

# Türkiye'deki Tip 2 Diyabet Hastalarında Serum Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri ile Ateroskleroz Arasında Bir Korelasyon Var mıdır?

Osman Özdoğan<sup>1</sup>, Bülent Çekiç<sup>2</sup>

## ÖZET:

Türkiye'deki tip 2 diyabet hastalarında serum asimetrik dimetilarjinin düzeyleri ile ateroskleroz arasında bir korelasyon var mıdır?

**Amaç:** Ateroskleroz diabetes mellitus (DM) hastalarında çok yaygındır. Biz tip 2 DM hastalarında 'endojen nitrik oksit sentaz inhibitörü' olarak bilinen asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ile ateroskleroz arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

**Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 DM tanısı alan, yaş ortalaması 55.73±8.78 yıl olan toplam 85 hasta (%48.2 [n:41] erkek) çalışmaya dahil edildi. ADMA plazma seviyeleri, lipid profili, HbA1c gibi laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (IMT) ölçüldü. Hastalar, yüksek ve düşük ADMA düzeyleri olarak iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** İstatistiksel olarak serum ADMA düzeyleri ile total kolesterol (r=0.045; p=0.684), trigliserid (r=-0.067; p=0.544), LDL kolesterol (r=0.142; p=0.194) ve HDL kolesterol (r=0.085; p=0.085) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ADMA düzeyi ile HbA1c arasında (r=0.376; p=0.001) ve serum ADMA düzeyi ve karotis-intima media kalınlığı arasında (r=0.321; p=0.003) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

**Sonuç:** Serum ADMA düzeyi karotis IMT ile ilişkilidir. Tip 2 DM hastalarında ADMA düzeylerinin değerlendirilmesi koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıkları öngörmeye yararlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Asimetrik dimetil arjinin, ateroskleroz, tip 2 diyabet

## ABSTRACT:

Is there a correlation between plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerosis in type 2 diabetes patients in Turkey?

**Objective:** Atherosclerosis is very common in patients with diabetes mellitus (DM). We aimed to investigate the relationship between asymmetric dimethylarginine (ADMA) which is known as 'an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase' and atherosclerosis among patients with a diagnosis of type 2 DM.

**Material and Methods:** A total of 85 patients with a diagnosis of type 2 DM (48.2% [n: 41] male) with a mean age of 55.73±8.78 years were enrolled in this trial. Plasma levels of ADMA, and laboratory parameters such as lipid profile and HbA1c were evaluated. Carotid intima-media thickness (IMT), a marker of atherosclerosis was measured. The patients were classified into two groups as cases with high and low ADMA levels.

**Results:** No statistically significant correlation was found between serum ADMA levels and total cholesterol (r=0.045; p=0.684), triglyceride (r=-0.067; p=0.544), LDL cholesterol (r=0.142; p=0.194) and HDL cholesterol (r=0.085; p=0.085). A statistically significant correlation was determined between serum ADMA level and HbA1c (r=0.376; p=0.001) and between serum ADMA level and carotid-intima media thickness (r=0.321; p=0.003).

**Conclusions:** Serum ADMA level is correlated with carotid IMT. Evaluation of ADMA levels in type 2 DM patients may be helpful in predicting atherosclerotic diseases such as coronary artery disease.

**Keywords:** Asymmetric dimethylarginine, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(1):63-70



<sup>1</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul - Türkiye  
<sup>2</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Osman Özdoğan,  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Dahiliye Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:  
osmanoздоgan2000@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
29 Ağustos 2016 / August 29, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
5 Aralık 2016 / December 5, 2016

## GİRİŞ

Koroner arter hastalığına (KAH) eşdeğer olarak dünya çapında kabul gören diabetes mellitus (DM) prevalansı giderek artmaktadır (1). Diyabetik olgularda prematüre ve subklinik kardiyovasküler hastalığın yaygınlık oranları, hastaların kan şekeri düzeylerine bakılmaksızın  $\geq$  % 70 olarak bildirilmektedir (2).

Endotel disfonksiyonu farklı çalışmalarda önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak gösterildi (3). Endotel disfonksiyonu, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu, monositlerin ve lökositlerin endotele adezyonunu önleyen nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımında bir azalma olarak tanımlanmaktadır (4). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) temelde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) için yarışmalı bir inhibitördür. ADMA, NO üretim oranını düzenler. Plazma ADMA konsantrasyonu diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıkların seyri boyunca arttığı gösterilmiştir (5-9).

Karotis arter intima media kalınlığı (İMK) yetişkinlerde aterosklerozun bir göstergesidir. KAH şiddeti ile korelasyon gösterir ve esas olarak erken aterosklerozla bağlı kardiyovasküler hastalığın önemli bir göstergesidir (10-12).

DM'li hastalarda, KAH genellikle diyabetik olmayan vakalarla karşılaştırıldığında subklinik seyir gösterir (13) ve yüksek mortalite insidansı ile birlikte görülür (14). Bu nedenle, erken teşhis çok önemlidir. Çeşitli çalışmalarda (12,13) serum ADMA düzeyi ile karotis İMK arasında anlamlı korelasyon bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda (15,16) plazma ADMA düzeyleri ile koroner endotel fonksiyonları, kardiyovasküler hastalık arasında korelasyon bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalarda ADMA ile diabetes mellitus arasındaki ilişki tartışmalı olup net değildir. Bu veriler yetersizdir ve sonuçları doğrulamak için farklı ülkelerde ve hasta gruplarında yapılan yeni çalışmalar gerekmektedir. Ülkemizde bu yönde bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı, tip 2 DM'li hastalarda serum

ADMA düzeyleri ile karotis İMK, lipit parametreleri ve HbA1c arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hastaların kaydı:** Bu çalışmaya Diyabet Polikliniği'nde daha önce tanı konmuş ve halen tedavi gören toplam 85 tip 2 DM (41 erkek, 44 kadın) hasta dahil edilmiştir. Tansiyon > 140/90 mm Hg olan veya antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastalar hipertansiyon pozitif olarak değerlendirildi. İskemik kalp hastalığı, lipit düşürücü ajan kullanım öyküsü, trigliserid düzeyi > 400 mg/dl, ailevi dislipidemi öyküsü, nefropati öyküsü (artmış üre, kreatinin seviyeleri, mikroalbüminüri), tiroid fonksiyon bozukluğu ve alkol tüketim öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedildi. Her hasta için boy ve kilo baz alınarak vücut kitle indeksi (VKİ) [ağırlık (kg) / yükseklik (m<sup>2</sup>)] hesaplandı.

**Biyokimyasal laboratuvar testleri ve ADMA seviyelerinin ölçülmesi:** En az 12 saat açlık sonrası sabah kan örnekleri alındı. Rutin testler Klinik Biyokimya Laboratuvarı ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve hemoglobin A1c seviyeleri Aeroset 2.0 analizöründe (Abbott Laboratories) çalışıldı. LDL-kolesterol seviyeleri, Friedewald formülüyle (toplam kolesterol - [HDL kolesterol + (trigliserid / 5)]) hesaplandı.

Plazma ADMA seviyelerinin ölçülmesi; Kan 1 saat içinde santrifüjlenmek üzere (2.500 gr 10 dakika) EDTA içeren 6 mL vakum tüplerine (Becton Dickinson, lot no: 8169826) alındı; Elde edilen plazma örnekleri -80°C'de tutuldu. ELISA metodunda (Immundiagnostik AG, Almanya), peroksidaz enzimi için substrat olarak tetrametilbenzidin (TMB) kullanıldı, sonra poliklonal ADMA-antiserum ile karıştırıldı. Plazma ADMA seviyeleri, 450 nm dalga boyunda elde edilen absorbans değerleri ile ters orantılı olarak tespit edildi (17,18).

**Karotis İMK'nın ultrasonografik belirlenmesi:** Karotis İMK ölçümlerinde standardizasyon sağla-

mak için, hastanın verilerine sahip olmayan aynı hekim tarafından LOGIQ-7 GE Ultrason cihazı ile Radyoloji Bölümü'nde değerlendirme yapıldı. Hasta muayene sırasında sırtüstü pozisyonda tutuldu. Baş kısmı muayene edilecek tarafın zıt yönüne bakacak şekilde boyun hafif ekstansiyonda tutuldu. Gri skala muayene 10 MHz problarla yapıldı. Transvers projeksiyonda gri skala muayenesi başlatıldı. İşlem, bilateral supraklaviküler girintiden başlayarak mandibular açığa kadar kapsayacak şekilde servikal arterin tüm trasesi boyunca gerçekleştirildi. Mevcut araştırmada, her iki karotis arterinde de ölçümler yapıldı. İMK, lümen intima kenarından medya ve adventisya marjına kadar olan alan olarak tanımlandı. Ölçümler, ultrasonun B modunda ekstrakranial vasküler yapıların plak içermeyen alanlarında gerçekleştirildi. Bilateral karotis arterlerde İMK en kalın bölgede değerlendirildi. Ölçümlerin ortalama değerleri hesaplandı ve kaydedildi.

**Etik:** Araştırmaya başlanmadan önce her bir hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışmanın etik onayı, hastanemizin yerel etik komitesi tarafından verildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (statistical package for social sciences, for Windows, release 12.0.0 standard version) yazılımı kullanılmıştır. Ölçeğin değişkenliği ortalama±standart sapma (ortalama±SS) olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Student's test, Mann Whitney u testi ve ki-kare testi değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Pearson yöntemi korelasyon analizinde kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Kayıtlı olan hastaların %48.2'si (n=41) erkek, %51.8'i (n=44) kadın idi. Hipertansif hastalar tüm olguların %50.6'sını (n=43) oluşturdu. Tüm vakaların %68.2'si (n=58) oral antidiyabetik ilaç kullanırken, %31.8'i (n=27) insülin tedavisi görüyordu. 49 hasta (%57.7) sigara kullanmakta idi. Hastaların yaş

**Tablo-1: Tüm hastaların genel özellikleri**

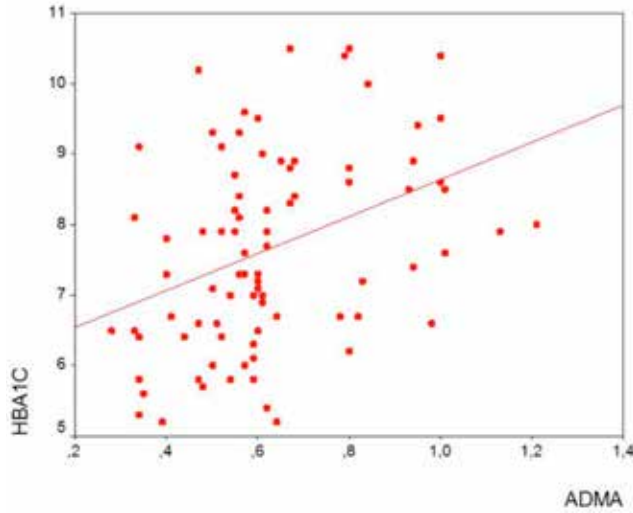
<b>ADMA</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )		0.6288±0.2000
<b>Cinsiyet</b> (n,%)	Kadın	41 (48.2)
	Erkek	44 (51.8)
<b>Yaş, yıl</b>		55.73±8.78
<b>VKİ</b> ( $\text{kg/m}^2$ )		29.09±4.02
<b>DM süresi, yıl</b>		6.52 ±4.68
<b>Tedavi</b> (n,%)	OAD	58 (68.2)
	İnsülin	27 (31.8)
<b>HT</b> (n,%)	Hayır	41 (49.4)
	Evet	43 (50.6)
<b>Sigara</b> (n,%)	Hayır	36 (42.3)
	Evet	49 (57.7)
<b>HbA1c</b>		7.670±1.395
<b>Total kolesterol</b> (mg/dL)		208.60±30.45
<b>TG</b> (mg/dL)		187.46±79.14
<b>LDL</b> (mg/dL)		131.48±26.02
<b>HDL</b> (mg/dL)		40.16±7.46
<b>TSH</b> (mU/L)		1.98±1.09
<b>İMT</b> (mm)		0.934±0.200

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, OAD: Oral antidiyabetik DM: Diyabetes Mellitus, FT4: Serbest T4 HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein İMK: Intima-media kalınlığı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimüle hormon

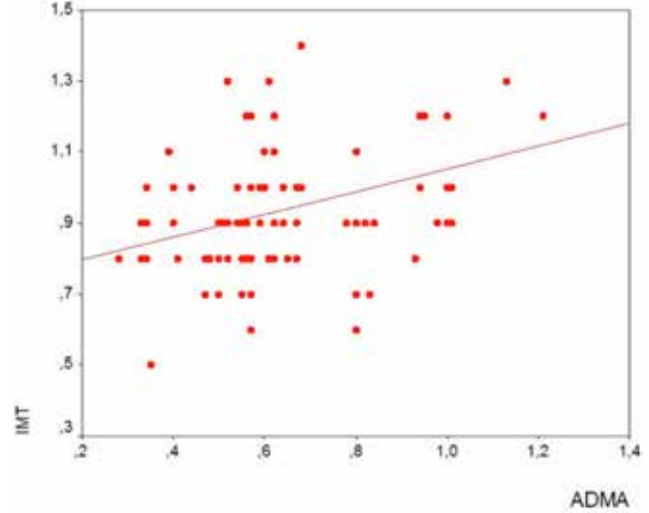
ortalaması 55.73±8.78 yıl olup, diğer parametreler Tablo-1'de gösterildi.

Serum ADMA düzeyinin laboratuvar ve klinik verilerle korelasyonu istatistiksel olarak değerlendirildi. Serum ADMA düzeyleri ile total kolesterol ( $r=0.045$ ;  $p=0.684$ ), trigliserit ( $r=-0.067$ ;  $p=0.544$ ), LDL kolesterol ( $r=0.142$ ;  $p=0.194$ ), HDL kolestrol ( $r=0.085$ ;  $p=0.085$ ), TSH ( $r=-0.046$ ;  $p=0.674$ ), serbest T4 ( $r=-0.19$ ;  $p=0.864$ ), kreatinin ( $r=0.052$ ;  $p=0.639$ ) ve üre ( $r=0.046$ ;  $p=0.674$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. Serum ADMA düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $r=0.376$ ;  $p < 0.001$ ) (Grafik-1). Serum ADMA düzeyi ile karotis intima-media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $r=0.321$ ;  $p=0.003$ ) (Grafik-2).

Kit ekinde (n=70) tanımlanan çalışmanın sonuçlarına göre, sağlıklı bireylerde ADMA'nın plazma seviyeleri için beklenen değerler 0.26-0.64  $\mu\text{mol/L}$  olarak belirtilmekte idi. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ve LC-MS (Liquid Chromatography – Mass Spectrophotometry) ile yapılan çalışmalarda normal ADMA aralığı 0.225-0.485  $\mu\text{mol/L}$  olarak ifade edilmişti (14,15). Biz hastalarımızı ADMA düzeyleri 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında ve



**Grafik-1:** ADMA düzeyi ile HbA1c arasındaki korelasyon  
Regresyon analizinde serum ADMA düzeyi ile HbA1c arasındaki doğrusal pozitif korelasyon



**Grafik-2:** ADMA düzeyi ile karotid intima-media kalınlığı arasındaki korelasyon  
Serum ADMA düzeyi ile karotid intima-media kalınlığı arasındaki pozitif istatistiksel korelasyon regresyon analizinde gözlemlendi

0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan iki gruba ayırdık ve bu iki grupta da değerlendirme yaptık. Bu iki grubun genel demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-2'de gösterilmektedir. ADMA düzeyi 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'de düşük olan grup ile yüksek olan grup arasında VKİ, yaş, diyabet süresi, cinsiyet dağılımı, tedavi şekli, sigara içimi, hipertansiyon açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

ADMA düzeyleri 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındaki ve üzerinde olan olguların laboratuvar ve radyolojik

verilerinin karşılaştırılması Tablo-3'de gösterilmektedir. Total kolesterol, TG, LDL, TSH, FT4, üre ve kreatinin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). ADMA değerleri 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan olguların HbA1c seviyeleri, İMK değerleri ADMA 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındaki hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.01$ ).

**Tablo-2:** Serum ADMA düzeyleri 0.6  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında ve üzerinde olan olguların genel demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		ADMA düzeyi		p değeri
		< 0.6 $\mu\text{mol/L}$ (n=43)	$\geq$ 0.6 $\mu\text{mol/L}$ (n=42)	
<b>Cinsiyet</b> (n,%)	Kadın	23 (53.5)	21 (50)	0.748
	Erkek	20 (46.5)	21 (50)	
<b>Tedavi</b> (n,%)	OAD	32 (74.4)	26 (61.9)	0.215
	İnsülin	11 (25.6)	16 (38.1)	
<b>Sigara</b> (n,%)	Hayır	27 (62.8)	22 (52.4)	0.180
	Evet	16 (37.2)	20 (47.6)	
<b>HT</b> (n,%)	Hayır	21 (48.8)	22 (52.4)	0.744
	Evet	22 (51.2)	20 (47.6)	
<b>Kilo</b> (kg)		81.44 $\pm$ 12.48	78.76 $\pm$ 11.61	0.309
<b>Boy</b> (cm)		163.11 $\pm$ 26.39	164.93 $\pm$ 9.31	0.675
<b>VKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )		29.09 $\pm$ 4.02	28.97 $\pm$ 3.91	0.887
<b>Yaş, yıl</b>		55.74 $\pm$ 8.55	55.71 $\pm$ 9.50	0.988
<b>DM yaşı, yıl</b>		5.86 $\pm$ 4.51	7.19 $\pm$ 4.81	0.192

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, VKİ: Vücut kütle indeksi, HT: Hipertansiyon, OAD: Oral antidiyabetik

**Tablo-3: ADMA düzeyleri 0.6 µmol/L'nin (ortalama±SD) altındaki ve üzerinde olan olguların laboratuvar ve radyolojik verilerinin karşılaştırılması**

	ADMA düzeyi		p değeri
	< 0.6 µmol/L (n=43)	≥ 0.6 µmol/L (n=42)	
<b>Total kolesterol</b> (mg/dl)	207.74±26.73	209.50±34.14	0.792
<b>TG</b> (mg/dl)	188.67±68.02	186.21±89.94	0.887
<b>LDL</b> (mg/dl)	128.19±23.05	134.86±28.63	0.240
<b>HDL</b> (mg/dl)	41.63±7.59	38.67±7.10	0.067
<b>TSH</b> (mU/L)	2.14±1.24	1.83±0.90	0.204
<b>FT4</b> (ng/dL)	1.28±0.36	1.25±0.16	0.597
<b>Üre</b> (mg/dl)	29.95±9.90	30.24±4.95	0.866
<b>Kreatini</b> (mg/dl)	0.87±0.15	0.82±0.18	0.103
<b>HbA1c</b> (%)	7.24±1.33	8.11±1.34	0.003
<b>İMK</b> (mm)	0.87±0.15	1.00±0.22	0.003

FT4: Serbest T4, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, İMK: İntima-media kalınlığı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimüle hormonu

Plazma ADMA düzeyleri (µmol/L) erkeklerde (n=41) 0.6456±0.2137, kadınlarda (n=44) 0.6131±0.1877 olarak belirlendi ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.460). Sigara içen ve sigara içmeyen hastalar arasında (p=0.920) ve hipertansif ve normotansif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.830).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, serum ADMA'nın tip 2 diyabetik hastalarda ateroskleroz belirteçleri ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Çalışmamız tip 2 DM hastalarında ADMA düzeylerinin karotis İMK ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Serum ADMA konsantrasyonları VKİ, lipit parametreleri, cinsiyet, diyabet süresi ve yaş ile veya diğer ateroskleroz risk faktörleri ile korelasyon göstermedi.

Ülkemizde ve dünyadaki en yaygın hastalıklardan biri olan tip 2 diabetes mellitusun önemi her geçen gün artmaktadır. Kardiyovasküler hastalık (KVH), tip 2 diyabetli hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (19). Bu konuyla ilgili çalışmaların temel amacı, hastalığın gelişmesinden önce KVH riskini belirlemek ve diyabetli hastalarda KVH'nın gerçekleşmesini önlemektir. Bu amaçla, çalışmalar öncelikle arginin'den nitrik oksidin sentezinden sorumlu olan nitrik oksit sen-

tetaz eziminin inhibitörü ADMA'ya odaklanmıştır. Nitrik oksid normal endotel fonksiyonunun sürdürülmesinde vazgeçilmez bir maddedir (20,21).

Yaptığımız çalışmada tip 2 DM'li hastalarda ADMA ve karotis İMK arasında anlamlı korelasyon tespit ettik. Daha önceki çalışmalarda, karotis İMK'nin KAH şiddeti ile korelasyon gösterdiği ve erken aterosklerozun önemli bir göstergesi olduğu gösterildi (10,11). Miyazaki ve ark. (22), karotis İMK ve ADMA arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu tespit etti. Kocak ve ark. (23) peritoneal diyaliz hastalarında karotis İMK ve ADMA düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon saptamıştır. Ari Hasan ve ark. (24) 104 hasta üzerinde bir araştırma yaptı ve ADMA seviyelerinin diyabet, hipertansiyon, LDL ve total kolesterolden bağımsız olarak KVH açısından prediktif bir değere sahip olduğunu bildirdi. Prospektif ve büyük ölçekli bir çalışma olan AtheroGene çalışmasında yüksek ADMA düzeyi, konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu belirtildi (25). Bir başka çalışmada, KVH gelişme riski ADMA düzeylerinde her 1 µmol/l artışta yaklaşık 2.35 kat arttığı bildirilmiştir (26). Ayrı bir araştırmada, yüksek ADMA düzeyleri, fatal ve non-fatal miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendromdan sonra ortaya çıkan tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortalite için güçlü ve bağımsız bir gösterge olarak belirlendi (27). Öte yandan, bir başka çalışma-

da elde edilen sonuçlar, ADMA düzeyinin yüksek olduğu vakaların ileride beş yıl içinde diyabet mellitus kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabileceğini gösterdi (28). DM hastalarında yapılan son çalışmaların sonuçları yüksek ADMA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda prediktif bir değeri olabileceğini düşündürmektedir (29-31). Çalışmamıza ve literatür verilerine dayanarak, serum ADMA düzeyinin tip 2 DM hastalarında KAH için prediktif bir değere sahip olduğu sonucuna varabiliriz.

Son 2-3 ay boyunca ortalama kan glikoz düzeylerini belirten HbA1c, son zamanlarda diyabetin yeni bir teşhis kriteri olarak kabul edildi (32). Mevcut araştırmamızda, HbA1c ve serum ADMA seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulduk. Eliana ve ark. (33) prediyabetik kadınlar üzerinde bir araştırma yaptı ve ADMA ve HbA1c arasında bir korelasyon belirledi. Hsu ve ark. (34) plazma ADMA düzeyi ile HbA1c seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptamadı. Öte yandan Marcovecchio ve ark. (35), tip 1 DM hastalarında HbA1c ve ADMA arasında ters bir ilişki bildirmiştir. Yasuda ve ark. (36) hastaneye yatırılan tip 2 DM hastalarında, yoğun glukoz kontrolü, standart tedaviyle karşılaştırıldığında ADMA düzeylerini daha etkin bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir. Sonuç olarak, ADMA ve HbA1c arasındaki korelasyon karotis İMK ve ADMA arasındaki korelasyon kadar belirgin değildir.

Çalışmamızda, sigara içimi ile ADMA arasında bir korelasyon bulamadık. Bu konu ile ilgili çelişkili literatür bilgileri mevcuttur. Zhang WZ ve ark. (37), sigara içenlerde ADMA düzeylerinin yükseldiğini gösterirken ve 563 yaşlı erkek hastada yapılan başka bir çalışmada zıt sonuçların bildirildiğini bildirdiler (38). Vaka kontrol çalışmasında Maas ve ark. (39) yüksek ADMA düzeylerinin sigara içmeyenler arasında koroner arter hastalığının öngörülmesinde anlamlı olduğunu, sigara içenlerde ise önemsiz olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, sigara dumanında ADMA metabolize eden bir bileşenle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Mevcut araştırmamızda ADMA düzeyleri ile HT, VKİ, lipid paneli, cinsiyet, diyabet süresi ve yaş değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki bula-

madık. Xia ve ark. (40), sistemik endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ADMA arasındaki korelasyon üzerine, 2012 yılında 72 tip 2 diyabetli hasta üzerinde bir araştırma yaptı ve diyabetik yaş, HbA1c, lipid düzeyleri, hipertansiyon ve kreatinin klirensi ile anlamlı korelasyon bulunmakla birlikte, plazma ADMA düzeyi ile carotid İMK arasında güçlü bir korelasyon tespit etti. Meinitzer ve ark. (20) ADMA ile HT, VKİ ve LDL Kolesterolü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamazken ADMA ile trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptadı.. Markus Juonala ve ark. (41), 2096 genç Finlandiyalı hasta üzerinde bir araştırma yaptı ve daha düşük ADMA değerleri olan grupla karşılaştırıldığında yüksek ADMA düzeyleri olan grupta HDL, trigliserid ve izole sistolik basıncın daha düşük seviyede buldu. LDL ve toplam kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon saptamadı. Altinova ve ark. (42) tarafından tip 1 DM hastalarında yürütülen bir araştırmada, yüksek ADMA düzeyleri VKİ, açlık kan şekeri, LDL kolesterölü ile pozitif korelasyon saptanırken HDL kolesterölü ile ADMA arasında ise negatif korelasyon bildirildi. Onat ve ark.nın çalışmasında (43), plazma ADMA konsantrasyonları açısından kadın ve erkek hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, plazma ADMA düzeyleri ile toplam yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı araştırmanın sonuçları, plazma ADMA düzeyleri ile HDL kolesterölü, LDL kolesterölü, toplam kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koydu. Sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. ADMA'nın HT, BKİ, lipid parametreleri, cinsiyet, diyabet süresi ve yaş ile korelasyonu konusundaki çelişkili veriler elde edilmiştir.

Tip 2 DM hastalarında yaptığımız çalışmada, karotis İMK ve HbA1c ile ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu. VKİ, lipid parametreleri, cinsiyet, diyabet süresi ve yaş ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı. ADMA düzeylerinde yapılan önceki çalışmaların değerlendirilmesiyle, tip 2 DM'li hastalarda ADMA düzeyi ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz.

## Çalışma sınırlamaları

Çalışmada, ateroskleroz için karotis İMK sadece değerlendirildi. Ateroskleroz için bir başka parametrede değerlendirmeye katılabildi. Çalışma sonrasında

da hastaların izlenmesi sürdürülebilirdi. Hasta sayısı daha fazla olabilir ve kontrol grubu alınabilirdi.

**Yazar veya makale ile ilgili çıkar çatışması:**  
Çıkar çatışması belirtilmedi.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2015; 33: 97-111. [CrossRef]
2. Barzilay JL, Spiekerman CF, Kuller LH, Burke GL, Bittner V, Gottdiener JS, et al. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1233-9. [CrossRef]
3. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 233-46. [CrossRef]
4. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, Myara A, Ben Farhat M, Miled A, et al. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2006; 52: 53-8. [CrossRef]
5. Anderson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL, et al. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? *Am Heart J* 2007; 153: 67-73. [CrossRef]
6. Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, Harada RK, Ng MK, Nair N, et al. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2010; 15: 267-74. [CrossRef]
7. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-9. [CrossRef]
8. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for CHD: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493-8. [CrossRef]
9. Bal UA, Yıldırım A, Aydınlı A, Kaynar G, Kanyılmaz S, Murat K, et al. Could plasma asymmetric dimethylarginine level be a novel predictor beyond the classic predictors of stent restenosis? *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 491-7. [CrossRef]
10. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14-22. [CrossRef]
11. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67. [CrossRef]
12. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 1158-62. [CrossRef]
13. DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1472-4. [CrossRef]
14. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-44. [CrossRef]
15. Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, Spieker L, Rafflenbeul W, Steenpass A, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2007; 191: 211-9. [CrossRef]
16. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119: 1592-600. [CrossRef]
17. Marra M, Bonfigli AR, Testa R, Testa I, Gambini A, Coppa G. High-performance liquid chromatographic assay of asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and arginine in human plasma by derivatization with naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde. *Anal Biochem* 2003; 318: 13-7. [CrossRef]
18. Martens-Lobenhoffer J, Krug O, Bode-Böger SM. Determination of arginine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. *J Mass Spectrom* 2004; 39: 1287-94. [CrossRef]
19. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 975-98.
20. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007; 53: 273-83. [CrossRef]
21. Stühlinger MC, Conci E, Haubner BJ, Stocker EM, Schwaighofer J, Cooke JP, et al. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 417-25. [CrossRef]
22. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *J Cardiol* 1999; 33: 105-11. [CrossRef]
23. Kocak H, Gumuslu S, Ermis C, Mahsereci E, Sahin E, Gocmen AY, et al. Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine is independently associated with carotid intima media thickness in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 91-6. [CrossRef]

24. Ari H, Ari S, Erdoğan E, Tiryakioğlu O, Ustündağ Y, Huysal K, et al. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart Vessels* 2010; 25: 19-26. [\[CrossRef\]](#)
25. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, 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: 53-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, 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: 493-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Pinsky DJ, et al. Relationship of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular outcomes at 2 years in men with acute coronary syndrome referred for coronary angiography. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 112-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Konya H, Miuchi M, Satani K, Matsutani S, Yano Y, Tsunoda T, et al. Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *World J Exp Med* 2015; 5: 110-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Lajer M, Tarnow L, Jorsal A, Teerlink T, Parving HH, Rossing P. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2008; 31: 747-52. [\[CrossRef\]](#)
31. Celik M, Cerrah S, Arabul M, Akalin A. Relation of asymmetric dimethylarginine levels to macrovascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 139215. [\[CrossRef\]](#)
32. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, et al. International Expert Committee, International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-34. [\[CrossRef\]](#)
33. Eliana F, Suwondo P, Makmun LH, Harbuwono DS. AADMA as a marker of endothelial dysfunction in prediabetic women. *Acta Medica Indones* 2011; 43: 92-8.
34. Hsu CP, Hsu PF, Chung MY, Lin SJ, Lu TM. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 156. [\[CrossRef\]](#)
35. Marcovecchio ML, Widmer B, Turner C, Dunger DB, Dalton RN. Asymmetric dimethylarginine in young people with Type 1 diabetes: a paradoxical association with HbA(1c). *Diabet Med* 2011; 28: 685-91. [\[CrossRef\]](#)
36. Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, et al. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J* 2006; 27: 1159-65. [\[CrossRef\]](#)
37. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 2006; 48: 278-85. [\[CrossRef\]](#)
38. 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: 1574-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 2007; 53: 693-701. [\[CrossRef\]](#)
40. Xia W, Shao Y, Wang Y, Wang X, Chi Y. Asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 824-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Juonala M, Viikari JS, Alftan G, Marniemi J, Kähönen M, Taittonen L, et al. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2007; 116: 1367-73. [\[CrossRef\]](#)
42. Altinova 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: 1881-5. [\[CrossRef\]](#)
43. Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Yüksel M, Aydın M. Apparently "low" serum asymmetric dimethylarginine is associated with fasting glucose and tends toward association with type-2 diabetes. *Anatol J Cardiol* 2014; 14: 26-33.