

VENÖZ TROMBOEMBOLİZMİN PLAZMA ACE DÜZEYLERİ VE ACE GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH PLASMA ACE LEVELS AND ACE GENE POLIMORPHISM

Yılmaz BAfiAR, Kemal AYALP

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Venöz Tromboembolizm (VTE) klinik bulgu vermeyen baldır ven trombozundan ekstremitte kaybına kadar gidebilen ve akciğer embolisi gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Pulmoner emboli hastanede yatan hastalarda ortaya çıkabilen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Günümüzde VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli adımlar kaydedilmesine rağmen, pulmoner embolizm hala erken hastane ölümleri arasında en sık rastlanan ölüm sebebidir. Kliniklerde standart profilaksi protokolünün oluşturulmaması, gerek edinsel gerekse konjenital nedenlerden dolayı risk altındaki hastaların tam olarak belirlenememesi VTE'nin hala yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesine neden olmaktadır. VTE'nin etyolojisi çok çeşitli nedenlerden oluşur. VTE ile genetik determinantların ilişkisi günümüzde daha iyi bilinmektedir. VTE ile ilişkili olan genetik mutasyonlar ve polimorfizmlerin çoğu koagülan ve antikoagülan proteinlerde bulunmaktadır. Renin-Angiotensin sistemindeki (RAS) genetik değiflikliklerin günümüzde VTE oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu derleme RAS'de en çok araştırılmış olan anjiotensin converting enzim (ACE) insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizminin ve plazma ACE düzeylerinin venöz tromboembolizm ile olan ilişkisini anlatmaktadır. (Damar Cer Der 2006;15(1):1-6).

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboembolizm, Angiotensin converting enzim, Renin-Angiotensin Sistemi, ACE gen polimorfizmi

Abstract

Venous thromboembolism is a disease which varies from asymptomatic calf vein thrombosis to mortal complications like extremity loss and pulmonary embolism (PE). Despite of progresses on prevention and therapy of VTE, PE is the most cause of early hospital deaths. Etiology of VTE varies. The relationship between VTE and genetic determinants is understood in recent studies. Most of the genetic mutations and polymorphisms related with VTE are exist on coagulant and anticoagulant proteins. In recent studies it is argued that the genetic determinants of Renin Angiotensin System (RAS) have role in VTE formation. In this review the relationship of VTE with the most investigated Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Insertion/Deletion (I/D) polymorphism and plasma ACE levels is described. (Turkish J Vasc Surg 2006;15(1):1-6).

Keywords: Venous thromboembolism, Angiotensin-Converting enzyme, Renin Angiotensin System, ACE gene polymorphism

Dr. Kemal Ayalp

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

34390, Çapa-İstanbul

Tel-Fax: 0.212.5312322

e-posta: kemalayalp@yahoo.com

GİRİŞ

Venöz Tromboembolizm (VTE) klinik bulgu vermeyen baldır ven trombozundan ekstremitte kaybına kadar gidebilen ve akciğer embolisi gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Pulmoner emboli hastanede yatan hastalarda ortaya çıkabilen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Günümüzde VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli aşamalar kaydedilmesine rağmen, pulmoner embolizm hala erken hastane ölümleri arasında en sık rastlanan ölüm sebebidir. Kliniklerde standart profilaksi protokolünün oluşturulmaması, gerek edinsel gerekse konjenital nedenlerden dolayı risk altındaki hastaların tam olarak belirlenememesi VTE'nin hala yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesine neden olmaktadır⁽¹⁾. VTE'nin etyolojisi çok çeşitli nedenlerden oluşur. VTE ile genetik determinantların ilişkisi günümüzde daha iyi bilinmektedir. VTE ile ilişkili olan genetik mutasyonlar ve polimorfizmlerin çoğu koagulan ve antikoagulan proteinlerde bulunmaktadır. Renin-Anjiotensin sistemindeki (RAS) genetik değiflikliklerin günümüzde VTE oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir^(2,3). Venöz tromboz için hazırlanmış etkenler tablo-1'de, hiperkoagülopatiyeye yol açan edinsel ve kalıtsal nedenler ise tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Venöz Tromboembolizm için Hazırlanmış Nedenler

A) Hemostatik Aktivite Artışı
1) Aktivasyonun Artması
- Travma
- Cerrahi
- Malignite
- Doğum-Lohusalık
- Radyoterapi
- İntravenöz kataterler
2) İnhibisyonun Azalması
- Antitrombin III eksikliği
- Protein C/Protein S eksikliği
- Faktör V Leiden
- Protrombin G20210A
- Antikardiolipin antikollar, Lupus antikollar
- Homosistinemi
B) Venöz Akımın Azalması
1) Geçirilmemiş Venöz Tromboembolizm
2) İmmobilizasyon
3) Vasküler Anomali
4) Venöz kapak yetersizliği
5) İmmünite, gebelik
6) Kalp yetmezliği
7) Dehidratasyon

8) Yaflılık

Tablo-2: Hiperkoagülopatiyeye neden olan edinsel ve kalıtsal etkenler

A) Kalıtsal Faktörler

- 1) Sık görülenler
 - Faktör V Leiden
 - Protrombin gen mutasyonu (G20210A)
 - Tetrahydrofolat gen mutasyonu
- 2) Nadir Görülenler
 - Antitrombin eksikliği
 - Protein C/Protein S eksikliği
 - Disfibrinojenemi
 - Homozigot homosistinüri

B) Edinsel Faktörler

- 1) Yaflılık
- 2) Cerrahi
- 3) Travma
- 4) Malignite
- 5) Geçirilmemiş VTE
- 6) Gebelik ve lohusalık
- 7) Oral kontraseptifler ve Hormon replasman tedavisi
- 8) Antifosfolipid antikollar
- 9) Obezite

C) Nedeni Bilinmeyenler: Yüksek miğir Faktör VIII, IX, XI ve fibrinojen seviyeleri

RAS kan basıncının, su homeostazının düzenlenmesinde, kardiyovasküler yapının yeniden şekillenmesinde, düz kas hücre proliferasyonunun modülasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu etkilerini özellikle Anjiotensin-II hormonu aracılığıyla yapar. RAS karaciğer ve böbrek tarafından üretilen öncü moleküllerden türeyen komponentlerden oluşur. Bu sistemde yer alan proteinlerden biri olan ve karaciğer tarafından sekrete edilen Anjiotensinojen ilk olarak renin tarafından Anjiotensin-I'i oluşturmak üzere yıklılır. Renin böbrekte renal afferent arteriolün juxtaglomerüler hücreleri tarafından çeşitli stimuluslara cevap olarak salınır. Bu hücreler özellikle kan basıncındaki değiflikliklere ve aynı zamanda renal tubuler sıvıdaki sodyum ve potasyum iyonundaki değiflikliklere de hassastırlar. Bu nedenle sıvı hacmini ya da tuz konsantrasyonunu azaltan faktörler renin salınımını stimüle ederler. Renin inaktif

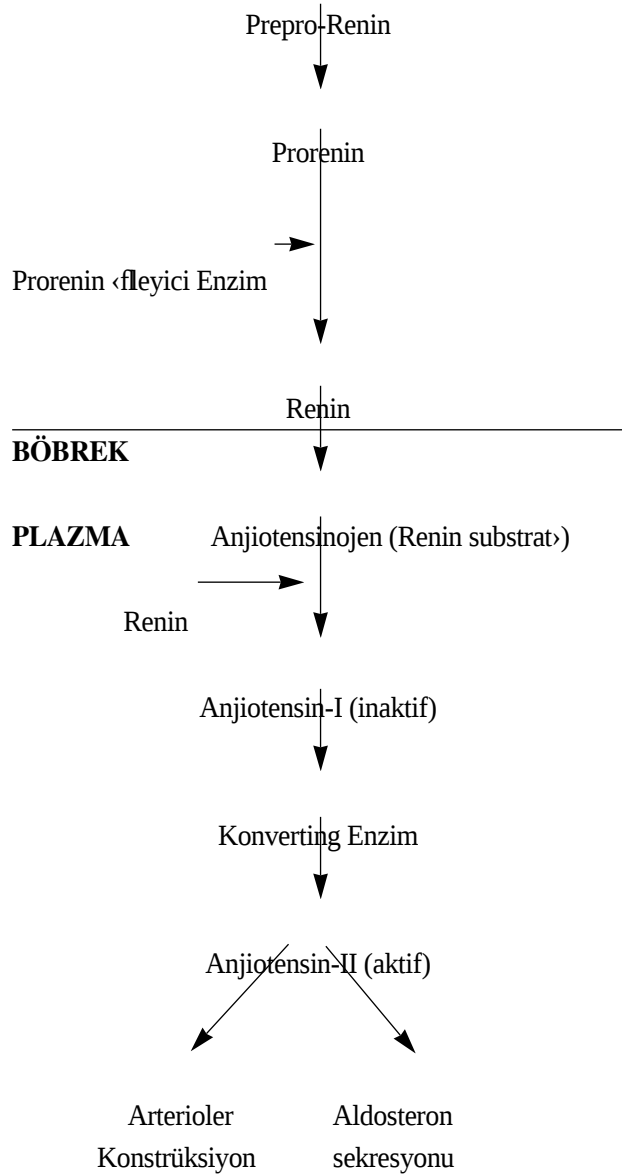
öncü molekül olan prorenin şeklinde salınır ve daha sonra prorenin ifleyici enzim tarafından renine dönüştürülür. Reninin etkisi sonucu oluşan Anjiotensin-I yine bu sistemdeki bir enzim olan anjiotensin converting enzim (ACE) ile kuvvetli bir vazokonstriktör ve aldosteronu stimüle eden bir peptid olan Anjiotensin-II'ye dönüştür (Şekil-1). Çinko içeren bir enzim olan ACE akciğerlerde, endotelial hücrelerde ve plazmada bulunan bir glikoproteindir. Makrofajların lokal stimülasyonunun ardından ACE sekresyonuna yol açtığı granülo-matoz hastalıklarda, ACE serebrospinal ve bronkoalveoler sıvılar gibi diğer biyolojik sıvılarda da bulunabilir. ACE Anjiotensin-II sentezi yanında aynı zamanda güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkarak inaktive eder. Böylece bu enzim iki farklı yoldan kan basıncını yükseltir. Anjiotensin-II ve bradikinin düz kas hücre proliferasyonunda ve vasküler tonusun düzenlenmesinde birbirine zıt yönde çalışırlar. Anjiotensin-II bu sistemde temel efektördür ve etkilerini kalp, kan damarlar, karaciğer, böbrek ve surrenallerde yapar^(4,5). Anjiotensin-II'nin vazokonstriktör etkisinin yanında düz kas proliferasyonu ve doku faktörü ekspresyonunu da indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca vasküler yapının yeniden şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. Anjiotensin-II juxtaglomerüler hücrelerden renin salınımını inhibe eder ve aldosteron üretiminin ise kuvvetli bir stimülatörüdür^(4,6). Anjiotensin-II'nin surrenali direkt olarak stimüle etmesine rağmen kortizol üretiminde etkisi yoktur.

ACE'nin serumda ilk olarak tayini 1970'te açıklanmıştır. İlk ACE tayinlerinde ACE'nin fizyolojik substratı olan Anjiotensin-I kullanılmaktaydı ve sonuçta oluşan ürünler bioassay, immünoassay, yüksek performans likid kromatografisi (HPLC) ya da kimyasal metodlar ile tayin edilmekteydi⁽⁷⁾. Günümüzde özellikle plazma olmak üzere çeşitli biyolojik sıvılarda ACE aktivitesinin tayini için sentetik substratlar geliştirilmiştir⁽⁸⁾. ACE aktivitesinin tayini özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile solunum sistemi hastalıklarında önemlidir.

Yetişkinler için (18-70 yaş) normal serum ACE düzeyi 18-55 ACE ünitesidir. Dört-18 yaş arası çocuklarda ACE düzeylerinde yaş ve cinsiyete bağlı farklılıklar

gösterilmiştir. Onsekiz yaşın altı kişilerde serum ACE düzeyleri daha yüksektir⁽⁹⁾. Yüksek düzeydeki doku ya da dolaşım ACE düzeyleri vasküler duvar kalınlığına ve ateroskleroza yol açar⁽¹⁰⁾.

Şekil-1: Renin-Anjiotensin sistemi



Hipertansiyon ve myokard infarktüsü (MI) gibi kardiyovasküler hastalıkların anjiotensin, ACE ve anjiotensin II tip I reseptörü (ATIR) kodlayan genlerdeki DNA polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Renin-anjiotensin sisteminde en sıkla karşılaşılan polimorfizm olan ACE insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmidir. Bu polimorfizm kromozom 17 de

bulunan ACE geninin 16. intronunda alu tekrar serisinde 287. baz çiftinin (bp) varlığı (insersiyon, I) veya yokluğu (delesyon, D) ile tanımlanır⁽⁴⁾. Bu nedenle bu polimorfizmin üç genotipi bulunmaktadır: delesyon/delesyon (DD), insersiyon/insersiyon (II) ve insersiyon/delesyon (ID) (6,11,12). Hastalıklarda bu üç genotipten biri bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde ACE I ve D alellerinin dağılımları hemen hemen eşittir. Beyaz ırktaki kişilerde bu genotiplerin dağılımı şu şekildedir: %25 II, %50 ID, %25 DD genotipleri⁽¹³⁾.

Kromozomlardaki DNA'nın ufak bir yüzdesi bir proteinin sentezini kodlayan ve düzenleyen dizilerden oluşur. İnsan genomu 3.109 baz çifti içerir. Her 1000 baz çiftinde yaklaşık bir nükleotid değişikliği olur. Buna DNA polimorfizmi denir. Polimorfizmler genellikle proteini kodlamayan bölgede yer alır. Polimorfizmler DNA üzerinde hastalığa yol açmamakla birlikte, hastalık için predispozan faktörlerdir⁽¹⁴⁾.

ACE genotiplerinin tayini için önce EDTA içeren tüplere alınan periferik kanın lökosit fraksiyonlarından genomik DNA izole edilir. Daha sonra bu genomik DNA'dan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ACE gen polimorfizmi tayini yapılır⁽¹⁵⁾. Plazma ACE aktivitesi bir kifide stabil olmasına rağmen, kişiler arasında oldukça değişiklik gösterir. Plazma ACE düzeylerinin düzenlenmesinde ACE geni önemli rol oynar. ACE düzeylerinde kişiler arasında görülen bu değişiklikler özellikle ACE'nin genetik polimorfizmi nedeniyle. ACE genindeki ID polimorfizmi serum ACE konsantrasyonlarındaki değişikliklerin %50'sinden sorumludur⁽¹³⁾.

ACE gen polimorfizmi renin-angiotensin sistemi ile ilgili olan çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir^(7,15,16). ACE polimorfizmi ile ilişkili bu hastalıklarda ortak özellik vasküler endotel hasarının bulunmasıdır. Endotel hasarı birçok vasküler hastalığın patogeneğinde yer alır. Angiotensin II de birçok yoldan endotel hasarına yol açar^(17,18). ACE polimorfizminin DD genotipinin varlığı diyabetik nefropati, hipertansiyon, arteriyel duvar kalınlığı, renal arter hastalıkları, kardiyomyopatiler, koroner ve karotis aterosklerozu için bir göstergedir^(11,15). Plazma ACE düzeyleri DD genotipine sahip hastalarda II genotipine sahip olanların yaklaşık iki katı kadardır⁽¹¹⁾.

Bu nedenle DD genotipinde daha fazla Angiotensin II oluşur. Bu da Angiotensin II'ye bağlı doku hasarına arttırır. ACE geninin ID polimorfizmi ise yapışal arteriyel değişiklikler ile ilişkilidir⁽¹⁹⁾.

Renin-Angiotensin sisteminin fizyopatolojik etkileri hakkındaki çoklu çalışmanın arteriyel vasküler patoloji ile sınırlı olmasına rağmen, günümüzde venöz sistemin de etkilenebileceğini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır. VTE'ye fibrinolizdeki bozuklukların yanı sıra, renin-angiotensin sistemindeki değişikliklerin fibrinoliz sistemini inhibe etmesi de yol açar⁽⁴⁾. Çalışmalarda angiotensin II'nin plazminojen aktivatör-inhibitör I düzeylerini arttırdığı ve doku plazminojen aktivatöründe (tPA) azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Plazminojen aktivatör-inhibitör I düzeyindeki artış ve fibrinolizdeki bozukluk da DD genotipi ile ilişkilidir^(4,20). ACE kuvvetli vazokonstriktif etkileri, fibrinolizin azalması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonundaki etkileri neticesi tromboembolizme yol açar⁽²¹⁾. ACE konsantrasyonları ile direkt bir fonksiyonel ilişkisi tespit edilememesine rağmen, DD genotipine sahip olanlar en yüksek, II genotipine sahip olanlara en düşük plazma ACE aktivitesine sahiptirler. ID genotipine sahip olanlarda ise orta dereceli düzeyler görülür⁽¹⁵⁾. ACE gen polimorfizmi de vasküler tonüste artış, fibrinolizde azalma ve trombosit agregasyonunda artış ile ilişkilidir. Hiperkoagülabil durumlar artmış semptomatik tromboembolik olaylar ile ilişkilidir. fimmide kadar biline hiperkoagülabil durumlar venöz trombozlu hastaların sadece küçük bir yüzdesini oluşturan, koagülasyon kaskadı ile ilgili birkaç genetik bozukluktan oluşmaktaydı. Bunlar antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği gibi durumlardır. ACE polimorfizimleri de hiperkoagülabil durum ile ilişkilidir⁽¹²⁾.

ACE ID polimorfizminin tromboz patogeneğinde değişiklik mekanizmaları vasıtasıyla rol oynamadığını ileri sürülmesine rağmen, VTE patogeneğinde ACE ID polimorfizminin rolü hakkında çelişkili görüşler mevcuttur^(22,23). ACE geninin ID polimorfizminin yapışal arteriyel değişiklikler ile ilişkili olduğu belirtilmektedir⁽¹⁹⁾. Bir çalışmada ise ACE ID polimorfizminin Tip-2 diyabetiklerde periferik vasküler hastalık ile ilişkili

olduğu belirtilmektedir⁽²⁴⁾. Bunun tersini savunan bir çalışmada da mevcuttur⁽²⁵⁾. VTE'de polimorfizm ile ilgili yapılan çalışmalarda ACE DD genotipi ile VTE arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. ACE DD genotipine sahip hastalarda ortalama plazma ACE düzeyleri II genotipinde olanlara göre yaklaşık iki mislidir ve bu da DD genotipine sahip hastalarda tromboemboli riskini arttırmaktadır. Ayrıca ACE DD genotipinin kuvvetli bir şekilde postoperatif venöz tromboz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(20,26). ACE DD genotipinin belirgin bir şekilde trombofilik deşifliklere ve predispozan faktörlere sahip olmayan kişilerde trombozun hassas bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca ACE DD genotipi VTE nüksü için bir predispozan faktör olarak düşünülebilir^(22,26).

Dünyanın aynı bölgesindeki bir toplulukta diğer bölgelerdekine nazaran daha benzer ACE gen polimorfizm paterninin mevcut olduğu bulunmuştur. ACE geninin ID polimorfizminin paternindeki fark Batı ve Asyalılardaki kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalite riskinde önemli olabilir ve aynı şekilde bu farklılık deşiflik popülasyonlardaki tromboembolik hastalıkların insidansın açklayabilir⁽²¹⁾. ACE ID polimorfizminin popülasyonlar arasındaki farklılık muhtemelen ara düzenleyici mekanizmaların tuz alımına deşiflik derecelerindeki cevap neticesi de olabilir⁽²⁷⁾. Sonuç olarak farklı gruplar arasında ACE polimorfizmi ve aktivitesinin deşifliklerinin incelenmesi hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi birçok hastalıklara neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına açısından yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Augustinos P, Ouriel K. Invasive approaches to treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (9): 127-134.
- 2) Phillip CS, Dilley A, Saidi P, Evatt BL, Austin H et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 1999; 80: 869-873.
- 3) Dilley A, Austin H, Hooper WC, Lally C, Riberio MJA et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in African-American population. *Am J Hematol* 1998; 147: 30-35.
- 4) Hooper WC, Dowling NF, Wenger NK, Dilley A, Ellingsen D, Ewatt BL. Relationship of venous thromboembolism and

- myocardial infarction with renin-angiotensin system in African-Americans. *Am J Hematol* 2002; 70: 1-8.
- 5) Baudin B. New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40 (3): 256-265.
 - 6) Pilati M, Ciccoira M, Zanolli L, Nicoletti I, Muraglia S, Zardini P. The role of angiotensin-converting enzyme polymorphism in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10 (2): 87-93.
 - 7) Muller BR. Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 436-443.
 - 8) Hurst PL, Lowell-Smith CJ. Optimized assay for serum angiotensin converting enzyme activity. *Clin Chem* 1981; 27: 2048-52.
 - 9) Beneteau-Burnat et al. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem* 1990; 36: 344-346.
 - 10) Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis. *Hypertens* 2002; 25: 875-880.
 - 11) Tseng CH, Tseng CP. Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J* 2002; 66: 1014-1018.
 - 12) Della Valle CJ, Issack PS, Baitner A, Steiger DJ, Fang C, DiCesare PE. The relationship of the factor V Leiden mutation or the deletion-deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme to postoperative thromboembolic events following total joint arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2001; 2(1): 142-148.
 - 13) Hessner MJ, Dinanuer DM, Kwiatowski R, Neri B, Raife TJ. Age depended prevalence of vascular disease associated polymorphism among 2689 volunteer blood donors. *Clin Chem* 2001; 47: 1879-1884.
 - 14) Strachan T, Read AP. *Human molecular Genetic*, Bios Scientific Publishers, Lusted, USA. 1996, 1 ed, pp: 241-272.
 - 15) Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, et al. The D allele of the angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is a risk factor for type 2 diabetes in a population-based Japanese sample. *Endoc J* 2003; 50 (4): 393-398.
 - 16) Okumus G, Arseven O. Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene: really a risk factor venous thromboembolism? *Thromb Haemost*. 2003; 90 (5): 766-767.
 - 17) Molner GA, Wagner Z, Melegh B, Koszegi T, Degrell P, et al. Effect of ACE gene polymorphism on carbohydrate metabolism, on oxidative stress and on end-organ damage in type-II diabetes mellitus. *Orv Hetil* 2004; 145(16): 855-859.
 - 18) Ekim N, Oguzulgen IK, Demir N, Altinok B, Akar N. The role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*. 92 (2): 432-433, 2004.
 - 19) Cambien F, Poirer O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
 - 20) Gonzales Ordonez AJ, Fernandez Carreira JM, Medina Rodriguez MSL, Alvarez DR, Alvarez MMV, Coto G. Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(5): 485-490.
 - 21) Wiwanitkit V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: I and I from some different countries. *Clin Appl*

Thromb Hemost 2004; 10(2): 179-182.

- 22)Fatini C, Gensini F, Stichi E, Battaglini B, Prisco D, et al. ACE DD genotype: an independent predisposition factor to thromboembolism. Eur J Clin Invest 2003; 33 (8): 642-647.
- 23)Koppel H, Renner W, Gugl A, Cichocki L, Gasser R, Wascher TC. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. Thromb Haemost 2004; 91(1): 76-79.
- 24)Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, Cockram CS, Chan JC. Peripheral vascular disease in type-2 diabetic Chinese patients: association with metabolic indices, concomitant vascular disease and genetic factors. Diabet Med 2003; 20(12): 988-995.
- 25)Renner W, Pabst E, Paulweber B, Malaimare L, Iglseider B, Wascher TC, Pilger E. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not a risk factor for peripheral vascular disease. Atherosclerosis 2002; 165 (1): 175-178.
- 26)Wells PS, Rodger MA, Forgie MA, Langlois NJ, Armstrong L, Cars Jaffey J. The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Thromb Haemost 2003; 90(5): 829-834.
- 27)Kuznetsova T, Steassen JA, Stolarz K, Ryabikov A, Tikhonoff V, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)