

غلظت سرمی آسیمتریک دیمتیل آرژینین ADMA در بیماران مبتلا به دژنراسانس وابسته به سن ماکولای مرطوب

علیرضا جواد زاده: مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
امیر قربانی حق جو: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: ghorbaniamir@hotmail.com

سیما منظوری: مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۰/۱۲/۲۷ پذیرش: ۹۱/۳/۱

چکیده

زمینه و اهداف: دژنراسانس وابسته به سن ماکولا (Asymmetric dimethylarginine, ARMD) علت اصلی کوری غیر قابل برگشت در افراد مسن بشمار می رود. ARMD مرطوب یا اگزوداتیو (Exudative Age Related Macular degeneration, E-ARMD)، یک بیماری چندعاملی است. هدف از مطالعه حاضر بررسی سطح پلاسمایی آسیمتریک دیمتیل آرژینین (ADMA) بعنوان یکی از عوامل ایجاد کننده استرس اکسیداتیو و در نتیجه عوامل خطر در بیماری E-ARMD میباشد.

مواد و روشها: در یک مطالعه مورد شاهی، ۴۵ بیمار مبتلا به E-ARMD با ۴۵ فرد سالم به عنوان گروه شاهد (با تطابق جنسی و سنی) از نظر سطوح سرمی ADMA مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته ها: مقادیر متوسط پلاسمایی ADMA در بیماران دچار E-ARMD برابر با 0.84 ± 0.23 میکرومولار و در افراد گروه شاهد 0.71 ± 0.25 میکرومولار بود ($P=0.012$).

نتیجه گیری: مقادیر پلاسمایی بالای ADMA به عنوان مهار کننده نیتریک اکسید ستاز ممکن است نقشی در استرس اکسیداتیو، و تأثیری در E-ARMD داشته باشند.

کلید واژه ها: آسیمتریک دیمتیل آرژینین، دژنراسانس وابسته به سن ماکولا، استرس اکسیداتیو

مقدمه

دژنراسانس وابسته سن ماکولا (ARMD) یک بیماری شایع چندعاملی (Multifactorial) است که ناحیه مرکزی شبکیه را مبتلا می کند و ممکن است تظاهرات بالینی ناهمگونی را ایجاد نماید (۱). این بیماری علت اصلی کوری در افراد بالای ۶۰ سال گزارش شده است (۲-۶). ARMD اولیه بصورت ضایعه بزرگ رنگدانه دار در اپیتلیوم رنگدانه شبکیه ای ماکولا تظاهر می یابد (۳). بیماری پیشرفته به دو نوع عمده طبقه بندی می شود: نوع خشک (Dry) یا غیراگزوداتیو و نوع مرطوب (Wet) یا اگزوداتیو (۳). در نوع خشک، بتدریج اپی تلیوم رنگدانه ای شبکیه (RPE) ناپدید شده و جای خود را به یک یا تعداد بیشتری از مناطق آتروفیک

می دهد که به تدریج بزرگتر شده و به هم می پیوندند (۷). در نوع مرطوب در ابتدا تصویر بالینی همانند نوع خشک بوده ولی به تدریج با تشکیل عروق خونی جدید و بافت فیبروزه در ناحیه ماکولا دید مرکزی فرد بطور کامل از بین می رود (neovascular AMD) (۷و۳). با وجودی که نوع آتروفیک (خشک) ۹۰ درصد موارد بیماری را شامل می شود و پیشرفت تدریجی دارد، نوع اگزوداتیو (مرطوب) مسؤول ۸۸ درصد موارد کوری ناشی از این بیماری گزارش شده است (۲). هر چند دلایل ایجاد و عامل اصلی بیماری ARMD نامشخص می باشد اما مطالعات مختلف به موثر بودن عواملی نظیر مواجهه با نور خورشید، چاقی، هایپر تانسسیون و

است تا راهی برای تحقیقات آینده جهت کاهش بروز بیماری و یا تهیه داروهایی برای کاهش مقادیر این فاکتورها در بدن ارائه نماید.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مورد-شاهدی (Case-Control) می باشد که از خرداد ۱۳۸۷ تا دی ۱۳۸۸ بر روی بیماران مبتلا به بیماری دژنرسانس وابسته به سن ماکولا (ARMD) مرطوب انجام شد. مکان انجام مطالعه، درمانگاه رتین بیمارستان نیکوکاری دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد. بمنظور جلوگیری از اثرات مداخله ای سنی در مطالعه حاضر سعی گردید تمامی بیماران مورد مطالعه دارای سن ۵۰ تا ۸۰ سال باشند. جهت جلوگیری از تاثیر مداخلات دارویی در مطالعه حاضر از افرادی استفاده گردید که دارو مصرف نمی کردند و یا حداقل ۶ ماه قبل از ورود به مطالعه مصرف دارو را قطع کرده بودند. همچنین جهت کاهش تاثیر مصرف مواد غذایی بر نتایج مطالعه حاضر از طریق مصاحبه و در صورت نیاز تکمیل پرسشنامه، بیمارانی که تغییرات ناگهانی در رژیم غذایی خود داشته و از رژیم غذایی نامتعارف استفاده می کرده اند از مطالعه کنار گذاشته می شدند. جمع آوری داده ها توسط پرسشنامه، اخذ شرح حال و انجام معاینه فیزیکی بیماران انجام شد (۱۷). گروه مورد مطالعه شامل ۴۵ بیمار مبتلا به ARMD مرطوب و ۴۵ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بودند که با گروه بیماران از نظر شرایطی نظیر سن و جنس مطابقت (Matching) داده شده بودند. حجم نمونه از طریق فرمول محاسبه حجم نمونه، تفاوت دو میانگین با در نظر گرفتن خطای نوع اول آلفای برابر ۵٪ بر اساس مقادیر ADMA مطالعات مشابه محاسبه گردید.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: (۱) ابتلا به بیماری دژنرسانس وابسته به سن ماکولای مرطوب (E-ARMD)؛ (۲) سن ۵۰ تا ۸۰ سال؛ **معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:** (۱) وجود اختلال یا سابقه بیماریهای سیستمیک مثل اختلال عملکرد کلیه یا کبد، بیماریهای قلبی-عروقی، و دیابت شیرین؛ (۲) ابتلای همزمان به سایر اختلالات افتالمولوژیک، از جمله ترومای چشم یا گلوکوم زاویه بسته؛ (۳) وجود وضعیتهای اکسیداتیو (مثل مصرف سیگار)، یا مصرف مکملهای آنتی اکسیدان؛ (۴) عدم امکان مراجعه منظم برای پیگیری؛ (۵) مصرف دارو و یا تغییر ناگهانی در رژیم های غذایی بدنال اخذ شرح حال دقیق، همه شرکت کنندگان تحت معاینه کامل افتالمولوژیک قرار گرفتند. این معاینات شامل موارد زیر بودند: بهترین دقت بینایی اصلاح شده (با استفاده از چارت اسنلن و محاسبه بصورت لگاریتم حداقل زاویه رزولوشن، logMAR)، بیومیکروسکوپی با اسلیت لامپ، فوندوسکوپی دقیق (با استفاده از اسلیت لامپ Haag-Streit, R900 Haag-Streit AG، ساخت سویس با لنزهای غیرمستقیم سوپرفیلد)، فتوگرافی فوندوس، و در صورت لزوم، آنژیوگرافی فلورسین فوندوس (با استفاده از دستگاه Topcon 2000 Imagenet 2000، ساخت شرکت تاپکون ژاپن). در صورت موافقت بیماران و پس از اخذ رضایت کتبی مطابق فرم استاندارد ارائه شده از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بعد از یک شب

هایپرکلوسترولمی در پیشرفت ARMD تاکید دارند. همچنین نتایج برخی مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از نقش موثر عوامل تغذیه ای، محیطی، ریسک فاکتورهای رفتاری و استرس اکسیداتیو در ایجاد و تشدید ARMD می باشد (۸). همچنین نشان داده شده است که دخالت عوامل ژنتیکی، ایسکمی، پیر شدن اپتیلوم رنگدانه شبکیه، و فرایندهای التهابی به عنوان عوامل اتیولوژی اصلی E-ARMD اجتناب ناپذیر می باشد (۹). استرس اکسیداتیو جزو عوامل تعدیل کننده ای است که می تواند منجر به تغییر در ساختار منطقه ماکولا گردد و مشخص گردیده است که آنتی اکسیدانهای مانند ویتامین C و E ممکن است درگیری و آسیب عروقی را در این بیماران کاهش دهند (۱۰). در ARMD آگزوداتیو، تشکیل رگهای خونی جدید در مشیمیه یا (choroidal neovascularization CNV) را که عامل مهمی در القای نابینایی در RMDA آگزوداتیو است، به عواملی مثل فاکتور رشد، سیتوکاین ها و پروتئازها نسبت می دهند (۱۱). در حال حاضر سؤالات زیادی در مورد نقش استرس های اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری ARMD بی پاسخ مانده اند (۱۲). عوامل مستعد کننده نژادی و ژنتیکی نیز در مکانیسم ایجاد بیماری نقش دارند. بیماری در نژاد سفید بیشتر دیده می شود (۱۳). همچنین، عوامل ژنتیکی ممکن است میزان بروز و شدت فنوتیپ بیماری را تغییر دهند. با وجود این، با توجه به ماهیت چند عاملی بیماری، عوامل ژنتیکی را نمی توان تنها مسؤول بیماری دانست (۱۰).

ریسک فاکتور مهم دیگر آسیتریک دیمتیل آرژینین (ADMA)، همولوگ ساختمانی L- آرژینین و بازدارنده رقابتی NO سنتاز است. این فاکتور بیوشیمیایی واسطه آثار شدید دیگر عوامل خطر و مارکرهای بیوشیمیایی است (۱۴). طبق تحقیقات انجام شده در ARMD مرطوب، مقادیر هموسیستئین افزایش و محتوای تیولی کاهش می یابد. در شرایط عادی گلوپروتئین از اتواکسیداسیون هموسیستئین ممانعت می کند. اما در شرایط پاتولوژیک و پیری گلوپروتئین و محتوای توتال تیولی کاهش می یابد که می تواند به اکسیداسیون هموسیستئین و افزایش سطح ADMA کمک نماید (۱۵). لازم به ذکر است که بروز بیماری در دهه های اخیر افزایش چشم گیری داشته و از طرف دیگر درمان قطعی برای برگرداندن بینایی در افراد مبتلا به ARMD وجود ندارد. البته برخی روشهای درمانی از جمله photodynamic و laser photocoagulation therapy وجود دارند که فقط در برخی از بیماران سیر بیماری را کند می سازند (۱۶). بهمین سبب توجه پژوهشگران در سالهای اخیر بیشتر به شناختن عوامل مؤثر و مرتبط با پیدایش و پیشرفت بیماری متمرکز شده است تا اقدامات لازم برای پیشگیری مؤثر یا به تاخیر انداختن سیر بیماری برنامه ریزی شوند (۱۶).

هدف از این مطالعه بررسی ارزیابی غلظت آسیتریک دیمتیل آرژینین (ADMA) سرمی بیماران مبتلا به دژنرسانس وابسته به سن ماکولای مرطوب (ARMD) می باشد. مطالعه حاضر برای نخستین بار در ایران میزان ADMA را در بیماران مبتلا به دژنرسانس وابسته به سن ماکولای (ARMD) مرطوب در مقایسه با افراد سالم به عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار می دهد و بر آن

مشخصات بالینی و یافته های آزمایشگاهی بیماران دچار E-ARMD و افراد کنترل ارائه شده است. نتایج آنالیز نشان داد که مقادیر کل پلاسمایی ADMA در بیماران دچار E-ARMD نسبت به گروه کنترل بیشتر است ($0/84 \pm 0/33$ در مقابل $0/71 \pm 0/25$)؛ و بر اساس آنالیز آماری انجام شده، این تفاوت از نظر آماری قابل توجه بود ($p=0/012$). بررسیهای آماری انجام شده در خصوص پارامترهای مورد توجه در مطالعه حاضر نشان داد که بین میزان پلاسمایی ADMA و سایر فاکتورها شامل کلسترول ($r=0/01$ و $p=0/07$)، تری گلیسرید ($r=0/01$ و $p=0/09$)، HDL-C ($r=0/07$ و $p=0/08$) و LDL-C ($r=0/93$ و $p=0/173$) ارتباط معنی داری وجود ندارد.

بحث

ARMD یک بیماری با اتیولوژی نامشخص می باشد (۲) که عوامل خطر متعددی مثل مصرف سیگار، مواجهه با نورخورشید، چاقی، هایپر تانسین و هایپر کلسترولمی در پیشرفت آن دخیل گزارش شده- اند (۸) و درمان قطعی برای آن وجود ندارد (۱۳). مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در مورد تغذیه، محیط و ریسک فاکتورهای رفتاری نشان داده اند که استرس اکسیداتیو عامل مؤثری بر روی ARMD بوده است (۸). در حال حاضر نظریه های عروقی و استرس اکسیداتیو برای فرایند نئوواسکولاریزاسیون choroidal در E-ARMD مطرح شده اند. تشکیل عروق جدید در مشیمه در E-ARMD ممکن است با تغییرات دژنراتیو، اکسیداتیو، و التهابی در منطقه ماکولای شبکیه همراه باشد (۱۹ و ۲۰). ماکولا به دلیل وجود تعداد زیاد اسیدهای چرب غیراشباع (PUFA) ها در غشای سلولی آن، مواجهه مستقیم با نور، و مصرف زیاد اکسیژن بویژه مستعد ابتلا به استرس اکسیداتیو است (۲۱). در نتیجه، ماکولا بشدت مستعد ابتلا به ROS است. تشکیل ROS میتواند منجر به پراکسیداسیون لیپیدی شود که آغازکننده یک واکنش التهابی است (۲۲).

ناشتایی (۱۰-۱۲ ساعت) حدود ۱۰ میلی لیتر خون از هر یک از بیماران و افراد گروه کنترل گرفته شد. سرم بروش ساتریفیوژ با دور پایین (۲۵۰۰rpm) به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه تهیه گردید و در دمای ۷۰- درجه سلسیوس تا زمان انجام آزمایشات مربوطه نگهداری شد. فاکتورهای بیوشیمیایی اندازه گیری شده شامل گلوکز، اوره، کراتینین، آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز، و پروفیل لیپیدهای سرم از جمله کلسترول توتال و کلسترول با چگالی زیاد (HDL) می باشند که بروش استفاده از آتوانالیزور و بصورت استاندارد مورد سنجش قرار گرفتند. کلسترول با چگالی کم (LDL) با استفاده از معادله Friedewald محاسبه گردید (۱۸). ADMA سرم یا پلازما با استفاده از روش ELISA و با استفاده از کیت EIAab & USCNLIFE شرکت Wuhan EIAab Science Co. LTD اندازه گیری شد. روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها: برای آنالیز داده های بدست آمده، از نرم افزار آماری SPSS-17 استفاده شد. برای داده های حاصل از اندازه گیری تاثیر عوامل مورد مطالعه ابتدا میانگین و انحراف معیار (خطای معیار) محاسبه گردید. برای بررسی نرمال یا غیر نرمال بودن داده ها از تست Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. داده های کیفی با استفاده از تست Chi-Square آنالیز شدند. برای آنالیز ارتباط داده های کمی با توزیع نرمال از تستهای Independent Samples Test یا Pearson و برای آنالیز ارتباط داده های کمی با توزیع غیر نرمال از تستهای Mann-Whitney Test یا Spearman استفاده گردید.

یافته ها

از ۴۵ بیمار مورد مطالعه ۱۸ نفر مرد و ۲۷ نفر زن با میانگین سنی 71 ± 7 سال بودند. از ۴۵ نفر افراد شاهد نیز ۱۸ نفر مرد و ۲۷ نفر زن با میانگین سنی 69 ± 5 سال بودند ($p=0/11$). یعنی افراد هر دو گروه مطالعه از نظر سن و جنس مطابقت داده شده بودند. در جدول ۱

جدول ۱: داده های بالینی بیماران دچار E-ARMD و گروه کنترل

P_value	گروه کنترل (mean±SD)	بیماران (mean±SD)	متغیرها
-	۴۵ (۱۸ M و ۲۷ F)	۴۵ (۱۸ M و ۲۷ F)	جنسیت (تعداد)
۰/۱۱	۵±۶۹	۷±۷۱	سن (سال)
۰/۰۰۱	۰/۰۷±۰/۱۰	۰/۳۶±۱/۱۸	BCVA
-	۲۹	۳۴	Pseudophacia
۰/۱۱	۵/۶±۲۷/۳	۳/۸±۲۵/۳	BMI (Kg/m ²)
۰/۱۲	۷/۲±۱۲۴/۴	۲۰±۱۲۹/۸	فشارخون سیستولی (mmHg)
۰/۱۱	۸/۱±۸۲/۵	۱۰±۷۷/۵	فشارخون دیاستولی (mmHg)
۰/۵۸	۸/۱±۸۵/۲	۱۳±۸۸/۰	گلوکز (mg/dl)
۰/۶۶	۲/۲۵±۸۴/۸۴	۲/۷۷±۸۴/۳۰	FBS*
۰/۱۶	۶/۱±۳۴/۳	۷/۲±۳۲/۲	اوره (mg/dl)
۰/۱۴	۰/۱۸±۱/۰۸	۰/۲±۱/۰	کراتینین (mg/dl)
۰/۴۵	۷/۳۸±۱۵۳/۶۷	۹/۵۲±۱۴۴/۴۹	*تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۰۰۵	۵/۴۱±۱۸۱/۰۷	۵/۸۹±۲۰۳/۹۸	کلسترول*
۰/۳۴	۰/۹۴±۴۴/۲۲	۰/۷۵±۴۳/۰۷	HDL (mg/dl)*
۰/۰۰۱	۵/۲۷±۱۰۵/۱۳	۵/۹۹±۱۳۱/۶۲	LDL (mg/dl) *
۰/۰۰۱	۱/۴۱±۳۷/۸۳	۲/۰۶±۵۲/۲۰	OX-LDL (U/l)*
۰/۰۱۲	۰/۲۵±۰/۷۱	۰/۲۳±۰/۸۴	ADMA*

BCVA= Best corrected visual acuity, BMI= Body Mass Index, HDL= High-Density Lipoprotein, LDL= Low-density lipoprotein, OX-LDL = oxidized LDL

*Independent sample t-test

**Mann Whitney U

نئواسکولاریزاسیون و آسیب‌دیدگی عروق شبکه را می‌توان به افزایش مقادیر ADMA در بیماران مورد مطالعه نسبت داد، که می‌تواند لیپوپروتئین‌ها در ناحیه ماکولار چشم با E-ARMD اکسیده را بهبود بخشد.

از جمله تغییرات پس از ترجمه پروتئین‌ها، متیلاسیون واحدهای L- آرژینین آنها است که توسط پروتئین متیلازهایی به نام s- آدنوزیل متیونین پروتئین N- متیل ترانسفراز انجام می‌شود. این پروتئین متیلازها بر دو نوع هستند: پروتئین متیلاز I و پروتئین متیلاز II. هر دو پروتئین متیلاز در مرحله اول تولید مونومتیل آرژینین (MMA) می‌کنند و در مرحله دوم پروتئین متیلاز I آسیمتریک دی متیل آرژینین (ADMA) و پروتئین متیلاز II سیمتریک دی متیل آرژینین (SDMA) را ایجاد می‌کنند. در نتیجه، پروتئولیز پروتئین‌ها این واحدها آزاد و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند (۲۹). علاوه بر این ADMA طور داخل سلولی توسط دیمتیل آرژینین دیمتیل آمینو هیدرولاز (DDAH) به سبترویلین و دیمتیل آمین هیدرولیز و با ورود بدخل پلاسما از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. پس در نارسایی کلیه و کاهش فعالیت آنزیم DDAH غلظت آن در خون بالا می‌رود و در مرحله آخر بیماری کلیه مقدار آن به $7/8 \pm 0/7$ می‌رسد (۳۰). بنابراین، بدیهی است که می‌توان ADMA را به عنوان یک مارکر تشخیصی و واسطه در آسیب اندوتلیالی در نظر گرفت.

محدودیت‌های مطالعه:

مطالعه ما دارای برخی از محدودیتها بود که عبارتند از: ما توانستیم تنها تعداد کمی از افراد را ارزیابی نماییم، بنابراین، یافته‌های حاصل از این مطالعه را نمی‌توان به کل جمعیت بیماران دچار E-ARMD تعمیم داد.

یافته‌های ما نشان دادند که میزان پلاسمایی بالای ADMA با بیماری ARMD مرتبط است. با وجود این، با توجه به ماهیت چندعاملی بیماری E-ARMD برای تعیین انطباق کلی از نتایج ما، بررسیهای بیشتر در قالب مطالعات بزرگ مورد شاهدهی لازم است.

نتیجه گیری

میزان پلاسمایی بالای ADMA با بیماری ARMD ارتباط معنی دار آماری دارد. مقادیر پلاسمایی بالای ADMA به عنوان مهار کننده نیتریک اکسید سنتاز درونزاد ممکن است نقشی در استرس اکسیداتیو، و تأثیری در E-ARMD داشته باشند. مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر برای تایید بیشتر این فرضیه توصیه می‌گردد.

پیشنهادات:

با توجه به ماهیت چندعاملی بیماری E-ARMD، برای تعیین انطباق کلی از نتایج ما، بررسیهای بیشتر در قالب مطالعات بزرگ مورد شاهدهی لازم است.

در واقع، مطالعات متعددی نشان داده اند که یک رژیم غذایی بالا از عوامل ضد اکسیداتیو، ممکن است سبب کاهش قابل توجه خطر ابتلا به E-ARMD در افراد مسن گردد (۲۳). «مطالعه بیماریهای چشم وابسته به سن» (AREDS) بر روی ۳۶۴۰ بیمار دچار ARMD با محدوده سنی ۵۵ تا ۸۰ سال نشان داد که استفاده روزمره از مکملهای آنتی‌اکسیدان (شامل بتا کاروتن، ویتامین C و E، اکسید روی و مس) در مقایسه با پلاسبو سبب کاهش پیشرفت به سمت بیماری پیشرفته به میزان ۲۵ درصد در ۵ سال و ۱۹ درصد کاهش در میزان خطر از بین رفتن متوسط بینایی می‌شود (۲۴). SDMA از نظر بیولوژیکی استروئایزومر غیرفعال ADMA است. اما والنس و همکارانش ثابت کردند که ADMA، بازدارنده آندوژن NOS، تا سطح معینی تنظیم کننده مهم فعالیت NOS است. غلظت طبیعی ADMA پلاسما $1/0 \pm 0/1 \mu\text{m/l}$ گزارش شده است (۲۵). سطح افزایش یافته ADMA پلاسما با ریسک فاکتورهای قلبی- عروقی از قبیل سن، دیابت، هایپرلیپیدمی، هایپرتانسیون و مقاومت به انسولین ارتباط دارد. سطح پلاسمایی این ماده در افراد جوان هایپر کلسترولمیک $2/2 \mu\text{m/l}$ و در افراد پیر مبتلا به آترواسکلروز و بیماریهای عروقی $3/5 - 2/5 \mu\text{m/l}$ می‌باشد (۲۶).

تحقیقات زیادی در ارتباط با سطح پلاسمایی ADMA و بروز بیماری در افراد انجام شده است. هرچند نقش ADMA بعنوان یک مارکر تشخیصی در بیماریهای عروقی ثابت شده است، اما بعید است که تنها تأثیر آن از طریق متوقف کردن آنزیم NOS باشد. بطوریکه مطالعات بر روی موشهای knock-out نشان داده است که ADMA با افزایش فعالیت angiotensin-converting enzyme و سپس با تأثیر بر عملکرد رسپتور angiotensin-I تولید محصولات سوپراکسید را زیاد می‌کند. پس ADMA مارکر خوبی برای استرس اکسیداتیو می‌باشد. چرا که افزایش استرس اکسیداتیو، آنزیم DDAH را که مسئول تخریب ADMA است، متوقف کرده و باعث افزایش سطح پلاسمایی ADMA می‌شود (۱۷ و ۲۷).

در مطالعه حاضر، ما ارتباطی بین میزان پلاسمایی بالای ADMA و بیماری ARMD یافتیم و آنالیز آماری نشان داد که مقادیر متوسط پلاسمایی ADMA در بیماران دچار E-ARMD و در افراد گروه شاهد از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/012$) که این یافته با نتایج مطالعات دیگر (۲۷ و ۲۸) سازگار می‌باشد.

افزایش غلظت ADMA در هایپرکلسترولمی هایپرهموسیتینمی، دیابت شیرین، بیماری انسداد شرايين محیطی، فشار خون بالا، نارسایی قلبی مزمن و بیماری عروق کرونری بشدت رواج دارد. مشاهده افزایش سطح ADMA در اوایل پیدایش آترواسکلروز نشان می‌دهد که ADMA نه تنها نشانگر بلکه میانجی ضایعات عروقی می‌تواند باشد. از آنجا که تغییرات پاتولوژیک در E-ARMD شبیه تغییرات در آترواسکلروز هستند و آترواسکلروز ممکن است در پاتوژنز E-ARMD سهمیم باشد (۲۷)، پیدایش

References

- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2606-2617.
- Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R, Dotan G, Benjamini Y, Gavendo S. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004; **137**: 84-89.
- Yanagisawa S, Kondo N, Miki A, Matsumiya W, Kusuhara S. Difference between age-related macular degeneration and polypoidal choroid vasculopathy in the hereditary contribution of the A69S variant of the age-related maculopathy susceptibility 2 gene (ARMS2). *Mol Vis* 2011; **17**: 3574-3582.
- Stuart L Fine, Jeffrey W Berger, Maureen G Maguire, Allen C Ho. *The New England Journal of Medicine* 2000; **342**: 483-493.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; **48**: 257-293.
- Nussenblatt RB. Age-related macular degeneration: an immunologically driven disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; **10**: 434-442.
- Fine SL, Beger JW, Maguire MG, HO AC. Age related macular degeneration. *N Eng J Med* 2000; **342**: 483-492.
- Anad R, Bressler SB, Davis MD, Ferris FL, Klein R. Age related eye disease study research group: risk factors associated with age related macular degeneration. A case control study in the age related eye disease study: age related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000; **107**: 2224-2232.
- Friedman E, Krupsky S, Lane AM. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; **102**: 640-646.
- Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmology* 2006; **244**: 565-569.
- Cmpochiaro PA, Soloway P, Ryan SJ, Miller JW. The pathogenesis of choroidal neovascularization in patients with age related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; **5**: 34-38
- Zabin MA. Current concepts in the patogenesis of age related macular degeneration. *Arch Ophalmol* 2004; **122**: 598-614.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2606-2617.
- Mikael LG, Genest J, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res* 2006; **98**: 564-571.
- Coral K, Raman R, Rathi S, Rajesh M. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age related macular degeneration. *Eye* 2006; **20**: 203-207.
- Evans JR. Risk factors for age related macular degeneration. *Prog Ret Eay Res* 2001; **20**: 227-253.
- Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003; **4**: 41-51.
- Fujimoto WY. Friedewald's LDL-cholesterol estimation formula in a Japanese American population. *Jpn Circ J* 1988; **52**: 604-606.
- Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous antigenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007; **26**: 1-37.
- Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Chia EM, Smith W, Cumming RG. Ten-year incidence and progression of agerelated maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; **114**: 92-98.
- Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; **5**: 32.
- Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; **45**: 115-134.
- Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL III. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; **112**: 533-539.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; **119**: 1417-1436.
- Böger RH, Bode-Boger SM, Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; **98**: 1842-1847.
- Böger RH, Bode-Boger SM, Thiele W. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; **95**: 2068-2074.
- Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N. S-nitrosylation of dimethyl arginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethyl arginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci* 2002; **99**: 13527-13532.
- Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethyl arginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; **158**: 425-430.
- Vallance P, Leone A, Calver A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; **339**: 572-575.
- Boger RH, Sydow K, Borlak J. LDL cholesterol up regulates synthesis of asymmetrical dimethyl arginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; **87**: 99-105.