

## Ankilozan spondilitli hastalarda geleneksel tedavinin vasküler hasara etkisinin biyobelirteçlerle değerlendirilmesi

The effect of conventional treatment on biomarkers related with vascular injury in patients with ankylosing spondylitis

Mustafa Özmen<sup>1</sup>, Deniz Sebzeci<sup>2</sup>, Evren Akgöl<sup>3</sup>, İsmail Sarı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği, İzmir; <sup>2</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir; <sup>3</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir; <sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Kliniği, İzmir

### Özet

**Amaç:** Endotel fonksiyon bozukluğu (EFB) aterosklerozun gelişiminde en erken basamak olup ankilozan spondilitte (AS) görüldüğü bildirilmiştir. Biyolojik ilaç tedavilerinin AS'li hastalarda EFB üzerine olumlu etkileri bildirilmiş, fakat geleneksel tedavinin bu duruma etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada geleneksel tedavinin AS'li hastalarda vasküler hasarı gösteren serum asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** AS için modifiye New York kriterlerini karşılayan 20 hasta (ortalama yaş 37±11 yıl; erkek / kadın: 11/9) çalışmaya alındı. Tedaviden önce ve 2 aylık tedaviden sonra serum ADMA düzeyi, plazma ET-1 düzeyi ve akut faz göstergeleri (C-reaktif protein - CRP, eritrosit sedimentasyon hızı-ESH) ölçüldü. Hastaların hastalık aktivitesi Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) ile, fonksiyonel durumu Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI) ile, omurga mobilitesi Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) ile ölçüldü. Tedavi olarak sulfasalazin (SSZ) 2 g/gün, diklofenak 75-150 mg/gün ve ev egzersiz programı verildi.

**Bulgular:** Geleneksel tedavi sonrası AS'li hastaların akut faz göstergeleri (CRP ve ESH) tedavi ile anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). Buna karşın serum ADMA ve plazma ET-1 düzeylerinde bu süreçte herhangi bir fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ). Tedavi ile BASDAI tedavi ile anlamlı olarak azalırken ( $p=0.017$ ) BASFI ve BASMI'de herhangi bir değişiklik izlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** İki ay süreyle uygulanan konvansiyonel tedavinin vasküler hasarı yansıtan biyobelirteçlerde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı, buna karşılık akut fazlarda ve hastalık aktivitesinde anlamlı ve olumlu değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Ankilozan spondilit, endotel fonksiyon bozukluğu, asimetrik dimetilarginin, endotelin-1

### Summary

**Objective:** Endothelial dysfunction (ED), which plays a key role in development of atherosclerosis, may be present in ankylosing spondylitis (AS). Some studies reported a beneficial effect of biotherapies on vascular function in AS. However, the effects of conventional treatment on ED is unknown. The aim of this study was to investigate the effect of conventional treatment on the levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelin-1 (ET-1), novel biomarkers related with vascular injury in patient with AS.

**Methods:** Twenty patients (mean age 37±11 years; male/female: 11/9) who met modified New York criteria for AS were studied. The serum level of ADMA, the plasma level of ET-1 and acute phase reactants (C-reactive protein-CRP, erythrocyte sedimentation rate- ESR) were measured before treatment and after 2 months of treatment. AS disease activity was assessed by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Functional status of patients was evaluated by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Spinal mobility was measured with Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Sulphasalazine (SSZ) 2 g/day, diclofenac 75-150 mg/day and home exercise programme were given as treatment.

**Results:** Two months of conventional treatment resulted in significant decrease on acute phase reactants (CRP and ESR) and BASDAI ( $p<0.05$ ). However, ADMA and ET-1 concentrations, BASFI and BASMI did not show any significant change compared to baseline measurements ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Biomarkers related with vascular injury seemed not affected by the conventional therapy of 2 months' duration. On the other hand BASDAI and acute phase reactants showed significant decrease during this period.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, endothelial dysfunction, asymmetric dimethylarginine, endothelin-1

### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Mustafa Özmen. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği, İzmir.  
e-posta: drmozmen@yahoo.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.14.66376  
Karekod / QR code:



Ankilozan spondilit (AS), başlıca omurga ve sakroiliak eklemleri tutan sebebi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır.<sup>[1]</sup> Hastalığın klinik seyirinde göz, kalp ve böbrek gibi çeşitli eklem dışı organlar tutulabilir.<sup>[2]</sup> Kardiyovasküler (KV) hastalık aort kökünün etkilenmesi, aritmi ve kalp yetmezliği şeklinde karşımıza çıkabilir.<sup>[3]</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda AS'de ateroskleroza bağlı KV mortalite sıklığının arttığı rapor edilmiştir.<sup>[4]</sup> Yakın zamanda, bilinen klasik KV faktörü olmayan görece olarak genç yaşta AS hastalarında aterosklerozun başlangıcında anahtar rol oynayan endotel fonksiyon bozukluğu (EFB) gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> EFB çeşitli görüntüleme yöntemleriyle invaziv veya non-invaziv olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte kandan değerlendirilebilen asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve endotelin-1 (ET-1) gibi çeşitli biyobelirteçler vasküler hasarı dolaylı olarak gösterebilir.<sup>[6]</sup>

Bazı çalışmalarda anti-tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) tedavisi ile endotel fonksiyonlarında tedavi öncesine göre iyileşme olduğu rapor edilmiştir.<sup>[7]</sup> Fakat geleneksel tedavinin –sulfasalazin (SSZ), non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve ev egzersiz programı– endotel fonksiyonu üzerine etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmada yeni tanı almış ve henüz tedavi başlanmamış AS'li hastalarda geleneksel tedavinin, vasküler hasarla ilişkili olan serum ADMA ve plazma ET-1 düzeylerine etkisi değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, ADMA değerleri (ortalama $\pm$ SD) için %80 güç ve  $\alpha=0.05$  ile en az 13 olarak hesaplandı.<sup>[7]</sup> Çalışmaya alım kriterleri; AS için modifiye New York sınıflama kriterlerini karşılamak, 18 yaş ve üzerinde olmak ve daha önce AS tanısıyla tedavi kullanmamış olmaktır. Bu prospektif çalışmada romatoloji polikliniğine başvuran ve yeni tanı almış AS'li hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı.

Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı. Araştırma protokolu hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### Hastaların değerlendirilmesi ve tedavi

Hastalar tedaviden önce değerlendirildi ve çalışma amaçlı kan alındı. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI), Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI) ve Bath ankilozan spondilit metroloji indeksi (BASMI) hesaplandı. Tüm hastalara NSAİİ olarak diklofenak 75–150 mg/gün PO, SSZ 2 g/gün PO ve ev egzersiz programı verildi. İki aylık süre sonunda tekrar kan alınıp hastalık aktivite, fonksiyon ve metroloji indeksleri hesaplandı.

## Laboratuvar

Bir gecelik açlıktan sonra sabah (08:00–09:00) laboratuvar testlerinin ölçümü için venöz kan örneği alındı. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) açlık kan şekeri ve serum lipidleri (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid) aynı gün içerisinde çalışıldı. ADMA ölçümü için serum ve ET-1 ölçümü için plazma örnekleri -80 °C'de daha sonra toplu halde çalışılmak üzere saklandı. ADMA ve ET-1 düzey ölçümleri ticari olarak temin edilebilen ELISA kitleri (ADMA için ADMA-ELISA kit, DLD Diagnostika GmbH, Hamburg; Almanya; ET-1 için Endothelin EIA kit, Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, Amerika Birleşik Devletleri) ile tedarikçinin talimatlarına uyularak yapıldı. Diğer laboratuvar testleri standart işlemlere göre yapıldı.

Tüm laboratuvar analizleri hastanemiz klinik Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

## İstatistiksel analizler

Değişkenlerin dağılımı tek-örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Tüm veriler aksi belirtilmedikçe ortalama $\pm$ standart sapma (standart deviation, SD) olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişki Pearson bağıntı katsayısı ile araştırıldı. İstatistiksel analizler yapılırken hazır istatistik programı (Statistical Package of Social Science version 15.0, IBM, Chicago, IL) kullanıldı. Çift yönlü p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 24 AS'li hasta alındı. Fakat hastaların 20'si çalışmayı tamamladı (bir hasta kontrol vizitine gelmedi, üç hasta ilaç yan etkisi nedeniyle tedaviyi bıraktı). Çalışmayı tamamlayan 20 AS'li hastanın 11'i erkek, 9'u kadındı. Hastaların yaş ortalaması 37 $\pm$ 11 yıl, hastalık süresi ortalaması ise 64 $\pm$ 59 aydı. İki (%10) hastada hipertansiyon, 1 (%5) hastada diabetes mellitus, 10 (%50) hastada sigara kullanımı vardı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı, serum lipid profilleri ve vücut kitle indekslerinde (VKİ) anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (**Tablo 1**).

Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar testleri değerlendirildiğinde (**Tablo 2**) 2 aylık süreç sonunda tedavi ile akut fazlarda anlamlı olarak azalma gözlenirken (ESH: 40 $\pm$ 17 vs. 27 $\pm$ 15 mm/h, p=0.002; CRP: 1.63 $\pm$ 1.61 vs. 1.07 $\pm$ 1.35 mg/dL, p=0.017), vasküler hasar belirteçleri olan serum ADMA ve plazma ET-1 düzeylerinde tedavi öncesi-sonrası bir fark gözlenmedi (ADMA: 0.29 $\pm$ 0.24 vs. 0.47 $\pm$ 0.42, p=0.232; ET-1: 14.14 $\pm$ 9.80 vs. 11.84 $\pm$ 4.19, p=0.073). Öte

yandan hastalık aktivitesi tedavi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalma göstermekteydi (BASDAI: 5.3±2.5 vs. 4.3±2.2, p=0.017). Buna karşılık BASMI ve BASFI'de bir fark gözlenmedi (BASFI: 3.4±2.9 vs. 2.4±2.1, p=0.141; BASMI: 2.0±2.2 vs. 1.8±2.2, p=0.861).

Korelasyon analizi yapıldığında tedavi öncesi ve sonrası ortalama ADMA, ET-1, CRP ve ESH değerleri arasında ilişki tespit edilmedi.

## Tartışma

Çalışmamızda, yeni tanı almış AS hastalarında 2 ay süreyle uygulanan geleneksel tedavinin hastalık aktivitesini (BASDAI) ve inflamatuvar göstergeleri (CRP ve ESH) anlamlı olarak iyileştirdiği, fakat vasküler hasar ile ilişkili biyobelirtilere (ADMA ve ET-1) etkisi olmadığı gösterilmiştir.

EFB, hasar veya aktivasyon sonrası endotel tabakanın fizyolojik görevlerinin aksine protrombotik ve proinflamatuvar karakterde davranması ve damar tonusundaki dengenin vazokonstriksiyon lehine bozulmasıdır.<sup>[8]</sup> Ateroskleroz gelişiminde anahtar bir olaydır ve yapısal aterosklerotik değişikliklerin oluşmasından çok önce ortaya çıkar.<sup>[9]</sup> Bu bozukluk sadece başlangıçta değil ateroskleroz gelişiminin tüm evrelerinde önemli rol oynar<sup>[10]</sup> ve KV hastalıklar için bağımsız bir öngördürücü olduğu bulunmuştur.<sup>[8]</sup>

İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda, KV hastalık gelişiminde inflamasyonun neden olduğu hızlanmış ateroskleroz önemli mekanizmalardan birisidir. Bu durum başta romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) olmak üzere çeşitli romatizmal hastalıklarda gösterilmiştir.<sup>[11-13]</sup> AS'de ise inflamasyon, EFB ve ateroskleroz arasında ilişki henüz net bilinmemektedir.<sup>[14]</sup>

ADMA, nitrik oksit (NO) endojen bir inhibitördür. Artmış ADMA düzeyleri, azalmış NO sentezi ve EFB ile ilişkili bulunmuş ve yeni bir KV risk faktörü olarak tanımlanmıştır.<sup>[15,16]</sup>

Literatürde artmış ADMA konsantrasyonu RA,<sup>[17]</sup> Behçet hastalığı,<sup>[18]</sup> ailevi Akdeniz ateşi (AAA),<sup>[19]</sup> SLE<sup>[20]</sup> ve skleroderma<sup>[21]</sup> gibi çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarda bildirilmiştir. AS'de ADMA düzeylerinin arttığını ilk olarak Sarı ve ark. göstermiştir.<sup>[7]</sup> Alt grup analizinde bu artışın özellikle geleneksel tedavi alan (SSZ, NSAİİ) hastalarda olduğu, anti-TNF- $\alpha$  tedavi alan hastalarda ise sağlıklı kontrollerden bir fark olmadığı belirtilmiştir. Yazarlar bu durumu anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin AS'de damar fonksiyonu üzerine olumlu etkisi olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Erre ve ark.<sup>[22]</sup> AS'de ADMA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu fakat ateroskleroz göstergeleri olarak belirledikleri ortak karotis arter intima media kalınlığı, brakial arterde akım

**Tablo 1.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı, serum lipid düzeyleri ve vücut kitle indeksleri.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sistolik KB (mmHg)	122±10	119±7	0.294
Diyastolik KB (mmHg)	77±5	77±5	0.585
Total kolesterol (mg/dl)	189±51	186±47	0.844
TG (mg/dl)	108±72	107±74	0.967
LDL (mg/dl)	118±39	114±35	0.768
HDL (mg/dl)	49±11	50±13	0.773
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	25±5	26±5	0.865

Sürekli veriler ortalama±SD olarak verilmiştir. HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; KB: Kan basıncı; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; TG: Trigliserid, VKI: Vücut kitle indeksi.

aracılı dilatasyon (*flow-mediated dilatasyon*, FMD) ve arteriyel sertlik açısından bir fark olmadığını bulmuşlardır.

ET-1 çoğunlukla endotel hücreleri tarafından salgılanan, vazokonstriktör, proinflamatuvar, mitojenik ve proliferatif özelliklere sahip bir peptittir.<sup>[23]</sup> Artmış ET-1 düzeyleri, başta skleroderma,<sup>[24]</sup> SLE,<sup>[25]</sup> Behçet hastalığı<sup>[26]</sup> ve RA<sup>[27]</sup> olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklarda gösterilmiştir. AS'de ET-1 düzeylerini Sarı ve ark. araştırmış ve AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında bir fark bulmamışlardır.<sup>[7]</sup> Yazarlar bunu diğer hastalıklarda doğrudan damar hasarı varken AS'de olmamasına bağlamışlardır.

Sarı ve ark.<sup>[5]</sup> başka bir çalışmada AS'li hastalarda EFB'yi araştırmak için brakial arterde FMD kullanmışlar ve sağlıklı kişilere göre hastalarda bozuk endotel fonksiyonu tespit etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalar AS'de subklinik bir vasküler hasar varlığını büyük ölçüde göstermiştir. Uygulanan tedavilerin

**Tablo 2.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama CRP, ESH, ADMA, ET-1, BASDAI, BASFI ve BASMI değerleri.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
CRP (mg/dL)	1.63±1.61	1.07±1.35	0.017
ESH (mm/h)	40±17	27±15	0.002
ADMA ( $\mu$ mol/L)	0.29±0.24	0.47±0.42	0.232
ET-1 (pg/mL)	14.14±9.80	11.84±4.19	0.073
BASDAI	5.3±2.5	4.3±2.2	0.017
BASFI	3.4±2.9	2.4±2.1	0.141
BASMI	2.0±2.2	1.8±2.2	0.861

Sürekli veriler ortalama±SD olarak verilmiştir. ADMA: Asimetrik dimetilarginin; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi; BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi; CRP: C-Reaktif Protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; ET-1: Endotelin-1.

mevcut EFB üzerine olan etkileri başka bir ilgi odağı olmuş ve bu konuda en çok anti-TNF- $\alpha$  tedavi araştırılmıştır.

TNF- $\alpha$ , AS'de önemli proinflamatuvar bir sitokindir<sup>[28]</sup> ve kronik inflamatuvar hastalıklarda endotel hasarın patogenezinde rol oynayabilir.<sup>[29,30]</sup> TNF- $\alpha$ , gün içerisinde üretilen ADMA'nın %80'den fazlasını yıkan redoks hassas bir enzim olan dimetilarginin dimetilaminohidrolaz aktivitesini inhibe ederek endotel hücrelerinden ADMA üretimini artırır.<sup>[31]</sup> TNF- $\alpha$  akım ve asetilkolin bağımlı vazodilatasyon için gerekli olan Akt fosforilasyonunu engelleyerek endotel nitrik oksit sentaz aktivasyonunu bloke eder.<sup>[32]</sup> Bu nedenle anti-TNF- $\alpha$  tedavinin EFB'yi teorik olarak iyileştirmesi beklenir. Bunu destekler şekilde bir çalışmada AS'de var olan EFB'nin anti-TNF- $\alpha$  tedavisi ile iyileştiği ultrasonografik olarak gösterilmiştir.<sup>[24,33]</sup> Fakat EFB ADMA düzeyleri ile değerlendirildiğinde ise ADMA düzeylerinin azaldığı<sup>[7]</sup> veya değişmediği<sup>[22,34,35]</sup> şeklinde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda dolaşımdaki ADMA ve ET-1 düzeylerinin geleneksel tedavi ile değişmemesi, gerçekte var olan EFB'de iyileşmeyi göstermedeki yetersizlik nedeniyle olabilir. Yani hücre düzeyinde olan bir iyileşme dolaşıma yansımıyor olabilir. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi düzeyler belki çok yüksek değildi. Bu durum, AS'de RA'daki kadar serum TNF- $\alpha$  düzeyleri artmamasının<sup>[36]</sup> dolaşımdaki ADMA düzeylerini çok yükseltmemesine bağlı olabilir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Çalışma planlanırken literatürdeki bilgiler ışığında AS'de EFB olduğu kabul edildi ve sağlıklı kontrol grubu oluşturulmadı. Fakat literatürdeki bazı çelişkili bilgileri daha netleştirmek adına sağlıklı kontrol grubu oluşturmak daha uygun olurdu. Çalışmamızda EFB'yi göstermek için serum ADMA ve plazma ET-1 düzeyleri kullanıldı. Beraberinde FMD gibi fonksiyonu doğrudan değerlendiren diğer teknikler kullanılabilirdi. Ayrıca 2 aylık tedavi ile olasılıkla var olan EFB'nin düzelleceği öngörülmüştü. Belki de bu süre 6 ay gibi daha uzun olsaydı daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Sonuç olarak bu çalışmada SSZ, NSAİİ ve egzersiz tedavisinin hastalık aktivite indekslerinde ve inflamasyon parametrelerinde anlamlı düzelmeye sağladığı fakat ADMA ve ET-1 düzeylerine bakıldığında vasküler hasar belirteçleri üzerine bir etkisinin olmadığı gösterildi. Geleneksel tedavinin EFB üzerine etkilerini değerlendirmek için endotel fonksiyonlarının doğrudan değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
2. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:663-76.

3. Okan T, Sari I, Akar S, et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography* 2008;25:47-56.
4. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:612-20.
5. Sari I, Okan T, Akar S, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:283-6.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
7. Sari I, Kebapçılar L, Alacacioglu A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;48:1363-8.
8. Widlansky ME, Gokce NL, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
9. Agewall S. Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1:107-9.
10. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 109(Suppl II):27-33.
11. Haskard DO. Accelerated atherosclerosis in inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:281-92.
12. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2008;138(37-38):534-9.
13. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008;121(10 Suppl 1):3-8.
14. Divecha H, Sattar N, Rumley A, Cherry L, Lowe GD, Sturrock R. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison to on-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:171-6.
15. Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006;38:126-36.
16. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127-8.
17. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, et al. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:809-19.
18. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behçet's disease. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:449-54.
19. Terekeci HM, Oktenli C, Ozgurtas T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in young men with familial Mediterranean fever (FMF): is it early evidence of interaction between inflammation and endothelial dysfunction in FMF? *J Rheumatol* 2008;35:2024-9.
20. Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkmans BA, Voskuly AE. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1362-5.

21. Dooley A, Gao B, Bradley N, et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:676–84.
22. Erre GL, Sanna P, Zinellu A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2011;30:21–7.
23. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86:484–98.
24. van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after TNF(alpha) blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:362–6.
25. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:361–5.
26. Ural AU, Yalcin A, Beyan C, Isimer A, Bayhan H. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1994;23:322–5.
27. Pache M, Schwarz HA, Kaiser HJ, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit* 2002;8:616–9.
28. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377: 2127–37.
29. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumour necrosis alpha antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447–50.
30. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumour necrosis factor- treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184–7.
31. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092–5.
32. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399 (6736):601–5.
33. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol* 2010;29:763–70.
34. Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. *Joint Bone Spine* 2011;78:184–7.
35. Korkosz M, Gasowski J, Surdacki A, et al. Disparate effects of anti-TNF-α therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis. *Pharmacological Reports* 2013; 65:891–7.
36. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-α, IL-1β and IFN-γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–31.