



Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Metabolizması

Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA)

Murat Aydın¹, Fatma Erdoğan², Ferah Armutçu³, M. Ramazan Yiğitoğlu³

¹Ardahan Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Ardahan, Türkiye

²Özel Sevgi Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

³Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen Nitrik Oksit Sentaz Enzimi (NOS) inhibitörüdür. İlk kez 1970 yıllarında metillenmiş arjininler insan idrarında saptanmıştır. Ancak ADMA ile ilgili ilk çalışma 1992'de kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada ADMA'nın endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda rol aldığı ve belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. ADMA'nın böbrek yetmezliği, ateroskleroz, hiperglisemi ve hiperhomosisteinemi durumlarında da serumda yükseldiği tespit edilmiştir. Biz bu derlemede ADMA'nın yapısı, sentezi, metabolizması ve klinik durumlar ile ilişkisini inceleyeceğiz.

Anahtar kelimeler: Asimetrik dimetil arjinin, nitrik oksit

Abstract

Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of Nitric Oxide Synthase (NOS) enzyme. Methylated arginine has been found in human urine for the first time in the 1970s. However the first study with ADMA has been made among patients with chronic renal failure in 1992. It has been reported by many studies that ADMA contributed in endothelial dysfunction and atherosclerosis and can be used as a marker in recent years. ADMA was found to be elevated in the serum in cases of renal insufficiency, atherosclerosis, hyperglycemia and in hyperhomocysteinemia. In this review we will study ADMA structure, synthesis, metabolism and its relationship with clinical conditions.

Key words: Asymmetric dimethyl arginine, nitric oxide

Giriş

Nitrik oksit (NO) endotel tarafından sentezlenen, vazodilatasyondan inflamatuvar sitokinlerin salınımına kadar önemli fonksiyonları olan bir moleküldür. NO farklı dokularda karmaşık fonksiyonlara sahiptir. İmmünitede, nonspesifik immunité, viral replikasyonun inhibisyonu, transplant rejeksiyonunda rol alır¹⁻³. Kardiyovasküler sistemde, vazorelaksasyon, kan hücreleri düzenlenmesi, miyokard kasılması ve mikro-

vasküler permeabilitede etkindir^{1,4}. Sinir sisteminde, öğrenme, hafıza, ağrı hassasiyeti, epilepsi ve nörodejenerasyondan sorumludur². Solunum sisteminde, bronkodilatasyon, astma ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu patogenezinde karşımıza çıkar⁵. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), endojen Nitrik Oksit Sentaz Enzimi (NOS) inhibitörüdür. ADMA'nın kan düzeyi arttıkça NO sentezi azalmaktadır. ADMA'nın endotel disfonksiyonu ve

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Uz. Dr. Murat AYDIN
Ardahan Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı,
Sugöze Mevkii Merkez 75100 Ardahan,
Telefon: (+90) 478 2113044 Dahili: 2903
E -posta: drmurataydin@hotmail.com

Makale Geçmişi / Article History

Geliş Tarihi / Date Received 21.03.2013
Kabul Tarihi / Date Accepted 15.04.2013

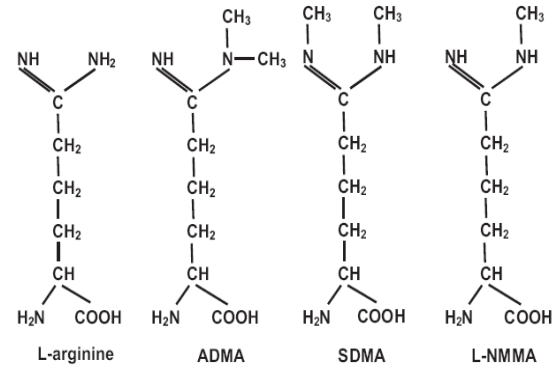
aterosklerozda rol aldığı ve belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir⁶. ADMA'nın ayrıca, böbrek yetmezliği⁷, ateroskleroz⁸, hiperglisemi⁹, hiperhomosisteinemi⁶ durumlarında da serumda yükseldiği tespit edilmiştir.

ADMA Sentezi

ADMA protein yapısında bulunan L-arjininin aminoasidinin hücre içi metiltransferaz enzimleri ile metillenmesiyle üretilmektedir. Metillenme, protein arjinin metil transferaz (PRMT) 1 ve 2 enzimleriyle olmaktadır. PRMT enzimleri, S-Adenozil metioninden (SAM) metil grubunu L-arjinine transfer ederek proteinlerdeki arjinin rezidülerinin guanidin gruplarına metil gruplarının eklenmesini sağlar. Metil grubu vericisi SAM, S-Adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH'de homosisteine hidrolize olur¹⁰⁻¹¹. Metillenmiş proteinlerin proteolitik katabolizması ile serbest metilarjinin rezidüleri salınır. ADMA, Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ve N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) sentezlenir. SDMA ve L-NMMA ADMA'nın izomerleridir. ADMA NOS enziminin üç formunu da kompetitif olarak inhibe eder. L-Arjininin yüksek konsantrasyonları ile bu inhibisyon geriye döndürülebilir. Bu olaya 'arjinin paradoksu' denilmektedir. L-NMMA, ADMA kadar güçlüdür, NOS aktivitesini azaltır. Ancak plazma konsantrasyonu ADMA konsantrasyonundan 10 kat daha düşüktür. ADMA ile eşit konsantrasyonlarda üretilen SDMA'nın NOS aktivitesine etkisi yoktur¹². Metil arjininlerin sentezinden sorumlu PRMT enzimleri iki çeşittir. PRMT1 enzimiyle L-NMMA ve ADMA oluşur. PRMT 2 enzimi ile L-NMMA ve SDMA oluşur (Şekil 1).

Metillenme irreversibl olup metillenen proteinler nükleusta bulunur ve RNA'nın işlenmesi ve transkripsiyonel kontrolünde rol oynar. Üç metil arjinin de (ADMA, SDMA ve L-NMMA) endotel

hücrelerine katyonik aminoasit taşıyıcısı (y taşıyıcısı) ile girer. Üç metilarjininden her biri hücreye giriş için arjininle yarışa girer. ADMA'nın yüksek konsantrasyonu L-arjininin hücre içine taşınmasını engeller, NO sentezinde azalma ile sonuçlanır. Y taşıyıcı aktivitesi metil arjininlerin lokal konsantrasyonlarında önemlidir. Bu taşıyıcı sistem metilarjininleri endotel hücrelerinde konsantre eder. Bu nedenle hücre içi konsantrasyonu sirkülasyondan daha fazladır. Y taşıyıcı sisteminde defekt olması sirkülasyonda daha fazla ADMA konsantrasyonuna yol açar. Azalmış NO biyosentezi ile sonuçlanır^{8,9}.



Şekil 1. Endojen metilarjininlerin yapısı¹²

Serbest metilarjininlerin miktarı hücrenin protein turnover hızı ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. İskemik kalp, diyabet, kas distrofi gibi çeşitli hastalıklarda protein katabolizması artmıştır. Artan metilarjininler NOS'u inhibe eder. Sonuçta artmış kan basıncı, azalmış kan akımı oluşur. Artmış ADMA konsantrasyonları endotel disfonksiyonunu gösterir ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede uygun bir belirteç olarak kabul edilmektedir^{13,14}.

ADMA'nın Metabolizması

Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimi ADMA ve L-NMMA'nın %90'undan fazlasını metabolize eder. DDAH metilarjininleri sitrülün ve dimetilamine veya monometilamine parçalar. DDAH enziminin iki izoformu vardır.

Bu izoformlar benzer gen yapısı ve benzer enzim aktivitesine sahiptirler ancak farklı dokularda yer alırlar. DDAH1 enzimi nNOS eksprese eden dokularda, yüksek olarak beyin, karaciğer, adrenal bez, testis ve böbrekte, DDAH 2 enzimi, kalp, aorta, plesanta gibi Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) ve İndüklenebilir Nitrik oksit Sentaz (iNOS) eksprese eden dokularda bulunmaktadır. DDAH enziminin farmakolojik inhibisyonu ADMA konsantrasyonunu artırır, NO üretimini azaltır. DDAH aktivitesi oksidatif strese aşırı duyarlıdır. İnflamasyon ve oksidatif stres DDAH aktivitesini azaltır. DDAH aktivitesi TNF- α veya okside LDL ile indüklenen oksidatif stres ile de azalmaktadır. DDAH enziminin inaktivasyonu ADMA eliminasyonu bozulmasına ve ADMA seviyelerinin artmasına ve NO üretiminin azalmasına sebep olur^{10,13,15}.

ADMA Yüksekliği İle Seyreden Klinik Durumlar

ADMA metabolizmasındaki basamaklardan herhangi birinde meydana gelen defekt, serum düzeyini etkiler. Başlıca sebepler; PRMT enzimi aktivitesindeki artış ile proteinlerin metillenmesinde artış, metillenmiş proteinlerin yıkımının artması, böbrek yetmezliği sonucu atılımın azalması ve DDAH enzim aktivitesindeki azalmadır. Dejeneratif hastalıkların çoğunda, şiddetli inflamasyon ve organ yaralanmalarında proteoliz artmıştır. Artmış proteoliz, azalmış eliminasyon ADMA birikimine sebep olur. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma ADMA konsantrasyonu yükselmektedir. Bu durum ADMA metabolizmasında karaciğerin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir^{15,17}.

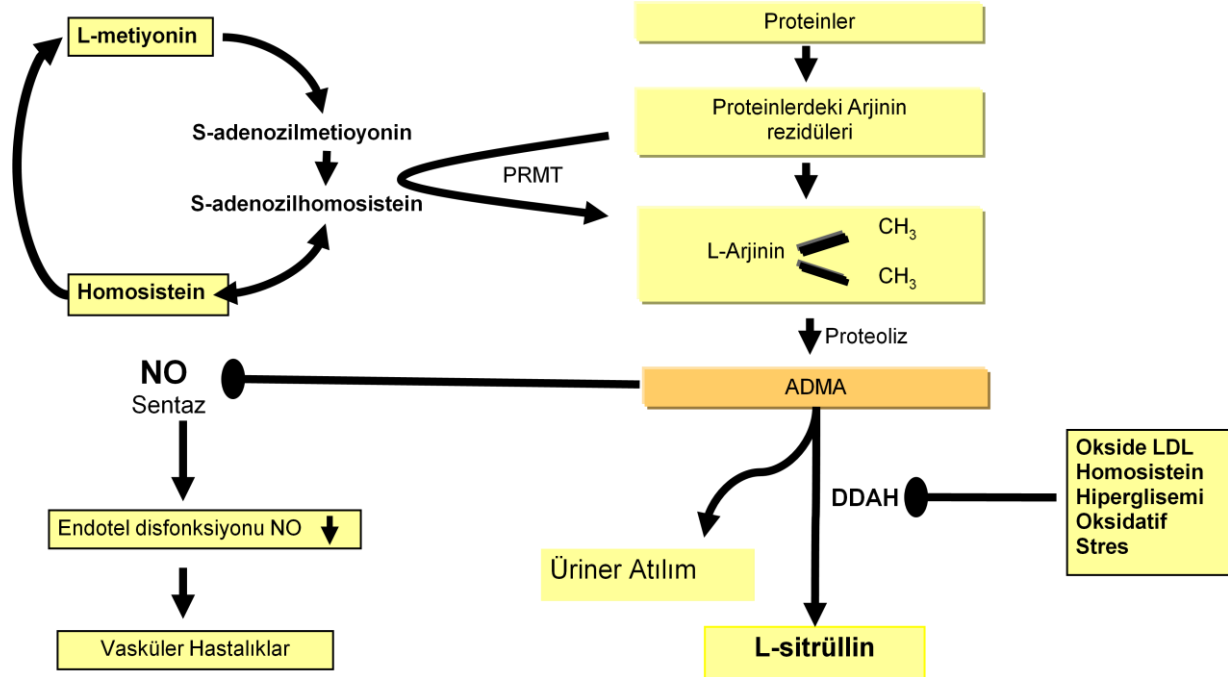
Kronik böbrek yetmezliğinde ADMA'nın konsantrasyonu artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğinde serum düzeyi yaklaşık

10 kat artar. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hemodiyaliz sonrası ADMA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir¹⁸. Bu hastalarda yüksek ADMA seviyesinin endotelial yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir⁶. Artmış ADMA seviyeleri renal yetmezlikli hastalarda artmış kardiyovasküler riski temsil eder ki bu da böbrek yetmezliğindeki mortalitenin en önemli nedenidir^{12,19,20}. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken evresini gösterir. ADMA endotel disfonksiyon belirteci olarak kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede önemlidir¹⁵. Behçet Hastalığı gibi endotel hasarı ile seyreden dejeneratif hastalıklarda ADMA düzeyi yüksek bulunmuştur^{21,22}.

Hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ADMA üretimini stimüle etmekte, ADMA'nın yıkım ya da üretiminden sorumlu enzimlerin aktivitesinde veya seviyesinde değişiklik oluşturmaktadır. Yakın zamanda hipergliseminin, ADMA yıkımını katalizleyen DDAH seviyelerini azaltarak ADMA seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir⁹. Yüksek glukoz konsantrasyonu ADMA'yı artırır, hiperglisemik insülin eksikliği olan ratlarda insülin tedavisi, glukozu azaltmış ve yüksek seviyelerdeki ADMA düzeylerini normal seviyeye getirmiştir²³. Koroner aterosklerozu olan veya kardiyovasküler hastalık açısından riskli hasta grubunda endotel disfonksiyonu bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunun periferden ve koroner sirkülasyondan değerlendirilmesinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için önemli bilgi sağlayacağı saptanmıştır^{20,24}. Hipertansiyonda, hiperlipidemide, hiperhomosisteinemide, koroner arter hastalığında, periferik arter darlıklarında, konjestif kalp yetmezliğinde, stroke, pulmoner hipertansiyonda ADMA seviyeleri artmıştır. ADMA ile oluşan endotel disfonksiyonu mekanizması; vasküler NO elde edilebilirliğinin

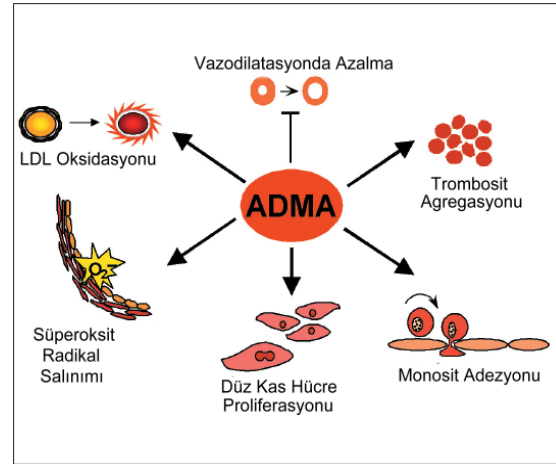
azalması, vasküler süperoksit seviyelerinin artması ile olmaktadır^{25,26}. Alzheimer, demans ve vasküler demansta, artmış serum ADMA

ADMA oranını 2 kat arttırmış ve endotele bağlı vazodilatasyon düzelmiştir. Sağlıklı bireylerde dışardan L-arjinin verilmesi endotele bağlı



Şekil 2. ADMA'nın NO ve homosistein ile ilişkili biyokimyasal yolları¹⁶

seviyesi etkisiyle NO düzeyinin azalmasının bilişsel fonksiyon kaybının nedeni olduğu düşünülmektedir²⁷. Oksidatif stres ADMA katabolizmasından sorumlu olan DDAH enziminin aktif bölümünde sistein aminoasitine zarar vererek enzim aktivitesini azalmaktadır. Böylece ADMA'nın yıkımı azalırken kan düzeyi de artmaktadır²⁸. Bu nedenle oksidatif stresi arttıran birçok dejeneratif hastalıkta ADMA düzeyi yüksek bulunmaktadır. ADMA konsantrasyonu yüksek olan hastalara L-arjinin verilmesi NOS enzim aktivitesinde artışa neden olur. Yapılan bazı çalışmalarda dışarıdan L-arjinin verilerek, endotel fonksiyonunun önemli derecede düzeldiği, ADMA'nın zararlı etkilerinin ters çevrildiği gösterilmiştir. Yine yüksek ADMA konsantrasyonuna sahip kalp yetmezliği olan hastalara L-arjinin suplementasyonu L-arjinin/



Şekil 3. ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkisi²⁸.

vazodilatasyonu etkilememiştir²⁹. NO metabolizması ile bu denli yakın ilişki içinde olan ADMA'nın farklı hastalık gruplarında incelenmesinin, bu hastalıkların oluşum mekanizmaları, erken teşhisleri ve önlenmeleri konusunda ciddi katkıları olacaktır. ADMA

düzeğini azaltacak yeni tedavi yaklaşımları ve ADMA'nın adı geçen hastalıklarda bir belirteç olarak laboratuvar yelpazesine katılması, gelecekte yapılacak yeni çalışmalara konu olacaktır.

Kaynaklar

- Cekmen MB, Turgut M, Turkoz Y, et al. Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthase Physiologic and Pathologic Characteristics. *T Klin J Ped.* 2001;10(4):226-35.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginin: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38(11):1709-15.
- Raghavan SA, Dikshit M. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol Res.* 2004;49(5):397-414.
- Anggard E. Nitric Oxide: Mediator, murderer and medicine. *The Lancet* 1994; 343(8907):1199-206
- Gritti P, Lanterna LA, Re M, et al. The use of inhaled nitric oxide and prone position in an ARDS patient with severe traumatic brain injury during spine stabilization. *J Anesth* 2012; DOI: 10.1007/s00540-012-1495-2 [Epub ahead of print].
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb. Vasc Biol* 2000;20(9):2032-7.
- Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339(8793):572-5.
- Valkonen V-P, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta:* 2004;348(1-2):9-17.
- Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, et al. Elevated plasma ADMA as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):765-9.
- Hu T, Chouinard M, Cox Amy L, et al. X receptor agonist reduces serum asymmetric dimethylarginine levels through hepatic dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 gene regulation. *J Biol Chem,* 2006;281(52):39831-8.
- Mittermayer F, Pleiner J, Krzyzanowska K, et al. Regular physical exercise normalizes elevated ADMA concentrations in patients with Type 1 Diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(23-24):816-20.
- Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep.* 2006;58(2):159-78.
- Nijveldt RJ, Siroen MPC, Teerlink T, Leeuwen MV. Elimination of Asymmetric Dimethylarginine by the Kidney and the Liver: A Link to the development of multiple organ failure. *J. Nutr.* 2004;134 (Supl. 10):2848S-52S.
- Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Elevated levels of ADMA as a marker of cardiovascular disease and mortality. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1124-9
- Wang J, Sim AS, Wang XL, et al. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis.* 2006;184(2):383-8.
- Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R. DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med.* 2005;10(Suppl.1):45-8.
- Nijveldt JR, Leeuwen VP, Van Coen G, et al. Net renal extraction of ADMA and SDMA in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):1999-2002
- Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
- Carmine Z, Francesca M, Tripepi G. novel cardiovascular risk factors in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(Suppl.1):S77-80.
- Selcoki Y, Aydın M, İkizek M, et al. Association Between Asymmetric Dimethylarginine and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Turk Neph Dial Transpl* 2011;20(1):58-64
- Şahin M, Arslan Ç, Naziroğlu M, et al. Asymmetric dimethylarginine and Nitric Oxide Levels as a Sign of endothelial dysfunction in Behçet's Disease. *Ann. of Clinical & Lab. Science.* 2006;36(4):449-54
- Aydın M, Koca C, Uysal S, et al. Serum nitric oxide, asymmetric dimethylarginine and homocysteine levels in active Behçet's disease *Turk J Med Sci* 2012; 42(Sup.1): 1194-9
- Chan NN, Chan JCN. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia.* 2002;45(12):1609–16.
- Böger RH. ADMA, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the 'L-arginine paradox and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr.* 2004;134(10 suppl):2842S-47S.
- Richter B, Niessner A, Penka M, et al. Endurance training reduces circulating ADMA and MPO levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1306-11.

26. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res.* 2003;57(1):244-52
27. Art S, Schwedhelm E, Kölsch H, et al. Dimethylarginines, homocysteine metabolism, and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;31(4):751-8.
28. Batista M, Landim P, Filho AC, Chagas ACP. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Endothelial Dysfunction: Implications for Atherogenesis. *Clinics.* 2009;64(5):471-8.
29. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, et al. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(10):1816-22.