

Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Serum Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) ve Homosistein Düzeylerinin Araştırılması

Investigation of Serum Homocysteine and Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) Levels in Patients with Essential Hypertension

Şahin ŞANLITÜRK,^a
Dr. İdris MEHMETOĞLU,^a
Dr. Sevil KURBAN,^a
Dr. Mehmet YAZICI^b

^aBiyokimya AD,
^bKardiyoloji AD,
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 17.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 27.08.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sevil KURBAN
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Biyokimya AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
svlkrbn@yahoo.com

ÖZET Amaç: Endojen sentezlenen, lipid fazda çözünen tek antioksidan olan koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀, ubikinon) serbest radikallerin üretimini engellediği gibi proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın da oksidatif modifikasyonunu engeller. CoQ₁₀ aynı zamanda mitokondriyal solunum zincirindeki elektron taşıyıcısıdır. İnsanlarda azalmış CoQ₁₀ seviyeleri, kardiyak bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok patolojide gözlenmiştir. Homosistein doğal olarak oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir ve artmış serum homosistein düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada serum homosistein ve CoQ₁₀ düzeylerinin esansiyel hipertansiyondaki rollerini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma 38-79 yaşları arasında (57.23 ± 10.68) 30 esansiyel hipertansiyon hastası (10 E, 20 K) ile 38-83 yaşları arasında (56.50 ± 11.36) 30 sağlıklı gönüllü (12 E, 18 K) üzerinde gerçekleştirildi. Hasta ve kontrollerin açlık serum örneklerinde homosistein ve CoQ₁₀ düzeyleri HPLC (high performance liquid chromatography) metodu ile ölçüldü. **Bulgular:** Esansiyel hipertansiyon hastalarının homosistein düzeyleri (17.35 ± 4.81 µmol/L) sağlıklı kontrollerin homosistein düzeylerinden (11.16 ± 3.18 µmol/L) anlamlı olarak yüksek (p < 0.01) bulunurken hastalara ait CoQ₁₀ düzeyleri (801.22 ± 285.91 µg/L) sağlıklı kişilere ait CoQ₁₀ düzeylerinden (810.07 ± 278.63 µg/L) biraz düşük bulundu. Fakat, aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi. **Sonuç:** Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisinde yüksek serum homosistein düzeylerinin rolü olabileceği, CoQ₁₀ düzeylerinin ise bu hastalığın etiyolojisinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon; homosistein; koenzim Q₁₀

ABSTRACT Objective: Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀, ubiquinone) the only lipid soluble antioxidant synthesized endogenously, prevents the generation of free radicals as well as oxidative modifications of proteins, lipids, and DNA. Also, CoQ₁₀ is as an electron carrier in the mitochondrial respiratory chain. Decreased levels of CoQ₁₀ in humans are observed in many pathologies such as cardiac disorders, neurodegenerative diseases. Homocysteine is a naturally occurring, sulfur containing amino acid and elevated serum homocysteine levels is an independent risk factor for cardiovascular disease. In this study we have aimed to investigate the roles of homocysteine and CoQ₁₀ levels in essential hypertension. **Material and Methods:** The study was performed on 30 patients (10 M, 20 F) with essential hypertension aged 38-79 years (57.23 ± 10.68) and 30 healthy controls (12 M, 18 F) aged 38-83 years (56.50 ± 11.36). Fasting serum homocysteine and CoQ₁₀ levels of the subjects were measured by HPLC (high performance liquid chromatography) method. **Results:** Homocysteine levels of the patients with essential hypertension (17.35 ± 4.81 µmol/L) were found significantly higher (p < 0.01) than that of the controls (11.16 ± 3.18 µmol/L), while CoQ₁₀ levels of the patients were (801.22 ± 285.91 µg/L) slightly but not significantly lower than those of the controls (810.07 ± 278.63 µg/L). **Conclusion:** It was concluded that high serum homocysteine levels may plays a role in the pathogenesis of essential hypertension whereas there was no contribution of CoQ₁₀ levels to the pathogenesis of this disease.

Key Words: Hypertension; homocysteine; coenzyme Q₁₀

Yetişkinlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diyastolik basıncın 90 mmHg ve ya üzerinde olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanır.¹ Epidemiyolojik veriler, 30'lu yaşlarda %20-25 olan HT prevalansının yaşla birlikte belirgin artış göstererek 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıktığını göstermektedir.²

HT'nin etiolojisinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Fakat hipertansif hastaların %90-95'inde kan basıncı yüksekliğine sebep olacak bir neden bulunamaz. Bu durum esansiyel (primer ve ya idiyopatik) hipertansiyon (EHT) olarak adlandırılır.^{1,3}

EHT'nin etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimlerinin rol aldığı belirtilmiştir.^{3,4} Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin sekresyonu, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörlerin eksiklikleri, diabetes mellitus (DM), insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücresel iyon transportunda değişme gibi birçok fizyopatolojik faktör EHT'nin oluşmasında rol oynarlar.^{1,3}

Homosistein, proteinlerin yapısına girmeyen, metiyonin metabolizması sırasında doğal olarak oluşan ve kükürt içeren bir aminoasittir.⁵⁻⁷ Homosistein, B₁₂ vitamini ve folik asidin kullanıldığı remetilasyon ya da B₆ vitamininin kullanıldığı transsülfürasyon yolu ile metabolize edilmektedir. Homosistein plazma düzeyleri bu iki yolda rol alan enzimlerin genetik olarak düzenlenen aktivitelerine, kişinin B₁₂ ve B₆ vitaminleri ve folik asit düzeylerine göre belirlenmektedir. Diyet alışkanlıkları ve yaşam şekli de homosistein düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır.^{5,6} Homosistein yüksekliğinin erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tromboembolik hastalıklar ve koroner arter hastalığı (KAH) için bir risk faktörü olduğu ve damar duvarında hasarlanma yaparak HT'a zemin hazırlayabileceği belirtilmiştir.⁶⁻¹⁰ Homosisteinin ateroskleroz için bir risk faktörü oluşturması onun oksidatif hasarla ilişkisi ile açıklanmaktadır.⁸

Oksidatif stresin önlenmesi ve etkisinin en aza indirilmesi antioksidanlarla mümkündür. Hücrelerde enerji üretiminde önemli rol oynayan ve elektron taşıma zincirinin esansiyel bir bileşeni olan koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀, ubikinon) lipid fazda çözünen ve endojen sentezlenebilen tek antioksidandır. CoQ₁₀'un indirgenmiş formu ubinol, oksidatif stresi azaltarak hücre ve dokularda serbest radikal reaksiyonlarını ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu inhibe ederek aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesini önler.^{11,12} Elektron transport sistemi mitokondride bulunmasına rağmen, CoQ₁₀ dağılımı sadece mitokondri ile sınırlı değildir ve CoQ₁₀ lizozom, mikrozom ve peroksizom gibi organellerin zarlarında membran stabilizatörü olarak bulunur.¹² CoQ₁₀'un oksidatif strese ve azalmış enerji rezervine bağlı olarak ilerleyen çeşitli kalp yetmezliği, HT, iskemik kalp hastalığı gibi kalp hastalıklarının, Parkinson, Huntington, Amiyotrofik Lateral Skleroz, Frederiksen Ataksisi gibi mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile giden nörodejeneratif hastalıkların, vertigo ve Menier benzeri sendromların tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³

Bu çalışmada EHT hastalarında serum homosistein ve CoQ düzeylerini ölçerek bu parametrelerin EHT'nin patogenezindeki rollerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve EHT tanısı konulan 38-79 yaşları arasında (57.23 ± 10.68) 30 hasta (10 E, 20 K) ile 38-83 yaşları arasında (56.50 ± 11.36) 30 sağlıklı kontrol (12 E, 18 K) üzerinde gerçekleştirildi. HT tanısı sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olmasına göre konuldu. Kontrol grubuna alınanların sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg altında olmasına ve her iki grupta da olguların KVH ve DM gibi herhangi bir kronik hastalığı olmamasına dikkat edildi. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı ve gönüllülerden olur formu alınarak çalışma ile ilgili bilgilendirildiler.

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Hasta ve kontrollerin 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra sabah 8⁰⁰ ile 10⁰⁰ saatleri arasında kan örnekleri alındı. Kan pıhtılaştıktan hemen sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid ve lipoprotein (Lp) (a) düzeyleri ticari kitler kullanılarak rutin metotlarla, Synchron LX System (Beckman Coulter, Fullerton CA) otoanalizöründe ölçüldü. LDL kolesterol düzeyi ise Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı.¹⁴

Serumlar, CoQ₁₀ ve homosistein seviyeleri çalşılana kadar -80°C'de saklandı.

Homosistein ve CoQ₁₀ ölçümleri, Chromsystems marka ticari kitler kullanılarak Agilent 1100 marka "high performance liquid chromatography (HPLC)" cihazında kit prospektüsüne göre gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 13.0 paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırmasında ki-kare testi ve bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. Veriler ortalama değerleri ± standart sapma (SS) şeklinde verildi. Testlerin tümünde p< 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Sağlıklı kontrollerin ve EHT hastalarının klinik özellikleri ve lipid seviyeleri Tablo 1'de verildi. Tablo 1'den görüldüğü gibi hasta ve kontrollerin yaş dağılımları, cinsiyetleri ve lipid seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu. EHT hastalarının homosistein düzeyleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p< 0.01) bulunurken EHT hastalarının CoQ₁₀ düzeyleri kontrollerinkinden biraz düşük bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

EHT'nin endotelial fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve oksidatif strese artma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁵ EHT hastalarında lipid peroksidasyon ürünlerinde ve oksidatif strese artma ve antioksidan savunma sisteminde azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Biz çalışmamızda oksidatif stresin

TABLO 1: Sağlıklı kontrollerin ve EHT hastalarının klinik özellikleri ve lipid seviyeleri.

	Kontrol grubu	EHT grubu	P
Yaş	56.50 ± 11.36 (38-83 yaş arası)	57.23 ± 10.68 (38-79 yaş arası)	Ö.D
Cinsiyet (E/K)	12 / 18	10/20	Ö.D
Total kolesterol (mg/dl)	196.31 ± 43.1	211.45 ± 30.1	Ö.D
Trigliserid (mg/dl)	140.14 ± 36.2	151.30 ± 48.8	Ö.D
HDL kolesterol (mg/dl)	48.14 ± 8.5	43.35 ± 10.1	Ö.D
LDL kolesterol (mg/dl)	123.70 ± 25.0	133.21 ± 23.6	Ö.D
Lp(a) (mg/dl)	18.3 ± 4.1	19.7 ± 5.1	Ö.D

EHT: Esansiyel hipertansiyon, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, Lp(a): Lipoprotein (a), Ö.D: Önemli değil.

TABLO 2: Sağlıklı kontrollerin ve EHT hastalarının serum homosistein ve CoQ₁₀ seviyeleri.

Parametreler	Kontrol grubu	EHT grubu	P
Homosistein (µmol/L)	11.16 ± 3.18	17.35 ± 4.81	0.01
CoQ ₁₀ (µg/L)	810.07 ± 278.63	801.22 ± 285.91	Ö.D.

EHT: Esansiyel hipertansiyon, CoQ₁₀: Koenzim Q₁₀, Ö.D.: Önemli değil.

yeni bir mediatörü kabul edilen homosistein düzeylerini EHT hastalarında kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksek bulduk.^{6,8}

Hücre içi homosistein düzeyleri için karaciğer ve böbrekte remetilasyon ve transsülfürasyon yolları kullanılmakla birlikte kardiyovasküler sistem (KVS)'de homosistein metabolizmasının remetilasyon yolu ile sınırlı olduğu ve bu sistemde homosisteinin sınırlı metabolize edilmesinin hiperhomosisteinemiye sebep olarak hücre fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu belirtilmiştir.¹⁷ KVS'nin homosisteini sınırlı metabolize etmesi bu dokuyu homosistein yüksekliğine bağlı olarak gelişen hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Homosistein, KVS'ye farklı yollarla zarar verir; bunlardan en çok bilineni homosistein aracılı oksidatif strestir.^{6,8} Homosisteinin otooksidasyonu sonucu reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşur.^{6,8} Homosistein, süperoksit anyon radikali (O₂^{·-}) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) üreterek endotel hücrelerindeki oksidatif hasarı artırır.^{7,8} Homosisteinin otooksidasyonu sırasında oluşan O₂^{·-} ve hidroksil radikali (OH[·]) hem endotel hücre yüzeylerinde hem de plazmadaki lipoproteinlerde lipid peroksidasyonunu başlatır.^{7,8} Hiperhomosisteinemi LDL kolesterolün oksidasyonunu ilerleterek

endotelde direkt hasar oluşturur ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olur.^{6-8,10} Ayrıca koagülasyonun indüksiyonu ve endotel antitrombotik fonksiyon kaybı da bu hasara katkıda bulunur.^{7,8} Yükselmiş homosistein seviyelerinin NO aracılı vazodilatasyonu da azalttığı kaydedilmiştir.⁶⁻⁸

Homosistein yüksekliği ve HT arasında bir ilişki olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Kashyap ve ark. EHT hastalarında serum total kolesterol, LDL kolesterol ve homosistein düzeylerini normotansiflerden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.¹⁶ Sun ve ark. da tedavi edilmiş hipertansif hastalarda bile homosistein düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Sutton-Tyrrell ve ark. ise 60 yaş üzeri izole sistolik HT'ü olan kişilerde plazma homosistein düzeyleri ile HT arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını ortaya koymuşlar ve bu ilişkiyi homosisteinin arter duvarındaki elastini parçalayarak damar duvarında meydana getirdiği hasara bağlamışlardır.⁹ Onlar, homosistein yüksekliğinin izole sistolik HT'nin nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca hiperhomosisteineminin hipertansif ratlarda düz kas hiperplazisine bağlı olarak koroner arteriolar duvar kalınlığını artırdığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Oksidatif stresin arttığı HT gibi hastalıklarda antioksidan özellikli CoQ₁₀ konsantrasyonları in vivo oksidatif hasarı azaltmada önemlidir.^{11,12} Kardiyak hücreler gibi enerji ihtiyacı fazla olan hücreler CoQ₁₀ yetersizliğine oldukça duyarlıdır. Özellikle kalp hücrelerinde, enerji üretimindeki hayati rolü yüzünden ekzojen olarak verilen CoQ₁₀'un hücrel biyoenerjistikleri uyararak KVH'nin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiştir.^{11,12}

Biz de çalışmamızda, EHT hastalarına ait CoQ₁₀ seviyelerini kontrollerinkine göre biraz düşük bulduk fakat aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildi.

Hipertansif ratların lökositlerinde süksinat dehidrogenaz CoQ₁₀ redüktaz aktivitesinde yetersizlik olduğu tespit edilmiş ve bu yetersizliğin CoQ₁₀ seviyelerinin azalması ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir.²⁰ EHT hastalarının lökositlerinde de süksinat dehidrogenaz CoQ₁₀ redüktaz aktivitesinde yetersizlik bulunmuş ve bu hastalarda bu enzimin

aktivitesinde ve ardından CoQ₁₀ seviyelerinde artmanın sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir.²¹ Ayrıca hipertansif hastaların %39'unda enzimatik CoQ₁₀ yetersizliği bulunmasına rağmen bu oran sağlıklı kontrollerde %6 olarak gözlenmiştir.

Biz, literatürde EHT'de serum CoQ₁₀ seviyelerini değerlendiren başka herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat ekzojen CoQ₁₀ kullanımının EHT dahil pek çok KVH'de faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir;

Rosenfeldt ve ark. HT'nin tedavisi için CoQ₁₀ kullanımının fayda ve yan etkilerini araştırdıkları meta-analiz çalışmalarında 362 hipertansif hastanın yer aldığı, 8-12 hafta süresince günlük 100-120 mg CoQ₁₀'nun verildiği 12 klinik araştırmayı incelemişler ve CoQ₁₀'nun herhangi bir yan etki oluşturmadan, HT hastalarında sistolik kan basıncını 17 mmHg ve diyastolik kan basıncını ise 10 mmHg kadar düşürdüğünü kaydetmişlerdir.²²

Langsjoen ve ark. serum CoQ₁₀ seviyesi 2 µg/mL üzerinde olacak şekilde CoQ₁₀ verilen EHT hastalarında ilk 1 ila 6 ay içinde antihipertansif ilaç tedavisinde görülen tedrici azalmaya paralel olarak yine hastaların fonksiyonel durumlarında da kesin ve aşamalı olarak gerçekleşen bir iyileşme hali görmüşlerdir.²³ Bu bağlamda sistolik ve diyastolik kan basıncında meydana gelen dikkate değer iyileşmeyle birlikte, klinik durum ve ilaç tedavisi de stabil hale gelmiştir. Onlar, yaklaşık 4.4 ay sonra CoQ₁₀ verilen HT hastalarından %51'inin kullandıkları antihipertansif ilaçlardan 1-3 tanesini tamamen bıraktığını ve hastalardan yalnız %3'ünün ek bir antihipertansif ilaca ihtiyaç duyduğunu belirtmişlerdir. Hem tedavi öncesinde hem de tedavi süresince, ekokardiyogramı olan hastaların %9.4'ünde ise sol ventrikül duvar kalınlığında ve diyastolik fonksiyonda çok ciddi iyileşmeler görmüşlerdir.

CoQ₁₀'nun antihipertansif etkisinin arkasındaki mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte direkt endotel ve periferik vasküler düz kas hücrelerine etki ederek periferik vasküler direnci azaltıp vazodilatasyon oluşturmaya, serbest radikallerin sebep olduğu endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerinin inaktivasyonu ve/veya arteriolar düz kas fib-

rozisini antioksidan özelliği ile engellemesine, pro-inflamatuvar sitokinleri, kan viskozitesini ve aldosteron sekresyonunu azaltmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir.^{12,24-26} Normal insan ve hayvanlarda CoQ₁₀'nun direkt vazodilatör ve hipotansif etki göstermemesi onun hipotansif etkisinin oksidatif stresin arttığı hipertansif hastalara spesifik olduğunu düşündürmektedir.¹² Kardiyak hastalıklarda optimum klinik fayda için normal kan seviyesinin 2-4 katına çıkılması gerektiği belirtilmiştir.¹²

Sonuç olarak, biz EHT'nin etyolojisinde yüksek homosistein düzeylerinin rolü olabileceği, CoQ₁₀ düzeylerinin ise bu hastalığın etiyolojisinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaştık. Fakat yukarıda verdiğimiz literatür bilgilerinde, CoQ₁₀ güçlü bir an-

tioksidan olduğundan ve terapötik olarak tavsiye edilen dozlarda bilinen hiçbir yan etkisi olmadığından EHT'de kullanımının faydalı olduğu kaydedilmiştir. Biz çalışmamızda EHT hastalarının CoQ₁₀ düzeylerini kontrollerinkinden anlamlı olmayacak şekilde biraz düşük bulduk. Sonraki çalışmalarda EHT hastalarının serum CoQ₁₀ düzeylerinin daha geniş hasta grubunda çalışılmasının ve bu hastalarda serum CoQ₁₀ düzeyleri düşük olmasa bile CoQ₁₀ verilmesinin faydalı olup olmayacağı araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Teşekkür

Bu araştırma Bilimsel Araştırma Projeler (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26(1): 60-9.
- Işık E. [Etiopathogenesis of essential hypertension]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(33):6-11.
- Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Ferrari E, Muscari A. The genetic basis of essential hypertension. *Acta Cardiol* 2007;62(3):281-93.
- Dikmen M. [Homocysteine metabolism and association with diseases: A review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(6):645-52.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowle B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(11): 1392-403.
- Chambers JC, Seddon MD, Shah S, Kooner JS. Homocysteine--a novel risk factor for vascular disease. *J R Soc Med* 2001;94(1): 10-3.
- Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98(1):5-7.
- Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997;96 (6):1745-9.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(14): 6369-73.
- Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007;37(1):31-7.
- Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol Ther* 2009;124(3):259-68.
- Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano G. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* 2010;11(1):111-21.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
- Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(3): 222-33.
- Kashyap MK, Yadav V, Sherawat BS, Jain S, Kumari S, Khullar M, et al. Different antioxidants status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem* 2005; 277(1-2):89-99.
- Chen P, Poddar R, Tipa EV, Dibello PM, Moravec CD, Robinson K, et al. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999;39(1):93-109.
- Sun NL, Xi Y, Yang SN, Ma Z, Tang CS. [Plasma hydrogen sulfide and homocysteine levels in hypertensive patients with different blood pressure levels and complications]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35(12): 1145-8.
- Joseph J, Washington A, Joseph L, Koehler L, Fink LM, Hauer-Jensen M, et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(6): 2567-74.
- Iwamoto Y, Yamagami T, Folkers K, Blomqvist CG. Deficiency of coenzyme Q10 in hypertensive rats and reduction of deficiency by treatment with coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;58 (3):743-8.
- Yamagami T, Iwamoto Y, Folkers K. Deficiency of activity of succinate dehydrogenase-coenzyme Q10 reductase in leucocytes from patients with essential hypertension. *Int J Vitam Nutr Res* 1974;44(3):404-14.
- Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007;21(4): 297-306.
- Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1994;15 (Suppl): S265-72.
- Folkers K, Drzewoski J, Richardson PC, Ellis J, Shizukuishi S, Baker L. Bioenergetics in clinical medicine. XVI. Reduction of hypertension in patients by therapy with coenzyme Q10. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981;31(1):129-40.
- Kato T, Yoneda S, Kako T, Koketsu M, Hayano I, Fujinami T. Reduction in blood viscosity by treatment with coenzyme Q10 in patients with ischemic heart disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990;28(3):123-6.
- Fabre LF Jr, Banks RC, McIsaac WM, Farrell G. Effects of ubiquinone and related substances on secretion of aldosterone and cortisol. *Am J Physiol* 1965;208(6):1275-80.