



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(3): 393-396

Obstrüktif Koroner Arter Hastalığı ile Serum 25-OH Vitamin D, Fetuin-A, Matrix Gla Protein ve ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Obstructive Coronary Artery Disease and Serum 25-OH Vitamin D, Fetuin-A, Matrix Gla Protein, and ADMA Levels

Uğur Taşkın^{1*}, Hakan Tıkız²

¹ İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Park Hastanesi, Kardiyoloji, İzmir, Türkiye.

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: , ugurtaskins@gmail.com, hakan.tikiz@cbu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9282-3180

ORCID: 0000-0002-2077-0737

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Uğur Taşkın

Gönderim Tarihi / Received: 01.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1096591

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada ateroskleroz etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülen 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein (MGP), Fetuin-A, Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) belirteçleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Bu amaçla çalışmaya koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi işlemi uygulanmış olan ve normal koroner arter saptanan 40 olgu ile, en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlık saptanan 40 olgu olmak üzere toplam 80 olgu dahil edildi.

Bulgular: Kan MGP düzeyleri koroner arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olarak gözlenirken (sırasıyla 2082,79±329,75 pg/ml ve 1853,42±285,82 pg/ml, p=0,001), Fetuin-A düzeylerinin kontrol grubunda, koroner arter hastalığı grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla 60,54±28,61 ng/ml ve 78,61±20,45 ng/ml, p=0,002). Her iki gruptaki hastaların %85'inde 25OH-vitamin D seviyeleri düşük düzeylerde izlenmekle beraber, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmadı (sırasıyla 20,27±12,65 ng/ml ve 20,64±7,32 ng/ml, p=0,875). Kan ADMA seviyeleri incelendiğinde ise yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (grup 1; 0,099±0,053 umol/l ve grup 2; 0,089±0,051 umol/l, p>0,05). Sonuç olarak; 25OH-vitamin D ve ADMA değerleri ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, MGP ve Fetuin-A'nın tıkaçıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği gözlemlendi.

Sonuç: Bizim çalışmamızda tıkaçıcı koroner arter hastalığı tanısında MGP ve Fetuin-A biyobelirteçlerinin yol gösterici olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında MGP ve Fetuin-A düzeylerinin koroner arter hastalığı tanısında kullanımının değerlendirilmesi için benzer altyapılı ve daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: 25 OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, Koroner Arter Hastalığı, MGP.

Abstract

Objective: In this study, the relationship between the markers of 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein (MGP), Fetuin-A, Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA), which are suggested to play a role in the etiology of atherosclerosis, and coronary artery disease was investigated.

Materials and Methods: For this purpose, a total of 80 patients, including 40 patients with normal coronary artery and 40 patients with 70% or more stenosis in at least one coronary artery, who underwent coronary angiography with a preliminary diagnosis of coronary artery disease, were included in the study.

Results: While blood MGP levels were observed to be significantly higher in the coronary artery disease group compared to the control group (2082.79±329.75 pg/ml and 1853.42±285.82 pg/ml, p=0.001, respectively), Fetuin-A

levels in the control group group was significantly lower than the coronary artery disease group (60.54±28.61 ng/ml and 78.61±20.45 ng/ml, respectively, $p=0.002$). Although 25OH-vitamin D levels were observed at low levels in 85% of the patients in both groups, no statistically significant difference was found between the two groups (20.27±12.65 ng/ml and 20.64±7.32 ng/ml, respectively). ml, $p=0.875$). When blood ADMA levels were examined, no statistically significant difference was observed between the groups (group 1; 0.099±0.053 umol/l and group 2; 0.089±0.051 umol/l, $p>0.05$). As a result; While no significant relationship was found between 25OH-vitamin D and ADMA values and coronary artery disease, it was observed that MGP and Fetuin-A could be markers for occlusive coronary artery disease.

Conclusion: In our study, it was observed that MGP and Fetuin-A biomarkers were guiding in the diagnosis of occlusive coronary artery disease. In the light of these findings, new studies with a similar background and larger populations are needed to evaluate the use of MGP and Fetuin-A levels in the diagnosis of coronary artery disease.

Keywords: 25-OH Vitamin D, ADMA, Coronary artery disease, Fetuin-A, MGP.

1. Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden, en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Ateroskleroz miyokard kan akışını azaltarak iskemiyeye yol açan, damar duvarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve tıkalı koroner arter hastalığı patogeneğinde rol oynayan en önemli patolojik süreçtir [1,2].

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada aterosklerozdaki inflamatuvar süreçte endotelial disfonksiyonu ve damar duvarı kalsifikasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (3). Normal düzeylerdeki serum kalsiyum ve fosforu kristalleşerek çökmeye eğilimlidir. Serum bazlı çökelme inhibitörleri olarak tanımlanan Fetuin-A ve Matrix-Gla-Protein (MGP) fizyolojik şartlarda kalsifikasyonu engelleyerek homeostaz sağlar [3,4]. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) metillenmiş protein yıkımı sonucu oluşan endojen bir nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörüdür. Yüksek plazma ADMA konsantrasyonunun NO üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon, aterosklerozun ilerlemesine ve kardiyovasküler olaylara yol açtığı gösterilmiştir [5]. 25-OH Vitamin D'nin ise endotelial disfonksiyon ve VDKH proliferasyonu, migrasyonunu önleyici etkisi ile aterosklerozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir [6].

Bu çalışmada aynı hasta grubunda tıkalı koroner arter hastalığı ile 25OH-vitamin D, MGP, Fetuin-A, ADMA düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilerek erken teşhis, gereksiz girişimsel işlemlerden kaçınılması ve yüksek risk gruplarında hızlı tedavi güvenilirliği değerlendirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2013 Ocak-Kasım tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Birimleri Hastanesi Kardiyoloji kliniğine koroner anjiyografi endikasyonu olan (Akut koroner sendromla kliniğimize yatırılan, eforla ya da istirahatte anginal yakınması olan bunun yanında efor stres testi pozitifliği olan, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan ya da transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar hareket kusuru olan hastalar), bunun sonucunda koroner anjiyografi planlanan ve yapılan, koroner anjiyografi sonucu en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı (tıkalı koroner kalp hastalığı) olan 40 olgu vaka grubu (Grup 2) olarak ve normal koroner arter saptanan 40 olgu da kontrol grubu (Grup 1) olarak çalışmamıza

dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan alınan kan örneklerinde ADMA düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile İmmunodiagnostic AG, Bensheim, Germany kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %6,5, inter-assay CV ortalaması %7,25'tir. Kitin hassasiyeti 0,05 umol/L'dir. Human Fetuin-A düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Epitope Diagnostics, Inc. San Diego, U.S.A. kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %5.15, inter-assay CV ortalaması %6.25'dir. Kitin hassasiyeti 5 ng/mL'dir. Matrix Gla Protein düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Export Processing Zone, Wuhan, China kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) <%10, inter-assay CV'si <%12'dur. Kitin hassasiyeti 44 pg/mL'dir. Plazma 25 OH D vitamini düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemiyle ticari kitlerle (Cobas Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) analizörde (Cobas e411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) çalışılmıştır. Inter assay CV değerleri 0.525 ng/ml konsantrasyonda %7,8, 0.770 ng/ml %5,1, 0.860 ng/ml'de %3,1 ve 1.15 ng/ml'de % 1,7 olarak saptanmıştır.

Hastalara koroner anjiyografi işlemi kliniğimiz bünyesinde kullanmakta olduğumuz General Electric-CRS-PC marka anjiyografik kayıt değerlendirme sistemi ile yapıldı ve koroner darlık ciddiyet derecesi kantitatif olarak hesaplandı. Hastalardan alınan kan örneklerinden 25 OH-vitamin D, Asimetrik dimetilarginin (ADMA), Matrix Gla Protein, Fetuin-A düzeyleri çalışıldı ve koroner arter hastalığı ile bu belirteçler arasındaki ilişki araştırıldı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya alınan 80 olgunun yaş ortalaması 58,95 ±12,84; KAH saptanan grubun (Grup 2) yaş ortalaması kontrol grubuna (Grup 1) göre yüksek saptandı (sırasıyla 65,42 ±10,93 ve 52,47±11,33, $p<0,001$). İki grup arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında KAH olan grupta erkek cinsiyet anlamlı olarak baskındı ($p<0,001$). KAH risk faktörlerinin varlığı değerlendirildiğinde KAH grubunda diyabetli hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipertansiyon, dislipidemi, sigara içiciliği, aile öyküsü

açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmasa da KAH olan grupta HT, dislipidemi, sigara içiciliği oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubunun kan 25OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, MGP seviyeleri değerlendirildi.

Kontrol grubunun serum Fetuin-A seviyeleri, KAH grubunda ise serum MGP seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Her iki grubun kan 25OH-vitamin D ve ADMA düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri ve serum MGP, Fetuin-A, 25-OH vitamin D ve ADMA düzeyleri

	Kontrol grubu (Grup1) n=40	KAH grubu (Grup 2) n=40	P değeri
Cinsiyet E/K (n)	9/ 31	28/12	<0,001*
Yaş (mean)	52,47±11,33	65,42 ±10,93	<0,001*
Hipertansiyon (n)	18	26	0.115
Dislipidemi (n)	8	15	0.137
Diabetes mellitus (n)	8	20	0.009*
Sigara İçiciliği (n)	9	11	0.797
Aile öyküsü (n)	18	14	0.494
MGP (pg/ml) düzeyi	1853.42±285.82	2082.79±329.75	0.001*
Fetuin-A (ng/ml) düzeyi	78.61±20.45	60.54±28.61	0.002*
25-OH vitamin D (ng/ml) düzeyi	20.27±12.65	20.64±7.32	0.875
ADMA (umol/l) düzeyi	0.099±0.053	0.089±0.051	0.403

Grup farkı olmaksızın tüm kohortun 25 OH-vitamin D düzeyleri incelendiğinde, kadın popülasyonda (n=43) erkeklere (n=37) kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla 17,49±9,47 ng/ml ve 23,90±10,20 ng/ml, $p=0,005$).

3.2 Tartışma

Ateroskleroz KAH ile sonuçlanabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz patogeneğinde endotel disfonksiyonu ve vasküler kalsifikasyonun rol aldığı bilinmektedir ve yapılan çalışmalarla tanı ve tedavi takibi için yeni biyobelirteçler araştırılmıştır [3]. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız tıkalı KAH ile serum Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D ve ADMA seviyelerinin ilişkisini değerlendiren Türkiye’den yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmanın sonucunda serum Fetuin-A ve MGP seviyeleriyle tıkalı KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu ilişki 25OH-vitamin D ve ADMA ile gözlenmemiştir.

Çalışmamızda serum Fetuin-A düşüklüğü ile ateroskleroz ve koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişkiyi göstermiş olup, literatür ile uyumlu olduğunu gözlemledik [7,8]. Ancak diğer bir grup çalışmada bizim sonuçlarımızın aksine Fetuin-A yüksekliğinin ateroskleroza neden olabileceği fikri savunulmuştur [9,10].

Serum MGP seviyelerinin tip 2 diyabet ve/veya iskemik kalp hastalığında süregelen ateroskleroz ve kalsifikasyon süreciyle ilişkili olarak arttığı ve bu artışın koroner arter hastalığıyla anlamlı ilişkili gösterilmiştir [11,12]. Dahası ciddi ateroskleroza olan hastalarda MGP düzeylerinin damar duvarında devam eden kalsifikasyonun ciddiyeti

ve yaygınlığının göstergesi olabileceğini savunan çalışmalar da mevcuttur [13,14]. Biz de literatüre benzer şekilde, tıkalı KAH olan grupta MGP düzeylerini yüksek saptadık ancak kalsifikasyonla ilgili değerlendirme yapmadık.

25OH-vitamin D immünmodülatör etkisi nedeniyle bir çok çalışmanın konusu olmuş ve koroner arter hastalarında düşük olabileceği savunulmuştur [15,16]. Bizim çalışmamızda Manousaki, Despoina ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde KAH ile 25OH-vitamin D düşüklüğünün ilişkisi gösterilememiştir [17]. Ek olarak cinsiyet faktörünün 25OH-vitamin D düzeyine etkisine baktığımızda kadın hastalarda D vitamini düzeylerinin erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.005$). Ortalama 25OH-vitamin D düzeyi kadınlarda (n=43) 17,49 ±9,47 ng/ml ve erkeklerde (n=37) 23,90±10,20 ng/ml saptanmıştır. Bu sonuç erişkin kadınlarda D vitamini eksikliğinin sıklığını vurgulayan çalışmalara benzerdir [18]. Popülasyondaki kadın hastaların D vitamini eksikliğinin kapalı, kültürel giyim ve yaşam tarzı nedeniyle yeteriz güneş ışığı almalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sibal, Latika ve arkadaşlarının ve Xuan, Chao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda NO sentaz enziminin endojen inhibitörü olan ADMA aterosklerotik

kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ADMA yüksekliği aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [5,19]. Ancak çalışmamızda serum ADMA seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hasta sayısının az olması, homojen olmayan grup dağılımları çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Mevcut bulguları ile koroner arter hastalığı erken tanı ve tedavisi, risk gruplarının belirlenmesi amacıyla daha geniş popülasyonlu ve homojen dağılımlı yeni çalışmalar yapılmasına ışık tutacak bulgular saptanmıştır.

4. Sonuç

Koroner arter hastalığı tüm dünyada ölümün önde gelen nedenidir. Konvansiyonel koroner anjiyografi bugün için hala altın standart tanı yöntemi olup komplikasyon riskleri olan invaziv bir işlemdir. Dolayısıyla koroner anjiyografiye giden yolda bazı belirteçlerin serumdan tespiti ile gereksiz koroner anjiyografi uygulamasının önüne geçebilir. Üstelik aynı markerlar hastalara erken koroner anjiyografi uygulanma fırsatı ve gerekli endikasyonlarda erken revaskülarizasyon imkânı sağlayabilir. Yüksek riskli bireylerin erken teşhisiyle primer ve sekonder koruma önlemlerinin geliştirilmesi güncel araştırmaların konusudur. Biz de bu çalışmada Matrix Gla Protein, Fetuin-A düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasındaki anlamlı ilişkiyi gösterdik. Bu belirteçlerin daha geniş hasta gruplarıyla çalışılarak kullanımının yaygınlaşmasının önemli bir toplum sağlığı sorunu olan KAH'na bağlı ölümlerin azalmasına katkıda bulunacağı düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Mehta, P.K, Wei, J, Wenger, N.K, Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2015, 25(2), 140, 151.
2. Elizabeth, G.N, Eugene, B, A tale of coronary artery disease and myocardial infarction, *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(1), 54, 63.
3. Alexopoulos, N, Raggi, P, Calcification in atherosclerosis, *Nature Reviews Cardiology*, 2009, 6.11, 681-688.
4. Ketteler, M, Schlieper, G, Floege, J, Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon, *Hypertension*, 2006, 47, 1027-1034.
5. Sibal, Latika, et al., The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease, *Current cardiology reviews*, 2010, 6.2, 82-90.
6. Menezes, Arthur, R, et al., Vitamin D and atherosclerosis, *Current opinion in cardiology*, 2014, 29.6, 571-577.
7. Xie, W.M, et al., Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2019, 49.5, e13091.
8. Bilgir, O, et al., Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases, *Internal medicine*, 2010, 49.13, 1281-1285.
9. Vörös, K, et al., Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction, *European journal of clinical investigation*, 2011, 41.7, 703-709.
10. Zhao, Z-W, et al., Serum fetuin-A levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes, *Biomarkers*, 2013, 18.2, 160-164.
11. Thomsen, S.B, Rathcke, C.N, Zerahn, B, Vestergaard, H, Increased levels of the calcification marker Matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease, *Cardiovascular Diabetology*, 2010, 9, 86.

12. Dalmeijer, G.W, et al., Matrix Gla protein species and risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients, *Diabetes care*, 2013, 36.11, 3766-3771.
13. Braam, L.A, Dissel, P, Gijsbers, B.L, Spronk, H.M, Hamulyak, K, Soute, B.A, Debie, W, Vermeer, C, Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field, *Arteriosclerosis Thrombosis in Vascular Biology*, 2000, 20, 1257-1261.
14. Schurgers, L.J, Cranenburg, E.C, Vermeer, C, Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K, *Thrombosis Haemostasis*, 2008, 100, 593-603.
15. Verdoia, M, et al., Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease, *European journal of clinical investigation*, 2014, 44.7, 634-642.
16. Kunadian, V, et al., Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence, *American heart journal*, 2014, 167.3, 283-291.
17. Manousaki, D, et al., Mendelian randomization studies do not support a role for vitamin D in coronary artery disease, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2016, 9.4, 349-356.
18. Hekimsoy, Z, et al., Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey, *BMC Public Health*, 2010, 10.1, 1-7.
19. Xuan, C, et al., Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants, *European journal of preventive cardiology*, 2016, 23.5, 502-510.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

