmuştur.¹³³ Komplikasyonlar açısından ise Tarnow ve ark.¹³⁶ erken nefropati gelişen Tip 1 diyabetik hastalarda yüksek ADMA düzeyleri ve bunun glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunu bildirmişlerdir. Hipergliseminin ADMA artışına nasıl yol açabileceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda hipergliseminin oksidatif stresi uyarıp ADMA'yı metabolize eden DDAH enzim aktivitesini bozduğu⁸³ ve oksidatif stresin ADMA'yı sentez eden arjinin metiltransferaz ekspresyonunu etkilediği¹⁴⁷ yönünde görüşler ortaya konmuştur.



Şekil 5: ADMA, hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalar (Chan NN, 2002 Diabetologia, 45: 1610) (PKC: protein kinaz C, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat)

ADMA ve Hipertansiyon:

Endotel kaynaklı NO güçlü bir vazodilatördür ve damar duvarı üzerindeki antiaterojenik ve antiproliferatif etkileri üzerinden vasküler homestazın sağlanmasında kritik bir rol oynar.¹⁰¹ ADMA NOS aktivitesini inhibe ederek NO'nun vazodilatör ve vazoprotektif etkisinde düzensizliğe yol açar. ADMA DM, ateroskleroz, hiperlipidemi gibi endotelyal disfonksiyon ile ilişkili kardiyovasküler hastalık patogenezinde yer alır.¹⁴⁸

Çinde yapılan bir çalışmada; koroner bilgisayarlı tomografi (BT anjiyografi) ile koroner arter hastalığı ve egzersiz testi ile de mikrovasküler anjina pektoris dışlanan 86 hasta alınmış. Hastaların 26'sı normal kan basıncı (kontrol grup), 26'sı prehipertansiyon, 26'sı evre I hipertansiyon (HT) ve 8'i de evre II HT olarak gruplandırılmış. Sonuçta; plazma ADMA düzeyleri esansiyel HT'si olan hastalarda özellikle sistolik kan basıncı ile korele bir şekilde önemli derecede yüksek bulunmuş.¹⁴⁹

NO kan basıncı ve vasküler tonus regülasyonunda önemli rol oynar. NOS inhibisyonunun renal sodyum(Na) atılımında azalmaya neden olduğu ve bu durumun HT gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ADMA NOS inhibisyonu ile güçlü bir vazokonstrüktör/pressör etkiye sahiptir. Ayrıca eksojen ADMA uygulanmasının sağlıklı insan kobaylarında renal Na atılımını azalttığı bildirilmiştir. Bu hipoteze göre, ADMA'nın HT patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yeni bir çalışmada, ADMA düzeyleri 30'lu yaşlardaki esansiyel HT'lu erkeklerde önemli derecede yüksek bulunmuştur.¹⁵⁰

ADMA ve Kardiyovasküler Sistem ilişkisi:

Endotel kökenli NO antiaterosklerotiktir. NO prostasiklinle birlikte trombosit agregasyonunu, immün sistem hücrelerinin adhezyonunu inhibe eder ve düz kas çoğalmasını önler.^{101, 151, 152} Dolayısıyla NO eksikliği ateroskleroz gelişimini hızlandırır. ADMA NOS'un dolaşımdaki endojen inhibitörüdür^{82,108} ve bu enzimin substratı olan L-arjinin ile yarışır. ADMA, NO sentaz ve L-arjinin arasındaki elektron transportunu engelleyerek oksidatif stresi artırır; böylece endotel kaynaklı NO üretiminin azalmasına öncülük eder.⁸⁰ Ayrıca, yükselmiş ADMA düzeyleri endotelyal progenitör hücrelerin fonksiyonu, diferansiyonu ve mobilizasyonunu inhibe eder.¹⁵³ Plazma ADMA seviyesindeki yükselmelerin endotelyal disfonksiyonun ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiş^{82,154} ve hiperkolesterolemisi¹⁵¹, esansiyel hipertansiyon¹⁵⁵, DM ve insülin resistansı^{134, 156}, hipertrigliseridemi ve

hiperhomosisteinemi¹⁵⁷ de içeren aterosklerozun çeşitli risk faktörlerine sahip hastalarda ADMA düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bununla birlikte, ADMA ateroskleroz ve endotelial disfonksiyonun patogeneğinde rol oynar. Birçok çalışma göstermiştir ki; plazma ADMA düzeyi KAH olan hastalarda mortalite ve ters kardiyovasküler olayları öngörebilir.^{158,159} Bununla birlikte bu çalışmalarda ciddi obstrüktif KAH (>%50 darlık) olan hastalara ek olarak; hafif obstrüktif olmayan KAH (en az bir majör koroner arterde >20-30 darlık) olan hastalar da kaydedilmiş.

Diğer taraftan, yeni çalışmalarda diyabetli hastalarda^{160,161} ADMA düzeyinin kardiyovasküler mortalitenin öngördürücüsü olarak kullanılabileceği bildirilmesine rağmen; yakınlarda yapılan toplum tabanlı büyük bir çalışmada; ADMA'nın yalnızca diyabetli hastalarda değil de diyabetik olmayanlarda da ölümle ilişkili olduğu gösterilmiş.¹⁶²

Vazospastik anjinalı hastaların koroner damarlarında ADMA düzeyleri yüksek, NO düzeyleri ise düşük bulunmuştur.⁹⁴ ADMA düzeylerini düşürmek ve NO düzeylerini artırmak amacıyla verilen L-arjininin de hastalarda egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir.¹⁶³

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan risk faktörleri bulunan kişilerde ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hiperkolesterolemide, hiperhomosisteinemide, hipertansiyonda, hipertrigliseridemide ADMA düzeyleri yüksektir.^{20,151,164} ADMA ventriküler kontraksiyonu ve kalp hızını azaltmaktadır; düzeyleri kalp yetmezliğinde artmaktadır.^{165,166} AKS'li olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu hastaların medikal tedavi sonrası ADMA seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir.¹⁶⁷ Kardiyovasküler patoloji için tedavinin amacı artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA seviyelerini azaltmaktır. Teorik olarak arjinin, ADMA'nın yerini alabilir ve NOS aktivitesini tamir edebilir. Arjininin hiperkolesterolemili hastalarda endotel disfonksiyonunu ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda yürüme zorluğunu düzelttiği gözlenmiştir. Bu hastalarda ADMA düzeylerini azaltmada diğer bir alternatif yol DDAH ekspresyonunu veya aktivitesini artırmaktır.¹⁶⁸

Azuma ve ark.'ları¹⁶⁹ karotis arterlerine balon uygulanan tavşanların rejenere endoteliumunda sağlıklı olanlara göre düşük intraselüler arjinin ve yüksek ADMA seviyeleri bulmuşlardır. Bu bulgular rejenere endoteliumda DDAH aktivitesinin düşük olduğunu ve arjinin seviyesinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. ADMA seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA'nın ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltma kapasitesi

vardır. ADMA'nın kardiyak fonksiyondaki rolü ve kalp yetmezliğindeki endotel fonksiyonundaki rolü tam aydınlatılamamıştır.¹⁷⁰ Yüksek ADMA düzeyleri kardiyovasküler olay insidansının artması yanında konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve KİMK'nın artması ile de kuvvetli bir ilişki gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹⁵ KİMK güçlü kardiyovasküler risk belirteçidir.¹⁷¹ Plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşık ar aterosklero zu olanlarda olmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur.¹⁰⁵

ADMA ve kardiyovasküler sistem üzerine uzun dönem klinik sonuçları:

Birçok büyük çalışma KAH olan hastalarda plazma ADMA düzeyinin uzun dönem klinik sonuçlarının prognostik değeri üzerinde durmuştur.^{154,156}

KAH (en az bir majör koroner arterinde >30 darlık) olan 1908 hastayı içeren büyük ölçekli prospektif bir çalışmada, Schnabel ve ark. ; ADMA'nın bazal konsantrasyonunun CRP ve beyin tipi natriüretik peptid(BNP) ile birlikte ortalama 2.6±1.2 yıllık takip boyunca kardiyovasküler ölüm ve nonfatal MI'da bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini göstermişlerdir.¹⁵⁸

Meinitzer ve ark. koroner anjiyografi planlanan 2543 hastada 5.45 yıllık takip süresince, plazma ADMA düzeyinin kardiyovasküler olay ve tüm nedenlerde bağımsız öngördürücü olduğunu belirtmişlerdir.¹⁵⁹ Bununla birlikte her iki çalışmada da ciddi KAH olan hastaların tedavisi ile ilgili veri yoktu.^{172, 173} Ayrıca plazma ADMA düzeyi tüm nedenlere bağı mortalitede önemli bağımsız bir risk faktörüdür ve son çalışmalarda plazma ADMA düzeyinin elektif koroner anjiyoplasti sonrası restenozdaki rolü araştırılmaktadır.^{174,175} Plazma ADMA düzeyi ve perkütan koroner girişim (PKG) sonrası restenoz arasındaki ilişkinin araştırılması için daha fazla geniş kohort çalışmaya ihtiyaç var.

ADMA kardiyovasküler sistem uzun dönem sonuçları öngördürür (muhtemel patofizyolojik mekanizmalar); NO biyoyararlanımının bozulması ile karakterize endotel disfonksiyon; aterosklerozun ilk evresi olarak ortaya çıkar ve KAH olan hastalarda akut ve uzun dönem kardiyovasküler olaylarda öngördürücüdür.^{176, 177} ADMA'nın azalmış NO biyoyararlanımı ve/veya artmış oksidatif stres etkisi üzerinden endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{79,151, 178}

Böger ve ark. ADMA'nın endotelial monosit adhezyonu ve monosit kemotaktik protein-1 ekspresyonu ile sonuçlanan endotelial süperoksid radikallerini artırdığını belirtmişlerdir.¹⁷⁹ Ek olarak ADMA, köpük hücre formasyonunu¹⁸⁰ hızlandırır ve intraselüler oksidan üretimini

artırarak endotelial hücre apoptozisini indükler.¹⁸¹ Ayrıca yüksek plazma ADMA düzeyleri, nükleer faktör-kappa-beta(NF- κ β) bağımlı yol üzerinden prokoagulan durum ve olumsuz klinik olaylara katkıda bulunan monosit doku faktör ekspresyonunu indükler.¹⁸²

ADMA infüzyonunun sistolik kan basıncını yükselttiği ve farelerin mikrokoroner damarlarında perivasküler fibrozis ve mediyal kalınlaşmaya neden olduğu; anjiyotensin Converting Enzim(ACE) protein upregülasyonunun eşlik etmesiyle e-NOS bağımlı/bağımsız yol üzerinden kardiyak oksidatif stresi artırdığı gözlenmiştir.^{183,184} Diğer taraftan, düşük plazma ADMA düzeyleri endotelial erozyon ve vasküler hasar sonrası endotelial rejenerasyonun hızlanması ve azalmış miyointimal hiperplazi ile ilişkili bulunmuştur.^{185,186} Ayrıca, endotelial progenitör hücre fonksiyonu, diferansiasyonu ve mobilizasyonunun inhibisyonuna ek olarak endojen ADMA'nın endotelial hücre motilitesini ve anjiyogenezini inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁸⁷ Bu olayların tümü, ADMA'nın vasküler süperoksid formasyonunu artırdığını, endojen aterojenik bir molekül olduğunu; PKG sonrası restenoz ve vasküler tamir sürecinde rol aldığını göstermiştir.

ADMA ve koroner kollateral dolaşım; Koroner kollateral arterler, iskemik miyokard alanlarına kan akımını sağlamak amacıyla, aynı koroner arterin bölümleri arasında veya farklı koroner arterler arasında ateroskleroza karşı kronik adaptif bir yanıt olarak gelişen anastomotik bağlantılardır.¹⁸⁸ İyi gelişmiş bir kollateral dolaşımın, KAH bulunan kişilerde miyokard iskemisi ve hücre ölümüne karşı koruyucu etkisi klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Koroner tıkanıklık durumunda, koroner kollateraller miyokard iskemisini ve infarktüs alanını sınırlandırmakta ve miyokard canlılığının uzun süre devam etmesini sağlayarak prognoz üzerine olumlu etki göstermektedir.^{189,190} Tekrarlayan ciddi iskemi, artmış shear stres, basınç gradiyenti ve anjiyogenik büyüme faktörleri gibi birçok mekanik ve biyokimyasal faktörün kollateral arter gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁹¹ Bununla birlikte, kollateral dolaşım derecesi açısından hastalar arasında görülen farklılıkların tek başına bu faktörlerle açıklanamaması bu süreçte başka etkenlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner kollateral gelişim üzerine etkili olan faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda, anjiyogenez ve arteriyogenez olarak adlandırılan farklı ve birbiriyle yakın ilişkili iki mekanizmanın kollateral gelişim sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir. Geçmiş yıllarda, anjiyogenez terimi daha önceden var olan postkapiller venüllerden yeni kapiller damar oluşumunu tanımlamak için kullanılmaktayken¹⁹², günümüzde primitif damarların kompleks

ve olgun vasküler ağ oluşturmak üzere büyüme, genişleme ve yeniden yapılanma süreci olarak adlandırılmaktadır.¹⁹³ Arteriyogenez ise, daha önceden var olan kollateral arteriyollerin viskoelastik ve vazomotor özellikler kazanarak fonksiyonel musküler kollateral arterlere dönüşümünü tanımlamaktadır. Yeni damar oluşumu ve kollateral arter büyümesinin biyolojik mekanizmalarının daha fazla anlaşılmasıyla birlikte, değişik kimyasal maddeler ve büyüme faktörleriyle iskemik dokuların yeniden beslenmesine yönelik terapötik arteriyogenez ve anjiyogenez çalışmaları hız kazanmış ve bu tedavi yaklaşımı tıkaçıcı damar hastalığı olan kişiler için umut ışığı olmuştur. Deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular, e-NOS tarafından üretilen NO'nun anjiyogenez ve arteriyogenez süreçlerinde rol oynayan önemli faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur.

NO'nun anjiyogenezde rol oynadığını gösteren ilk doğrudan kanıtlar Papapetropoulos ve ark.^{194,195} ile Ziche ve ark.'nın^{196,197} yaptığı in vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilmiştir. İskemik bırakılan tavşan ekstremite modelinde, NOS için bir substrat olan L-arjininin oral uygulamasının spontan anjiyogenezi başlattığı gösterilmiştir.¹⁹⁸ In vivo yapılan anjiyografide ve nekropsi materyalinde yapılan histolojik incelemede artmış neovaskülarizasyon izlenmiştir. Başka bir çalışmada, e-NOS geni taşımayan farelerde cerrahi olarak oluşturulan ekstremite iskemisi sonrasında anjiyogenezin oldukça bozulmuş olduğu gözlenmiş ve NO'nun iskemiye kompensatuvar yanıt olarak gelişen fizyolojik anjiyogenez için kritik bir düzenleyici molekül olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁹¹ Brevetti ve ark.¹⁹⁹ e-NOS ekspresyonu fazla olan tavşanlarda doku iskemisine yanıt olarak artmış kollateral gelişimi olduğunu belirtmişlerdir.

Anjiyogenez oluşumunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) gibi anjiyogenik büyüme faktörleri görev almaktadır. Anjiyogenik büyüme faktörlerinin NO salınımını uyardığı²⁰⁰ ve anjiyogenik işlevlerini yerine getirebilmek için NO'ya ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir.^{191,195, 201, 202} Nitrik oksidin, ekstraselüler matriks protein ve endotelial hücre adezyon moleküllerinin değişimi, endotelial hücre migrasyonu ve proliferasyonu gibi büyüme faktörleri tarafından yürütülen anjiyogenik etkileri düzenleyerek 'anjiyogenik programı' başlattığı düşünülmektedir.²⁰³ In vitro çalışmalarda büyüme faktörleri aracılığıyla sağlanan kapiller ağ oluşumunun NOS inhibitörleri ile bloke edilebildiği gösterilmiştir.^{191,196,197} Ayrıca, NOS inhibisyonunun tavşan kornea implant modelinde VEGF ile uyarılmış anjiyogenezi inhibe ettiği gözlenmiştir.¹⁹⁴

Kollateral arter gelişimi basamaklarından biri olan aktif büyüme aşamasında e-NOS ekspresyonunun arttığını ilk kez, sol sirkumfleks arteri kronik olarak tıkalı köpek kalbinde

gösteren Cai ve ark.²⁰⁴ e-NOS'nin adaptif arteriyogenez için önemli bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Lamblin ve ark.²⁰⁵ e-NOS gen polimorfizmi taşıyan insanlarda NOS aktivitesinin azalmasına bağlı olarak koroner kollateral gelişiminin iyi olmadığını göstermişlerdir. Jacobi ve ark.²⁰⁶ ADMA'nın inhibisyonu ile farelerde iskemik ve inflamatuvar uyaranlara karşı anjiyo adaptasyonun arttığını, anjiyogenez ve arteriyogenezin iyileştiğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak bir NOS inhibitörü olan plazma ADMA düzeyi, kollateral gelişimi yetersiz olan hastalarda kollateral gelişimi iyi olan hastalara göre yüksek bulunmuştur; NO metabolizmasının kollateral arter gelişiminde önemli rol oynadığını ve ADMA düzeyini azaltmaya yönelik tedavi yaklaşımlarının kollateral gelişimi için yararlı olabileceğini düşündürmektedir.^{201,207}

ADMA ve stent restenozu; PKG koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde yaygın kullanılır. Malesef, anjiyoplastinin uzun dönem etkisi restenoz olarakta bilinen arterin dilate edilen parçasının tekrar daralması ile sınırlıdır. Klinik ve deneysel çalışmaların temelinde, restenoz fenomenini anlamak halen daha tamamlanmamıştır ve daha fazla araştırma gerekmektedir. Birçok çalışmadan elde edilen veriler tartışmalıdır ve süreci etkileyen tüm faktörlerin incelenmesine yardım etmemiştir. Anjiyoplasti sırasında epikardiyal arterlerde meydana gelen endotel hasarının restenoz sürecini aktivite ettiğine inanılır.²⁰⁸ Bu duruma bağlı, restenozun progresyonu ve gelişmesinde payı olan endotelial disfonksiyona katkısı olan diğer faktörlerin araştırılması uygun gibi görünmektedir.

ADMA yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilir ve PKG sonrası restenoz gelişim sürecini etkileyebilir. ADMA ve KAH arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve plazma ADMA seviyesi dökümente edilmiş KAH olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.²⁰⁹ Aynı anda, Valkonen ve ark. yüksek plazma ADMA düzeyi olan sigara içmeyen orta yaşlı erkeklerde majör kardiyovasküler olay riskinde önemli bir artış olduğunu gözlemlemişlerdir.²¹⁰

İşlem öncesi elde edilen ADMA düzeyleri, elektif PKG ve çıplak stent prosedürü uygulanan hastalarda restenoz ve majör kardiyak olay gelişimini öngörür.¹⁷⁵ Lu ve ark. tarafından yapılan daha önceki bir çalışma, PKG sonrası plazma ADMA seviyesi artmış olan hastalarda restenozu da içeren kardiyak olay sayısında artış olduğunu göstermiştir.¹⁷⁴ Bu çalışma koroner anjiyoplasti sonrası koroner arterde tekrar darlık oluşmasında yaşın negatif etkisini ve HDL kolesterol düzeyinin koruyucu rolünü ortaya koymuştur.²¹¹

Endotelin önemli hasarı ile sonuçlanan koroner anjiyoplasti, vasküler düz kas hücrelerini stümüle eder.²¹² Bununla birlikte hayvan modellerinde; endotelyumda üretilen NO'nun damar düz kas proliferasyonunu neointimal büyüme ile birlikte azalttığı bulunmuştur.²¹³ Yükselmiş ADMA düzeyi olan hastalarda azalmış endotelial NO üretimi restenoz sürecini hızlandırabilir. Yüksek plazma ADMA konsantrasyonu; bozulmuş akım aracılı vazodilatasyon ve ateroskleroz progresyonu ile ilişkilidir.²¹⁴ Birçok çalışma bozulmuş akım aracılı vazodilatasyonu olan hastalarda koroner restenoz oranının arttığını bildirmiştir.^{215,216,217}

Yüksek plazma ADMA konsantrasyonları ACE upregülasyonuna ve anjiyotensin-I (AT-I) reseptörü vasıtasıyla artmış oksidatif strese neden olabilir.²¹⁸ PKG öncesi elde edilen ADMA konsantrasyonları majör kardiyak olay ve restenoz gelişimini öngörür. Ancak, akut koroner sendromlarda ADMA düzeyinin prediktif değerini doğrulayan rapor yoktur.^{175,219}

ADMA kullanımının klinik etkileri gözleme dayalı olabilir; işlem öncesi bakılan ADMA düzeyleri PKG ve çıplak stent işlemi uygulanacak hastalarda majör kardiyak olay ve restenoz gelişimini öngörebilir; böylece bu tip hastalarda uygulanabilir. İşlem öncesi yüksek ADMA seviyeleri, koroner anjiyoplasti ve çıplak metal stent işlemi uygulanacak hastalarda restenoz riskini artırır.

ADMA ve CARDIAC (results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration study) çalışması; Sağlıklı gönüllülere uygulandığında, ADMA NOS inhibisyonu ile ilgili olan kan basıncının yükselmesi, vazokonstriksiyon, renovasküler rezistansın artışı, önkol kan akımının azalması, kalp hızının ve kardiyak outputun azalması gibi beklenen etkiler üretir.²²⁰

Son birkaç yılda, ADMA yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalar ADMA plazma düzeylerinin HT¹⁵⁰, hiperlipidemi (HL)¹⁵¹, Tip 2 DM¹³⁴, hiperhomosisteinemi²²¹ ve SDBY²²² yükseldiğini gösterdi. Bu hastalıklar endotelial disfonksiyon ve bozulmuş NO yolağı ile bağlantılıdır.⁸² Önemli olarak, ADMA bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olarak bulundu.^{109,158,174}

Valkonen ve ark.nın²¹⁰ plazma ADMA düzeyleri en yüksek olan dörtte birlik grupla, sigara içmeyen orta yaş erkekleri içine alan dörtte birlik grubu karşılaştırdığı prospektif vaka-kontrol çalışmasında plazma ADMA düzeyi yüksek olan grupta akut koroner olay riskinde 3.9 kat artış olduğunu gösterdiler.²⁰²

Hemodiyaliz hastalarını içeren prospektif bir çalışmada; plazma ADMA konsantrasyonu en yüksek olan dördte birlik grup, ADMA düzeyi ortalamanın altında olan gruptan tüm nedenlere bağlı ölüm riski gözönünde bulundurulduğunda 3 kat daha yüksek riske sahipti.¹⁰⁹ ADMA ve yaş parametreleri ortalama 33.4 aylık takip sonrasında değerlendirildiğinde total mortalite ve kardiyovasküler olayda güçlü prediktif değere sahip oldukları gösterildi. En son, Schnabel ve ark.¹⁵⁸ KAH olan 1874 hastayı içeren bir çalışma yayınladılar. Ortalama 2.6 yıllık takip süresince bazal plazma ADMA konsantrasyonu en yüksek olan üçtebirlik grup en düşük olan grupla karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay riski 2.48 kat yüksek bulundu. Ayrıca, çok değişkenli modelde, ADMA'nın BNP ile birlikte güçlü bir risk öngördürücü olduğu bildirilmiştir.

KAH'de ADMA'nın rolüne ilişkin 2 tane çelişkili çalışma yayınlanmıştır. Lu ve ark.²²³; anjina pectoris ve pozitif stres testi olup normal koroner arterleri olan hastalarla, majör koroner arterlerinden birinde darlık olan hastalarda ADMA düzeylerini karşılaştırdılar. Koroner arter hastalığı olanlarda ADMA düzeylerinin yükselmiş olduğunu buldular.²²⁴ Her iki çalışmada sınırlayıcı faktörler; kontrol grubunun sayıca az olması ve sağlıklı olmaması idi. Wang ve ark.²²⁵ son olarak, üç damar koroner hastalığı olan hastalarla saptanabilir koroner arter hastalığı olmayan hastaları karşılaştırmış ve ADMA seviyeleri arasında bir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak, bu yayının majör sınırlılıklarından biri, sadece vakalar değil kontrollerin de göğüs ağrısı kliniği ile refere edilmesi ve kontrollerde göğüs ağrısının nedeninin verilmemiş olmasıdır. Dolayısıyla, kontrollerin tümüyle sağlıklı olmaması çalışmayı sınırlayan özelliklerdendir.

Bu veriler ışığında; KAH olan hastalarda plazma ADMA düzeylerinin yüksek olduğunu ve ADMA'nın KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu varsayıyoruz.

Tablo 3: ADMA'nın kardiyovasküler risk olarak prospektif çalışmalarda yayınlanmış sonuçları²²⁶

Klinik durum	Risk artışı	ADMA düzeyi	Referans
Hemodiyaliz	3 kat	(>3.85 µmol/l)	Zoccali et al 2001 ¹¹⁰
Kararlı koroner arter hastalığı	3.9 kat	(>0.62 µmol/l)	Valkonen et al 2001 ²¹⁰
Yoğun bakım ünitesinde tedavi	17.2 kat	(>1.05 µmol/l)	Nijveldt et al 2003 ²²⁷
Kararsız koroner arter hastalığı	5.3 kat	(>0.62 µmol/l)	Lu et al 2003 ¹⁷⁴

Tablo 4: Yükselmiş ADMA düzeyleri olan patofizyolojik durumlar²²⁶

Klinik Durum	Artış oranı	Referans
Kronik böbrek yetmezliği	2-7 kat	Zoccali et al 2001 ¹¹⁰
Hipertansiyon	2 kat	Surdacki et al 1999 ¹⁶⁴
Çocukluk çağı HT	2.3 kat	Goonasekera et al 1997 ²²⁸
Gebeliğe bağlı HT	2 kat	Chen et al 1997 ²²⁹
Preeklampsi	2 kat	Pettersson et al 1998 ²³⁰
Pulmoner Hipertansiyon	2.3 kat	Gorenflo et al 2001 ²³¹
Kararlı Koroner Arter Hastalığı	2 kat	Valkonen et al 2001 ²¹⁰
Periferik Arteryel Hastalık	2.3 kat	Böger et al 1997 ²³²
İnme	2 kat	Yoo et al 2001 ²³³
Hiperkolesterolomi	2 kat	Böger et al 1998 ¹⁵⁴
Hiperhomosisteinemi	2 kat	Sydow et al 2003 ²²¹
Kronik Kalp Yetmezliği	2.3 kat	Usui et al 1998 ²³⁴
Hipertiroidizm	2 kat	Hermenegildo et al 2002 ²³⁵
Tip-2 DM	2.3 kat	Abbasi et al 2001 ¹⁵⁶
İnsülin Rezistansı	2 kat	Stühlinger et al 2002 ¹³⁷
Karaciğer Yetersizliği	2 kat	Tsikakos et al 2003 ²³⁶

ADMA metabolizması üzerine ilaçların etkisi:

Renin Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) İnhibitörleri:

Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin AT1 reseptör blokerleri (ARB) ve aldosteron antagonistleri arteriyel HT ve kronik kalp yetmezliği (KKY) tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Birçok çalışmada ACEİ ve ARB'nin plazma ADMA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, RAAS inhibitörlerinin ADMA metabolizmasını düzenleyen mekanizması halen daha açık değildir. Angiotensin II NADPH oksidaz yoluyla ROS formasyonunu azaltırlar.²³⁷ ROS yoluyla DDAH'nın inaktivasyonundan dolayı, ACEİ ve ARB oksidatif stresi iyileştirerek ADMA metabolizmasını düzeltirler. Aslında bazı çalışmalarda oksidatif stres belirteçleri bu ilaçlar tarafından azalmıştır.^{238, 239} Napoli ve ark.²⁴⁰ yaptıkları bir çalışmada iki ACEİ'yi karşılaştırmış. İlki sülfidril(-SH) grubu içeren ve bu sayede direkt radikal-süpürücü özelliği olan zofenopril; ikincisi ise -SH grubu içermeyen ve antioksidan özelliği olmayan enalapril. Zofenoprilin ADMA konsantrasyonunu azaltmada

çok daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Buna rağmen diğer çalışmalarda²⁴¹, serum lipid peroksidasyon ürünlerinde ACEİ ile tedavi edilen hastalarda değişiklik olmadığı gözlenmiş. Bu durumun henüz tanımlanamamış diğer mekanizmalar üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Çünkü duvar stresi endotel hücrelerinde ADMA ve SDMA formasyonunu yükseltir. RAAS blokajı kan basıncını düşürerek ADMA' yı azaltır. Yine bazı çalışmalarda ACEİ ve ARB'nin kan basıncı üzerine etkisi olmamasına rağmen plazma ADMA düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, perindopril ve bisoprololün hipertansif hastalarda kan basıncını benzer oranlarda düşürmesine rağmen perindoprilin ADMA'yı azalttığı gözlenmiştir; bu durum kan basıncının esas rolü oynamadığını düşündürmektedir. ACEİ ya da ARB ile yapılan birçok çalışmada renal fonksiyonda değişiklik gözlenmemiştir. Yapılan bir diğer çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda perindopril tedavisinin üriner ADMA'ya etki etmeden plazma ADMA konsantrasyonunu azalttığı gözlenmiştir.²³⁸

Aldosteron antagonistlerinin birçok çalışmada sağkalımı iyileştirdiği gösterildiklerinden beri arteriyel HT ve KKY tedavisinde kullanımı artarak tavsiye edilmektedir.²⁴² Malesef ADMA metabolizması üzerine bu ilaçların etkisi hakkında şimdiye kadar bir çalışma yapılmamıştır.

Statinler:

Statinler kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilgluteril koenzim A (3-H-3-MGKoA)'nın yarışmalı inhibitörüdür. Plazma kolesterol düzeyini düşürmelerinin dışında statinler, e-NOS ekspresyonunu artırır, endotele platelet ve lökosit yapışmasını inhibe eder, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder ve oksidatif stresi iyileştirir.

DDAH aktivitesi üzerine oksidatif stres ve hiperlipideminin (HL) zararlı etkileri gözönüne alındığında, statinlerin potansiyel antioksidan ve lipid düşürücü özelliklerinden dolayı ADMA metabolizmasını normalize etmesi beklenmektedir. Yeni yapılan randomize bir çalışmada, rölatif olarak yüksek doz (sırasıyla 80 ve 40 mg/gün) 8 hafta uygulanan simvastatin ve atorvastatinin normal ya da orta derecede yükselmiş LDL kolesterolü olan hastalarda plazma ADMA, SDMA ya da L-NMMA üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.²⁴³

Alternatif olarak statinlerin yararlı etkileri diğer olumsuz mekanizmalar tarafından dengelenebilir. Ek olarak statinler insülin duyarlılığını bozabilir ve insülin direnci, yükselmiş ADMA ile ilişkili olabilir.¹³⁴ Bazal ADMA konsantrasyonu endotelial fonksiyon üzerine statinlerin etkisini belirleyebilir. Örneğin pravastatin düşük ADMA düzeyi olan

hastalarda miyokardiyak kan akımını artırabilir.²⁴⁴ Pravastatin e-NOS ekspresyonu ve/veya aktivitesini artırmasına rağmen ADMA tarafından enzim bloke olduğundan NO üretimini stimüle edemeyebilir. Aslında simvastatin ve L-arjinin ile yapılan kombine tedavi yüksek ADMA düzeyi olan hastalarda endotelial fonksiyonu iyileştirebilir. Bu durum olasıdır çünkü arjinin e-NOS'a bağlanmak için ADMA ile yarışır.²⁴⁵

Özet olarak birçok çalışmada statinlerin ADMA üzerine ya hiç etkisi olmadığı ya da az bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Diyabetik ya da aşırı oksidatif stres altında olan seçilmiş hasta gruplarında DDAH-ADMA yolunu olumlu yönde modüle edebilirler. Ek olarak yüksek ADMA konsantrasyonları bazı hastalarda endotelial fonksiyon üzerine statinlerin yararlı etkilerini dengeleyebilirler.²⁴³

Fibratlar ve niasin:

Fibratlar hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL kolesterole sahip hastaların tedavisinde seçilen ilaçlardır. Bu ilaçlar en yaygın olarak Tip 2 DM ve MetS olan hastalarda kullanılmıştır. Fibratlar PPAR- α 'nın sentetik agonistidirler.²⁴⁶

Yang ve ark. fenofibratların yararlı etkilerinin antiinflamatuvar ve/veya antioksidan aktivitelerine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.²⁴⁷ Fenofibratların ADMA metabolizması üzerine olan yararlı etkileri özellikle hiperlipidemi ve/veya artmış oksidatif stresi olan deneklerde gösterilmiştir.

Şimdiye kadar sadece bir çalışmada²⁴⁸ insanlar üzerinde fenofibratların etkisine değinilmiştir. Bu çalışmada ateroskleroz semptomu olmayan ve hipertrigliseridemili 25 erkekte uygulanan fenofibratların (200 mg/gün- 6hafta) plazma ADMA ve SDMA konsantrasyonları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş. Bununla birlikte, L-arjinin/ADMA oranında önemli bir artışla sonuçlanan; plazma L-arjinin düzeyinin %22 oranında arttığı gözlenmiş. Bu sonuçlar ve yukarıda sözü edilen deneysel çalışmalar arasındaki çelişkinin nedeni açık değildir. Dierkes ve ark.'nın²⁴⁹ yaptığı bir çalışmada, fenofibratların direkt yararlı etkilerinin bazı indirekt negatif etkilerinden dolayı geçersiz olabileceğinden bahsedilmiştir. Özellikle, fenofibrat plazma trigliserid (TG) düzeyini azaltmasına rağmen, aynı anda LDL-kolesterol düzeyini artırır, HDL-kolesterol düzeyini azaltır ve belirgin olarak (%44) plazma homosistein düzeyini artırır; tüm bu değişiklikler plazma ADMA düzeyi üzerine negatif etkiye sahip olabilir.

Niasinin kan lipid profilini düzelttiği iyi bilinir. Son günlerde yapılan bir çalışmada,6 haftalık 1500-2000 mg/gün niasin rejiminin düşük HDL kolesterollü 26 hastada plazma ADMA düzeyini %8-12 oranında düşürdüğü gösterilmiştir.²⁴⁸ Yazarlar niasinin metilarjinin sentezini azalttığını öne sürerler; çünkü niasin metabolizması metil gruplarını geniş miktarlarda içerir. Niasin ADMA metabolizmasını iyileştirmesinden ziyade sentezini azaltır.

Tiyazolidinedionlar ve diğer antidiyabetik ajanlar:

Tiyazolidinedionlar adiposit diferansiasyonu ve karbonhidrat metabolizmasının başlıca kontrolünü sağlayan PPAR- α 'nın sentetik agonistidirler. PPAR- α agonistleri insülin duyarlılığını düzeltirler ve Tip2 DM'li hastalarda oral hipoglisemik ajan olarak kullanılırlar.²⁴⁶ In vitro uygulanan PPAR- α agonisti troglitazon kültüre edilen endotel hücrelerinde shear-stresin indüklediği PRMT1 ve ADMA salınımını azaltır.²⁴⁶ Bu etkiyi shear-stresin indüklediği NF- $\kappa\beta$ aktivasyonunu önleyerek meydana getirir. Troglitazon ayrıca shear-stresin indüklediği artmış DDAH aktivitesini önler; fakat PRMT1 ekspresyonu, ADMA salınımı ve DDAH aktivitesi üzerine shear-stres olmayan hücrelerde etkili değildir.²⁵⁰ Son zamanlarda Wakino ve ark.²⁵¹ diğer bir PPAR- α agonisti olan pioglitazonun (160 mg/kg/gün-4 hafta) hem hipertansif ratlarda hem de kontrol normotansif Wistar-Kyoto (WKY) ratlarında plazma ADMA konsantrasyonunda yaklaşık %20'lik azalma olduğunu gösterdiler. Bu etkiye DDAH2'nin renal ekspresyonunun artması eşlik eder.

Bildiğimiz kadarıyla tiyazolidindionlarla yapılan sadece bir klinik çalışma onların plazma ADMA düzeyine olan etkinliğini göstermiştir. Stuhlinger ve ark.¹³⁷ rosiglitazonun (4 mg/gün 4 hafta, takibinde 8 mg/gün 8 hafta) 7 insülin dirençli diyabetik olmayan hipertansif bireylerde plazma ADMA düzeyini %30 oranında azalttığını göstermişlerdir. Malesef PPAR- α agonistlerinin ADMA üzerine olan etkisi ne diyabetik hastalarda ne de diyabetik hayvan modellerinde henüz çalışılmamıştır.

Asagami ve ark.²⁵² Tip2 DM'li hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine metforminin etkisini incelemişlerdir. Metformin tedavi rejimine eklendi çünkü glisemi, diyet ya da diyet+sülfanilüre deriveleri ile yetersiz kontrol ediliyordu. Metformin 1-2 gr/gün dozunda 3 ay uygulandı. Metformin rejiminin hem tek başına hem de sülfanilüre deriveleri ile kombinasyonunda plazma ADMA düzeyinin yaklaşık %30 oranında azaldığı gözlemlendi. Metformin L-arjinin/ADMA oranında önemli yükselmeye sonuçlanan SDMA ya da L-arjinin

üzerine etkili değildi. Bundan başka ADMA hücrelerde metformin transportunu inhibe eder²⁵³ buna rağmen bu durumun etkileri henüz açık değildir.

Aspirin:

Aspirin en yaygın olarak reçete edilen non-steroidal antiinflamatuvar ilaçtır (NSAİİ) ve ayrıca antioksidan ve antiplatelet etkilerinden dolayı önemli antiaterosklerotik özelliklere sahiptir.²⁵⁴ Deng ve ark.²⁵⁵ öncesinde aspirin ile tedavi edilenlerde (30 mg/kg, 5 gün), aspirinin ratlara uygulanan intravenöz izole insan LDL'sinin indüklediği plazma ADMA düzeyindeki artışı önlediğini göstermişlerdir. Ek olarak aspirin eritrositlerde LDL'nin indüklediği azalmış DDAH aktivitesini kısmen düzeltebilir.

ADMA kültüre edilmiş endotel hücrelerinin yaşlanmasını (büyümenin geri dönüşsüz olarak durması) hızlandırabilir.²⁵⁶ Aspirin bu durumu yavaşlatabilir.²⁵⁷ İlginç olarak aspirinin aksine, ibuprofen ve asetaminofeni içeren diğer NSAİİ'ler ADMA metabolizmasının hücre yaşlanması üzerine olan zararlı etkilerini agra ve edebilirler. Aspirinin yararlı etkileri siklooksijenaz inhibisyonu ile ilişkili değildir.

Eritropoetin:

Rekombinant insan eritropoetini (EPO) KBY ile ilişkili aneminin tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte EPO tedavisi özellikle kan basıncının yükselmesi gibi kardiyovasküler komplikasyonlara katkıda bulunabilir.²⁵⁸ EPO'nun kültüre edilmiş endotel hücrelerde DDAH aktivitesini azalttığı ve ADMA miktarını artırdığı gösterilmiştir.²⁵⁹ EPO'nun ADMA ve DDAH üzerine etkisine ROS formasyonunu artırması eşlik eder ve bu durum antioksidanlar tarafından engellenmiştir.

Ek olarak bir ön çalışma 6000U/hafta EPO uygulanmasının daha önce bu hormonla tedavi edilmemiş renal yetmezlikli 3 hastada plazma ADMA düzeyini % 16 oranında artırdığını göstermiştir. Bu veriler ışığında EPO renal yetmezlikli hastalarda ADMA metabolizmasını bozabilir.

Omega-3 poliansatüre yağ asitleri:

Deniz orijinli ω -3 poliansatüre yağ asitlerinin (n-3 PUFA) klinik yararı iyi tanınmıştır fakat kardiyoprotektif etki kullanımının gerçek mekanizması açık değildir.^{260,261} Raimondi ve ark.²⁶² eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA)'in hipertansif

ratlarda plazma ADMA düzeyi üzerine olan etkisini araştırmışlar. Plazma ADMA düzeyinin 8 hafta EPA ve DHA alan hayvanlarda, eşit miktarlarda zeytinyağı alan kontrol grubuna göre neredeyse 3 kat daha düşük olduğu gözlenmiş. Bunun aksine ADMA üzerine şimdiye kadar yapılmış en büyük müdahale çalışmasında, 3 yıl boyunca 2.4 gr/gün (EPA: DHA=2:1) n-3 PUFA ilavesinin 487 hiperkolesterolemik erkekte plazma ADMA ya da SDMA düzeyini değiştirmediği gözlenmiş. n-3 PUFA'nın plazma arjinin düzeyini artırmasına rağmen, plasebo grubunda arjininde hafif bir azalma gözlenmiş.²⁶³

Antioksidanlar:

Oksidatif stres aterogenezde özellikle plazma lipoproteinlerinin oksidatif modifikasyonunda önemli rol oynar. Bununla birlikte büyük prospektif klinik çalışmalar vitamin E ya da vitamin C gibi antioksidanların eklenmesinin ne akut kardiyovasküler olaylar ne de iskemik kalp hastalığı (İKH) olan hastalarda prognoz üzerine etkisi olmadığını gösterdiler.²⁶⁴ Bununla birlikte birkaç küçük çalışmada antioksidanların böbrek yetmezliği gibi oksidatif stresin arttığı hastalarda kardiyovasküler prognozu düzelterebileceğini öne sürdüler.²⁶⁵

Deneysel çalışmalar çeşitli sentetik antioksidanların DDAH aktivitesini koruduğunu ve LDL¹⁵⁴, hiperglisemi⁸³ ve homosistein¹⁵⁷

gibi farklı prooksidan ajanlar tarafından indüklenen ADMA formasyonunu azalttığını göstermiştir. Saran ve ark.'ları²⁶⁶ vitamin E'nin (800 Ü/gün-8 hafta) KBY'li 8 hastada plazma ADMA düzeyini %14 oranında azalttığını gösterdiler. Buna rağmen tedavi sonrası ADMA konsantrasyonları kontrol grubundan önemli derecede yüksekti. Renal yetersizlikli hastaların aksine vitamin E sağlıklı hastalarda ADMA üzerine etkili değildi.

5 AMAÇ

1. Akut Koroner Sendrom, Kararlı Koroner Arter Hastalığı ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan bireyler arasında serum ADMA düzeylerinin karşılaştırılması,
2. Serum ADMA düzeylerinin, aterosklerotik KAH'ın belirlenmesinde ve öngörülmesinde, yaygın olarak kabul görmüş, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, CRP yüksekliği ve hiperhomosisteinemi gibi klasik risk faktörleri arasındaki yerini ve olası öngörülme değerini araştırmak,
3. Anjiyografik olarak farklı KAH gruplarında hesaplanan Gensini skoru ile serum ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak,
4. Serumda ölçülen ADMA düzeylerinin erken aterosklerozun iyi bir göstergesi olan KİMK ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisini araştırmak,

6 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi:

Çalışmaya 15/05/2011-30/09/2011 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine veya kardiyoloji polikliniğine başvuran 50 adet Akut koroner sendrom, 50 adet Kararlı Anjina Pektoris tanısı koyulan hasta ve 50 adet anjiyografik olarak normal koroner arteri olan bireyler dahil edildi. Hastalardan detaylı anamnez alınarak, fizik muayenelerini takiben çalışma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

Hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran, göğüs ağrısı veya anjina benzeri semptomlar, EKG' de iskemik kalp hastalığı düşündüren bulgular ya da kardiyovasküler stres testinde (treadmil veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) iskemik değişiklikler saptanması veya hastanemiz acil servisi veya kardiyoloji polikliniğinde Akut Koroner Sendrom tanısı koyulması nedeniyle koroner anjiyografisi yapılan 30-70 yaş arası erkek veya kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Kararsız anjina pektoris, son 7 gün içinde geçirilmiş ST Elavasyonlu veya ST Elavasyonsuz Miyokard Enfarktüsü tanısı koyulan hastalar Akut Koroner Sendrom grubuna alınırken, anjinanın sıklığı, şiddeti ve süresinde önemli değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı karakterde tipik anjina pektoris tarifleyen ve anjiografik olarak KAH saptanan hastalar KKAH grubuna dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Malignite öyküsü olan hastalar
2. Aktif enfeksiyon hastalığı olan hastalar
3. Kollajen veya Bağ dokusu hastalığı gibi inflamatuvar hastalığı olan hastalar
4. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar
5. Üre, kreatinin yüksekliği ya da böbrek yetersizliği olan hastalar
6. Yakın zamanda (6 ay) geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar
7. Tiyazolidinedion tedavisi alan hastalar
8. Kortikosteroid tedavisi alan hastalar
9. Hipotiroidi ve hipertiroidisi olan hastalar
10. İleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar
11. Evre 4 refraktör kalp yetersizliği olan hastalar

Veri Toplama Yöntemleri:

Tüm hastalara aşağıdaki belirtilen yöntemlerin uygulanması planlandı.

1. Tüm hastalardan ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) metodu kullanılarak serum ADMA düzeylerinin ölçülmesi
2. Karotis intima-media kalınlığının ölçülmesi
3. Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi planlandı.

7 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, alışkanlıkları, KVH risk faktörleri, mevcut tedavileri ve tüm sistemik fizik muayene bulguları ile beden-kitle indeksi (BKİ), bel çevresi ve bel-kalça çevresi oranları kaydedildi. Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası ve tokluğun 2. saatinde brakial venden venöz kan örnekleri alındı. KİMK ölçümü ve endotel disfonksiyonu değerlendirilmesi, General Electric Vivid-i ve Vivid-3 ultrasonografi cihazları ile 8 MHz lineer Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı.

Çalışma yerel etik komite tarafından 12.08.2011/47 nolu karar ile onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

7.1 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 8-12 saat açlığı takiben brakial venden 10 cc kuru tüpe kan alınarak santrifüjlendi. Total kolesterol (TK), düşük dansiteli kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid, açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), açlık insülin düzeyi, C peptid düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında “Roche Hitachi Cobas 6000” cihazı kullanılarak enzimatik yöntemlerle ölçüldü. Plazma örnekleri daha sonraki ADMA ölçümleri için derhal -80 santigrat derecede saklandı. Ayrıca hastadan tokluğun 2.saatinde 5 cc kan alınarak tokluk kan şekeri ve tokluk insülin düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalarda hemogloblin, hemotokrit ve Hb A1c düzeyi ölçüldü.

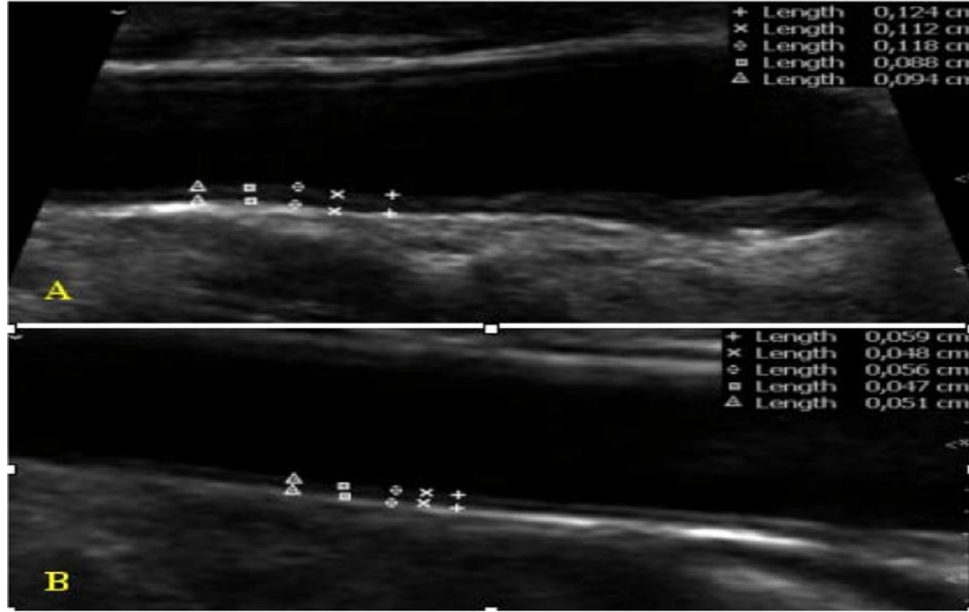
Serum ADMA Düzeylerinin Tespiti:

Serum total ADMA kantitatif düzeyleri, yarışmalı ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle, ADMA (Human) ELISA test kiti (Immundiagnostik AG, Stubenwald-Allee 8a,D 64625 Bensheim) kullanılarak ölçüldü.

7.2 ULTRASONOGRAFİK ÖLÇÜMLER:

7.2.1 Karotis İntima- Media Kalınlığı (KİMK):

Hasta, sırt üstü yatırılıp, başı yastık vasıtası ile hafif ekstansiyona getirilerek ilk olarak ana karotis arterden KİMK ölçümü yapıldı.²⁶⁷ Sol ana karotis arter distal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı.²⁶⁸ Ardından sol ana karotis arterin bifurkasyon öncesindeki proksimal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Aynı ölçümler sağ ana karotis arter için de uygulandı. İstatistiksel analizde her bir karotis arter için ölçülen toplam 6 KİMK değerinin aritmetik ortalaması kullanıldı.



Şekil 6: KİMK ölçümünün Ultrasonografik Görünümü A-Kalınlığı artmış ve irregüler karotis intima media B-Normal KİMK. (Baroncini et al. Cardiovascular Ultrasound 2008; 6: 5- 2'den alınmıştır.)

7.2.2 KORONER ANJİYOGRAFI:

Tüm hastaların sağ veya sol femoral yaklaşımla, standart judkins yöntemi kullanılarak selektif koroner anjiyografisi yapıldı. Koroner lezyonlara yönelik tanımlama şu şekilde yapıldı:

1. Normal koroner arterler: Anjiyografik olarak aterosklerotik değişiklik veya herhangi bir cidar düzensizliği olmaması durumu

2. Koroner ateroskleroz: Koroner arterlerde anjiyografik olarak cidar düzensizliği olması veya anlamlı darlık yapmayan aterosklerotik lezyon varlığı (%50'nin altında darlık olması)

3. Koroner arter hastalığı: Her hangi bir damarda %50 ve üzerinde darlık olması olarak tanımlandı.

Koroner lezyon saptanan hastalarda lezyon ciddiyetinin tayini için modifiye gensini skoru kullanıldı.

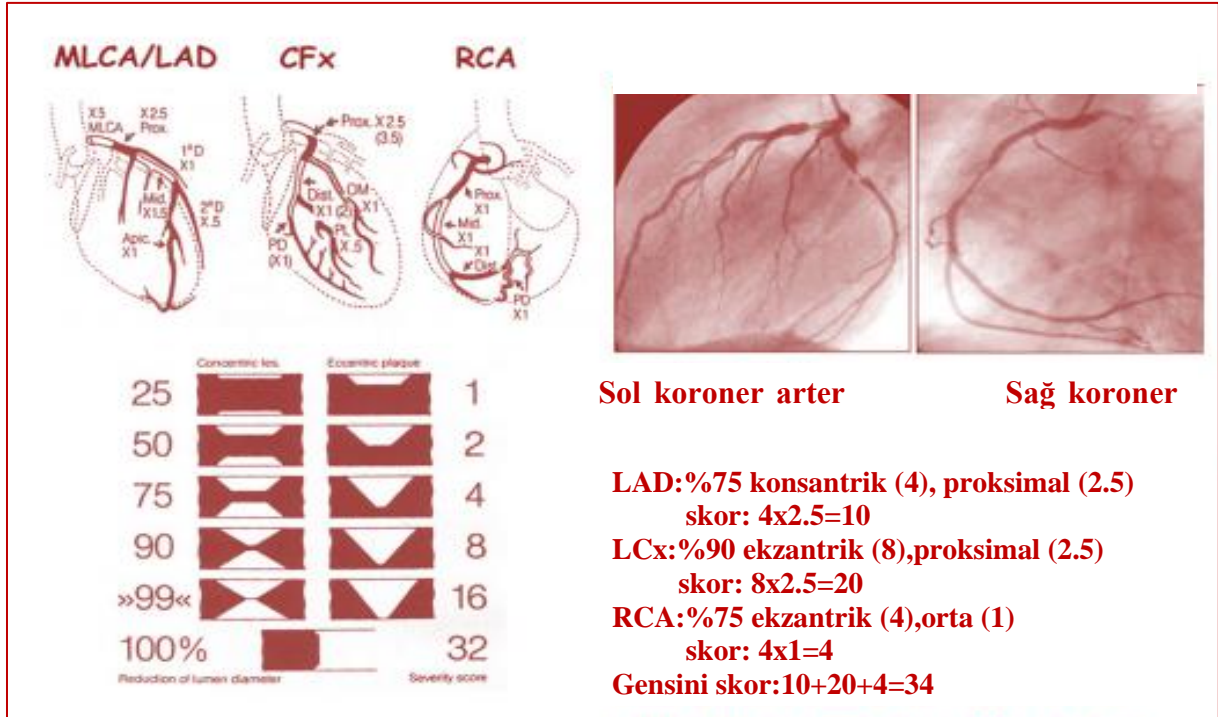
Koroner Anjiyografi Skorlamaları:

1-Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

2-Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır.²⁶⁹ Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 7). Gensini puanları sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokard sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edilir. Buna göre, sol ana koroner arter(LMCA) 5, proksimal sol inen arter (LAD) 2.5, proksimal sirkumfleks arter (CXA) 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter (RCA), distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpılır.

3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır.²⁷⁰

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında ilişki saptanmışken, yaygınlık skoru ile daha güçlü ilişki bulunmuştur. Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir ve yine lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri yaygınlık skoru ile ilişkili bulunmuş ancak tek başına stenoz skorlamasının kullanıldığı zaman ilişkili çıkmamaktadır. Bu bulgular, damar skorlaması ve stenoz skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise aterosklerotik süreçle direkt ilişkili olmasına bağlanmıştır.²⁷⁰



Şekil 7: GENSINI skorunun şematik gösterimi(sol). Gensini skoru hesaplanmasını gösteren örnek(sağ).(MLCA:sol ana koroner arter,LAD:sol ön inen arter,CFx:sol sirkumfleks,RCA:sağ koroner arter)²⁷¹

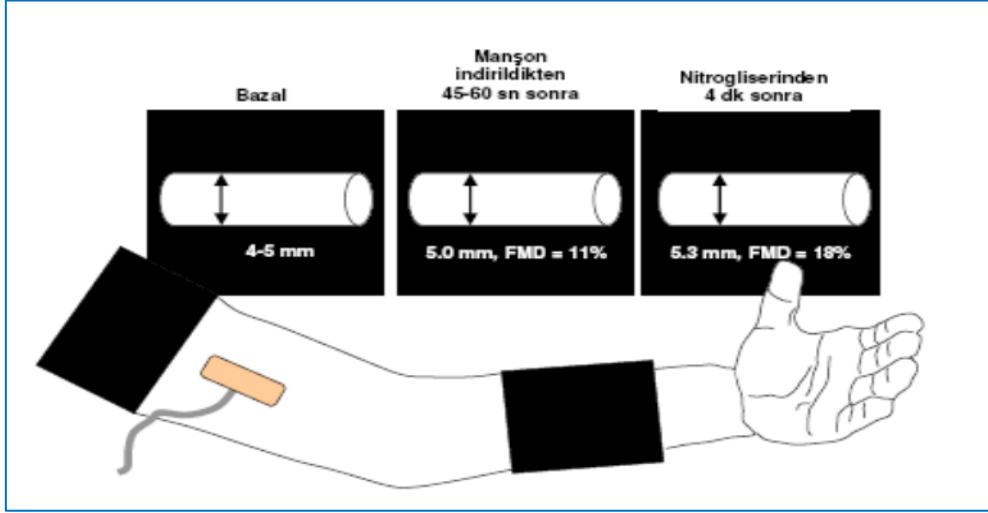
7.2.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlk olarak 1992’de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir.²⁷² Vasküler değerlendirmelerde standardizasyonu sağlamak amacıyla tüm ultrasonografik incelemeler “Amerika Kalp Derneği / Amerika Kardiyoloji Koleji” tarafından yayınlanan kılavuz temel alınarak yapıldı.²⁷³ Buna göre ölçümlerin; 8-12 saatlik açlık periyodunu takiben sabah saat 08:00-10:00 arasında, az ışıklı, izole, sessiz bir ortamda, 20-25° oda sıcaklığında, incelemeden 1 gün önce tüm vazoaaktif ilaçların kesilip, 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alınımının yasaklanarak, B-mod ultrasonografik incelemeyle, General Electric Vivid-i ve Vivid-3 ultrasonografi cihazları ile 8 MHz lineer Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapılması planlandı.

İlk olarak, endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hastanın sol kolu sabit pozisyonda ayarlanıp brakiyal arter longitudinal planda antekubital fossanın 4-5 cm yukarısından görüntülenerek; damar çapının intimadan intimaya EKG’de R dalgasının

başlangıcına denk gelen diyastol sonunda, ultrasonografi cihazının büyütme ve odaklanma özellikleri kullanılarak ölçülmesi planlandı.

Brakiyal arterde akım uyarımı yapabilmek için bir sfingomanometre antekubital fossanın yukarısına veya ön kola yerleştirilir. Bunun nedeni manşonun probun yukarısına yerleştirilmesi durumunda brakiyal arterde daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açabilmesidir. Manşonun probun aşağısına yerleştirilmesi durumunda ise brakiyal arter daha iyi görüntülenebilmektedir.²⁷⁴



Şekil 8: Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi (Am Heart J 2003;145'ten alınarak modifiye edilmiştir.)

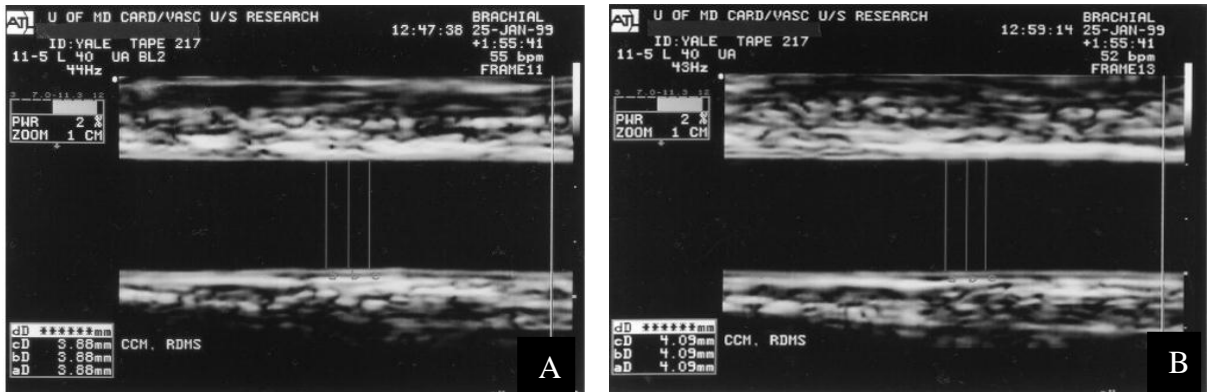
Bizim çalışmamızda daha fazla hiperemi ve dilatasyon yanıtı elde edebilmek için sfingomanometre antekubital fossanın yukarısına yerleştirildi. İstirahatteki brakiyal arter çapı intimadan intimaya 3 kez ölçülerek, bu ölçümlerin aritmetik ortalaması alınıp, bazal çap (BÇ) olarak kaydedildi. Bazal brakiyal arter çapı ölçüldükten sonra hastanın kan basıncı ölçüldü. Sfingomanometre sistolik kan basıncının >50 mm Hg üzerine çıkacak şekilde şişirilip, manşon bu şekilde 5 dakika süreyle şişirilmiş vaziyette tutuldu. Böylece, antegrad kan akımı kesilerek sfingomanometrenin şişirildiği bölgenin distalinde iskemi oluşturulup, bunun sonucunda distal rezistans arterlerde vazodilatasyon gelişmesi sağlandı. Daha sonra manşon indirilip, bazal brakiyal arter çapı ölçülürken işaretlenen yere prob tekrar yerleştirilerek manşonun indirilmesinden 1 dakika sonra brakiyal arter çapı intimadan intimaya 3 kez ölçüldü ve bu ölçümlerin aritmetik ortalaması alındı. Bu ölçümler endotel bağımlı vazodilatör yanıt (EBVY) değerlendirilmesi amacıyla akımla uyarılan vazodilatasyon (AUV) olarak kaydedildi.

$EBVY = [(AUV - BÇ) / BÇ] \times 100$ formülü ile hesaplandı.

Normalde sağlıklı genç bireylerde EBVY, koldan ölçüldüğünde $> \% 10$, ön koldan ölçüldüğünde $> \% 6$ dir.²⁷⁵ EBVY değerlendirildikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek amacıyla nitrogliserin kullanılması planlandı. Nitrogliserine bağımlı vazodilatör yanıtı (NBVY) değerlendirmek amacıyla 10 dakikalık istirahatin ardından daha önce işaretlenen yerden tekrar brakial arter çapı 3 kez ölçülerek aritmetik ortalaması alındı ve daha sonra hastalara 400 µg “glyceryl trinitrate” SL sprey uygulandı. Yapılan çalışmalarda, nitrogliserin sonrası azami vazodilatasyonun uygulamadan 3-4 dakika sonra olduğu gösterilmiştir. Nitrogliserin uygulamasından 3-4 dakika sonra işaretlenen yerden brakial arter çapı 3 kez ölçülerek aritmetik ortalaması alındı ve nitratla uyarılan vazodilatasyon (NUV) olarak kaydedildi.

$NBVY = [(NUV - BÇ) / BÇ] \times 100$ formülü ile hesaplandı.

Sağlıklı bireylerde nitrogliserinin brakial arteri yaklaşık %20 genişlettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷⁶ Endotelyal disfonksiyon koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir. Kardiyak kateterizasyonu olmayan asemptomatik popülasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir.²⁷⁷



Şekil 9: Brakial arterin ultrasonografik görüntüsü A:Brakial arterin bazal görüntüsü.

B:Hiperemiden 1 dk sonra (Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow Mediated Vasodilation of the Brachial Artery; Journal of the American College of Cardiology 2002; Vol. 39, No 257-265)

8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 12" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Oneway Anova testi ve Student's t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı $|0 \text{ ile } 0.25|$ arasında olanlar çok zayıf derecede, $|0.25 \text{ ile } 0.50|$ arasında olanlar zayıf derecede, $|0.50 \text{ ile } 0.69|$ arasında olanlar orta derecede, $|0.70 \text{ ile } 0.89|$ arasında olanlar yüksek derecede ve $|0.90 \text{ ile } 1,0|$ arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı. Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

9 BULGULAR

9.1 Demografik ve Klinik bulgular

Akut Koroner Sendrom (AKS) (39 erkek, 11 kadın), Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH) (33 erkek, 18 kadın) ve Normal Koroner Arter (NKA) (31 erkek, 19 kadın) gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırması Tablo 5’de gösterilmiştir. Kısaca KKAH grubunun yaş ortalaması (65,4 yıl), AKS grubunun (59,1 yıl) ve NKA (54,6 yıl) grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,01$). Her 3 grupta da erkek sayısı kadın sayısından belirgin olarak daha yüksekti. BKİ ve bel-kalça çevresi oranı, AKS, KKAH ve NKA grupları arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, boy, ağırlık, obezite, bel çevresi, alkol kullanma oranları, sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki grupta da benzerdi ($p>0,05$). AKS grubunda HT, DM, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi majör KV risk faktörleri sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için $p<0.05$). Geçirilmiş koroner arter bypass greft (CABG) ve Mİ hikayesi, AKS grubunda, KKAH grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken, geçirilmiş PKG hikayesi KKAH grubunda AKS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (her bir grup için $p<0.05$).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler, Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	AKS	KKAH	NKA	p değerleri
Yaş	59.14	65.43	54.61	0.00
Erkek / Kadın (%)	80 / 20	67 / 33	63 / 37	0.16
Boy (cm)	171.14	175.76	172.22	0.14
Ağırlık (kg)	79.37	81.49	79.26	0.91
Bel çevresi (cm)	102.90	111.29	105.06	0.67
Bel-kalça çevresi	0.89	0.93	0.91	0.59
BKI (kg/m ²)	28.19	29.66	27.73	0.64
HT (%)	71.4	91.8	44.9	0.00
DM (%)	40.8	36.7	16.3	0.03
AH (%)	30.6	26.5	24.5	0.04
Sigara (%)	61.2	32.7	34.7	0.00
HL (%)	65.3	77.6	34.7	0.00
Obezite (%)	22.4	30.6	20.4	0.54
Alkol (%)	16.3	6.1	22.4	0.06
Geçirilmiş CABG (%)	16.0	9.6	0.0	0.02
Geçirilmiş PCI (%)	18.0	21.2	0.0	0.00
Geçirilmiş Mİ (%)	36.0	19.2	0.0	0.07
Sistolik KB	127.60	127.79	122.40	0.21
Diastolik KB	76.10	75.67	77.40	0.69

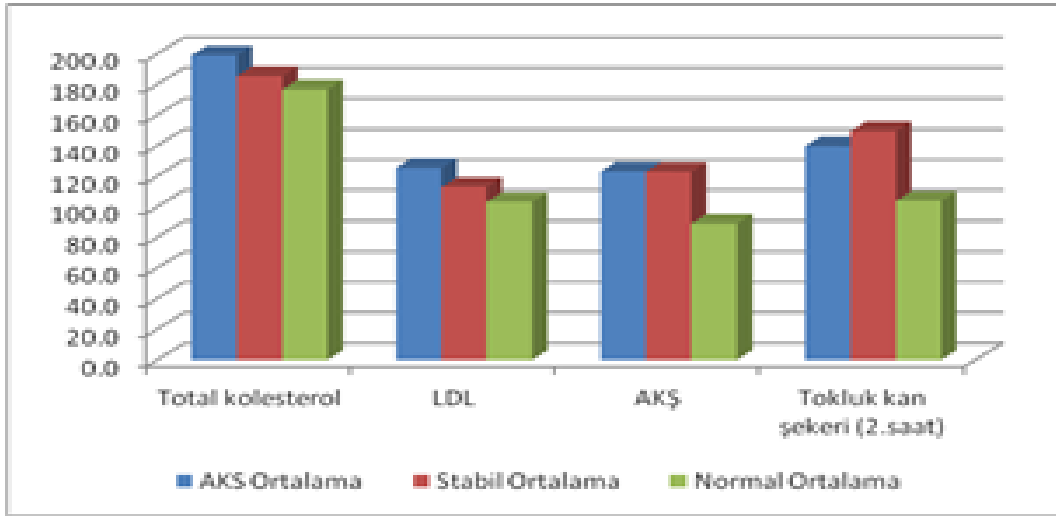
Tablo 6: Gruplar Arası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	AKS		KKAH		NKA		Tek taraflı ANOVA
	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	Ortalama	St. Sapma	P değeri
Total kolesterol	198.8	40.36	185.48	46.05	176.98	37.88	0.03
LDL	125.10	31.15	112.96	36.53	103.28	27.96	0.00
VLDL	30.76	25.32	25.11	18.11	29.10	22.48	0.42
HDL	41.16	13.86	45.21	13.78	46.44	15.01	0.15
TG	180.06	132.18	155.17	123.75	149.18	112.53	0.41
AKŞ	123.02	50.37	122.83	54.38	89.06	20.82	0.00
Açlık insülin	11.63	8.09	16.16	26.75	8.70	7.09	0.08
C peptid	3.29	1.54	2.76	1.20	2.55	1.61	0.03
Tokluk kan şekeri (2.saat)	139.60	50.87	149.54	63.16	103.86	32.36	0.00
Tokluk Insulin	35.24	26.70	29.46	28.59	34.08	28.56	0.54
BUN	19.22	8.27	17.60	6.45	13.56	4.04	0.00
Kreatinin	0.88	0.22	0.86	0.22	0.75	0.16	0.00
AST	45.66	56.05	23.50	10.24	23.08	11.20	0.00
ALT	27.74	15.73	23.69	18.99	25.72	22.64	0.57
GGT	34.47	25.73	27.76	41.30	24.10	20.41	0.24
Htc	41.63	5.21	39.51	4.26	42.25	5.17	0.01
Hb	13.72	1.58	13.18	1.52	13.94	1.62	0.05
HbA1C	6.10	1.38	6.05	1.49	5.23	0.41	0.00

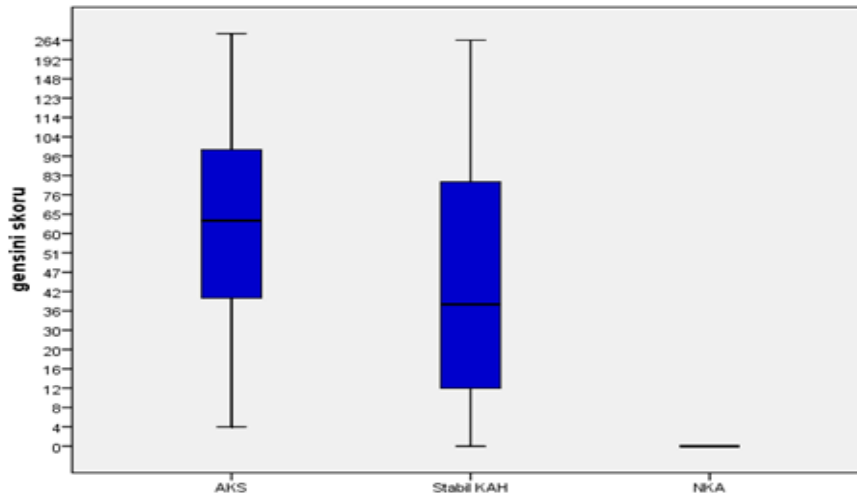
3 grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-kol), Açlık Kan Şekeri (AKŞ), tokluğun 2.saatinde alınan kan şekeri (TKŞ), BUN, Kreatinin ve Hemoglobin A1c (HbA1 c) değerleri AKS ve KKAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Biyokimyasal tetkiklerden VLDL-kol, HDL-kol, TG, açlık insülin, tokluk insülin, GGT değişkenleri incelendiğinde 3 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (her biri için $p > 0.05$, Şekil 10).

Total kolesterol, LDL, AKŞ ve Tokluk kan şekerlerinin p-değerleri sırasıyla 3%, 0%, 0% 0% şeklinde bulunmuştur.

Şekil 10: Gruplar arası Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması



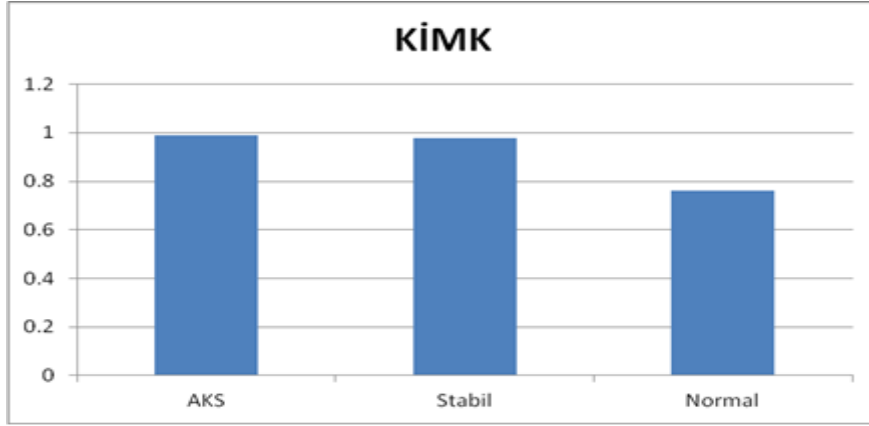
Şekil 11: Akut Koroner Sendrom, Kararlı Koroner Arter Hastalığı ve Normal Koroner Arter saptanan gruplar arasında ortalama Gensini skorunun karşılaştırılması



Gensini skoru, AKS grubunda (75,4), KKAH (54,9) ve NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0.00$).

KİMK, AKS ve KKAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu (her biri için $p < 0.05$).

Şekil 12: Gruplar Arasında KİMK 'nın karşılaştırılması



Tek taraflı ANOVA metoduyla test edilmesi sonucu grupların ortalama KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.00$).

EBVY testinin tanımlayıcı istatistikleri üç hasta grubu için verilmiştir (Tablo 7). Buradan da görülebileceği gibi NKA grubundaki hastaların ortalaması diğer gruptakilere göre daha yüksek ortalama ve daha düşük varyans değerlerine sahiptir. Bu tespitin testi için tek taraflı ANOVA testi uygulanmıştır.

Tablo 7: Hasta Gruplarındaki EBVY İstatistikleri

	Ortalama	Varyans
AKS	1.50	0.46
KKAH	1.37	0.40
NKA	2.92	0.07

EBVY tüm gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0$). AKS ve KKAH olan hastalar tek bir grup yapıldığında (bu tabloda KAH olarak gösterilmiştir), EBVY NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p=0.0$). KKAH ve AKS grubu EBVY açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.31$).

Tablo 8: EBVY-KAH İlişkisi

	Tek Taraflı ANOVA Testi
	p değeri
Tüm gruplar	0.00
AKS ve KKAH	0.31
KAH ve Normal	0.00

Grupların almakta oldukları ilaç tedavileri Tablo 9 'da karşılaştırılmıştır. ACEİ, Beta bloker, Kalsiyum Kanal Blokeri, Nitrat, Statin ve Aspirin kullanımı AKS ve KKAH grubunda NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (her biri için $p < 0.05$). İnsülin ve Oral Antidiyabetik kullanımında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: Gruplar arasındaki ilaç kullanımının karşılaştırılması

	Aks		KKAH		NKA		ANOVA testi
	Yüzde	St. Sap	Yüzde	St. Sapm	Yüzde	St. Sap.	p değerleri
İnsülin	10.00%	0.30	9.8%	0.30	0.0%	0.00	0.07
Metformin	28.00%	0.45	26.9%	0.45	12.0%	0.33	0.10
Sülfonilüre	12.00%	0.33	9.6%	0.30	2.0%	0.14	0.16
Glinid	0.00%	0.00	7.7%	0.27	6.0%	0.24	0.15
ACE inh	30.00%	0.46	38.5%	0.49	16.0%	0.37	0.04
ARB	18.00%	0.39	28.8%	0.46	16.0%	0.37	0.23
Kalsiyum Kanal Blokeri	22.00%	0.42	25.0%	0.44	8.0%	0.27	0.06
Diüretik	16.00%	0.37	13.5%	0.34	4.0%	0.20	0.14
Beta Bloker	36.00%	0.48	55.8%	0.50	16.0%	0.37	0.00
Nitrat	28.00%	0.45	25.0%	0.44	0.0%	0.00	0.00
Statin	42.00%	0.54	37.3%	0.49	6.1%	0.24	0.00
Aspirin	61.22%	0.49	61.5%	0.49	20.0%	0.40	0.00

9.2 Biyokimyasal Değerlendirmeler:

Serum ADMA seviyeleri Akut Koroner Sendrom (AKS) ve Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH) grubunda Normal Koroner Arter (NKA) grubuna göre anlamlı olarak farklıydı. Normal gruptaki hastaların ortalaması diğer gruptakilere göre daha düşük ortalama ve daha düşük varyans değerlerine sahipti (Tablo 10). Bu tespitin testi için tek taraflı ANOVA testi uygulanmış ve sonuçları da Tablo 11'de verilmiştir.

KKAH ve AKS gruplarını ADMA düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.31$).

KKAH ve AKS grubu olgularını Koroner Arter Hastalığı (KAH) grubu ($n=101$) ortak başlığı altında incelediğimizde KAH grubu ile Normal Koroner Arter Grubu arasında serum ADMA düzeyi açısından değerlendirildiğinde yapılan karşılaştırma %5 ve %10 seviyelerinde anlamlıdır, %1 seviyesinde anlamsızdır ($p=0.018$).

Tablo 10: ADMA düzeylerinin 3 grup için ortalamaları

	<i>Ortalama</i>	<i>Varyans</i>
AKS	0.928	0.424
KKAH	0.992	0.520
NKA	0.475	0.195

Tablo 11: ADMA-KAH İlişkisi

	Tek Taraflı ANOVA Testi
	p değeri
Tüm gruplar	0.00
AKS ve KKAH	0.64
KAH ve Normal	0.018

Serum ADMA düzeyleri gruplar arasında cinsiyet ayrımı yapılarak karşılaştırıldığında da 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.426$).

9.3 Korelasyon Analizleri:

9.3.1 Hasta Gruplarındaki Klinik ve Demografik Özelliklerin Serum ADMA Seviyeleriyle Korelasyonları

Her 3 çalışma grubunda da serum ADMA düzeyleri ile; erkek cinsiyet, ağırlık, bel çevresi, BKİ, alkol kullanımı ve obezite değişkenlerinin her biri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r= -0.25, p=0.47$).

Her 3 çalışma grubunda yaş, hipertansiyon öyküsü, sistolik ve diyastolik kan basıncı, DM, sigara, hiperlipidemi ile serum ADMA düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı, ADMA pozitif korelasyonu istatistiksel olarak bu parametrelerden hiçbiri ile anlamlı bulunmadı ($r=0.78, p >0.05$).

Hastaların almakta oldukları tedaviler hasta gruplarına göre incelendiğinde; NKA grubunda ACEİ kullanımı ile serum ADMA seviyesi arasında korelasyon saptanmadı. AKS ve KKAH gruplarında ise ACEİ kullanımı ile ADMA arasında zayıf negatif korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r= -0.32, p >0.05$). Her 3 grup toplu olarak

değerlendirildiğinde ise serum ADMA seviyesi ile ACEİ kullanımı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.230$).

İnsülin tedavisi ile serum ADMA seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde KKAH ve AKS grubunun her ikisinde de ADMA ile orta derecede negatif korelasyon saptandı, %5 ve %10'luk seviyede anlamlı, %1'lik seviyede ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.06$). Her 3 grup toplu olarak değerlendirildiğinde insülin tedavisi kullanımı ile serum ADMA düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.85$).

Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde metformin kullanımı ile serum ADMA düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak 3 grup arasında %5 ve %1'lik seviyede anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.080$).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde her 3 grupta da serum ADMA seviyesi ile beta bloker kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p> 0.1$).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde her 3 grupta da serum ADMA seviyesi ile asetil salisilik asit(ASA) kullanımı arasında istatistiksel anlamlı olmayan negatif korelasyon saptanırken, gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde serum ADMA seviyesi ile ASA kullanımı arasında istatistiksel olarak %10'luk seviyede anlamlı, %5 ve %1'lik seviyede anlamsız negatif korelasyonun olduğu görüldü ($r= -0.28$, $p=0.068$).

9.3.2 Hasta Gruplarındaki Biyokimyasal Parametrelerin Serum ADMA Seviyeleriyle Korelasyonları

Serum total ADMA seviyelerinin biyokimyasal parametrelerle korelasyonu incelendiğinde;

- Her 3 grupta da serum total kolesterol, VLDL- kolesterol ve Trigliserid düzeyleri ile ADMA arasında pozitif korelasyon saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=0.33$, $p>0.05$).
- Her 3 grupta da serum LDL-kol düzeyi ile ADMA düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmış ancak sadece AKS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
- Her 3 grupta da serum HDL düzeyi ile serum ADMA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.640$).

- Serum ADMA düzeyi ile BUN, Kreatinin, AKŞ, TKŞ, HbA1c, AST, ALT, GGT, hematokrit ve hemoglobin arasında her üç grupta da anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.140).

Gensini skoruyla ile serum ADMA seviyeleri arasında zayıf pozitif korelasyon olup, 1% ve %5 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır (r=0.15,p=0.06).

Gensini skoru ile serum total adiponektin ve leptin seviyesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

KİMK ile EBVY arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır(r= -0.51, p=0.0).

KİMK ile serum adiponektin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon, leptin ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12: Adiponektin ve Leptinin KİMK ile Korelasyonları

	Adiponektin	Leptin
Pearson Korelasyon	-0.225	0.155
p değeri	0.009	0.007

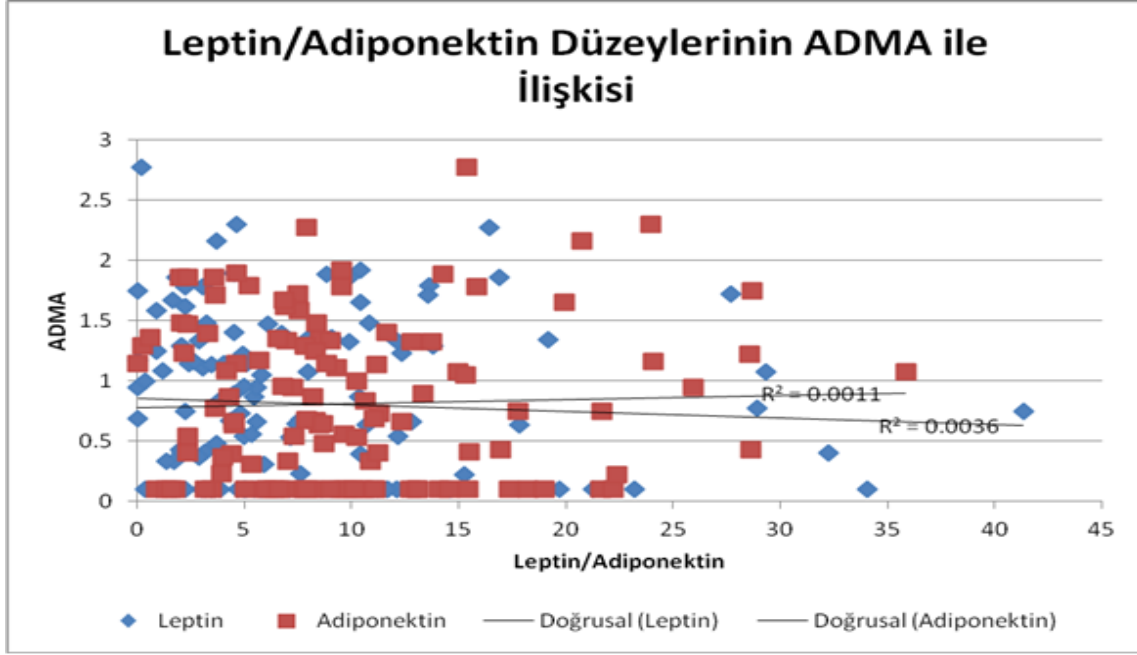
EBVY ile serum adiponektin ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde, adiponektin ile EBVY arasında negatif korelasyon, leptin ile EBVY arasında çok zayıf(ihmal edilebilir düzeyde) pozitif korelasyon saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 13: Adiponektin ve Leptinin EBVY ile Korelasyonları

	Adiponektin	Leptin
Pearson Korelasyon	-0.67	0.03
p değeri	0.45	0.97

Serum adiponektin ve leptin düzeyleri serum ADMA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Şekil 13: Adiponektin/Leptinin Düzeylerinin ADMA ile İlişkisi



9.4 Regresyon Analizi

Çalışmanın regresyon analizleri iki kısma ayrıldı. Birinci kısımda ADMA gibi numerik değişkenleri etkileyen faktörler lineer regresyon metoduyla incelenirken, ikinci kısımda ise ikili değer alan KAH gibi değişkenler incelenmiştir. İkinci kısımda lineer regresyon yapmanın sakıncalarından dolayı lojistik regresyon yapılmıştır.

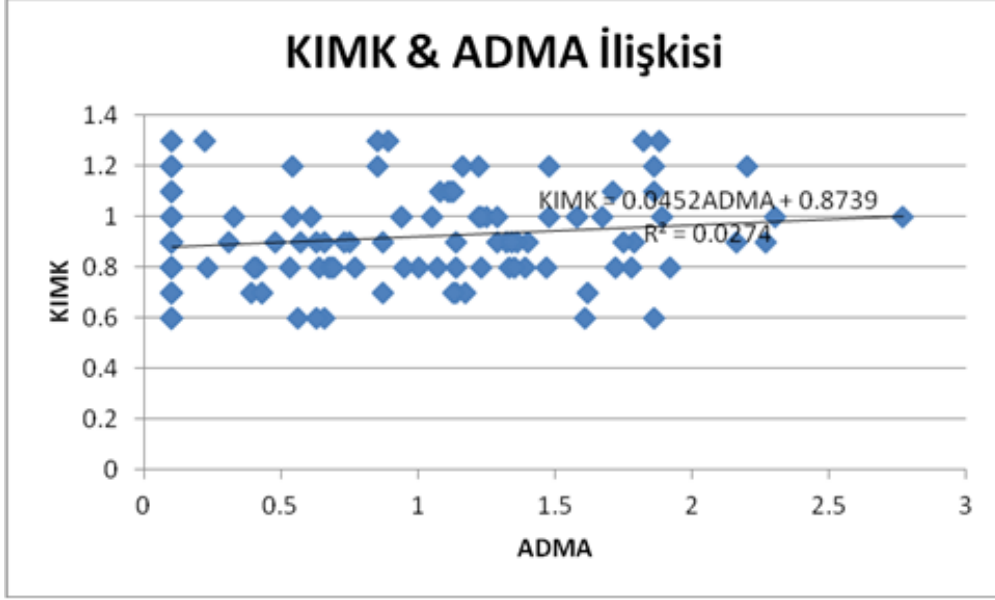
9.4.1 Lineer Regresyon Sonuçları

Bu bölümde lineer regresyon metoduyla serum ADMA seviyelerinin belirleyicilerinin bulunmasına çalışılmıştır. Bu sonuçlara göre ADMA seviyesi BKİ, DM ve tokluk insülin seviyeleriyle doğru ilişkili, erkek cinsiyet ve yaşla ise ters ilişkili olup katsayılar %5 seviyesinde anlamlı çıkmıştır.

Yine serum ADMA seviyesi ile KİMK arasında doğrusal çok güçlü olmayan ilişki; EBVY ile de ters bir ilişki olup katsayılar KİMK için %5 seviyesinde anlamlı olup; EBVY için istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) çıkmıştır.

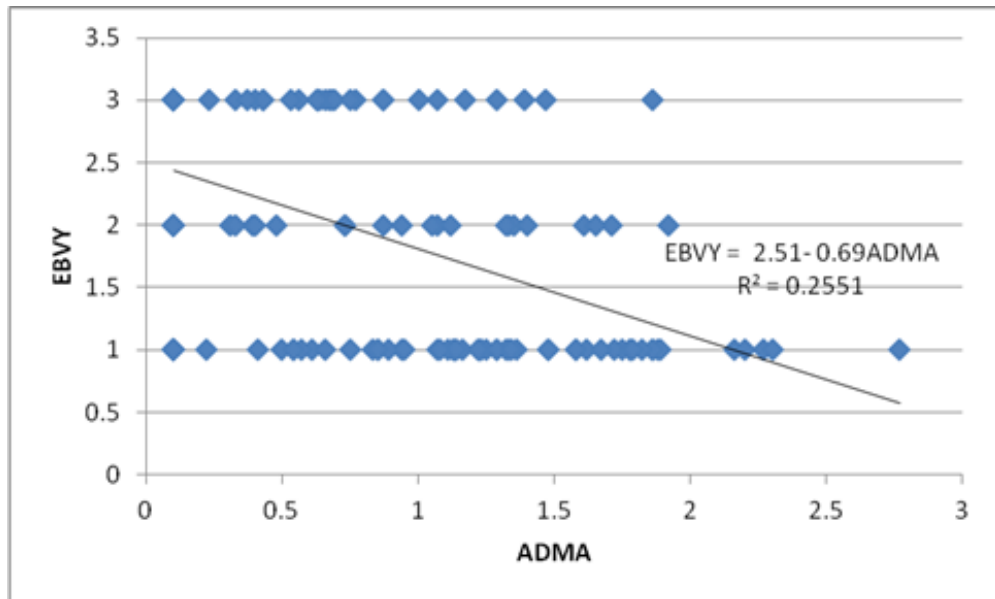
KİMK ile serum ADMA düzeyleri arasında pozitif ama çok güçlü olmayan bir ilişki saptanmıştır ($r=0.16$).

Şekil 14: KİMK ile ADMA ilişkisinin Lineer Regresyonla Analizi



EBVY ile serum ADMA düzeyleri arasında ters ve anlamlı bir ilişkinin varlığı gözlemlenmektedir ($p < 0.01$).

Şekil 15: ADMA ve EBVY ilişkisinin Lineer Regresyonla Analizi



9.4.2 Lojistik Regresyon Analizi

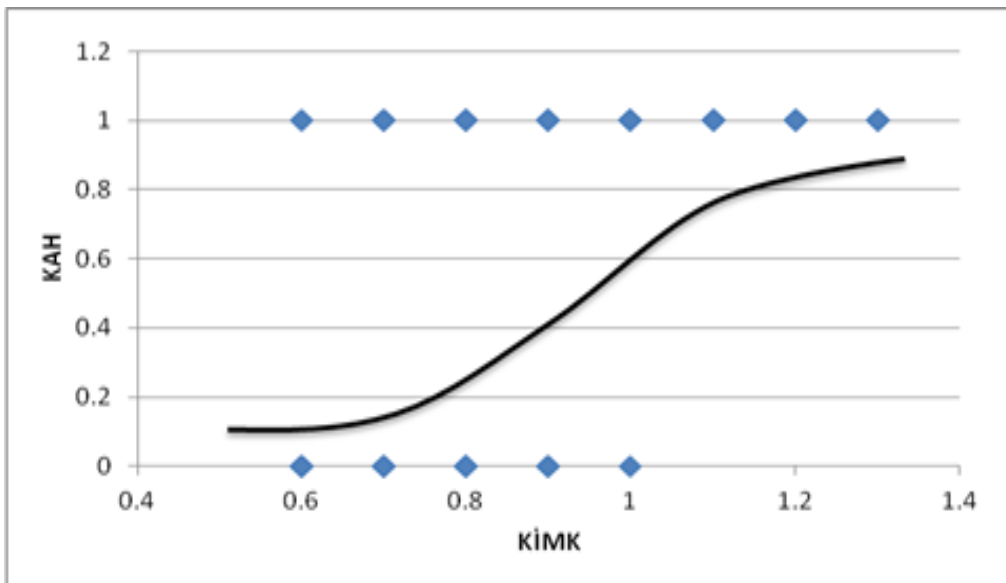
KAH değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan lojistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin KİMK olduğu saptandı [$\beta=6.56$, $p=0.00$, %95 CI(8.73-4.39)]. KİMK değişkeni tek başına %32 açıklayıcılık (McFadden R-kare) seviyesine sahip bulunmuştur. Sigara kullanımı, BUN, DM, ADMA, adiponektin ve leptin değişkenleri eklenince açıklayıcılık ancak %42'ye kadar artırılabilmiş, ancak sigara kullanımı, KİMK, BUN dışındaki değişkenlerinin ya anlamsız ya da yanlış işarete sahip olduğu ortaya çıkmıştır.

Tablo 14: Lojistik Regresyon Bulguları

Bağımlı Değişken: KAH		
Değişken	Katsayı	p değeri
Sabit	-14.262	0.0000
KİMK	10.184	0.0000
EBVY	-9.981	0.0000
HDL	0.026	0.3044
Sigara	1.439	0.0247
DM	0.088	0.9123
BUN	0.154	0.0328
ADMA	2.987	0.05
Adiponektin	0.061	0.223
Leptin	-0.031	0.40
McFadden R-kare	0.415971	
F testi (p değeri)	0.000	

KİMK, KAH ilişkisi Şekil 16'da gösterilmektedir.

Şekil 16: KİMK ve KAH İlişkisi



10 TARTIŞMA

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler morbidite ve mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde koroner arter hastalığı sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon, sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir.¹⁻³

Ülkemizde ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm birinci sırada gelmektedir. TEKHARF çalışmasının 1990-2008 yıllarını kapsayan takip sonuçlarına göre, 45-74 yaş kesiminde koroner kalp hastalığı kökenli ölümler erkeklerde 1000 kişi-yılında 7.64, kadınlarda 3.84 düzeyindedir ve Avrupa'da en yüksek olan ülkelerden biridir.²⁷⁸ Koroner kalp hastalığının ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gerek sıklığında gerekse ölüm oranlarında azalma sağlanabilmesi için öncelikle kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir.

Dislipideminin düzeltilmesi, kan basıncının düşürülmesi, sigaranın kesilmesi ile koroner olayların azaldığı gözlenmiştir. Koroner risk faktörlerinin erken yaşta görülen koroner arter hastalığıyla ilişkisi daha kuvvetliyken, geç yaşta görülen koroner arter hastalığında ise klasik risk faktörleri ile ilişki daha zayıftır.⁴ Ancak koroner olayların tümü çok sayıda geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Özellikle miyokard enfarktüsleri ve inmelerin neredeyse yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu da yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılmasını sağlamış ve koroner kalsiyum skoru, KİMK, CRP, fibrinojen, endotel disfonksiyonu ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır.¹ Ayrıca, yağ dokusundan salınan adiponektin, leptin, resistin, angiotensin gibi hormonların ve dolaşımda bulunan ADMA'nın da KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu da son yıllarda gösterilmiştir.²⁷⁹ Ancak hala koroner arter hastalığının başlangıç şekli ve ortaya çıkaran faktörler tam anlamıyla ortaya çıkarılamamıştır.

Adiponektin ve leptin yağ dokusundan salgılanan iki peptid hormondur.^{61,280} Bu 2 hormonun keşfedilmesinden itibaren insan metabolizmasında görevleri ve katıldıkları fizyopatolojik

süreçler hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Her 2 hormonun metabolik sendrom patogenezinde rol oynadığı bugün kesin olarak bilinmektedir.²⁸¹ Buradan kurulan bağlantı ile adiponektin ve leptinin kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli roller üstlenebileceği ve her 2 molekülün de bu süreçte üstlendiği rollere bağlı olarak bir tedavi hedefi haline getirilebileceği düşünülmüştür.²⁸²

ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından metil gruplarının sentezi sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir.⁷⁸ ADMA e-NOS'un endojen yarışmalı inhibitörüdür ve endotelial NOS'nin üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır.⁸⁰ Kardiyovasküler hastalıklar ve endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinen hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünün ADMA ile ilişkisi gösterilmiştir.⁸³⁻⁸⁶

Birçok çalışma göstermiştir ki; plazma ADMA düzeyi KAH olan hastalarda mortalite ve ters kardiyovasküler olayları öngörebilir.^{158,159} Plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşırı ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur.¹⁰⁵ Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Ancak, akut koroner sendromlarda ADMA düzeyinin prediktif değerini doğrulayan rapor yoktur.^{175,219} Çalışmamızda her 3 grupta da serum ADMA düzeyleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak aralarındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0). AKS ve KKAH grupları birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0.64). KKAH ve AKS grubu olgularını Koroner Arter Hastalığı (KAH) grubu (n=101) ortak başlığı altında incelediğimizde KAH grubu ile NKA grubu arasında serum ADMA düzeyi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.018). Yakın tarihte yayınlanan ve serum ADMA düzeyi ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğunda çalışmamızı destekler biçimde dolaşımdaki ADMA seviyeleri ile KVH riski arasında güçlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Özellikle bozulmuş glukoz toleransı ve DM'nin endoteliumda bozulmuş NO üretimi ya da bozulmuş NO biyoyararlanımına neden olduğunu göstermişlerdir. Tip 2 DM'li hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda çarpıtı sonuçlar da saptanmıştır. Örneğin, Krzyzanowska ve ark.¹⁴⁴ Tip 2 DM'li hastalarda artmış ADMA düzeyleri rapor ederken, başka bir çalışmada ise Pavia ve ark. Tip 2 DM'li hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik

kontrole bağı olabileceğini savunmuşlardır.¹⁴⁵ Bizim çalışmamızda da serum ADMA düzeyi ile DM arasında pozitif korelasyon olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirmek için gensini skoru kullanılmıştır. Gensini skoru, AKS grubunda (75,4), KKAH (54,9) ve NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p=0.00$). N. Ioakeimidis ve ark.²⁸³ serum ADMA düzeyi ile gensini skoru arasında doğrusal bir ilişki saptamışlardır. Çalışmamızda Gensini skoruyla serum ADMA seviyeleri arasında zayıf pozitif korelasyon olup, 1% ve %5 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır ($p=0.06$).

HT ile serum ADMA arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çelişkili çalışma mevcuttur. Serg M. ve ark.²⁸⁴ hipertansif hastalarda ADMA düzeyi ile arteryel stiffnes, endotelial disfonksiyon ve KİMK'nı karşılaştırmış; ADMA düzeyi ile santral/brakiyal kan basıncı arasında korelasyon saptamamıştır. Yine aynı çalışmada serum ADMA düzeyi ile KİMK ve endotelial disfonksiyonu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda her 3 grupta da serum ADMA düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.120$).

Çeşitli çalışmalarda KİMK ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve KİMK'nın anjiyografik KAH tanısını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanılabileceği saptanmıştır.^{285,286} Bizim çalışmamızda ise KİMK'nın KAH için pozitif prediktif özelliğini destekler biçimde AKS ve KKAH grubunda, NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı artmış olduğu görülmüştür ($p=0$).

Serum ADMA düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda; bu iki parametre arasında anlamlı güçlü korelasyon saptanmıştır.²⁸⁵ Bizim çalışmamızda ise KİMK ile serum ADMA düzeyleri arasında pozitif ama çok güçlü olmayan bir ilişki saptanmıştır ($r=0.16$).

Bir çok çalışmada endotel disfonksiyonu ile KAH varlığı ve yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuş ve endotel disfonksiyonunun anjiyografik KAH tanısını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanılabileceği saptanmıştır.^{14,15} Bizim çalışmamızda da EBVY'nin KAH için pozitif prediktif özelliğini destekler biçimde AKS ve KKAH grubunda, NKA grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0$).

Yapılan çalışmalarda serum ADMA düzeylerinin ACEİ/ARB^{239,240}, insülin¹⁴¹ ve metformin²⁵³ tedavisi ile düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda AKS ve KKAH gruplarında ACEİ kullanımı

ile ADMA arasında zayıf negatif korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($r = -0.32, p > 0.05$). İnsülin tedavisi ile serum ADMA seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde KKAH ve AKS grubunun her ikisinde de ADMA ile orta derecede negatif korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.06$). Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde metformin kullanımı ile serum ADMA düzeyleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.080$).

Deng ve ark.'ları²⁵⁵ öncesinde aspirin ile tedavi edilenlerde (30 mg/kg, 5 gün), aspirinin ratlara uygulanan intravenöz izole insan LDL'sinin indüklediği plazma ADMA düzeyindeki artışı önlediğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde her 3 grupta da serum ADMA seviyesi ile asetil salisilik asit(ASA) kullanımı arasında istatistiksel anlamlı olmayan negatif korelasyon saptanırken, gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde serum ADMA seviyesi ile ASA kullanımı arasında istatistiksel olarak %10'luk seviyede anlamlı, %5 ve %1'lik seviyede anlamsız negatif korelasyonun olduğu görüldü ($r = -0.28, p = 0.068$).

Serum adiponektin düzeyi ile KİMK arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanırken^{287, 288} bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır.^{289, 290} 2 çalışmada ise sadece erkeklerde adiponektin ile KİMK arasında negatif korelasyon saptanmıştır.^{291, 292} Çalışmamızda Shargogorodsky ve ark.'larının²⁸⁷ çalışması ile benzer olarak, KİMK ile adiponektin arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kiriş ve ark.'ları artmış serum leptin düzeyleri ve metabolik sendrom varlığının karotis arterlerde erken ateroskleroz belirteci olan artmış KİMK ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir.²⁹³ Çalışmamızda ise KİMK ile serum leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Fang Li ve ark.'nın²⁹⁴ yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda yoğun insülin tedavisi ile serum adiponektin ve NO konsantrasyonlarının yükseldiği; endotelial fonksiyonun iyileştiği gözlenmiştir. Çalışmamızda adiponektin ile EBVY arasında negatif korelasyon saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.45$). Beltowski J'nin⁶¹ yaptığı bir çalışmada leptinin fizyolojik koşullarda NO ve endotel kökenli hiperpolarizan faktörü(EDHF) uyararak endotel bağımlı vazodilatasyonu indüklediği gözlenmiştir. Obezite ve metabolik sendrom gibi patolojik durumlarda leptinin etkilediği NO aracılı vazodilatasyonun bozulduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda leptin ile EBVY arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.97).

K. Dimitriadis ve ark.'nın²⁹⁵ yaptığı bir çalışmada egzersize hipertansif yanıtı olan hipertansif hastalarda hipoadinopektemi ve yüksek ADMA düzeyleri saptanmıştır. Atamer A. ve ark.'nın²⁹⁶ yaptığı diğer bir çalışmada komplike olmamış HT'de leptin ve ADMA'nın rolü araştırılmış ve korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da her 3 grubun serum leptin, adiponektin ve ADMA seviyeleri karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

11 SONUÇ

Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde ileri yaşla birlikte serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri, Akut Koroner Sendrom ve Kararlı Koroner Arter Hastalığı olanlarda, Normal Koroner Arterleri olanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Çalışmamız sonucuna göre serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri Koroner Arter Hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı öngördücüsüdür. Yine serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyesi ile Karotis İntima-Media Kalınlığı ve endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar yüksek asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinin aterosklerozun erken bir belirteci olarak kabul edilen Karotis İntima-Media Kalınlığı artışı/endotel disfonksiyonu ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum adiponektin, leptin ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş, sınırlı sayıdaki literatürle uyumlu olarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız, Koroner Arter Hastalığı olan hastalarda plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinin yüksek olduğunu, asimetrik dimetilarjinin (ADMA) Koroner Arter Hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve klasik risk faktörleri içerisinde yerini alabileceğini öngörmektedir.

KAYNAKLAR

1. Libby P et al: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135.
2. Resnicik HE et al: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245.
3. Ridker PM: Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.
4. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015.
5. Joseph G. Murphy, Margeret A. Lloyd. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook. Pathogenesis of atherosclerosis.* Joseph L. Blackshear, MD, Birgit Kantor, MD. 2008; 699: 715.
6. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology 1st ed.* USA. Elsevier Science Limited 2001; 1: 1.
7. Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-254.
8. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart. 10th ed.* USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001; 36: 1095-1105.
9. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
10. Libby P et al: Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction *Clinical Chemistry* 2008; 54: 24-38.
11. Ferroni P Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nut Met.& cardiovascular diseases* 2006; 16: 222-233.
12. J.A. Vita and J. Loscalzo, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation* 2002; 106: 164–166.
13. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, et al. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 1451.
14. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100: 1502-1508.
15. Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GYH. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiology.* 2001; 87: 805–808.

-
16. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1210.
 17. Braunwald E, MD, Bonow Robert O, MD, Libby Peter MD, Zipes D. Braunwald's Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders. Ninth Edition. Risk Markers for Atherothrombotic Disease 2011; 914-934.
 18. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-393.
 19. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 3378.
 20. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 111.
 21. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1523.
 22. Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y, et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1821.
 23. Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576.
 24. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780.
 25. Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, et al. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 89: 431.
 26. Makimattila S, Mantysaari M, Groop PH, et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1997; 95: 618.
 27. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 10: 429.
 28. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471.

-
29. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation* 1993; 88: 77.
 30. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102: 2473.
 31. Spieker LE, Hurlimann D, Ruschitzka F, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002; 105: 2817.
 32. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 187-198.
 33. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
 34. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995; 130: 580-600.
 35. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
 36. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999; 318: 538.
 37. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
 38. Bøttcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 299-302.
 39. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
 40. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel Statement. *Circulation* 1999; 99: 2480-2484.
 41. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
 42. Scott M, Grundy. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 2399-2404.
 43. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Pres Med* 1947; 30: 339-340.

-
44. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
 45. Ginsberg HN, Stahlenhoef AF. The Metabolic Syndrome: Targeting Dyslipidemia to Reduce Coronary Risk. *J Cardiovasc Risk*. 2003; 10: 121-128.
 46. Assman G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of Hyperlipidemia in Persons with Hypertension and/or Diabetes Mellitus and The Relationship to Coronary Heart Disease. *Am Heart J*. 1998; 116: 1713-1724.
 47. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
 48. Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
 49. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38: 202-206.
 50. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
 51. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. Cdna cloning and expression of novel adipose specific collagen like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
 52. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236-3240.
 53. Jansson PA, Pelime F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003; 17: 1434-1440.
 54. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
 55. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
 56. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
 57. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of c-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.

-
58. Yasojima K, Schwab C, McGeer Eg, McGeer PL. Generation of c-reactive-protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051.
59. Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, et al. Predictive value of the adipocyte derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J* 2002; 43: 85-91.
60. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 29: 1730-1737.
61. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis: *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.
62. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman RH, Reams GP, Spear RM, Daniel Villarreal. Obesity Hypertension: The regulatory role of leptin. *International Journal of Hypertension* 2011; 2011 article ID 270624.
63. C. Valean, G. Ichim, S. Tatar, G. Samasca, A. Leucuta, M. Nanulescu, Prevalance of metabolic Syndrome and serum profile of Adipokines in children with overweight and obesity: *Endocrine Care* 2010; 343-354.
64. Friedman J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*, 2002; 60: 1–14.
65. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999; 36: 575-655.
66. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 167–175.
67. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-3056.
68. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, et al. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2007; 50: 1178–1185.
69. Couillard C, Lamarche B, Mauriège P, et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 782–786.
70. Lawlor DA, Smith GD, Kelly A, Sattar N, Ebrahim S. Leptin and coronary heart disease risk: prospective case control study of British women. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1694–1701.
71. Karakas M, Zierer A, Herder C, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002. *Atherosclerosis* 2010; 209: 220–225.

-
- 72 . Karatay Canan E. Bilimsel Gerçeklerle Kilo Vermenin ABC'si: Karatay Diyeti. 17. Baskı. İstanbul Hayy Kitap 2011; 18-19.
- 73 . Çiftçi Ç. et al. — The Adipocyte Hormones and Relationship with Metabolic Syndrome Components. *European Journal of Clinical Investigation* 2006; 36: 282.
- 74 . C. Valean, G. Ichim, S. Tatar, G. Samasca, A. Leucuta, M. Nanulescu, Prevalance of metabolic Syndrome and serum profile of Adipokines in children with overweight and obesity: *Endocrine Care* 2010; 343-354.
75. Momin AU, Melikian N, Shah AM, Grieve DJ, Wheatcroft SB, John L, El Gamel A, Desai JB, Nelson T, Driver C, Sherwood RA, Kearney MT. Leptin is an endothelial independent vasodilator in humans with coronary artery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance. *Eur Heart J* 2006; 27: 2294–2299. First published on March 16, 2006.
76. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, Gentile MT, Fratta L, Trimarco V, Trimarco B, Lembo G. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 168–173.
77. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; 183: 131–139.
78. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
79. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 547-551.
80. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 542-548.
81. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813-1818.
82. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
83. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-992.
84. Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD, et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2039-2044.

-
85. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53: 1574-1579.
86. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
87. Beltowski J, Kedra A. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 159-178.
88. Mugge A, Hanefeld C, Boger RH: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4: 29-32.
89. Lenzen H, Tsikas D, Boger RH: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 8: 1-5.
90. Leiper JM, Vallance P: The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 8: 1-6
91. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 977-983.
92. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001; 106: 5-8.
93. Ghosh SK, Woon KP, Kim S. Purification and molecular identification of two protein methylases I from calf brain. Myelin basic protein and histone specific enzymes. *J Biol Chem* 1988; 263: 19024-19033.
94. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264: 10205-10209.
95. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
96. Yildirim AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger et al. Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: Role of protein arginine methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006; 35: 436-443.
97. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 33-40.
98. Jacobi J, Tsao PS. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation of limits? *Am J Nephrol* 2008; 28: 224-237.
99. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond, *Ann Med.* 2006; 38: 126-136.

-
100. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P. S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13527-13532.
101. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) acute vascular events. *Clin Chim Acta* 2004; 348: 9-17.
102. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 98-114.
103. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 41-51.
104. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med* 2005; 10: 11-17.
105. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: 822-827.
106. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424-1437.
107. Todd et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardioj.* 1995; 75: 71-74.
108. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
109. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
110. Zoccali C, Kielstein JT. Asymmetric dimethylarginine: A new player in the pathogenesis of renal disease? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 314-320.
111. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, N'-G-dimethyl-arginine, N-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-, and galactosyl-d-hydroxylysine from human urine. *J. Biol. Chem.* 1970; 245: 5751-5758.
112. McDermott JR. Studies on the catabolism of NG-methylarginine, NG, N'-G-dimethylarginine and NG, NG-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem. J.* 1976; 154: 179-184.
113. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 170-176.

-
114. Fliser D, Kielstein JT, Haller H, Bode-Boger SM. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int.* 2003; 84: 37–40.
115. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2176–2183.
116. Tain YL, Freshour G, Dikalova A, Griendling KK, Baylis C. Vitamin E reduces glomerulosclerosis, restores renal neuronal NOS, and suppresses oxidative stress in the 5/6 nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: 1404–1410.
117. Okubo K, Hayashi K, Wakino S et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in renal microvascular endothelial dysfunction in chronic renal failure with hypertension. *Hypertens. Res.* 2005; 28: 181–189.
118. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62: 1524–1538.
119. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 77–80.
120. Harrison DG, Freiman PC, Armstrong ML, Marcus ML, Heistad DD Alterations of vascular reactivity in atherosclerosis. *Circ Res* 1987; 61: 74–80.
121. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783–789.
122. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. I. Endothelium-dependent and endothelium-independent contractions and relaxations in isolated arteries of control and hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res* 1986; 58: 552–564.
123. Durante W, Sen AK, Sunahara FA Impairment of endothelium-dependent relaxation in aortae from spontaneously diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 463–468.
124. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510–2516.
125. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1996; 93: 1331–1333.
126. Rodriguez CJ, Miyake Y, Grahame-Clarke C, et al. Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1273–1277.

-
127. Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999; 896–902.
128. Sibal L, Agarwal SC, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Home PD A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 27.
129. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD (1996) Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1997: 2601–2610.
130. Su Y, Liu XM, Sun YM, Wang YY, Luan Y, Wu Y Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008; 102: 497–498.
131. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 567–574.
132. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Circulation* 2003; 108: 1655–1661.
133. Baron AD (1999) Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1984: 25–27.
134. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994: 1172–1179.
135. Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1881–1885.
136. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765–769.
137. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420–1426.
138. McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1896–1900.
139. Mittermayer F, Mayer BX, Meyer A, et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1372–1378.

-
140. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol*, 2010; 142: 236-241.
141. Ellger B, Richir MC, van Leeuwen PA, et al. Glycemic control modulates arginine and asymmetrical dimethylarginine levels during critical illness by preserving dimethylarginine–dimethylaminohydrolase activity. *Endocrinology* 2008; 149: 3148–3157.
142. Siroen MP, van Leeuwen PA, Nijveldt RJ, Teerlink T, Wouters PT, van den Berghe G Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: A possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit Care Med* 2005; 33: 504–510.
143. Marcovecchio ML, Widmer B, Dunger DB, Dalton RN Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with type 1 diabetes. *Clin Sci* 2008; 115: 361–369.
144. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 189: 236-240.
145. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
146. Krzyzanowska K, Wolzt M, Mittermayer F, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834–1839.
147. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc Med* 2005; 10: 49-57.
148. Boger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*. 2009; 119: 1592–1600.
149. Hongju Wang, Jun Liu; Plasma asymmetric dimethylarginine and L-arginine levels in Chinese patients with essential hypertension without coronary artery disease *J Cardiovasc Dis Res*. 2011; 2: 177–180.
150. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32: 179–183.
151. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 639-646.

-
152. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777.
153. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1693–1701.
154. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
155. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518–523.
156. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1201–1203.
157. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JP, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–2575.
158. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease — results from the AtheroGene study. *Circ Res* 2005; 97: 53–59.
159. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Clin Chem* 2007; 53: 273–283.
160. Lajer M, Teerlink T, Tarnow L, Parving H, Jorsal A, Rossing P. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2008; 31: 747–752.
161. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes referred for coronary angiography. *Atherosclerosis* 2010; 210: 226–231.
162. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119: 1592–1600.
163. Böger RH, Ron ES. L-arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10: 14-23.

-
164. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-658.
165. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-1459.
166. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishizaka H, Hanada H, et al. High plasma level of asymmetric dimethyl arginine in patients with acutely exacerbated congestive heart failure: role in reduction of plasma nitric oxide level. *Heart Vessels* 2003; 18: 177-182.
167. Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95: 729-733.
168. Böger RH, Bode-Böger SM, Heistad DD, Lentz SR. Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in monkeys with hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1998; 98: 733.
169. Azuma H, Ishizaka M. Estrogen replacement effectively improves the accelerated intimal hyperplasia following balloon injury of carotid artery in the ovariectomized rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47: 37-45.
170. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61-65.
171. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann intern Med* 1998; 128: 262-269.
172. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575-581.
173. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II)—a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949-957.
174. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24: 1912-1919.
175. Ari H, Ari S, Erdoğan E, et al. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart Vessels* 2010; 25: 19-26.

-
176. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes Jr DR, Lerman A. Longterm follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
177. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–2678.
178. Juonala M, Viikari JSA, Alftan G, et al. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2007; 116: 1367–1373.
179. Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, Lin PS, Chan JR, Cooke JP. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2287–2295.
180. Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, Goligorsky MS. Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 782–790.
181. Jiang DJ, Jia SJ, Dai Z, Li YJ. Asymmetric dimethylarginine induces apoptosis via p38 MAPK/caspase-3-dependent signaling pathway in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 529–539.
182. Jiang DJ, Cao Y, Xin HY, Li XH, Luo ZQ, Li YJ. Asymmetric dimethylarginine induces tissue factor expression in monocytes via NF-kappaB-dependent pathway: role in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 205: 554–560.
183. Hasegawa K, Wakino S, Tatematsu S, et al. Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2. *Circ Res* 2007; 101: 2–10.
184. Suda O, Tsutsui M, Morishita T, et al. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1682–1688.
185. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide syntheses: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003; 108: 3042–3047.
186. Konishi H, Sydow K, Cooke JP. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase promotes endothelial repair after vascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1099–1105.
187. Wojciak-Stothard B, Torondel B, Tsang LYF, et al. The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility. *J Cell Sci* 2007; 120: 929–942.
188. Popma JJ, Bittl J. Coronary angiography and intravascular ultrasonography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001. p. 387-418.

-
189. Fukai M, Ii M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, et al. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol* 2000; 35: 103-111.
190. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 1825-1831.
191. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE. Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 2507-2511.
192. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389-395.
193. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 507-521.
194. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1997; 100: 3131-3139.
195. Papapetropoulos A, Desai KM, Rudic RD, Mayer B, Zhang R, Ruiz-Torres MP, et al. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming-growth-factor-beta 1-stimulated capillary organization in vitro. *Am J Pathol* 1997; 150: 1835-1844.
196. Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94: 2036-2044.
197. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ, et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2625-2634.
198. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, Kearney M, Pu LQ, Bunting S, et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994; 93: 662-670.
199. Brevetti LS, Chang DS, Tang GL, Sarkar R, Messina LM. Over expression of endothelial nitric oxide synthase increases skeletal muscle blood flow and oxygenation in severe rat hind limb ischemia. *J Vasc Surg* 2003; 38: 820-826.
200. Van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 95: 1030-1037.
201. Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Monge JC, Mohamed F, Bendeck MP, Stewart DJ. Role of nitric oxide in the angiogenic response in vitro to basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998; 82: 1007-1015.

-
202. Kostyk SK, Kourembanas S, Wheeler EL, Medeiros D, McQuillan LP, D'Amore PA, et al. Basic fibroblast growth factor increases nitric oxide synthase production in bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 1995; 269: 1583-1589.
203. Toyota E, Matsunaga T, Chilian WM. Myocardial angiogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004; 264: 35-44.
204. Cai WJ, Kocsis E, Luo X, Schaper W, Schaper J. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the vascular wall during arteriogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004; 264: 193-200.
205. Lamblin N, Cuilleret FJ, Helbecque N, Dallongeville J, Lablanche JM, Amouyel P, et al. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is associated with collateral development in patients with chronic coronary occlusions. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 27.
206. Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, Zhang Y, Dayoub H, Wang B, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis. *Circulation* 2005; 111: 1431-1438.
207. Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, Ozdol C, Turhan S, Altin T, et al. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. *Atherosclerosis* 2008; 198: 354-359.
208. Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol* 2007; 100: 3-9.
209. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493-498.
210. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127-2128.
211. Johansen O, Abdelnoor M, Brekke M, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H. Predictors of restenosis after coronary angioplasty. A study on demographic and metabolic variables. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 86-91.
212. Fishman J, Ryan G, Karnovsky M. Endothelial regeneration in rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointimal thickening. *Lab Invest* 1975; 32: 339-351.
213. Maffia P, Ianaro A, Sorrentino R. Beneficial Effects of NO-releasing derivative of flurbiprofen (HCT-1026) in rat model of vascular injury and restenosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 263-267.
214. Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.

-
215. Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 648-655.
216. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 111: 70-75.
217. Thanyasiri P, Kathir K, Celermajer DS, Adams MR. Endothelial dysfunction and restenosis following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2007; 119: 362-367.
218. Smith CL, Anthony S, Hubank M, Leiper JM, Vallance P. Effects of ADMA upon gene expression: An insight into the pathophysiological significance of raised plasma ADMA. *PLoS Med* 2005; 2: 264.
219. Aktoz M, Aktoz T, Tatli E, et al. Asymmetrical dimethylarginine and severity of erectile dysfunction and their impact on cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Sci* 2010; 6: 168-175.
220. Calver A, Collier J, Leone A, et al. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 193-194.
221. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of l-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 244-252.
222. MacAllister RJ, Rambauck MH, Vallance P, et al. Concentration of dimethyl-l-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2449-2452.
223. Lu TM, Ding YA, Charng MJ, et al. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary heart disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 458-464.
224. Maas R, Wenske S, Zabel M, et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary artery disease in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2005; 48: 1004-1012.
225. Wang J, Sim AS, Wang XL, et al. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis* 2006; 184: 383-388.
226. Rainer H Böger, Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med* 2005; 10: 19.
227. Nijveldt RJ, Teerlink T, van der Hoven B et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003; 22: 23-30.

-
228. Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Friend A, Shah V, Dillon MJ. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J Hypertens* 1997; 15: 901–909.
229. Chen BM, Xia LW, Zhao RQ. Determination of N(G),N(G)-dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692: 467–471.
230. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 808–813.
231. Gorenflo M, Zheng C, Werle E et al. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 489–492.
232. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068–2074.
233. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425–430.
234. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998; 62: 2425–2430.
235. Hermenegildo C, Medina P, Peiro M et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5636–5640.
236. Tsikas D, Rode I, Becker T et al. Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15(S)-8-iso-PGF₂α in end-stage liver disease. *Hepatology* 2003; 38: 1063–1064.
237. Kalinowski L, Malinski T: Endothelial NADH/NADPH dependent enzymatic sources of superoxide production: relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochim Pol* 2004; 51: 459–469.
238. Fu YF, Xiong Y, Guo Z: A reduction of endogenous asymmetric dimethylarginine contributes to the effect of captopril on endothelial dysfunction induced by homocysteine in rats. *Eur J Pharmacol*. 2005; 508: 167–175.
239. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A: Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J*. 2001; 65: 775–778.

-
240. Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A: Sulfhydryl angiotensin converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 2004; 148: 5.
241. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A: Angiotensin-converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J.* 2002; 66: 811–815.
242. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS: Recent insights into the role of aldosterone in physiology, pathology and therapy (Polish). *Pol Merkuriusz Lek.* 2005; 18: 728–732.
243. Paiva H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajarvi M, Ruokonen I, Laaksonen R: Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41: 219–222.
244. Janatuinen T, Laakso J, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, Lehtimäki T, Raitakari OT, Knuuti J: Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. *Vasc Med.* 2003; 8: 185–189.
245. Böger GI, Maas R, Schwedhelm E, Bierend A, Benndorf R, Kastner M, Steenpa A, Böger RH: Improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin is potentiated by combination with L-arginine in patients with elevated asymmetric dimethylarginine levels. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 525.
246. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz A: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in pathophysiology of the circulatory system and perspectives of application of their agonists in therapy *Post Hig.* 2003; 57: 199–217.
247. Yang TL, Chen MF, Luo BL, Yu J, Jiang JL, Li YJ: Effect of fenofibrate on LDL-induced endothelial dysfunction in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004; 370: 79–83.
248. Westphal S, Borucki K, Luley C, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM: Treatment with niacin lowers ADMA. *Atherosclerosis.* 2006; 184: 448–450.
249. Dierkes J, Westphal S, Martens-Lobenhoffer J, Luley C, Bode-Böger SM: Fenofibrate increases the L-arginine: ADMA ratio by increase of L-arginine concentration but has no effect on ADMA concentration. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 239–244.
250. Osanai T, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Matsunaga T, Okumura K: Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension.* 2003; 42: 985–990.
251. Wakino S, Hayashi K, Tatematsu S, Hasegawa K, Takamatsu I, Kanda T, Homma K et al: Pioglitazone lowers systemic asymmetric dimethylarginine by inducing dimethylarginine dimethylaminohydrolase in rats. *Hypertens Res.* 2005; 28: 255–262.

-
252. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002; 51: 843–846.
253. Detaille D, Guigas B, Leverve X, Wiernsperger N, Devos P: Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *Biochem Pharmacol*. 2002; 63: 1259–1272.
254. Czyz M, Watala C: Aspirin – the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism. 2005; 59: 105–115.
255. Deng S, Deng PY, Jiang JL, Ye F, Yu J, Yang TL, Deng HD, Li YJ: Aspirin protected against endothelial damage induced by LDL: role of endogenous NO synthase inhibitors in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 1633–1639.
256. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, Martens-Lobenhoffer J, Thum T, Tager M, Bode-Böger SM: Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1816–1822.
257. Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Tager M, Schröder H, Scalera F: Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334: 1226–1232.
258. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC: The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res*. 2003; 59: 538–548.
259. Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Postel SC, Tager M, Bode-Böger SM: Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 892–898.
260. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L: Effectiveness of omega-3 fatty acids in ischaemic heart disease prevention (Polish). *Kard Pol*. 2005; 62: 625–630.
261. Harper CR, Jacobson TA: Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1521–1529.
262. Raimondi L, Lodovici M, Visioli F, Sartiani L, Cioni L, Alfarano C, Banchelli G et al.: n-3 Polyunsaturated fatty acids supplementation decreases asymmetric dimethylarginine and arachidonate accumulation in aging spontaneously hypertensive rats. *Eur J Nutr*. 2005; 44: 327–333.
263. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Ellingsen I, Seljeflot I: Effect of diet and omega-3 fatty acid intervention on asymmetric dimethylarginine. A randomized controlled trial. *Nutr Metab*. 2006; 3: 4.
264. Halliwell B: The antioxidant paradox. *Lancet*. 2000; 355: 1179–1180.
265. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000; 356: 1213–1218.

-
266. Saran R, Novak JE, Desai A, Abdulhayoglu E, Warren JS, Bustami R, Handelman GJ et al. Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 2415–2420.
267. Selzer RH, Mack WJ, Lee PL, Kwong-Fu H, Hodis HN. Improved common carotid elasticity and intima-media thickness measurements from computer analysis of sequential ultrasound frames. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 185-193.
- 268 . Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol*. 1997; 70: 85-89.
269. Gensini GG. *Coronary arteriography*. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.
270. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119: 1262-1266.
271. Piero Montorsi¹, Paolo M. Ravagnani¹, Stefano Galli¹; Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *European Heart Journal* 2006; 27: 2632–2633.(GENSINI SKOR)
- 272 . Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111.
273. Zhang TX, Peng F, Chai DJ, Lin JX. Effects of Combined Glucose and Fat Load on Endothelium-Dependent Brachial Artery Vasodilatation in Hypertensive Patients *Am J Med Sci*. 2012.
274. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flowmediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23: 571-575.
- 275 . Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flowmediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 31-34.
- 276 . Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.
- 277 . Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1234.
278. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 155-160.
279. William T Cefalu MD, Cristopher P Cannon MD. *Atlas of Cardiometabolic Risk. Role of obesity and body fat distribution in cardiometabolic risk*. 2007; 39-55.

-
- 280 . Magkos F, Sidossis LS. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 571-575.
- 281 . Kajikawa Y, Ikeda M. et al. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. *Int Heart J* 2011; 52: 17-22.
282. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1510–1517.
283. N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, D. Terentes-Printzios, K. Baou, G. Antoniou, P. Xaplanteris, G. Lazaros, G. Roussakis, C. Aggeli, C. Stefanadis, Hippokraton General Hospital of Athens - Athens – Greece, *European Heart Journal* 2009; 30: 188.
284. Serg M, Kampus P, Association between asymmetric dimethylarginine and indices of vascular function in patients with essential hypertension, *Blood Pressure* 2011; 20: 111-116.
- 285 . Holaj R, Spacil J, Petrasek J, Malik J, Haas T, Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2003; 19: 670-676.
- 286 .Lekasis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21: 495-499.
287. Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, Matas Z, Gavish D, Fux A, Wolfson N. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 553–558.
- 288 .Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Möller R, Horejsi R. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2578–2584.
289. Muscelli E, Kozáková M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD, Glinborg D, Konrad T, Favuzzi A, Petrie J; RISC investigators. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertens* 2009; 22: 364–370.
290. Kozakova M, Palombo C, Paterni M, Anderwald CH, Konrad T, Colgan MP, Flyvbjerg A, Dekker J; Relationship between Insulin Sensitivity Cardiovascular risk Investigators. Body composition and common carotid artery remodeling in a healthy population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3325–3332.
291. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, Flyvbjerg A. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2758–2762.

-
292. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 99–104.
293. Kiriş İ, Tekin İ, Özden A, Vural H, Yeşildağ A Şirin B, Okutan H, İbrişim E. The Relation Between Serum Leptin Levels, Metabolic Syndrome And Bypass Surgery. *Anatol J Clin Investig* 2009; 3: 24-31.
- 294 . Li F, Zhao T, Wen X. Changes in serum adiponectin concentrations and endothelial function after intensive insulin treatment in people with newly diagnosed type 2 diabetes: A pilot study *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 186-192.
295. K. Dimitriadis Exaggerated blood pressure response is accompanied by a state of pronounced albuminuria, hypoadiponectinemia and increased asymmetric dimethylarginine levels in essential hypertension *European Heart Journal* 2008; 29: 105.
296. Atamer A. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and leptin in hypertensive patients *J Int Med Res.* 2008; 36: 54-62.