



DERLEME

ENDOKRİN HASTALIKLARDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA)

Alev Eroğlu Altınova¹, Metin Arslan²

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Elazığ, Türkiye ²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) insanda nitrik oksit biyosentezinin majör inhibitörüdür. Yapılan son çalışmalarda plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birçok endokrin hastalıkta kardiyovasküler riske katkıda bulunan artmış ADMA düzeyleri saptanmıştır. Bu derleme yazısında ADMA'nın diabetes mellitus, obezite ve tiroid disfonksiyonu gibi çeşitli endokrin hastalıklardaki rolü tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: ADMA, NO, Endokrin hastalıklar, Kardiyovasküler risk

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE (ADMA) IN ENDOCRINE DISEASES

ABSTRACT

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is the major inhibitor of nitric oxide biosynthesis in humans. Recent reports have demonstrated that elevated plasma ADMA levels are associated with endothelial dysfunction and increased atherogenesis. Elevated ADMA levels, which contribute to an increased cardiovascular risk, have been reported in several endocrine diseases. The role of ADMA in various endocrine diseases such as diabetes mellitus, obesity and thyroid dysfunction are discussed in this review.

Keywords: ADMA, NO, Endocrine diseases, Cardiovascular risk

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve L-arjiniinden NO sentetaz ile sentez edilir¹. NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır². NG-monometil-L-arjiniin (L-NMMA) ve asimetrik N^G, N^G-dimetil-L-arjiniin (ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır. Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür³. ADMA metile nükleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleküldür. Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ise biyolojik olarak inaktiftir⁴.

ADMA esas olarak böbrek yoluyla atılır ve ADMA birikimi ilk olarak renal yetmezlikli hastalarda bildirilmiştir⁵. Renal yolla atılma ek olarak ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrüllin ve dimetilamine degrades olur. Bu enzimin aktivitesi detaylı olarak bilinmemekle birlikte, yüksek ADMA düzeylerine katkısı olabileceği düşünülmektedir². ADMA ölçümü yüksek performans likid kromatografisi yoluyla yapılmaktadır⁶.

NO sentetaz yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogenezde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir^{2,7,8}. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda

İletişim Bilgileri:

Dr. Alev Eroğlu Altınova
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma
Bölümü, Elazığ, Türkiye
e-mail: alevaltinova@yahoo.com

Marmara Medical Journal 2009;22(1);080-084



intraarteryel ADMA verilmesinin brakial arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir⁹. Plazma ADMA düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur¹⁰. Geniş çaplı ve prospektif AtheroGene çalışmasında 1874 koroner arter hastasının incelenmesi sonucu yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır¹¹. Ayrıca 131 hasta ve 131 sağlıklı kontrolü içeren çok merkezli CARDIAC çalışmasında plazma ADMA düzeyinin kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde olmayan bireylere göre %20 artmış olduğu gözlenmiştir¹². Çoğu endokrin hastalıklarda endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz riski görüldüğünden dolaşan ADMA düzeylerinin bu hastalıklarda incelenmesi son yıllarda önem kazanmıştır.

Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakial arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ve negatif bir ilişki rapor edilmiştir¹³. Sonuç olarak yazarlar ADMA ve L-arjininin endotel fonksiyonu ile ters ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise hipertansiyonu olan 34 hastada normotansif bireylere göre artmış ADMA ve azalmış NO düzeyleri saptanmıştır¹⁴. Achan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sağlıklı bireylere düşük dozda intravenöz ADMA verildiğinde kalp hızında azalma, kardiyak outputta ve kan basıncında artma gözlemlenmiştir¹⁵. 75 esansiyel hipertansiyonlu hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada da plazma ADMA düzeylerinin endotel bağımlı brakial arter vazodilatasyonunun tek ve bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir¹⁶.

Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalarda artmış ADMA düzeyleri saptanmıştır^{17,18}. Bunlardan birinde hiperkolesterolemili bireylerde metionin yüklenmesi sonucu gelişen hiperhomosisteinematik ortamda ADMA düzeyinin ortalama 2,03 µmol/l arttığı ve

ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu rapor edilmiştir¹⁸. Bu hastalarda ADMA artışının sebebi olarak metiltransferaz aktivitesinin LDL kolesterol yoluyla artması öne sürülmektedir¹⁹. Ayrıca endotel hücrelerde yapılan in vitro bir çalışmada da okside LDL komponentlerinden birinin DDAH aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini artırabileceği söylenmektedir²⁰.

Obezite

Obez bireylerde yapılan çalışmalar ADMA artışının obezite ile kuvvetli bağlantısını işaret etmektedir. Eid ve ark.'nın 563 yaşlı ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli erkek bireylerde yaptığı bir çalışmada overweight erkeklerde plazma ADMA düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır²¹. McLaughlin ve ark.'nın çalışmasında insülin rezistans sendromu olan obez kadınların insülin rezistansı olmayan obezlere göre yüksek ADMA düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir²². Ülkemizden bir çalışmada ise plazma ADMA düzeyi morbid obez hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve gastrik bant operasyonu sonrası gelişen kilo verimiyle anlamlı düşüşler bildirilmiştir²³.

Diabetes Mellitus

Endotel disfonksiyonunun insülin direnci ile ilişkisi bilinmekle birlikte patofizyolojik temel net değildir. Bu konuda ADMA artışının insülin direnci gelişimine katkıda bulunabileceği yönünde görüşler mevcuttur³. Şekil 1.'de ADMA, hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu arasındaki mekanizmalar gösterilmektedir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda karşıt sonuçlar saptanmıştır. Örneğin, Krzyzanowska ve ark.²⁴ tip 2 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri rapor ederken, başka bir çalışmada ise Pavia ve ark. tip 2 diabetli hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik kontrole bağlı olabileceğini savunmuşlardır²⁵. Bunun yanında sonraki yıllarda yayınlanan bir makalede ise tip 2 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokard enfarktüsü,



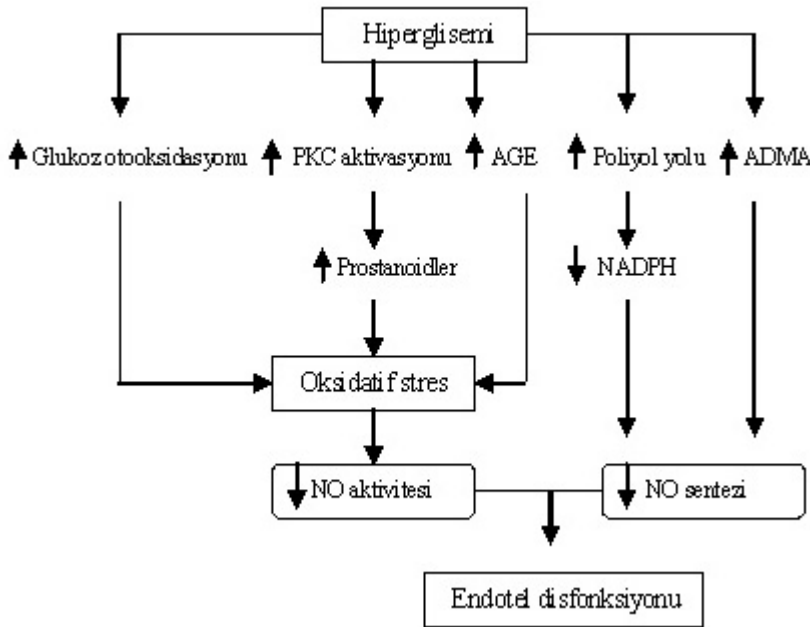
serebrovasküler olay ve tüm nedenlerden ölüm gibi kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur²⁶. Diabetik komplikasyonlar açısından da makrovasküler ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ADMA arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır^{24,27}. ADMA düzeyleri tip 1 diabetli hastalarda da incelenmiştir. Bu konuda tip 1 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri ve ADMA'nın VKİ, açlık kan şekeri, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ile ilişkisi ortaya konmuştur²⁸. Komplikasyonlar açısından ise Tarnow ve ark.²⁹ erken diabetik nefropatili tip 1 diabetik hastalarda yüksek ADMA düzeyleri ve bunun glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunu bildirmişlerdir. Hipergliseminin ADMA artışına nasıl yol açabileceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda hipergliseminin oksidatif stresi uyarıp ADMA'yı metabolize eden DDAH enzim aktivitesini bozduğu³⁰ ve oksidatif stresin ADMA'yı sentez eden arjinin metiltransferaz ekspresyonunu etkilediği³¹ yönünde görüşler ortaya konmuştur.

Metabolik Sendrom

İnsülin direncinin temel mekanizma olduğu metabolik sendromda, ADMA artışının metabolik sendrom komponentleriyle olan yakın ilişkisi ADMA'nın insülin rezistans sendromu patogenezinde önemli bir nokta olduğu görüşünü ön plana çıkarmaktadır³. Fakat metabolik sendromlu hastalarda yapılan çok yeni bir çalışmada ADMA'nın metabolik sendrom patofizyolojisinde rolünün olmadığı fakat bu sonucun çalışma popülasyonunun etnik ve çevresel özelliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir³².

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromlu hastalarda ADMA düzeyini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bunlardan birinde polikistik over sendromu olan adolesanlarda kontrole göre benzer ADMA düzeyleri saptanmışken³³, başka bir çalışmada da hormon tedavisi ile insülin direncinden bağımsız olarak ADMA düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir³⁴.



Şekil 1: ADMA hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalar (Chan NN, 2002, Diabetologia, 45: 1610)



Hipopitüitarizm

Hipopitüitarizmi olan hastalarda yapılan tek bir çalışma vardır³⁵. Bu çalışmada yüksek ADMA düzeyleri saptanmış olup, ADMA konsantrasyonu glukoz tolerans testindeki 2. saat glukoz düzeyi ile bağlantılı bulunmuştur.

Tiroid disfonksiyonu

Tiroid disfonksiyonunda ADMA düzeyleri incelenmiştir. Hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaları içeren bir makalede plazma ADMA düzeyleri her 2 grupta da kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur³⁶. Başka bir çalışmada ise ADMA düzeyleri hipotiroid hastalarda normalken hipertiroid hastalarda artmış olarak saptanmıştır³⁷. Ayrıca bu çalışmada tüm hastalar değerlendirmeye alındığında ADMA ile serbest T4 arasında anlamlı korelasyon rapor edilmiştir. Subklinik hipotiroidide ise yüksek ADMA düzeyleri görüldüğü ve L-tiroksin tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir³⁸.

Sonuç

ADMA en güçlü NO sentetaz inhibitörüdür ve dolaşan düzeyindeki artış endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile yakın ilişkilidir. Birçok endokrin hastalıkta ADMA artışının olduğu ve bu hastalıklardaki artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu görülmektedir. Gelecek çalışmalar ADMA birikimine yönelik temel mekanizmaların ortaya konmasına yönelik olmalıdır. Bu sayede endokrin hastalıkların tedavisinde daha başarılı sonuçlara ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
2. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-833.
3. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia* 2002; 45: 1609-1616.
4. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-350.
5. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
6. Pettersson A, Uggla L, Backman V. Determination of dimethylated arginines in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692: 257-262.
7. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-3095.
8. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
9. Calver A, Collier J, Leone A, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 193-194.
10. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206-210.
11. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005; 97: e53-e59.
12. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493.e1-e8.
13. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518-523.
14. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoğlu I, Karter Y, Genç H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 629-633.
15. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-1459.
16. Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 802-808.
17. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
18. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 161-167.



19. Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
20. Jia SJ, Jiang DJ, Hu CP, Zhang XH, Deng HW, Li YJ. Lysophosphatidylcholine-induced elevation of asymmetric dimethylarginine level by the NADPH oxidase pathway in endothelial cells. *Vascu Pharmacol* 2006; 44: 143-148.
21. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53: 1574-1579.
22. McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1896-1900.
23. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, Cigdem Arica P, Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-L-arginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 672-678.
24. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 189: 236-240.
25. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
26. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834-1839.
27. Malecki MT, Undas A, Cyganek K, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) is associated with retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 2899-2901.
28. Altınova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1881-1885.
29. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765-769.
30. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-992.
31. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc Med* 2005; 10(Suppl.1): S49-S57.
32. Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 176-178.
33. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 129-134.
34. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, et al. The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2007; baskıda
35. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Schnack C, Hofer M, Wolzt M, Schernthaner G. Circulating ADMA concentrations are elevated in hypopituitary adults with and without growth hormone deficiency. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 208-213.
36. Arikan E, Karadag CH, Guldiken S. Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 186-191.
37. Hermenegildo C, Medina P, Peiró M, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5636-5640.
38. Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 203-206.