

Asymetryczna dimetylarginina (ADMA) jako czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Maria NAPORA¹

Zbigniew ZDROJEWSKI²

¹Oddział Nefrologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn
Ordynator Oddziału: Dr n. med. Jan Forfa

²Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych, Gdańsk
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- ADMA
- tlenek azotu
- nadciśnienie tętnicze
- natriureza
- progresja choroby nerek

Key words:

- ADMA
- nitric oxide
- hypertension
- natriuresis
- kidney disease progression

Asymetryczna dimetylarginina (ADMA) endogeny inhibitor syntazy tlenu azotu (NOS) wydaje się być nie tylko markerem miażdżycy naczyń, lecz także czynnikiem biorącym udział w jej powstawaniu. W wielu badaniach prospektywnych i obserwacyjnych uznano ADMA za czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych zarówno w populacji ogólnej jak i chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. ADMA pomimo niskiej masy cząsteczkowej nie jest usuwana w dostatecznej ilości w czasie hemodializy. Jest to spowodowane w głównej mierze wysokim stopniem wiązania tego aminokwasu z białkami surowicy. W populacji chorych hemodializowanych wykazano ścisły związek pomiędzy stężeniem ADMA a grubością błony wewnętrznej i środkowej naczynia (IMT-intima media thickness) oraz masą lewej komory serca i przerostem koncentrycznym lewej komory serca. Wykazano również ścisły związek pomiędzy stężeniem ADMA a częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością całkowitą w populacji chorych hemodializowanych. Bardzo interesujące są pierwsze spostrzeżenia kliniczne dotyczące obniżenia stężenia ADMA w surowicy u chorych przyjmujących inhibitory enzymu konwertującego lub blokery receptora angiotensyny II. Prowadzone obecnie badanie VIVALDI z zastosowaniem telmisartanu i walsartanu u chorych z jawną nefropatią cukrzycową ma na celu między innymi ocenę wpływu tych leków na stężenie ADMA w surowicy i nasilenie stresu oksydacyjnego. Oznaczanie stężenia ADMA w surowicy może stać się w niedalekiej przyszłości badaniem rutynowym określającym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej, a w szczególności u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. (NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 121-125)

Asymmetryc dimethylarginine (ADMA) as a cardiovascular risk factor in patients with chronic renal failure

ADMA an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) has emerged as a potential mediator of atherosclerotic complications, being a culprit and not only a marker of the atherosclerotic process. In several prospective and cross-sectional studies ADMA has evolved as a marker of cardiovascular risk factor both in general and renal population. Despite low molecular weight, dialysance of ADMA is low because of significant protein binding of the substance. High plasma ADMA concentration in dialysis patients correlates with intima media thickness, left ventricular mass and concentric hypertrophy. Beside this, association between ADMA serum concentration and cardiovascular events, all-cause and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease was shown. Inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACEIs) and AT1 receptor blockers (ARBs) may decrease plasma ADMA concentration. VIVALDI trial concerning patients with overt diabetic nephropathy treated with ARBs (telmisartan vs valsartan) should determine this problem. It is necessary to define who will profit from ADMA determination to intensify treatment for the prevention of cardiovascular events in general and renal population. (NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 121-125)

W 1974 roku Lindner A. i wsp. zwrócili uwagę na wysoką śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych hemodializowanych [26]. Jest ona 30 krotnie wyższa w stosunku do populacji ogólnej [36]. Ta niekorzystna sytuacja utrzymuje się nadal. Choroby sercowo-naczyniowe są

przyczyną ponad połowy zgonów w tej grupie chorych [31,44]. Stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA – American Heart Association) z 2003 roku uznaje pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) za grupę najwyższego ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych

Adres do korespondencji:

Maria Napora
Oddział Nefrologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18
Tel.: 0895386373
e-mail: maria.napora@neostrada.pl

[37]. Jednym z czynników odpowiedzialnych za taką sytuację jest podwyższenie stężenia asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) w surowicy chorych z PChN.

Wpływ dializoterapii na stężenie ADMA w surowicy

Wyniki badań klinicznych oceniające wpływ leczenia hemodializą (HD) oraz dializą otrzewnową (DO) na stężenie ADMA w surowicy są kontrowersyjne. Niektóre badania, oceniające wpływ pojedynczego zabiegu HD na stężenie tego związku w surowicy, wykazały znaczące jego obniżenie. Maksymalne obniżenie stężenia ADMA (ok. 65%) stwierdzano w 5-tej godzinie po zakończeniu zabiegu, z następowym stopniowym narastaniem jej stężenia do wartości wyjściowych (w 18-tej godzinie po HD). Powrót stężenia do wartości stwierdzanych przed zabiegiem HD wiązano z uwalnianiem ADMA syntetyzowanej „*de novo*” w śródbłonku naczyń [21]. W innych pracach wykazano mniejsze (ok. 36%) obniżenie stężenia ADMA w surowicy spowodowane pojedynczym zabiegiem HD [45].

Inni badacze stwierdzali niewielki wpływ zabiegu HD na stężenie ADMA w surowicy [27]. Klirens dializacyjny ADMA jest niższy niż wynikałoby to z masy cząsteczkowej tego związku, która wynosi ok. 202 daltony. Porównując klirens ADMA (79 ± 8 ml/min) z klirensem mocznika i kreatyniny (175 ± 6 , 163 ± 5 ml/min) wykazano zdecydowanie niższe usuwanie ADMA w czasie pojedynczego zabiegu HD. Tymczasem klirens symetrycznej dimetylargininy (SDMA) nieaktywnego izomeru o identycznej masie cząsteczkowej jak ADMA, wynosi 135 ± 6 ml/min. Różnice te wynikają prawdopodobnie z odmiennego stopnia wiązania tych toksyn mocznicowych z białkami osocza [15].

Nie stwierdzono znaczącej różnicy w usuwaniu ADMA w czasie zabiegu HD z zastosowaniem dializatorów wysoko lub niskoprzepływowych. W czasie zabiegu HD przy użyciu aparatu GENIUS umożliwiającego obliczenie całkowitej ilości ADMA w uzyskanym dializacie, stwierdzono usunięcie 37 ± 4 μmol ADMA w czasie 4 godzinnego zabiegu, tj. ok. 12% ilości powstającej dziennie w organizmie [23] (tabela I). Należy podkreślić, że nerki zdrowego człowieka wydalają z moczem w ciągu doby ok. 50 μmol ADMA, zaś ok. 250 μmol jest metabolizowane przez enzym DDAH [2].

Nawet wydłużone do 8 godzin zabiegi HD stosowane u chorych z ostrą niewydolnością nerek nie powodowały znaczącego obniżenia stężenia ADMA w surowicy (stężenie przed HD- $1,73 \pm 0,22$ vs po HD- $1,63 \pm 0,18$ μmol/l) [23]. Jak już wspomniano wśród przyczyn tłumaczących niską efektywność hemodializy w usuwaniu ADMA z surowicy postulowany jest wysoki stopień (ponad 90%) wiązania ADMA z białkami surowicy [23]. Wśród innych przyczyn wymieniane są: adsorpcja na błonie dializacyjnej, redystrybucja ADMA z puli komórkowej do krwi, czy synteza „*de novo*” w czasie zabiegu dializy [21,23]. Stwierdzano niższe poziomy ADMA u chorych hemodializowanych z użyciem błon biozgodnych [38]. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w stężeniu ADMA w surowicy krwi po rocznym leczeniu metodą predilucyjnej hemofiltracji (HF)

a niskoprzepływową hemodializą (HD) [5].

Dane dotyczące wpływu leczenia dializą otrzewnową (DO) na stężenie ADMA są również rozbieżne. Z jednej strony stwierdzano u pacjentów leczonych DO niskie poziomy ADMA, zbliżone do wartości grupy kontrolnej [21], zaś w innych badaniach poziomy znacznie wyższe (pacjenci DO vs grupa kontrolna; $2,16 \pm 0,27$ vs $0,4 \pm 0,08$ μmol/l) [39]. Badania kliniczne porównujące poziom ADMA w surowicy chorych leczonych obiema metodami leczenia nerkozastępczego są nieliczne i niejednoznaczne. Istnieją doniesienia o nieco niższym poziomie ADMA u chorych leczonych dializą otrzewnową w porównaniu z chorymi hemodializowanymi [45]. Przeciwnie wyniki używano w badaniu CREED (*Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis*). Porównując 52 chorych leczonych DO z 231 chorymi hemodializowanymi, stwierdzono wyższe (średnio o 1,7 μmol/l) stężenie ADMA u chorych leczonych DO w porównaniu z leczonymi HD ($4,2$ μmol/l vs $2,5$ μmol/l). Wyższe stężenie ADMA u pacjentów leczonych DO nie może być tłumaczone jedynie nieadekwatnym usuwaniem ADMA w tej metodzie leczenia, gdyż stężenie SDMA, związku o identycznej masie cząsteczkowej jest niższe w tej grupie chorych (mediana $2,5$ vs $3,0$ μmol/l). Po zastosowaniu wieloczynnikowej analizy statystycznej Coxa wykazano, że wyższe stężenie ADMA w grupie chorych leczonych DO zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 15% w porównaniu z grupą leczoną HD [50].

ADMA jako nietradycyjny czynnik ryzyka miażdżycy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Patogeneza przyspieszonego rozwoju miażdżycy naczyń u pacjentów z PChN jest złożona. Zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych jest związane zarówno z pogorszeniem funkcji nerek oraz nagromadzeniem się wielu tzw. tradycyjnych czynników ryzyka (wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, otyłość, mała aktywność fizyczna) [3,33]. Czynniki ryzyka związane z PChN przedstawiono w tabeli II; wśród nich należy podkreślić znaczenie podwyższonego stężenia ADMA w surowicy.

Dane epidemiologiczne potwierdzają znaczne miażdżycopochodne uszkodzenie naczyń oraz struktury i funkcji mięśnia serca u chorych kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego dializami. W populacji kanadyjskiej u 33% chorych stwierdzano chorobę niedokrwinną serca, u 31% niewydolność serca. Echokardiograficznie stwierdzono u 74% pacjentów cechy przerostu lewej komory serca, zaś u 32% cechy poszerzenia lewej komory [16]. Aż 20% pacjentów dializowanych doznaje zawału mięśnia serca (MI – *myocardial infarction*), zaś śmiertelność w przebiegu MI jest szczególnie wysoka, sięgając 56% [17,18].

ADMA a uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych z PChN

U pacjentów z PChN wykazano zmniejszoną ustrojową produkcję tlenu azotu

(NO) [7,46]; przewlekłą niewydolność nerek (PNN) uznano za stan jego niedoboru [20]. Ochronny wpływ uwalnianego w sposób ciągły NO przez komórki śródbłonka naczyń nie ogranicza się jedynie do rozkurczu naczyń i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. NO hamuje również proliferację mięśni gładkich naczyń, zmniejsza agregację płytek, adhezję monocytów do endotelium, a więc wpływa hamująco na podstawowe mechanizmy rozwoju miażdżycy [12]. Związek ten uwalniany jest także w obrębie miokardiocytów, gdzie moduluje proliferację i przerost komórek. Niedobór NO może uczestniczyć w powstawaniu przerostu lewej komory serca w sposób bezpośredni i/lub pośredni poprzez wpływ na podatność naczyń i ciśnienie tętnicze krwi [24].

U chorych z PChN stwierdza się obok zwiększonego stężenia ADMA wzmożoną aktywność układu współczulnego, a poziom norepinefryny w surowicy koreluje z częstotą zdarzeń sercowo-naczyniowych [53]. W uwalnianiu tlenu azotu uczestniczy acetylocholina-mediator układu przywspółczulnego. Zaburzenie równowagi pomiędzy składowymi układami autonomicznego tj. wzmożone napięcie układu współczulnego i zmniejszona aktywność układu przywspółczulnego może mieć wpływ na uszkodzenie śródbłonka naczyń poprzez zmniejszone uwalnianie tlenu azotu [19].

U chorych z PChN wykazano upośledzenie funkcji śródbłonka naczyń [33]. Istotnym elementem w tym procesie jest podwyższenie stężenia ADMA stwierdzane w bardzo wczesnym okresie uszkodzenia nerek [22].

Opublikowane ostatnio wyniki badań eksperymentalnych wskazują na istnienie innego, poza hamowaniem syntezy NO, mechanizmu uszkodzającego naczynia przez ADMA. W modelu doświadczalnym na myszach eNOS-KO (pozbawionych endotelialnej syntazy tlenu azotu decydującej o powstawaniu NO) podawanie ADMA powodowało uszkodzenie drobnych naczyń wieńcowych. W badaniu mikroskopowym stwierdzano pogrubienie błony środkowej naczyń i włóknienie okółonaczyniowe. W obrębie przydanki stwierdzano nasilenie ekspresji ACE (ACE – *angiotensinogen converting enzyme*), oraz nasilenie uwalniania rodnika nadtlenkowego $\cdot O_2$ w obrębie kardiomiocytów. Podawanie jednoczesne ADMA i inhibitora enzymu konwertującego lub antagonisty receptora angiotensyny II zapobiegało powstawaniu opisanych powyżej zaburzeń. Powyższy eksperyment wskazuje na powiązanie ADMA z układem RAS (*Renin-Angiotensin System*). ADMA poprzez nasilenie ekspresji tkankowej ACE i syntezę angiotensyny II może aktywować receptor AT1 i w ten sposób uszkodzać naczynia i komórki mięśnia serca, niezależnie od obecności endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS) [42].

Badania kliniczne wskazujące na udział ADMA w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Podwyższenie stężenia ADMA zaliczane do nietradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy może być przynajmniej częściowo odpowiedzialne za zwiększoną chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową

Tabela I

Klirens i całkowita ilość ADMA usuniętej w czasie pojedynczej sesji HD przy użyciu dializatora nisko i wysokoprzepływowego [23].

Clearance of ADMA and total ADMA removed with low-flux and high-flux dialyzer [23].

| | Dializator niskoprzepływowy (Low-flux dialyzer) | Dializator wysokoprzepływowy (High-flux dialyzer) |
|---------------------------------------|---|---|
| Klirens ADMA (ml/min) | 79 ± 8 | 99 ± 7 |
| Całkowita ilość usuniętej ADMA (μmol) | 30 ± 3 | 38 ± 4 |
| Klirens mocznika (ml/min) | 175 ± 6 | 171 ± 3 |
| Klirens kreatyniny (ml/min) | 163 ± 5 | 160 ± 4 |

Tabela II

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease (CKD).

| Tradycyjne czynniki ryzyka | Czynniki ryzyka ulegające nasileniu w PChN | Czynniki ryzyka związane z PChN |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Wiek • Płeć • Nadciśnienie tętnicze • Zaburzenia lipidowe • Cukrzyca • Palenie tytoniu • Otyłość • Brak aktywności fizycznej | <ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidemia • Lipoproteina (a) Lp(a) • Zaburzenia krzepnięcia • Hiperhomocysteinemia • Nadciśnienie tętnicze • Zespół bezdechu snego | <ul style="list-style-type: none"> • Przewodnienie • Niedokrwistość • Stres oksydacyjny • Niedożywienie • Stan zapalny (hsCRP, interleukiny) • Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej • Podwyższone stężenie troponiny T • Końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek (AGE) • Podwyższone stężenie ADMA |

Tabela III

Dane kliniczne oceniające rolę stężenia ADMA w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

Clinical data estimating plasma level of ADMA and cardiovascular complications in patients with chronic renal failure.

| Autor i rok doniesienia | Grupa badana | ADMA a układ sercowo-naczyniowy | Ważne informacje zawarte w doniesieniu |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Kielstein J.T. i wsp. 1999 [21] | 43 chorych HD, 37 chorych DO. | Wyższe stężenie ADMA u chorych wykazujących objawy zaawansowanej miażdżycy naczyń. | Stężenie ADMA u HD 6 krotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. U chorych DO stężenie ADMA porównywalne z grupą kontrolną. |
| Zoccali C. i wsp. 2001 [52] | 225 pacjentów HD, badanie prospektywne, okres obserwacji ± 33 miesiące. | Stężenie ADMA jest predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. | W analizie statystycznej wieloczynnikowej jedynie poziom fibrynogenu i stężenie albumin wykazały korelacje ze stężeniem ADMA. |
| Zoccali C. i wsp. 2002 [50] | 90 chorych HD, badanie prospektywne, obserwacja 15 miesięczna. | Stężenie ADMA koreluje z IMT. | ADMA ściśle koreluje z CRP. Wyjściowe stężenie obydwu substancji pozwala przewidzieć narastanie IMT. |
| Zoccali C. i wsp. 2002 [51] | 198 chorych HD. | Stężenie ADMA koreluje z LVH i dysfunkcją skurczową lewej komory serca. | Wyższe stężenie ADMA w przerostie koncentrycznym w porównaniu z ekscentrycznym lewej komory serca. |
| Mallamaci F. i wsp. 2004 [28] | 224 pacjentów HD. | Stężenie ADMA koreluje z poziomem NE i częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych. | Stężenie ADMA jest silniejszym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych niż NE. |
| Nanayakkara P.W. i wsp. 2005 [30] | 93 chorych z niecukrzycową chorobą nerek. (GFR 70 do 15 ml/min/1,73m ²). | Stężenie ADMA koreluje z IMT. | Nie wykazano korelacji stężenia ADMA z CRP. |

HD-hemodializa. DO-dializa otrzewnowa. IMT-grubość kompleksu błona wewnętrzna i środkowa naczynia. NE-norepinefryna. LVH-przerost lewej komory serca.

wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek [8].

Pierwsze badanie kliniczne wykazujące związek pomiędzy stężeniem ADMA a

śmiertelnością sercowo-naczyniową było przeprowadzone wśród chorych hemodializowanych [52]. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i współistniejącymi cho-

robami z kręgu miażdżycopochodnych, stwierdzono wyższe stężenie ADMA, w porównaniu z chorymi z niewydolnością nerek lecz bez cech miażdżycy naczyń [21]. Po wykazaniu powyższych zależności przeprowadzono szereg badań klinicznych oceniających powiązania pomiędzy stężeniem ADMA z wykładnikami uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego takimi jak grubość kompleksu IMT, ocena masy i geometrii lewej komory serca (tabela III).

Tętnice szyjne, łatwo dostępne w badaniu ultrasonograficznym stanowią uprzywilejowany obszar oceny zmian miażdżycowych, ich progresji, lub cofania się pod wpływem leczenia. Parametrem wczesnych zmian miażdżycowych jest ocena grubości kompleksu IMT [35].

Wyniki pomiaru IMT ściśle korelują z rozległością zmian miażdżycowych w innych rejonach łożyska naczyniowego, w tym w obrębie naczyń wieńcowych [25].

W populacji ogólnej wykazano związek pomiędzy stężeniem ADMA a wymiarem IMT wśród zdrowych ochotników, co podkreśla udział ADMA w rozwoju bardzo wczesnych zmian miażdżycowych [29].

Związek między stężeniem ADMA a grubością IMT potwierdzono w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W badaniu obejmującym pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek (GFR od 70 do 15 ml/min/1,73m²) stężenie ADMA wykazywało ścisły związek z grubością kompleksu IMT tętnic szyjnych [30]. Podobną zależność wykazano u pacjentów dializowanych. Korelacja między stężeniem ADMA a IMT była niezależna od innych czynników wpływających na rozwój miażdżycy naczyń [6].

W kolejnym badaniu obejmującym chorych dializowanych wykazano, że poziom ADMA pozwala przewidzieć progresję zmian miażdżycowych. Po 15 miesięcznej obserwacji stwierdzono, że wyższe wyjściowe stężenie ADMA korelowało z progresją wymiaru IMT. Na tej podstawie autorzy uznali stężenie ADMA za czynnik predykcyjny rozwoju zmian miażdżycowych u chorych hemodializowanych [50].

Ważnym etapem badań układu sercowo-naczyniowego było wykazanie związku pomiędzy dysfunkcją śródbłonna naczyń a przebudową naczyń i serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym [34]. W dalszym etapie wykazano związek pomiędzy upośledzeniem funkcji śródbłonna, pogrubieniem IMT oraz obecnością przerostu lewej komory serca u chorych dializowanych [32].

Czynnikiem łączącym powyższe zaburzenia może być podwyższenie stężenia ADMA. Wykazano bowiem zależność między stężeniem tego związku w surowicy a masą lewej komory serca u pacjentów hemodializowanych. Badając zależność pomiędzy stężeniem ADMA w surowicy a geometrią i funkcją lewej komory serca stwierdzono wyższe stężenie ADMA u chorych z przerostem koncentrycznym w porównaniu z chorymi z przerostem ekscentrycznym (3,6 μmol/l vs 2,17 μmol/l), a ponadto wykazano także odwrotną korelację z frakcją wyrzutową serca i obecnością dysfunkcji skurczowej lewej komory serca [51].

Potwierdzeniem niekorzystnego wpływu ADMA na układ sercowo-naczyniowy były

wyniki prospektywnego badania oceniającego częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność całkowitą wśród pacjentów hemodializowanych.

Zoccali i wsp., w badaniu trwającym 33 miesiące i obejmującym 225 chorych, stwierdzili trzykrotnie wyższe stężenie ADMA w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano najwyższą śmiertelność oraz największą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych z najwyższym stężeniem ADMA sięgającym 4^o kwartyła. Całkowita śmiertelność była o 72% wyższa u pacjentów z poziomami ADMA w surowicy powyżej mediany, oraz ponad dwukrotnie wyższa u pacjentów z poziomami powyżej 75 percentyla. Na podstawie powyższych danych autorzy uznali stężenie ADMA w surowicy za niezależny czynnik prognostyczny powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Wykazano, że podwyższenie stężenia ADMA *per se* zwiększa ryzyko zgonu o 52%, zaś ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 34% w populacji chorych hemodializowanych [52].

Podwyższenie stężenia ADMA jest jednym z wielu czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z PNN; również podwyższony poziom norepinefryny (NE) wykazuje związek z powikłaniami sercowo-naczyniowymi [53]. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykazano nadmierną aktywność układu współczulnego [13], która jest w tej grupie chorych zaliczana do nietradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy [48]. Stężenie NE w surowicy jest mniej wiarygodnym wykładnikiem aktywności tego układu w porównaniu z zapisami mikroneurografii, jednakże wykazano ścisły związek pomiędzy poziomem NE w surowicy krwi a obecnością przerostu koncentrycznego lewej komory serca [54], jak również z ryzykiem wystąpienia nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych [49].

W badaniu porównującym stężenie NE u chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo stwierdzono 1,7 krotnie wyższe jej stężenie u pacjentów leczonych DO w porównaniu z HD [47], co po zastosowaniu analizy wieloczynnikowej Coxa wskazuje na wyższe o 16% ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych DO w porównaniu z pacjentami hemodializowanymi [48].

Poszukując wzajemnych powiązań między poziomem ADMA a aktywnością układu współczulnego porównano stężenie ADMA i NE w surowicy z częstością zdarzeń sercowo-naczyniowymi u chorych hemodializowanych. Wykazano najwyższe ryzyko śmiertelności całkowitej oraz częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych przy stężeniu ADMA powyżej 75 percentyla i poziomie NE nie przekraczającym tej wartości. Przy stężeniach obydwu badanych substancji przekraczających 75 percentyl nie stwierdzono dalszego narastania ryzyka. Na tej podstawie autorzy wysunęli sugestię, że zarówno ADMA jak i aktywacja układu współczulnego wpływają na powikłania sercowo-naczyniowe za pośrednictwem wspólnego mechanizmu jakim może być wpływ na uwalnianie NO [28].

Podwyższenie stężenia ADMA stwier-

dzono zarówno u chorych z insulinoopornością jak i jawną cukrzycą, a więc w stanach klinicznych, w których chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniowa jest szczególnie wysoka [1, 41].

Badając chorych z nefropatią cukrzycową w fazie jawnego białkomoczu stwierdzono wyższe stężenie ADMA w porównaniu z chorymi w porównywalnym wieku, czasie trwania cukrzycy lecz z normoalbuminurią. Stopień wyrównania cukrzycy mierzony poziomem glikowanej hemoglobiny oraz obecność retinopatii cukrzycowej nie wykazywały związku ze stężeniem ADMA. Natomiast wśród badanych chorych, u których stwierdzano przebyte schorzenia sercowo-naczyniowe (udar mózgu lub zawał mięśnia serca) stwierdzano zamiennie wyższe stężenie ADMA w surowicy. Powyższe dane sugerują udział ADMA w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z objawami nefropatii cukrzycowej nawet w wczesnym okresie choroby [43].

Czy wnioski z badań klinicznych dotyczących stężenia ADMA w surowicy mogą wpływać na decyzje terapeutyczne?

Dotychczas w nielicznych badaniach klinicznych wykazano, że metformina [4], tiazolidynediony, inhibitory enzymu konwertującego [11], oraz antagoniści receptora angiotensyny II obniżają stężenie ADMA w surowicy [14].

W trwającym obecnie badaniu klinicznym o akronimie VIVALDI (*Vestigate the efficacy of telmsartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic*) obejmującym chorych z cukrzycą typu 2, postanowiono dokonać oceny podawanych leków na przebieg nefropatii cukrzycowej. Pośród 680 chorych z cukrzycą typu 2 i jawną nefropatią połowa otrzymuje walsartan (w dawce 80 mg/dobę podwyższonej stopniowo do 160 mg), pozostali pacjenci telmisartan (40 mg do dawki docelowej 80 mg dziennie) przez okres 1 roku. Głównym celem badania jest porównanie wpływu obu leków na stopień białkomoczu. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniane będą dane dotyczące funkcji nerek (filtracja kłębuszkowa, poziom kreatyniny w surowicy, dobowe wydalanie sodu) jak również dane kliniczne (podwojenie poziomu kreatyniny, osiągnięcie schyłkowej niewydolności nerek, śmiertelność całkowita, chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniowa). Zaplanowano ocenę zarówno funkcji śródbłonna naczyń jak i stresu oksydacyjnego. Jako markery tych zaburzeń oceniane będą: stężenie ADMA w surowicy, poziom CRP (*C-reactive protein*) oraz wydalanie 8-iso-PGF_{2α} z moczem. Podwyższenie poziomu tych substancji stwierdzano u chorych z cukrzycą [9]. Ponadto wykazano związek pomiędzy zwiększonym wydalaniem F2-izoprostanów z moczem a występowaniem choroby niedokrwiennej serca [40]. Badanie pozwoli ocenić wpływ zablokowania receptora angiotensyny II na stężenie ADMA w surowicy oraz wpływ na stres oksydacyjny poprzez ocenę peroksydacji lipidów. Badanie oceni także znaczenie nowych markerów uszkodzenia śródbłonna naczyń i stresu oksydacyjnego, ich wpływ na przebieg nefropatii, na chorobowość i śmiertel-

ność sercowo-naczyniową u chorych z cukrzycą typu 2 [9]. Wyniki tego badania pozwolą być może udzielić pozytywnej odpowiedzi na postawione na wstępie pytanie.

Czy oznaczenie stężenia ADMA w surowicy krwi może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej?

W wielu badaniach klinicznych wykazano związek pomiędzy stężeniem ADMA w surowicy a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ponadto stwierdzono wzrost stężenia tej substancji w prawie wszystkich sytuacjach klinicznych zaliczanych do tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy.

Proponując oznaczenie stężenia ADMA w praktyce klinicznej powstaje pytanie; u których chorych stężenie ADMA powinno być oznaczane rutynowo? [10].

Z badań klinicznych wiemy, że stężenie ADMA pozwala w pozornie jednorodnych grupach wyodrębnić chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dlatego postulowany jest pogląd o konieczności uznania stężenia ADMA w surowicy jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej jak też chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [55].

Istnieją poglądy, że oznaczenie stężenia ADMA w surowicy powinno uzupełnić schematy oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniające obecność tradycyjnych czynników ryzyka. Stosowane w praktyce klinicznej *Framingham risk score*, *PROCAM score*, czy program Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniają wiek, płeć, wysokość ciśnienia tętniczego krwi, obecność zaburzeń lipidowych, palenie papierosów, dodatni wywiad rodzinny, przebyte incydenty sercowo-naczyniowe. Wydaje się, że dodatkowa ocena stężenia ADMA w surowicy pozwoliłaby różnicować chorych nie kwalifikujących się w oparciu o dotychczasowe kryteria do grupy wysokiego ryzyka (tj. ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wyższe niż 20% na przestrzeni 10 lat), czy grupy najniższego ryzyka (tj. ryzyko poniżej 10%). Oznaczenie stężenia ADMA jako nowego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego ułatwiłoby różnicowanie chorych o pośrednim ryzyku, u których leczenie farmakologiczne mające na celu obniżenie stężenia ADMA pozwoli w przyszłości zmniejszyć ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [10].

Piśmiennictwo

1. Abbasi F., Asagni T., Cooke J.P. et al.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine are increased in patient with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 1201.
2. Achan V., Broadhead M., Malaki M. et al.: Asymmetric dimethylarginine cause hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 1455.
3. Amann K., Ritz C., Adamczak M. et al.: Why is coronary heart disease of uremic patients so frequent and so devastating?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 631.
4. Asagami T., Abbasi F., Stühlinger M. et al.: Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentration in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002, 51, 843.
5. Beerenshout C.H., Luik A.J., Jeuken-Mertens S.G. et al.: Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study.

- Nephrol. Dial. Transplant. 2005, 20, 1155.
6. **Benedetto F.A., Mallamaci F., Tripepi G. et al.:** Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 2458.
 7. **Blum M., Yachnin T., Wollman Y. et al.:** Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1998, 79, 265.
 8. **Böger R.H., Zoccali C.:** ADMA-a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2003, 4, (Suppl.), 23.
 9. **Böger R.H., Schwedhelm E., Maas R. et al.:** ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. *Vasc. Med.* 2005, 10, (Suppl.), S97.
 10. **Böger R.H.:** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insight from prospective clinical trials. *Vasc. Med.* 2005, 10, (Suppl.), S19.
 11. **Chen J.W., Hsu N.W., Wu T.C. et al.:** Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2002, 90, 974.
 12. **Cooke J.P.:** Asymmetric dimethylarginine. The über marker? *Circulation* 2004, 109, 1813.
 13. **Converse R.L. Jr., Jakobsen T.N., Toto R.D. et al.:** Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1912.
 14. **Delles C., Schneider M.P., John S. et al.:** Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetric N(G), N(G)-dimethylarginine in humans essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002, 15, 590.
 15. **Fliser D., Kielstein J.T., Haller H. et al.:** Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int.* 2003, 63, (Suppl.), S37.
 16. **Foley R.N., Pafrey P.S., Harnett J.D. et al.:** Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage disease therapy. *Kidney Int.* 1999, 547, 186.
 17. **Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.:** Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 799.
 18. **Herzog Ch.:** Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 7.
 19. **Hijmering M.L., Stroes E.S., Olijhoek J. et al.:** Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 683.
 20. **Ketteler M., Ritz E.:** Renal failure: A state of nitric oxide deficiency. *Kidney Int.* 2000, 58, 1356.
 21. **Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al.:** Asymmetric dimethylarginine plasma concentration differs in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 594.
 22. **Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al.:** Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 170.
 23. **Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al.:** Low dialysance of ADMA-in vivo and in vitro evidence of significant protein binding. *Clinical. Nephrol.* 2004, 63, 295.
 24. **Kielstein J.T., Zoccali C.:** Asymmetric dimethyl-arginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 186.
 25. **Lekakis J.P., Papamichael C.M., Cimponeriu A.T. et al.:** Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extend of coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2000, 85, 949.
 26. **Lindner A., Charra B., Sherrard D.J. et al.:** Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Eng. J. Med.* 1974, 290, 697.
 27. **Mac Allister R.J., Rambašek M.H., Vallance P. et al.:** Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patient with end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 2449.
 28. **Mallamaci F., Tripepi G., Maas R. et al.:** Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethylarginine level among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 435.
 29. **Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al.:** Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99, 1141.
 30. **Nanayakkara P.W., Teerlink T., Stekouw C.D. et al.:** Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005, 68, 2230.
 31. **National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am. J. Kidney Dis. 2002, 39, (Suppl. 2), S1.**
 32. **Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al.:** Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000, 57, 1091.
 33. **Parfey P.S., Foley R.N.:** The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 1607.
 34. **Petricone F., Maio R., Ceravolo R. et al.:** Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 1999, 99, 1991.
 35. **Rattazzi M., Puato M., Faggin E. et al.:** New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J. Nephrol.* 2003, 16, 11.
 36. **Sarnak M.J., Levey A.S.:** Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35 (Suppl.), S117.
 37. **Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al.:** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003, 108, 2154.
 38. **Schmidt R.J., Domico J., Samsell L.S. et al.:** Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 228.
 39. **Schmidt R.J., Yokota S., Tracy T.S. et al.:** Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, F794.
 40. **Schwedhelm E., Bartling A., Lenzen H. et al.:** Urinary 8-isoprostaglandin F2? is a marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004, 109, 843.
 41. **Stuhlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al.:** Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002, 287, 1420.
 42. **Suda O., Tsutsui M., Morishita T. et al.:** Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: Involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 1682.
 43. **Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. et al.:** Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27, 765.
 44. **United States Renal Data System: URSDS 2000 Annual Data Report. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. MD, USA: 2000, 583.**
 45. **Wahbi N., Dalton R.N., Turner C. et al.:** Dimethylarginines in chronic renal failure. *J. Clin. Pathol.* 2001, 54, 470.
 46. **Wever R., Boer P., Hijmering M. et al.:** Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 1168.
 47. **Vlachojannis J.G., Tsakas S., Alexandri S. et al.:** Continuous ambulatory peritoneal dialysis is responsible for an increase in plasma norepinephrine. *Perit. Dial. Int.* 2000, 20, 322.
 48. **Zoccali C., Enia G., Tripepi G. et al.:** Clinical epidemiology of major nontraditional risk factors in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2005, 25, (Suppl. 3), S84.
 49. **Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al.:** Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002, 105, 1354.
 50. **Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R. et al.:** Asymmetric dimethylarginine, C-reactive, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 490.
 51. **Zoccali C., Mallamaci F., Maas R. et al.:** Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 339.
 52. **Zoccali C., Bode-Böger S.M., Mallamaci F. et al.:** Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001, 358.
 53. **Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al.:** Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002, 105, 1354.
 54. **Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al.:** Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end renal disease. *Hypertension* 2002, 40, 41.
 55. **Zoccali C.:** Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J. Hypertens.* 2006, 24, 611.