

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE – РИСКОВ ФАКТОР И МАРКЕР ЗА АТЕРОСКЛЕРОЗАЮ. Петрова¹, В. Манолов², Г. Ангов¹, И. Петрова¹, В. Василев² и К. Цачев²¹Катедра по неврология, ²Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология
Медицински университет – София**ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE – RISK FACTOR
AND MARKER FOR ATHEROSCLEROSIS**Yu. Petrova¹, V. Manolov², G. Angov¹, I. Petrova¹, V. Vasilev² and K. Tzatchev²¹Department of Neurology, ²Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology
Medical University – Sofia

Резюме:	Атеросклерозата е една от водещите причини за смъртност в света и усложнения след прекарани сърдечно-съдови инциденти. Ендотелната дисфункция предхожда изявата на атеросклероза. Азотен оксид, получен от ендотелиума, е мощен ендегенен вазодилататор. Ниските нива на NO са свързани с нарушена ендотелна функция. Асиметричният диметиларгинин (АДМА) е естествен продукт на обмяната на веществата в кръвната плазма и урина. Повишени нива на АДМА инхибират NO синтез и следователно могат да увредят ендотелната функция и по този начин се насърчава атеросклерозата. Повишените плазмени нива на АДМА корелират с кардиоваскуларни фактори като хиперхолестеролемия, артериална хипертония, захарен диабет, хронична сърдечна недостатъчност, диабет, хронична бъбречна недостатъчност и тютюнопушене. АДМА е предиктор на каротидната прогресия на ИМТ. Нивата на АДМА са едни от най-силните предиктори за стабилна и нестабилна ангина. Значително повишено ниво на АДМА прогнозно се свързва с повишен риск от инсулт. Концентрацията на АДМА се увеличава след остър инсулт както в плазмата, така и в ликвора. Ендотелната дисфункция прогнозира ниско изпълнение в няколко когнитивните домейни. Някои медикаменти имат благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите заболявания чрез частично намаляване на нивата на АДМА, но засега няма убедителни данни.
Ключови думи:	АДМА, оксидативен стрес, азотен оксид, свободни радикали, L-аргинин, LDL холестерол
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Виктор Манолов, дм, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, МУ, бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i>
Summary:	Atherosclerosis is one of the leading causes for mortality and for complications after cardio-vascular diseases (CVD) worldwide. Endothelial dysfunction preceded atherosclerosis manifestation. Nitrogen oxide (NO) from endothelium reacts as one of main vasodilators. Low NO levels are connected to endothelial dysfunction. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) inhibits NO synthesis and thus may damage endothelial function and leads to atherosclerosis development. Elevated serum ADMA concentrations correlates to cardio-vascular factors such as hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic kidney injury and smoking. ADMA is a predictor of carotid IMT progression. ADMA levels are powerful CVD predictors. Elevated ADMA is connected to increased stroke risk. ADMA concentrations are elevated in serum and SCF both, after acute stroke. Endothelial dysfunction predicts low performance in several cognitive domains. Some trials shows that a few number of medical supplies has conductive effect on CVD, lowering ADMA levels.
Key words:	ADMA, oxidative stress, nitrous oxide, free radicals, L-arginine, LDL-cholesterol
Address for correspondence:	<i>Victor Manolov, MD, PhD, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i>

Атеросклерозата е водеща причина за смъртност в света и за усложнения след прекарани сърдечно-съдови инциденти. Ендотелиумът има решаваща роля в поддържането на съдовия тонус [10], затова неговата увреда предхожда появата на заболяване – атеросклероза. Получените от ендотела медиатори играят решаваща роля в съдовата хомеостаза. Азотният оксид (NO), получен от ендотелиума, е мощен ендогенен вазодилататор. NO се получава в ендотела от ендотелната изоформа на азотоксидна синтаза (NOS) [4, 8]. Той е от първостепенно значение за поддържане на ендотелна хомеостаза и се освобождава в отговор на напрежение или разкъсване и играе важна роля в поток-медираната дилатация. Увеличеният NO е посредник, участващ в поддържането на съдовия тонус, регулиране на кръвното налягане, инхибиране на тромбоцитната агрегация, левкоцитно и ендотелно клетъчно взаимодействие [1]. NO инхибира адхезията на моноцити и левкоцити към ендотела, инхибира пролиферация на гладкомускулни клетки, инхибира окисляването на LDL и има отношение към пропускливостта на кръвоносните съдове. Ниските нива на NO са свързани с нарушена ендотелна функция [10]. Редица сърдечно-съдови рискови фактори, метаболитни и системни заболявания или локални възпаления водят до ендотелна дисфункция.

Асиметричният диметиларгинин (АДМА) е естествен продукт на обмяната на веществата в кръвната плазма и урината. Аналог е на L-аргининът, който е есенциална аминокиселина за организма. Вътреклетъчният синтез на NO е тясно свързан с влизането на извънклетъчния аргинин [8]. От него се получава азотен оксид (NO) в реакция, катализирана от три различни изоформи на NO синтазата. Пътят на превръщане на L-аргинин/азотен оксид оказва влияние върху диференциацията на ендотелните прогениторни клетки и извънклетъчната АДМА е антагонист на аргинин на ниво на транспортер [8]. АДМА е важен инхибитор, който се конкурира с NO синтазите и компрометира NO синтез [22]. Повишени нива на АДМА инхибират NO синтез и следователно могат да увредят ендотелната функция и по този начин да насърчат развитието на атеросклероза [10]. За разлика от АДМА, неговият региоизомер симетричният диметиларгинин (SDMA) не инхибира NO синтаза [8, 9]. При нарушена ендотелна дисфункция АДМА е фактор в развитието на атеросклероза. Приема се, че АДМА и NO играят ключова роля в ендотелната дисфункция, особено в първата стъпка в развитието на атеросклерозата [4, 16]. За пър-

ви път Patrick Vallance и сътр. установяват важната роля на АДМА за редица биологични процеси през 1992 г. [13].

АДМА представлява метаболитен продукт, синтезиран в резултат на модификация на протеини в цитоплазмата на клетките – при разграждането на метилирани протеини. Метилните групи са получени от S-аденозилметионин, с участието на ензимните протеини аргинин метилтрансфераза тип 1 и тип 2, катализирайки образуването на NG-monomethyl-L-arginine (L'NMMA) и NG,NG-dimethyl-L-arginine (ADMA), докато PRMT-2 протеинови метилати освобождават NG,N'G-dimethyl-L-arginine (symmetric dimethyl-arginine; SDMA) и L-NMMA [9, 13]. S-аденозилметионин е междинно съединение в метаболизма на хомоцистеина [8]. Освобождаването на ADMA от ендотелните клетки се увеличава в присъствието на нативни или окис LDL [3]. Около 70-80% от ADMA се хидролизират вътреклетъчно в цитрулин и диметиламин от диметиларгинин диметиламинохидролаза (DDAH). Вътреклетъчно в ендотелните съдови клетки, нивата АДМА са 10 пъти по-високи от плазмените нива на АДМА. Тези вътреклетъчни нива са тези, които регулират NOs активност, и тя се различава значително между различните органи [8]. Точната вътреклетъчна концентрация на ADMA все още не е известна, въпреки че се знае, че клетките имат тенденция да увеличават концентрацията на метиларгинин. Доказателство е, че ако се добави метиларгинин в клетъчна среда, тяхната вътреклетъчната концентрация може да се повиши дори пет пъти в сравнение със средата [8]. Общото производство на ADMA от ендотелни клетки вероятно се дължи на баланса между ритъма на аргининовото метилиране и ритъма на разграждане на белтъци, които съдържат метил аргинин, на метаболитния процент на ADMA от DDA и процента на ADMA процент от клетките [8].

След синтезирането си АДМА преминава в извънклетъчното пространство и след това в кръвната плазма, откъдето определя клинични ефекти и може да се изследва [28]. 80-90% от АДМА се метаболизира в черния дроб и бъбреците чрез DDAH до цитрулин и диметиламин [4]. Фармакологичната инхибиция на DDAH увеличава концентрацията на АДМА и редуцира NO продукция. Бъбречната екскреция играе роля в елиминирането на ендогенен ADMA и SDMA. Редица проучвания са показали повишени нива на ADMA и SDMA при хора с бъбречна недостатъчност [1, 10]. Интересното е, че хемодиализата води до по-нисък клирънс на ADMA от предвиденото, което предполага алтернативен небъбречен път/пътища за отстраняване на цир-

кулиращите нива на ADMA [10]. При животни и при хора повишено ниво на ADMA е било доказано в прогресията на хроничните бъбречни заболявания. Няколко механизма могат да участват в този процес, като в основата е компрометирането на целостта на гломерулната филтрация и развитието на бъбречна фиброза [10].

ADMA се определя количествено с няколко имунологични метода: ензимно свързан имуносорбентен метод (ELISA), масспектрометрия (MS), и високоефективна течна хроматография (HPLC) [4, 10]. Референтните стойности имат връзка с пола и възрастта.

Данните от клинични и експериментални проучвания показват, че увеличаването (натрупването) на ADMA допринася за намалено производство на NO в различни болестни подгрупи, и е свързано с ендотелна дисфункция [4]. ADMA индуцира ендотелна дисфункция при животински модели и при хора. ADMA играе важна роля в регулирането на съдовия тонус, действайки като ендегенен инхибитор на NO синтез [24]. Нивата на ADMA корелират отрицателно с ендотел-зависимата вазодилатация [10].

Инфузия с нея води до вазоконстрикция и повишаване на периферната артериална резистентност при хора. През 1992 г. Vallance и съавт. в първите си опити показат, че интравенозната болусна инфузия на ADMA води до ендотелна дисфункция на *a. brachialis* при здрави доброволци [13].

Повишените нива на ADMA корелират с кардиоваскуларни фактори като хиперхолестеролемия, артериална хипертония, захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, възраст, хронична сърдечна недостатъчност, диабет, хронична бъбречна недостатъчност и тютюнопушене [1, 6, 8, 10, 12, 14, 15].

Връзката на ADMA с обмяната на липиди показва, че приемът на свободни мастни киселини може да промени серумните ѝ нива. Концентрацията на ADMA се повишава при хиперхолестеролемия, което води до ендотелна дисфункция и атеросклероза [10, 14]. Когато зайци са били поставени на диета, обогатена с 1% холестерол, нивата на ADMA се увеличили в рамките на 4 седмици от хранителната интервенция в сравнение с контролните животни.

Повишена честота на маскираната хипертония е доказана при пациенти със захарен диабет (ЗД) и предизвика сърдечно-съдови усложнения, подобни на клинично изявена хипертония. Серумната ADMA може да играе роля и в двата процеса: патофизиологията на развитието на диабет тип 2 и в развитието на маскираната хипертония при болните със ЗД 2 тип [11].

Няколко скорошни изследвания са предоставили доказателства в подкрепа на патофизиологичната роля на ADMA в патогенезата на съдовата дисфункция и сърдечно-съдовите заболявания. ADMA действа като медиатор на оксидативния стрес чрез инхибиране на NOS и по този начин увеличава експресията. От друга страна, възпалението активира протеин аргинин метилтрансфераза, инхибира *dimethylaminohydroxylases dimethylarginine* и води до повишени нива на диметиларгинин. Мишки с генно и химично повишени нива на ADMA показват бързо повишение на системното съдово съпротивление и на артериалното налягане, докато мишки с ниски нива ADMA показват понижаване на тези параметри. В изследването е доказано, че комбинацията от висока ADMA и нисък NO може да насърчава васкуларно възпаление, окисление на липопротеини с ниска плътност, клетъчна пролиферация на гладките мускулни клетки, ендотелна клетъчна апоптоза, генериране на свободни радикали и адхезия и агрегация на тромбоцитите [15].

Повишени нива на ADMA са показали, че са най-силният рисков фактор извън традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови събития – напр. при хора с исхемична болест на сърцето [10]. Установено е, че ADMA модулира коронарната ендотелната функция и насърчава коронарен спазъм в малки проучвания. Нивата на ADMA са едни от най-силните предиктори за стабилна и нестабилна ангина [10]. Нивата на ADMA са свързани със значително увеличена опасност за сърдечно-съдови инциденти [10].

Увеличената дебелината на каротидна интима е сурогатен маркер за предсказване на сърдечно-съдовия риск [10]. Откритите високи нива на ADMA са показали връзка с дебелината на каротидната интима-медия в клинично проучване със 116 клинично здрави хора. В метаанализ от 22 студии с общо 6168 пациенти нивата на ADMA са значително положително свързани с каротидна IMT. Cross-секционни проучвания са показали, че плазмената концентрация на ADMA корелира с дебелината на интима-медия на общата сънна артерия [2]. При проспективно изследване в кохорта от 712 пациенти над 40-годишна възраст без сърдечно-съдови заболявания е оценена IMT с ехография на общите каротидни артерии и ADMA при 575 болни. Тя е била измерена отново 6 години по-късно. Множествен линеен регресионен анализ е показал, че изходното ниво на ADMA е единственият предиктор на IMT прогресията след корекции за възраст и пол. ADMA е предиктор на каротидната прогресия на IMT [6, 10].

Данните, събрани от 22 проспективни кохортни проучвания от януари 1970 до януари 2015 г. (16 проучвания са били в Европа, 4 в Северна Америка и 2 в Азия), включващи общо 19 842 участници, са проследили АДМА и SDMA. Авторите са оценили силата и последователността на връзката между циркулиращите нива на АДМА и SDMA концентрация и последващия риск от сърдечно-съдови инциденти. Средното проследяване на пациентите е 7.1 години. Тези проспективни проучвания са показали, че има връзка между циркулираща концентрация на АДМА и кардиоваскуларните заболявания [15].

В клинични изследвания са намерени доказателства, че повишените нива на АДМА са свързани с по-висок риск от мозъчносъдови събития. Значително повишено ниво на АДМА прогнозно се свързва с повишен риск от инсулт, което предполага, че измерването на нивото на АДМА е полезно за идентифициране на жени с повишен риск от инсулт [10].

При болни с остър исхемичен инсулт нивата на АДМА и SDMA са повишени чрез увеличаване на протеиновото метилиране и оксидативен стрес. Концентрацията на АДМА се увеличава след остър инсулт както в плазмата, така и в ликвора. От една страна, АДМА може да допринесе за засягане на мозъка чрез редукция на мозъчен кръвоток. От друга страна, АДМА може да участва в NOS-индуциран оксидативен стрес и екзотоксична невронална смърт [7]. След оклузия на мозъчните артерии и бързо изтощаване на субстратите се инициират голям брой клетъчни и неклетъчни възпалителни събития. Възпалението представлява един от преобладаващите механизми за вторична травма след исхемичен инсулт. Дисфункция на пътя оксид/азот на ендотелния L-аргинин е общ механизъм, чрез който няколко сърдечно-съдови рискови фактора медиират определени вредни ефекти върху съдовата стена. Това увеличение на АДМА може да предсказва неблагоприятни клинични резултати. Повишени нива на асиметричния dimethylarginine и симетричния dimethylarginine са придружени от ендотелна дисфункция и прогнозират нежелан изход след исхемичен инсулт. Framingham'ското изследване показва, че повишените нива ADMA били свързани с по-висок риск от открити с ЯМР „мълчаливи“ инфаркти в мозъка [15].

Рисковите фактори за когнитивна съдова дисфункция (КСД) са същите както за възникване на мозъчносъдова болест. Ранното идентифициране на лицата с по-висок риск от КСД е важно за развитието на ефективни превантивни стратегии. Класическите съдови рискови факто-

ри, маркерите на възпалението и ендотелната дисфункция прогнозираят ниско изпълнение в няколко когнитивни домейна. АДМА показва дисоциация в когнитивния профил, включващо вербална памет. Тези открития предполагат, че възпалението и ендотелната дисфункция може да играят роля в предварителните когнитивни етапи от обезценка [7].

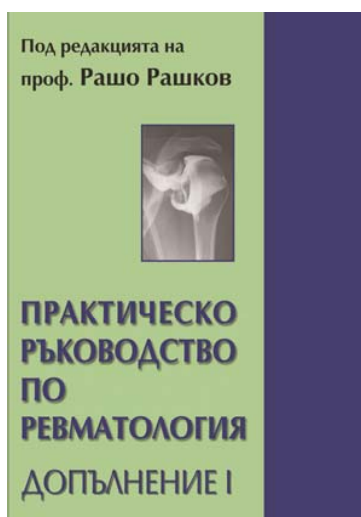
Инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, някои понижаващи кръвната захар медикаменти, бета-блокери, естроген-заместителна терапия, антиоксиданти, комплексни витамини от група В, L-аргинин и ацетилсалицилова киселина могат да намаляват нивата на АДМА или да инхибират действията ѝ. Статините оказват влияние върху концентрацията на циркулиращия холестерол, повишават нивата на азотен оксид и имат директен ефект върху кръвоснабдяването на сърдечния мускул [13]. Въпреки благоприятните ефекти на тези лекарства при третиране на сърдечно-съдови заболявания, изследванията показват, че техните благоприятни действия са само частично медиирани от намаляване на нивата на АДМА или заобикаляне на ефектите в синтеза на азотния оксид. Нови терапевтични подходи, насочени селективно към АДМА, са обнадеждаващи, но са били тествани само *in vitro* или при проучвания върху животни и са необходими допълнителни изследвания, за да се направи заключение как терапевтичните стратегии модулират действията на АДМА и да се повлияе прогресията на атеросклерозата и сърдечно-съдовите заболявания [10, 12].

Библиография

- Alpoim, P. N., L. P. Sousa, A. P. Mota, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clin Chim Acta.* 2, 2015, 440:36-9.
- Bai, Y., L. Sun, L. Du et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: evidence from 6168 participants. *Ageing Res Rev.* 12, 2013, 699-707.
- Boger, R.H., K. Sydow, J. Borlak, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 87, 2000, 99-105.
- Bouras, G., S. Dektoreos, D. Tousoulis et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 13, 2013, 180-200.
- Chen, S., N. Li, M. Deb-Chatterji, et al. Asymmetric dimethylarginine as marker and mediator in ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 13, 2012, 15983-6004.
- Furuki K., H. Adachi, H. Matsuoka et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis.* 191, 2007, 206-10.
- Miralbell, J., E. López-Cancio, J. López-Oloriz, et al. Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascu-

- lar disease and vascular risk factors. *Cerebrovasc Dis.* 13, 2013, 36, 98-105.
8. R a p t i s , V., S. Kapoulas, D. Grekas. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. *Nephrology (Carlton)*. 18, 2013, 11-21.
 9. R a w a l , N., R. Rajpurohit, M. A. Lischwe, et al. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. *Biochim Biophys Acta* 1248, 1995, 1-8.
 10. S i b a l , L., S. C. Agarwal, P. D. Home et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 6, 2010, 82-90.
 11. T a n e r , A., A. Unlu, M. Kayrak, et al. The value of serum asymmetric dimethylarginine levels for the determination of masked hypertension in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 228, 2013, 432-7.
 12. T o u s o u l i s , D., M. K. Georgakis, E. Oikonomou, et al. Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem.* 22, 2015, 2871-901.
 13. V a l l a n c e , P., A. Leone, A. Calver, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 29, 1992; Suppl 12:S60-2.
 14. V l a d i m i r o v a - K i t o v a L., T. Deneva, B. Marinov. Predictors of the intima-media thickness of carotid artery in asymptomatic newly detected severe hypercholesterolemic patients. *Clin Physiol Funct Imaging.* 30, 2010, 250-9.
 15. W i l l e i t , P., D. F. Freitag, J. A. Akanen, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 4, 2015, e001833.

Постъпил за печат на 7 март 2016 г.



ПРАКТИЧЕСКО РЪКОВОДСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ. ДОПЪЛНЕНИЕ I.

Под ред. на проф. д-р Рашо Рашков, дмн
С., Централна медицинска библиотека,
2016, 400 с.

След като се ориентират приблизително в диагностичното търсене, ревматолозите трябва да направят диференциална диагноза и да поставят точната нозологична диагноза. Следват по-сложни етапи като: определяне на болестната активност, на броя и вида на необратимите поражения по стави и органи, определяне доколко и по какъв начин са засегнати таргетните органи и системи (стадиране), естеството и вида на имунните и автоинфламаторните феномени и поражения. Всичко това не е

изложено в първото „Практическо ръководство“.

Практическо ръководство по ревматология. Допълнение I съдържа всички необходими за практиката таблици на EULAR за активност, тежест, стадиране и лечение при различните ревматични болести, издадени между 2001 и 2015 г., както и допълнителни глави за редица ревматични болести и състояния, които не са включени в първата книга, но представляват особен интерес за ревматологичната практика.

В авторския колектив участват водещи специалисти от Клиниката по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София. Всеки от тях е писал по тема, по която е защитил дисертация, или отговаря за базата данни при съответната група болести. Клиниката по ревматология – София, освен че е национална школа и съсредоточава голям научен потенциал, въвежда новите методики, поддържа нужните контакти с основните научни групи в EULAR и е внедрила методите, споменати в първото допълнение към Практическото ръководство. В нея са придобили специалност всички работещи ревматолози в страната, затова нейна мисия е и създаването на поредната настолна книга на ревматолога, за да му помага при всеки случай на нужда.