

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Yaşlı popülasyonda asimetrik dimetilarjinin dağılımı ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile arasındaki ilişki

Ersen KARAKILIÇ¹, Sim KUTLAY², Teslime ATLI³¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale,²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Ankara,³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı, Ankara.

Geliş tarihi: 16.09.2021; Kabul tarihi: 22.09.2021

Sorumlu yazar: Ersen KARAKILIÇ, Adres: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, E-posta: ersenkarakilic@comu.edu.tr, Telefon:+905422809994.

ÖZET

Amaç: Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü asimetrik dimetilarjinin (ADMA) özellikle son yıllarda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmayı ADMA plazma konsantrasyon dağılımlarını, ADMA'nın diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksiyle (Alx) ilişkisini değerlendirmek için yaptık.**Yöntem:** Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde "yaşlılarda sağlık taraması" ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Belediye ve muhtarların yaptığı çağrılarla bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar gibi ileri derecede düşük olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. Toplamda 966 kişi değerlendirmeye alınırken, 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmadı. Katılımcılar öyküleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Serum ADMA ölçümleri ELISA yöntemi kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı. NDH ve Alx ölçümünde SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanıldı. NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi ve sonuçlar m/sn ± standart sapma şeklinde elde edildi.**Bulgular:** Çalışmaya alınan 966 katılımcının ortanca yaşı 70.3±6.4 olup, katılımcıların %49.6'sı kadındı. Tüm popülasyonun ADMA ortalamasını 0.85±0.38 µmol/L olarak bulduk. Yapılan korelasyon analizi değerlendirmesinde, ADMA ile yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, kreatin, GFR, CRP düzeyleri arasında korelasyon yoktu. ALT düzeyleri (rho:0.106, p:0.001) ve total kolesterol düzeyleri (rho:0.064, p:0.047) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken açlık kan şekeri (rho:-0.072, p:0.026) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi. NDH ve Alx'in ADMA konsantrasyonları ile anlamlı ilişkisi yoktu. Çoklu regresyon analizinde LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, ALT, kreatin ile uygun model oluşturulduğunda ADMA düzeylerinin ancak 1/3'lük kısmı açıklanabilmektedir.**Sonuç:** Popülasyonumuzdaki katılımcıların ADMA ortalaması 0.85±0.38 µmol/l'dir. ADMA düzeylerinin bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi düşük düzeydedir. ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini ortaya koyacak kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.**Anahtar kelimeler:** ADMA, kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, arteriyel sertlik**Distribution of asymmetric dimethylarginine in elderly population and its relationship with traditional cardiovascular risk factors**

ABSTRACT

Objectives: The endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) has emerged as a new cardiovascular risk factor, especially in recent years. We conducted this study to evaluate the ADMA plasma concentration distributions and the relationship of ADMA with other cardiovascular risk factors, pulse wave velocity (NDH) and augmentation index (Alx) in elderly individuals.**Methods:** This study was carried out as a part of the project called "health screening for the elderly" in Ankara Mamak district. All the elderly people in the region were invited for health screening with the calls made by the municipality and the headmen. Those who were severely debilitated, such as those with previously known advanced stage organ failure, and whose laboratory tests could not perform were excluded from the study. While 966 people were evaluated in the total, 234 participants were excluded in the analysis. Participants' anamnesis were taken and detailed physical examinations were performed. Serum ADMA measurements were made by a single person using the Elisa method. SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System device was used for NDH and Alx measurement. NDH measurements were evaluated by a computer program on the same instrument, and results were obtained in m/s ± standard deviation.**Results:** The median age of the 966 participants was 70.3±6.4, and %49.6 of the participants were women. We found the mean ADMA level 0.85±0.38 µmol/L. In the correlation analysis evaluation, there was no correlation between ADMA and age, blood pressure, body mass index, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, creatine, GFR and CRP levels. While there was a significant positive correlation between ALT levels (rho:0.106, p:0.001) and total cholesterol levels (rho:0.064, p:0.047) with ADMA, there was a negative correlation between fasting blood glucose (rho:-0.072, p:0.026) and ADMA, but all of these relationships were very weak. NDH and Alx were not significantly associated with ADMA concentrations. In multiple regression analysis, only 1/3 of ADMA levels can be explained when an appropriate model is created with LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, ALT, and creatine.**Conclusion:** The ADMA mean of the participants in our population was 0.85±0.38 µmol/l. The relationship between ADMA levels and known cardiovascular risk factors is low. Cohort studies are needed to reveal the relationship between ADMA levels and cardiovascular diseases.**Keywords:** ADMA, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, arterial stiffness

GİRİŞ

Endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) en güçlü vazodilatör maddelerden biridir ve en çok bilinen fonksiyonu vasküler tonus düzenlemesidir. Azalmış NO yapımı ve biyoyararlanımı ile ilişkili vasküler endotel disfonksiyonu gelişimi arteriyel sertlik ve ateroskleroz oluşumunda kritik bir rol oynar [1]. Endojen NO sentez inhibitörü olan asimetrik dimetilarjininin (ADMA) artmış düzeylerinin, ateroskleroz için bilinen hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi risk faktörleri ile etkileşerek azalmış vasküler NO biyoyararlanımına sekonder endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler ölümlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [2].

NO, L-arjinin aminoasidinden endoteldeki NO sentaz enzimi ile sentezlenir. ADMA proteinlerin hidrolizinden ortaya çıkan doğal bir L-arjinin analogudur ve NO üretimi için kompetitif inhibitör görevi görür. ADMA eliminasyonu için ana yol, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimidir ve bununla L-sitruilin ve dimetilamin oluşur [3]. DDAH'nın dolaşımdaki ADMA düzeyini belirlemede önemli bir düzenleyici basamak olduğu düşünülmektedir.

Endojen nitrik oksit sentez inhibitörü ADMA özellikle son yıllarda yeni bir kardiyovasküler (KVS) risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış plazma ADMA konsantrasyonlarının HT, HL, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, konjesif kalp yetmezliği, inme, pulmoner hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterildi [4]. Schnabel tarafından yapılan bir çalışmada da ADMA'nın KVS ölüm ve miyokart infarktüsü primer sonlanım noktasıyla ilişkili olduğu gösterildi ancak bu çalışmada KVS hastalık dışındaki diğer ölüm nedenleriyle ilişkisi yoktu [5]. Gençlerde koroner arter risk gelişimi araştırılan bir çalışmada, ADMA koroner arter kalsifikasyonu ile bağımsız olarak ilişkiliydi [6].

Arteriyel sertlik, arterlerin elastikiyetini kaybetmesi sonucu duvarlarında meydana gelen sertleşmedir ve ateroskleroz için hem bir gösterge ve hem de bir sonuçtur. Günümüzde bunu ölçmenin en pratik ve en güvenilir yolu nabız dalga hızı (NDH) ölçümüdür. Augmentasyon indeksi (Alx) de arteriyel sertlik değerlendirmesi için kullanılan güvenilir bir yoldur. Aterosklerozun erken aşamalarındaki süreçlerde rol oynadığı düşünülen ADMA ile NDH ve Alx arasında da bir ilişki olabileceği akla gelmektedir ve bu konuyu da inceleyen çalışmalar vardır [7].

Bu nedenle Ankara Mamak ilçesinde yaşayan 966 yaşlı bireyde ADMA plazma konsantrasyonlarını, ADMA'nın diğer KVS risk faktörleriyle ve aterosklerozun önemli göstergelerinden olan NDH ve Alx ile olan ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmayı yaptık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Mamak ilçesinde "yaşlılarda sağlık taraması" ismiyle yürütülen projenin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Çalışma için klinik

araştırmalar yerel etik kurulundan onay alınmıştır. Belediye ve muhtarların yaptığı çağrılarla bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. 2008 yılı ocak ve şubat aylarında Ankara Mamak bölgesi ve çevresinde ikamet eden 55-101 yaş arası 1200 kişi sağlık taramalarına katıldı. Daha önceden bilinen ileri evre organ yetmezliği olanlar, ciddi mobilizasyon bozukluğu olanlar, iletişim kurmada ciddi sorunu olanlar, ileri derecede düşkün olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. 966 kişi değerlendirmeye alınırken, 234 katılımcı kriterleri karşılamaması nedeni ile analize alınmadı. Tüm katılımcılar yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu açısından sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri, kan basıncı ölçümü aynı kişi tarafından aynı ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı. Kişilerden bir gecelik açlık sonrası, venöz kan örnekleri alındı ve analize kadar -80°C'de saklandılar. Alınan kanlardan açlık kan glikozu, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), kreatinin ve ADMA düzeyleri çalışıldı.

HT, kendi bildiri veya sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. DM, kendi bildiri, açlık kan şekeri ≥ 126 veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. NDH ve Alx ölçümünde SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı kullanıldı. Katılımcıların basınç kayıt noktaları olarak sağ karotis arter ve sağ femoral arter kullanıldı. Dalga geçiş zamanı cihaz yardımıyla otomatik olarak hesaplandı. Hastaların boy, kilo ve kan basıncı değerleri SphygmoCor cihazındaki veri yerlerine girildi. Cihazla bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve bunlar yardımıyla NDH kaydı yapıldı. NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirildi ve sonuçlar $m/sn \pm$ standart sapma şeklinde elde edildi.

ADMA ölçümü

Katılımcılardan ADMA için kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Antekübital venden alınan örnekler analize kadar -80°C'de saklandılar. Tüm ölçümler ELİSA yöntemiyle DLD Diagnostika GMBH kiti kullanılarak tek bir kişi tarafından yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 23 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre değerlendirmesinde, Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Yine değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. ADMA ile diğer değişkenlerin bağımsız belirleyicilik ilişkisini saptamak için stepwise metoduyla çoklu regresyon analizleri

yapıldı. Modele dahil edilen değişkenlere tek değişkenli analizler ve korelasyon analizi sonunda karar verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların demografik özellikleri

Çalışmaya 487'si erkek (%50.4) ve 479'u kadın (%49.6) toplam 966 vaka alındı. Katılımcıların ortalama yaşı 70.3 ± 6.4 (55-101) idi. Tablo 1'de katılımcıların genel karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

Katılımcıların %53.6'sında (n=518) HT, %15.7'sinde (n=152) DM öyküsü mevcuttu. Katılımcıların %13.2'ü (n=128) eski veya halen sigara içicisiydi ve %16.9'unda (n=164) kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü vardı. Katılımcıların ortalama NDH 12.3 ± 3.8 m/sn olarak bulundu. Katılımcıların ortalama Alx değeri 31.0 ± 11.3 olarak bulundu.

ADMA konsantrasyonları

Tüm katılımcıların ortalama ADMA konsantrasyonları 0.85 ± 0.38 $\mu\text{mol/L}$ 'di (medyan 0.79 $\mu\text{mol/L}$) ve tüm katılımcıların %95'inin ADMA değeri 0,01-2 $\mu\text{mol/L}$ aralığındaydı. Katılımcıların ADMA düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Erkekler için ortalama ADMA konsantrasyonu 0.84 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 'dü (medyan 0.79 $\mu\text{mol/L}$). Kadınlar için ortalama ADMA konsantrasyonu 0.85 ± 0.36 $\mu\text{mol/L}$ 'dü (medyan 0.8 $\mu\text{mol/L}$). Kadın ve erkek arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık saptanmamıştır ($p=0.348$).

ADMA konsantrasyon ortalamalarının yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, 50-60 yaş grubunda 0.88 ± 0.34 $\mu\text{mol/L}$, 61-70 yaş grubunda 0.85 ± 0.37 $\mu\text{mol/L}$, 71-80 yaş grubunda 0.84 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$ ve 80 yaş üstü grupta 0.82 ± 0.43 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı (Şekil 2).

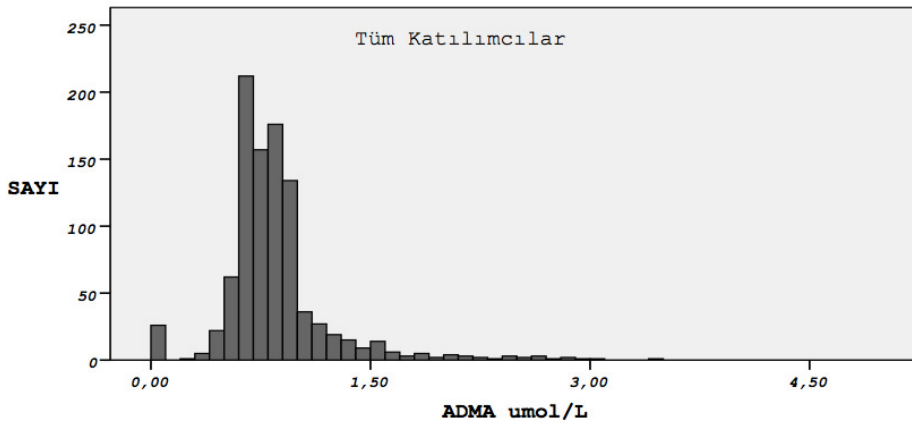
Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,217$). 65 yaş ve üstü katılımcıların ADMA konsantrasyonu ortalamalarının (0.85 ± 0.39 $\mu\text{mol/L}$), 65 yaş altı katılımcılara göre (0.85 ± 0.34 $\mu\text{mol/L}$) yine 70 yaş ve üstü

Tablo 1. Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

Yaş	70.3±6.4
SKB (mmHg)	132.7±23.8
DKB (mmHg)	80.4±12.8
Nabız hızı (dk)	81.2±8.4
Bel çevresi (cm)	99.2±10
VKİ (kg/m ²)	29.3±5,1
HDL (mg/dl)	54.1±13
LDL (mg/dl)	128.8±37.8
Trigliserit (mg/dl)	151.4±109.5
Total kolesterol (mg/dl)	191.6±50.6
AKŞ (mg/dl)	103.4±37
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.3
GFR (ml/dak/1.73m ²)	78.7±27.8
CRP (mg/L)	5.7±9.3
NDH (m/sn)	12.3±3.8
Alx (%)	31.0±11.3
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	0.85±0.38
HT, n (%)	518 (%53.6)
DM, n (%)	152 (%15.7)
KOAH, n (%)	164 (%16.9)
Sigara, n (%)	128 (%13.2)
Anti HT n (%)	401 (%41,6)
Statin n (%)	70 (%7.2)
OAD n (%)	84 (%8.7)
ASA n (%)	98 (%10.7)
NSAİİ n (%)	56 (%5.7)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NDH: Nabız dalga hızı, Alx: Augmentasyon indeksi, ADMA: Asimetrik dimetiltarjinin, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, OAD: Oral antidiyabetik, ASA: Asetilsalisilik asit, NSAİİ: Non-steroid anti inflamatuvar ilaç.

katılımcıların ADMA konsantrasyon ortalamalarının (0.84 ± 0.41 $\mu\text{mol/L}$), 70 yaş altı katılımcılara göre (0.85 ± 0.35 $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel farklılığı yoktu (sırasıyla $p=0.239$, $p=0.202$).



Şekil 1. Tüm katılımcılar için ADMA konsantrasyonlarının dağılımı.

ADMA, KVS risk faktörleri ile korelasyonları

Yapılan korelasyon analizi değerlendirilmesinde, ADMA ile yaş, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız hızı, bel çevresi, vücut kitle indeksi, Nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), CRP düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri (rho:0.106, p:0.001) ve total kolesterol düzeyleri (rho:0.064, p:0.047) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon var iken açlık kan şekeri (rho:-0.072, p:0.026) ile ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon vardı ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi (Tablo 2).

ADMA değerlerini açıklayan değişkenlere ait çoklu doğrusal regresyon sonuçları

ADMA üzerinde olası etkileri incelenen LDL, HDL, Kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol açıklayıcı değişkenleri çoklu regresyon modellemesi ile incelenmiştir. Bu durumda kurulan modelin uygun ve geçerli bir model olduğu söylenebilir. Ayrıca modele alınan açıklayıcı değişkenler (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) arasında olası otokorelasyonu inceleyen Durbin Watson ve VIF değerleri de literatüre göre kabul edilir sınırlar içerisinde. Açıklayıcı değişkenler arasında otokorelasyon ve varyans şişkinliği bulunmamaktadır.

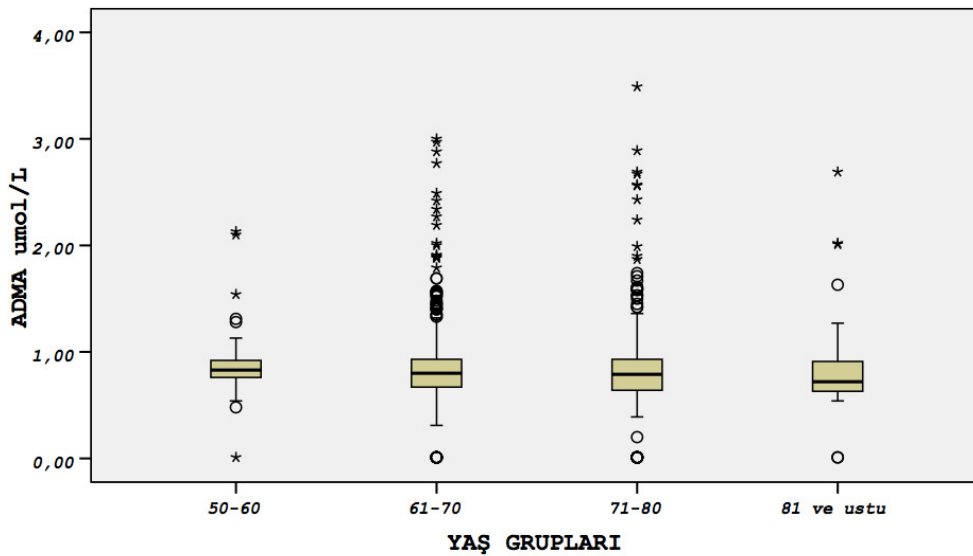
Modeldeki açıklayıcı değişkenler incelendiğinde ADMA için; LDL negatif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Bu durumda LDL düşerse ADMA değerleri artar yorumu yapılabilir. HDL anlamlı bir açıklayıcı değişken değildir. Total kolesterol pozitif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Total kolesterol arttığı zaman ADMA değerleri de artar yorumu yapılabilir. Trigliserit negatif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Bu durumda trigliserit değeri azaldığında ADMA değeri artar yorumu yapılabilir. Kreatin pozitif

Tablo 2. ADMA ile Kardiyovasküler risk faktörleri korelasyonu

	Korelasyon katsayısı (rho)	P
Yaş	-0.041	0.206
SKB	-0.035	0.285
DKB	-0.025	0.445
Nabız hızı	-0.019	0.55
Bel çevresi	-0.021	0.662
VKİ	0.06	0.068
NDH	-0.053	0.104
Alx	0.044	0.174
LDL	-0.008	0.797
Trigliserit	0.013	0.686
HDL	-0.031	0.341
Kreatinin	0.049	0.132
GFR	-0.055	0.091
CRP	0.031	0.341
ALT	0.106	0.001
Total kolesterol	0.064	0.047
AKŞ	-0.072	0.026

ADMA: Asimetrik dimetilarginin, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi, NDH: Nabız dalga hızı, Alx: Augmentasyon indeksi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AKŞ: Açlık kan şekeri.

açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. Kreatin artarsa ADMA da artacaktır. ALT pozitif açıklayıcı anlamlı bir değişkendir. ALT artarsa ADMA değerleri de artar. Altı açıklayıcı değişkenin (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) ADMA üzerindeki açıklayıcılık düzeyi %29'dur. Modelde sabit değişkeni anlamlıdır (Tablo 3).



Şekil 2. Yaş gruplarına göre ADMA konsantrasyonlarının dağılımı.

Tablo 3. ADMA değerlerini açıklayan değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon sonuçları.

	B	Beta (%95 CI)	p
Sabit	0.761		0.0001
LDL	-0.001	-0.116 (-0.002-0)	0.009
HDL	-0.002	-0.058 (-0.004-0.0001)	0.091
Kreatinin	0.074	0.065 (0.001-0.147)	0.046
ALT	0.004	0.08 (0.001-0.008)	0.014
Trigliserit	0.0001	-0.087 (0.001-0.0001)	0.016
Total kolesterol	0.001	0.177 (0.001-0.002)	0.0001

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AKŞ: Açlık kan şekeri.

Durbin Watson=1.124, $F_{(6)}=4.693$, $p=0.001$, $R=0.170$, $R^2=0.29$

$ADMA=\beta_0+(-0.116).LDL+0.065.Kre+0.080.ALT+(-0.087).Trig+0.177.Tot\ kol$

TARTIŞMA

Özellikle son yıllarda ADMA yeni bir KVS risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır [8]. Avrupa'dan Schulze ve Amerika'dan Sydow tarafından ADMA'nın normal popülasyondaki dağılımını belirlemek amacıyla yapılan iki büyük çalışma vardır. Çalışmamızda bulduğumuz ortalama ADMA konsantrasyonu Avrupa'da Schulze (0.69 $\mu\text{mol/L}$) [9] ve Amerika'da Sydow (0.63 $\mu\text{mol/L}$) [10] tarafından bulunan değerlerden daha yüksekti. Yine bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda yaşla ADMA dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu. Bizim bulduğumuz ADMA ortalamasının her iki çalışmadakinden de yüksek olması, bu çalışmalardan birinin popülasyonunun bizimkiyle oldukça benzer olduğu da düşünüldüğünde, etnik farklılığın bir sonucu olabilir. Bu konunun daha iyi anlaşılması için bizim toplumumuzda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetlilerde ADMA düzeyi ile bilgiler çelişkilidir. DM ile ADMA yüksekliği arasında ilişki gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar, hatta DM'nin düşük ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [11]. Bizim çalışmamızda da ADMA düzeyi ile açlık kan şekeri arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon mevcuttu. Bu çelişkili sonuçlar için yapılacak bir açıklama diyabetlilerde erken dönemlerde görülen glomerüler hiperfiltrasyonun ADMA düzeylerinde azalmaya, ileri dönemlerde böbreklerdeki yapısal hasarın ise daha yüksek ADMA düzeylerine yol açabilecek olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda kullanılan kromatografi tekniği, ADMA ile biyolojik inaktif formu olan simetrik dimetilarjinin ayrımını tam olarak yapamadığından, diyabetli bireylerdeki yanlış olarak yüksek ADMA değerlerine yol açıyor olabilir [12]. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için diyabetli bireyleri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Büyük damarlardaki arteriyel sertliğin göstergelerinden olan NDH ve Alx ile ve sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri ile ADMA düzeyleri arasında ilişki görmedik. Geniş bir popülasyon çalışması olan PREVENCIÓN çalışması da ADMA düzeyleri ile karotis-femoral NDH ve HT arasında bir ilişki göstermemiştir [13]. Genç erişkinleri içeren bir başka çalışma ise

ADMA düzeyleri ve NDH arasında paradoksal bir ilişki göstermiştir ki bunun da çok değişkenli analizler yapıldığında anlamı yoktu [14]. Çalışmalar ADMA'nın akut infüzyonunun prohipertansif etkisi olduğunu gösterse de bizim bulgularımız ve geçmiş literatürdeki çalışmalar yüksek ADMA düzeyi ile hipertansiyon ve NDH ve Alx gibi hemodinamik göstergeler arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Kronik böbrek yetmezliği ADMA düzeylerinde diğer kardiyovasküler risk faktörlerine göre daha belirgin bir artış yapabilir [15]. Son dönem böbrek yetmezliğinde dört kata varan düzeylere çıkabilir. Böbrek yetmezliğinde görülen artmış kardiyovasküler olayların asıl sebebi artmış ADMA düzeyleri olabilir [16]. Bizim çalışmamızda ADMA düzeyleri ile kreatin ve GFR düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızdaki katılımcıların böbrek fonksiyonlarının genel olarak iyi düzeyde olması, son dönem böbrek yetmezliği hastası olmaması bu ilişkinin gözlenmemesinin sebebi olabilir.

Karaciğer de ADMA metabolizmasında rol oynayan organlardan bir tanesidir. ADMA'nın asıl yıkım yolu olan DDAH enzimi karaciğer de yaygın olarak bulunur ve karaciğer siroz hastalarında artmış ADMA düzeyleri bildirilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda da ALT düzeylerinin ADMA ile pozitif korelasyonu karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin ADMA düzeyleri üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak karaciğer hastalıklarında ADMA'nın vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi inceleyecek daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hiperkolesterolemide endotelial fonksiyonun bozulduğu iyi bilinmektedir. Bu bozulmanın endotel NO üretimindeki bozulmayla ilişkili olabileceğini gösteren birçok kanıt vardır [18]. Hiperkolesterolemide gözlenen endotel disfonksiyonu ADMA düzeylerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir. Ancak artmış kolesterol düzeyleri ile ADMA düzeylerinin yüksekliği arasındaki ilişki sıklıkla gösterilse de ilişki göstermeyen çalışmalar da vardır [19]. Bizim çalışmamızda da LDL, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında tek başına bakıldığında anlamlı ilişki olmasa da literatürle uyumlu olarak total kolesterol düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki görülmektedir.

ADMA düzeyini anlamlı olarak etkileyebilecek 6 açıklayıcı değişkenin (LDL, HDL, kreatin, ALT, trigliserit ve total kolesterol) ADMA üzerindeki açıklayıcılık düzeyi çoklu regresyon analizinde ancak %29'dur. Bu da ADMA düzeyini açıklamak için daha başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.

Yaşlı bir popülasyonda yaptığımız bu çalışmamızda ADMA ortalamasını 0.85 ± 0.38 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. ADMA düzeylerinin endotel disfonksiyonu göstergelerinden NDH ve Alx ile ilişkisi yoktu. ADMA değeri ALT ve total kolesterol düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken açlık kan şekeri ile arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ancak bu ilişkilerin tümü çok zayıf düzeydeydi. Çoklu regresyon analizinde LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, ALT, kreatin ile uygun model oluşturulduğunda ADMA

düzeylerinin ancak 1/3'lük kısmı açıklanabilmektedir. ADMA düzeylerinin bilinen kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi düşük düzeydedir. ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini daha iyi ortaya koyacak kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

Açıklama

Bu çalışma 13-15 Mart 2020 tarihinde İzmir'de düzenlenen 3. Aydın Multidisipliner Endokrin Günleri toplantısında sözel olarak sunulmuş ve üçüncülük ödülü almıştır.

KAYNAKLAR

- Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. Basic Research in Cardiology 1994;89 Suppl 1:87-102.
- Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Current Cardiology Reviews 2010;6(2):8290.
- MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. British Journal of Pharmacology 1996;119(8):1533-40.
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: The Uber marker? Circulation 2004;109(15):1813-8.
- Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola K. ADMA and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: Results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005;97:53-9.
- Iribarren C, Husson G, Sydow K, Wang B-Y, Sidney S, Cooke JP. Asymmetric dimethyl-arginine and coronary artery calcification in young adults entering middle age: The CARDIA Study. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007;14(2):222-9.
- Ngo DT, Sverdlöv AL, McNeil JJ, Horowitz JD. Correlates of arterial stiffness in an ageing population: role of asymmetric dimethylarginine. Pharmacol Res 2009;60(6):503-7.
- Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. PloS One 2016;11(11), e0165811.
- Schulze F, Maas R, Freese R, Schwedhelm E, Silberhorn E, Böger RH. Determination of a reference value for N(G), N(G)- dimethyl-L-arginine in 500 subjects. European Journal of Clinical Investigation 2005;35(10):622-6.
- Sydow K, Fortmann SP, Fair JM, et al. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. Clinical Chemistry 2010; 56(1):111-20.
- Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg N, Vasan RS, Böger RH. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: An intriguing interaction with diabetes mellitus. Diabetes & Vascular Disease Research 2010;7(2):105-18.
- Schwedhelm E. Quantification of ADMA: Analytical approaches. Vascular Medicine (London, England), 2005;10 Suppl 1:S89-95.
- Chirinos JA, David R, Bralley A, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors, arterial hemodynamics, and subclinical vascular disease: The PREVENCIÓN Study. Hypertension 2008;52(6):1051-9.
- Päivä H, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) has a role in regulating systemic vascular tone in young healthy subjects: The cardiovascular risk in young Finns study. American Journal of Hypertension 2008;21(8):873-8.
- Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. Am J Kidney Dis 2006;47(1):42-50.
- Liu X, Xu X, Shang R, Che Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. Nitric Oxide: Biology and Chemistry 2018;78:113-20.
- Lluch P, Segarra G, Medina P. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction in cirrhosis. World Journal of Gastroenterology 2015;21(32):9466-75.
- Adams MR, Kinlay S, Blake GJ, Orford JL, Ganz P, Selwyn AP. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: Mechanisms in the genesis of ischemic syndromes. Annual Review of Medicine 2000;51:149-67.
- Maas R, Schwedhelm E, Kahl L, et al. Simultaneous assessment of endothelial function, nitric oxide synthase activity, nitric oxide-mediated signaling, and oxidative stress in individuals with and without hypercholesterolemia. Clinical Chemistry 2008;54(2):292-300.