

ZSUGA JUDIT DR.^{1,2}, GESZTELYI RUDOLF DR.¹, BERECKZI DÁNIEL DR.²¹DEOEC, Gyógyszerhatástani Tanszék és ²Neurológiai Klinika, Debrecen

ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ: EGY ÚJ RIZIKÓFAKTOR AZ ATEROSZKLERÓZIS ÉS INZULIN-REZISZTENCIA KIALAKULÁSÁBAN

AZ ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ A SZOLUBILIS NITROGÉN-MONOXID-SZINTETÁZ NEMRÉG AZONOSÍTOTT FŐ ENDOGÉN GÁTLÓJA, AMELYNEK SZISZTÉMÁS KERINGÉSBELI FELHALMOZÓDÁSÁT KAPCSOLATBA HOZZÁK AZ ATEROSZKLERÓZISSAL ÉS TÖBB KARDIOVASZKULÁRIS, VALAMINT METABOLIKUS MEGBETEGEDÉssel IS. A DIMETILARGININEK – TÖBBEK KÖZÖTT AZ ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ – ELSŐSORBAN NUKLEÁRIS FEHÉRJÉK POSZTTTRANSLÁCIÓS MODIFIKÁCIÓJA SORÁN KELETKEZNEK, MAJD A SEJTFEHÉRJÉK TURNOVER-E SORÁN FOLYAMATOSAN SZABADULNAK FEL ÉS KERÜLNEK A SZISZTÉMÁS KERINGÉSBE. INNEN A SEJTEKBE A NITROGÉN-MONOXID PREKURZORÁT, AZ L-ARGININT IS SZÁLLÍTÓ Y^+ TRANSPORTEREKEN KERESZTÜL LÉPNEK BE, EZÁLTAL EGYRÉSzt KOMPETITÍVE GÁTOLJÁK AZ L-ARGININ FELVÉTELÉT. AZ ASZIMMETRIKUS SZÁRMAZÉKOK GÁTOLJÁK TOVÁBBÁ MAGÁT AZ L-ARGININT SZUBSZTRÁTKÉNT FELHASZNÁLÓ NITROGÉN-MONOXID-SZINTETÁZT IS. ELIMINÁCIÓJUK SORÁN RÉSZBEN RENALISAN EXKRETÁLÓDNAK, RÉSZBEN PEDIG A HEPATOCYTÁK DIMETILARGININ DIMETILAMINO-HIDROLÁZA RÉVÉN CITRULLINNÁ ÉS DIMETILAMINNÁ METABOLIZÁLÓDNAK. ENNEK MEGFELELŐEN KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN, MÁJELÉGTELENSÉGBEN, ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ SZINTJE A NORMÁLIS PLAZMAKONCENTRÁCIÓ 5–10-SZERESÉT IS ELÉRHETI. EMELKEDETT AZ ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ SZINTJE 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZES, HYPERCHOLESTERINAEMIÁS, HIPERHOMOCISZTEINEMIÁS BETEGEK-BEN VALAMINT STROKE UTÁN, TOVÁBBÁ POZITÍV KORRELÁCIÓT MUTAT A KORRAL, A GLÜKÓZ-INTOLERÁNCIÁVAL ÉS AZ INZULIN-REZISZTENCIÁVAL. A MAGAS ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ SZINT ÉS AZ INZULINREZISZTENCIA SZINDRÓMA KÜLÖNBÖZŐ KOMPONENSEI KÖZÖTT FENNÁLLÓ KAPCSOLAT MÉLTÁN VETI FEL, HOGY AZ ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ ÖSSZEKÖTŐ KAPOCS LEHET AZ INZULINREZISZTENCIA, AZ ENDOTHELIÁLIS DISZFUNKCIÓ ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KÖZÖTT.

KULCSSZAVAK: ATEROSZKLERÓZIS, INZULINREZISZTENCIA, ADHA

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE HAS BEEN RECENTLY IDENTIFIED AS THE MAJOR ENDOGENOUS INHIBITOR OF SOLUBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE. ITS SYSTEMIC ACCUMULATION HAS BEEN OBSERVED IN CONJUNCTION WITH ATHEROSCLEROSIS AND SEVERAL CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. DIMETHYLARGININES INCLUDING ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE ARE CONTINUOUSLY PRODUCED IN THE CELL VIA POSTTRANSLATIONAL MODIFICATION OF MAINLY NUCLEAR PROTEINS, AND ARE RELEASED INTO THE SYSTEMIC CIRCULATION DURING THE NORMAL COURSE OF PROTEIN TURNOVER. SYSTEMIC ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE ALSO ENTERS CELLS VIA THE Y^+ TRANSPORTER, THUS IT COMPETITIVELY INHIBITS THE ENTRANCE OF L-ARGININE, THE PRECURSOR MOLECULE OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS. ITS ELIMINATION IS VIA RENAL EXCRETION AND BY HEPATIC METABOLISM. CONVERSELY THE PLASMA CONCENTRATION OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IS INCREASED 5–10 FOLD IN CHRONIC RENAL DISEASE, HEPATIC FAILURE AND IN DISEASE STATES WITH HIGH PROTEIN TURNOVER. REPORTS OF ELEVATED ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVEL HAVE BEEN PUBLISHED CONCERNING STROKE, TYPE 2 DIABETES, HYPERCHOLESTEROLEMIA, HYPERHOMOCYSTEINEMIA, FURTHERMORE POSITIVE CORRELATION OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE WITH AGE, GLUCOSE INTOLERANCE AND INSULIN RESISTANCE HAVE ALSO BEEN POSTULATED. THE RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVEL AND THE COMPONENTS OF THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME THUS SUGGESTS THAT ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE MAY BE THE LINK BETWEEN INSULIN RESISTANCE, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE.

KEYWORDS: ATHEROSCLEROSIS, INSULIN RESISTANCE, ADMA

Az atheroszklerózisnak és az inzulinrezisztenciának, valamint ezek szövődményeinek egyre növekvő jelentősége van idősödő társadalmunkban. A két jelenséget részleteiben vizsgálva látható, hogy rizikófaktoraiik egymással jelentős mértékben átfednek, a két betegség evolúciójában szerepet játszó patomechanizmusok több ponton találkoznak. Az egyik ilyen jelentős csomópont az endothelium által termelt nitrogén-monoxid (NO) képezi. Az NO a rezisztenciaereken kifejtett vazodilatáció mellett számos kedvező hatással rendelkezik, kvázi endogén antiateroszklerotikus molekulaként viselkedik. Antioxidáns hatása révén gátolja az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) oxidációját, csökkenti a trombociták aggregációját és adhézióját, a monocytá adhérenciát és infiltrációt, a leukociták migrációját és az endotheliumhoz való kitapadását, csökkenti egyes endotheliális adhéziós molekulák és kemokinek expresszióját, antiproliferatív hatása révén pedig supprimálja a miointimális hiperpláziát (1, 2). Az endogén NO mindezek mellett összefüggésben áll az inzulinérzékenységgel is (3, 4). Az NO tehát egy potenciális kapocs az endothelium, az atheroszklerózis és az inzulinérzékenység között, így érthető, hogy a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségét csökkentő anyagok e metabolikus elváltozások kialakulásában jelentős szerepet játszhatnak.

EGY POTENCIÁLIS ÚJ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOR: AZ ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ (ADMA)

A kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségek klasszikus rizikófaktorai, a hypercholesterinaemia, a hipertónia, a dohányzás és a cukorbetegség azonban az iszkémiás kardiovaszkuláris betegségek kockázatának csak 20–40%-át magyarázzák, így napjainkban fontos kutatási terület további független vaszkuláris rizikófaktorok keresése (5).

Körülbelül egy évtizede Wallace és munkatársai krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben egy endogén anyag az ADMA-szintjének megemelkedését írta le (6). A későbbi-

ekben kimutatták, hogy az ADMA plazmakoncentrációja bizonyos betegségekben olyan magasra (3–15 $\mu\text{mol/l}$) emelkedik (6), amely a nitrogén-oxid-szintetáz (NOS) hatékony gátlásához elegendő. Az endotheliális NOS (eNOS) IC₅₀ értéke endothelium sejtenyészetben 3,9 $\mu\text{mol/l}$), így feltételezhető, hogy az ADMA egy endogén nitrogén-monoxid-szintetáz gátló anyag (7).

A metilált arginin származékok a normál fehérje-turnover során keletkeznek. Eddigi ismereteink szerint az ADMA, a szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) és az L-N-monometil-arginin (L-NMMA) a poszttranszlációs módosuláson átesett fehérjék proteolízise során keletkeznek. Az aszimmetrikusan metilált származékok a NOS kompetitív gátlói, a szimmetrikusan metilált SDMA-nak azonban ilyen direkt gátló hatása nincs. Mivel azonban az ADMA plazmakoncentrációja mintegy tízszerese az L-NMMA-énak, vélhetőleg az ADMA-nak jelentősebb szabályozó szerepe van az endotheliális NO-termelődésében. Emellett az ADMA az eNOS szétkapcsolásával (uncoupling) reaktív oxigén gyökök keletkezését is előidézhetheti (8). Megfigyelések szerint az ADMA koncentráció-függően növeli a szuperoxidok termelődését, ezáltal olyan redox-potenciál által szabályozott transzkripciós faktorokat aktivál, mint pl. az NF κ B, amelynek eredményeként endotheliális adhéziós molekulák expresszálnak és a monocyták adhéziója nő (9).

A METILARGININEK KELETKEZÉSE

A fehérjemetiláció egy olyan poszttranszlációs folyamat, amelynek során a protein metiltranszferáz enzimeszálád valamely tagja irreverzibilisen metilcsoportot helyez bizonyos aminosavak nitrogén vagy kén atomjára. Az arginin oldallánc nitrogénatomján az aszimmetrikus mono- és dimetilálást a protein-arginin-metiltranszferáz I. (PRMT-I) végzi.

A PMRT-II aszimmetrikus mono- és szimmetrikus dimetilálást végez. A PRMT-I szubsztátjai elsősorban RNS-kötőfehérjék, mint pl. a heterogén nukleáris ribonukleáris protein (hnRNP), a fibrillamin és a nucleolin. A sejt ADMA-tartalmának mintegy 65%-át a hnRNP-k tartalmazzák. Ezen RNS-

kötőfehérjék metilációja minden sejtben végbemegy, a metilcsoport donorra az S-adenozil-metionin (SAM), így a metiláció melléktermékeként S-adenozil-homocisztein (SAH), majd homocisztein keletkezik (az ADMA és a homocisztein kapcsolatára a későbbiekben még visszatérünk). A PMRT-II enzim elsősorban a bázikus mielin proteinek arginin oldalláncait metilálja, szimmetrikus dimetilarginint eredményezve. Az SDMA az ADMA sztereoizomere, ami nem rendelkezik direkt NOS-gátló hatással. A szokásos sejt turnover során kerül sor ezen metilált fehérjék proteolízisére, amelyet követően az ADMA, az L-NMMA, valamint az SDMA a citoplazmába, majd a szisztémás keringésbe kerül (10).

Az ADMA két forrásból kerülhet az endotheliális NOS környezetébe: egyfelől az endothelium fehérjeinek turnover során keletkezik, másfelől a szisztémás keringésben megjelenő ADMA éri el. A keringésből a metilargininek az L-argininnel kompetícióban egy kationos aminosav-transzporteren, az úgynevezett y⁺ transzporteren keresztül lépnek be az endothelsejtbe. Így mind az ADMA, mind az SDMA egyaránt képes kompetitíve gátolni az L-arginin sejtbe jutását, így csökkentve az endotheliumban zajló NO-szintézist (11), a NOS-t közvetlenül azonban csak az ADMA gátolja.

AZ ADMA ELIMINÁCIÓJA

Az ADMA két úton eliminálódik a szervezetből. Egyfelől a plazmába került ADMA a vesén keresztül exkretálódik (majd a vesetubulusokban az y⁺ transzporteren keresztül szintén az L-argininnel kompetícióban visszaszívódik), másfelől intracellulárisan enzimatikusan a dimetilarginin dimetil-aminohidroláz (DDAH) dimetil-aminra és citrullinra bontja. Az ADMA jelentős mértékben metabolizálódik: a parenterálisan beadott ADMA-nak csak körülbelül 5%-a ürül ki a vizelettel (12). Emlősökben a DDAH két izoformája ismert, a DDAH-1 a neuronális NOS-t expresszáló szövetekben, így az agyban és veseszövetben jelentős, míg a DDAH-2 a vaszkuláris szövetekben, így többek között az endotheliumban expresszálnak (13). A szisztémás keringésben megjelenő ADMA metabolizmusában kiemelt szerepet játszik to-

AZ ADMA ÉS A HOMOCISZTEIN KAPCSOLATA

A homocisztein serkenti továbbá a proteolízist, valamint fokozza a PMRT-I

1. Böger RH, Bode-Börger SM, Kienke S, et al. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol fed rabbits.

[illegible]

expresszióját és aktivitását (1. ábra) (13).

Eddig számos kórképben igazoltak emelkedett ADMA-szintet, például stroke-os (20), 2-es típusú diabéteszes (21, 22), hypercholesterinaemiás (23), hiperhomociszteinémiás betegekben (24), illetve krónikus veseelégtelenségben (6, 25) is. Az ADMA és egyéb káros metabolitok hemodialízissel történő eltávolítását követően, a szisztémás ADMA-szint csökkenésével párhuzamosan, a fokozott áramlás kiváltotta vazodilatáció tranziens javulását figyelték meg (11). További megfigyelések szerint az ADMA szintje pozitív korrelációt mutat a korrallal (26), a glükóztoleranciával (23) és az inzulinrezisztenciával (2). Rosiglitazon (egy inzulin-

szenzitizáló gyógyszer) adása párhuzamosan csökkentette az ADMA szisztémás szintjét és az inzulinrezisztencia mértékét hipertóniás betegekben (27). Mindezek mellett az ADMA szoros és független kapcsolatban áll az intima-media vastagsággal, az ateroszklerózis egyik prognosztikus markerével (26), továbbá jellemzi az endothelium funkcionális állapotát (megemelkedett ADMA-szint mellett az NO szintézise az endothelium-dependens alkari vazodilatáció csökkenésével párhuzamosan csökken) (23).

Összegezve elmondható, hogy az NO-szintetáz aktivitásának ADMA által történő gátlása olyan új közös patogenetikai tényezőt jelenthet, amely révén az ateroszklerózis rizikófaktorai képesek az ateroszklerózis iniciálására és progressziójának fenntartására.

2. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia, role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003; 108: 933–938.
3. Steinberg HO, Baron A D. Insulin-dependent diabetes

4. Wohlin M, Sundstorm J, Amlöv J, et al. Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis* 2003; 170: 181–185.

5. Maas R, Böger RH. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 5–17.
6. Wallace P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–575.
7. Mügge A, Hanefeld C, Böger RH, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 29–32.
8. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 2032–2037.
9. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003; 59: 824–833.
10. Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 33–40.
11. Chan NN, Chan JCN. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular disease in insulin resistance syndrome. *Diabetology* 2002; 45: 1609–1616.
12. McDermott JR. Studies on the catabolism of NG,N'-dimethylarginine in the rabbit. *Biochemical Journal* 1976; 154: 179–184.
13. Lentz SR, Rodinov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61–65.
14. Siroen MPC, van der Sijs JRM, Teerlink T. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology* 2005; 41: 559–565.
15. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen, et al. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clinical Nutrition* 2003; 22: 17–22.
16. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolases. *British Journal of Pharmacology* 1996; 119: 1533–1540.
17. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Journal of the American Medical Association* 1992; 268: 877–881.
18. Lentz SR, Sobey CG, Piegores DJ, et al. Vascular dysfunction in monkeys in diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 98: 24–29.
19. Symons JD, Mullick AE, Ensuna JL, et al. Hyperhomocysteinemia evoked by folate depletion: effects on coronary and carotid artery function. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22: 772–780.
20. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425–430.
21. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987–992.
22. Abbasi F, Asagami T, Cooke JP, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2001; 88: 1201–1203.
23. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003; 59: 824–833.
24. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clinical Science* 2001; 100: 161–167.
25. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; 13: 170–176.
26. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
27. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 1420–1426.

SEMMELWEIS SYMPOSIUM:

INFLAMMATORY MECHANISMS IN ATHEROSCLEROSIS – A CRITICAL APPRAISAL

BUDAPEST, THERMAL HOTEL HELIA****

2005. NOVEMBER 3–4.

Az utóbbi években az atherosclerosis kísérő gyulladásos jelenségekről egyre több adat gyűlt össze. Kevés pontos ismerettel rendelkezünk azonban arról, hogy a gyulladásos jelenségek miért, milyen mechanizmussal zajlanak, és felismerésük, értékelésük hogyan fordítható a betegek hasznára.

A konferencia célja a jelenlegi ismeretek összefoglalása és kritikus értékelése, valamint a klinikusok és kutatók közötti párbeszéd serkentése.

Részletes információ, előzetes program és útmutatás a jelentkezéshez és absztrakt beküldéshez a konferencia honlapján található: <http://www.diamond-congress.hu/symp2005/>

A konferencia szakorvos továbbképzésben 10 kreditpont értékű, PhD képzésben 1 kreditpont értékű tanfolyamnak minősül.