

Az aszimmetrikus és a szimmetrikus dimetilált arginin (ADMA/SDMA) klinikai és diagnosztikai jelentősége

Kovács Krisztián ■ Karvaly Gellért Balázs dr.
Farkas Róbert dr. ■ Vásárhelyi Barna dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Régóta folynak kutatások olyan újabb biomarkerek azonosítására, amelyek segítik a krónikusan progrediáló, úgynevezett civilizációs betegségek – például cardiovascularis kórképek, vesefunkció-beszűkülés – korai felismerését. Az aszimmetrikus és a szimmetrikus dimetil-arginin (ADMA és SDMA) kettő azon paraméterek közül, amelyek biológiai hatásai évtizedek óta ismertek ugyan, ám biomarkerként egyelőre nem terjedtek el a humán orvosi-diagnosztikai gyakorlatban. A fehérjearginin-metiltransferázok katalizálta folyamatban L-argininből keletkező vegyületek a nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának gátlói. Mivel a nitrogén-monoxid számos biológiai folyamat kulcsszereplője – gátolja az érpálya simaizomsejtjeinek relaxációját, csökkenti a trombocytáaggregációt, és gyulladáscsökkentő hatást fejt ki –, termelődésének zavarai megnövelik a magas vérnyomás és cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatát. Áttekintő közleményünkben az ADMA és az SDMA mint lehetséges új diagnosztikai markerek, valamint a társadalmi és orvosszakmai szempontból is kihívást jelentő betegségek kapcsolatának bemutatását tűztük ki célul. *Orv Hetil.* 2022; 163(13): 500–505.

Kulcsszavak: SDMA, ADMA, biomarkerek, krónikus vesebetegség, metabolit

Clinical and diagnostic relevance of asymmetric and symmetric dimethyl arginine (ADMA/SDMA)

Research has long been underway to identify additional biomarkers that will help in the early detection of chronic diseases of civilization, such as cardiovascular disease and renal impairment. Asymmetric and symmetric dimethyl arginine (ADMA and SDMA), two of the parameters whose biological effects have been known for decades, have not yet been widely used as biomarkers in human medical-diagnostic practice. In a process catalyzed by protein arginine methyltransferases, compounds derived from L-arginine are inhibitors of nitric oxide synthase activity. Because nitric oxide is a key player in many biological processes – for instance, inhibiting the relaxation of vascular smooth muscle cells, reducing platelet aggregation, and having anti-inflammatory effect –, disturbances in its production increase the risk of developing high blood pressure and cardiovascular disease. Therefore, in our review paper, we aimed to present the relationship between ADMA and SDMA as possible new diagnostic markers and socially and physically challenging diseases.

Keywords: SDMA, ADMA, biomarkers, chronic kidney disease, metabolite

Kovács K, Karvaly GB, Farkas R, Vásárhelyi B. [Clinical and diagnostic relevance of asymmetric and symmetric dimethyl arginine (ADMA/SDMA)]. *Orv Hetil.* 2022; 163(13): 500–505.

(Beérkezett: 2021. augusztus 23.; elfogadva: 2021. október 27.)

Rövidítések

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; AGXT2 = alanin-glioxilát-aminotranszferáz-2; CRP = C-reaktív protein; DDAH = dimetil-arginin-dimetil-aminohidroláz; DMGV = α -keto- δ -N,N-dimetil-guanidino-valeriánsav; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta;

eNOS = endotheleredetű NOS; EPO = eritropoetin; HPLC–MS/MS = (high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry) nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia–tandem tömegspektrometria; IFN = interferon; IL = interleukin; iNOS = indukálható NOS; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; NMMA = N-mono-

metil-arginin; nNOS = neuronális eredetű NOS; NO = nitrogén-monoxid; NOS = nitrogén-monoxid-szintetáz; PD = peritoneális dialízis; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; PRMT = proteinarginin-metiltransferáz; SAM = S-adenozin-metionin; SDMA = szimmetrikus dimetilarginin; TNF = tumornekrózis-faktor

A krónikus veseelégtelenség, a gyulladással járó kórképek, illetve a cardiovascularis megbetegedések világszerte milliőkat érintő problémák. Korai felismerésük kiemelkedően fontos a betegségek szekunder prevenciója, progressziójának megakadályozása érdekében. A jelenleg alkalmazott laboratóriumi biomarkerek esetében számos korláttal kell számolni, viszonylag alacsony szenzitivitásuk miatt. Ezért újabb biomarkerek keresése továbbra is indokolt a korai felismeréshez.

Az arginin és metabolitjainak szerepe a különböző kóros folyamatokban évtizedek óta ismert. A fehérje-L-arginin guanidincsoportjának metilezését követő proteolízis során szabad aminosavak szabadulnak fel, ezek a monometil-, a szimmetrikus és az aszimmetrikus dimetil-arginin. Ezek a vegyületek közvetlenül a NOS kompetitív gátlói, ezért magas koncentrációjuk a keringésben rizikófaktornak tekinthető a cardiovascularis és vesebetegségekben.

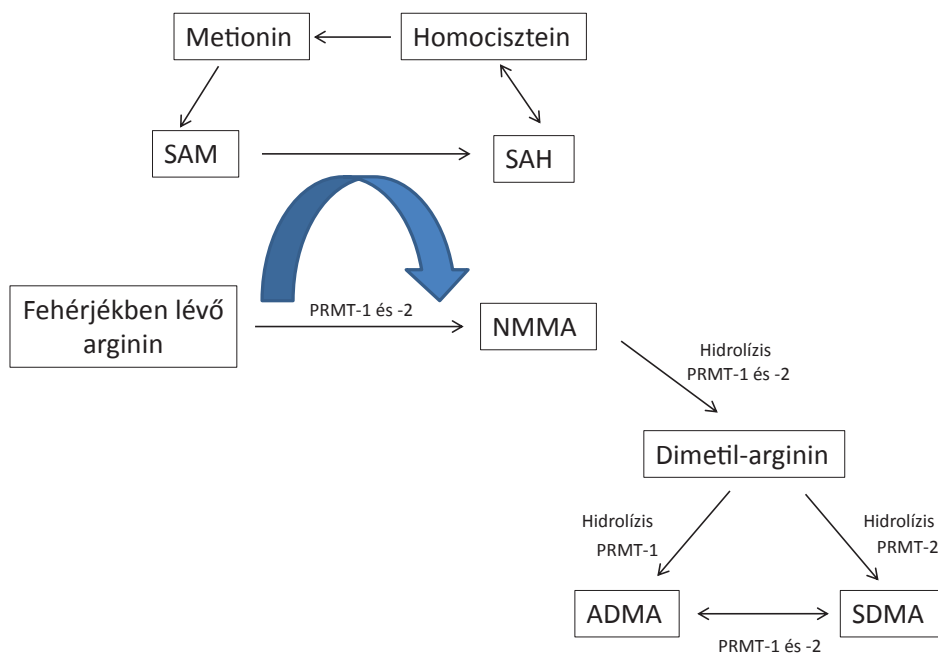
A NO számos biológiai folyamat résztvevője. Megakadályozza a simaizomsejtek relaxációját, ezáltal a vasodilatációt, valamint csökkenti a trombocyttaaggregációt. Gyulladáscsökkentő hatást fejt ki, és csökkenti az LDL-koleszterin oxidációját. Tehát a NO-termelés zavarai növelik a magas vérnyomás és a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatát [1]. Az endotheliumban a

NO-t specifikusan az eNOS szintetizálja. Kísérleti és klinikai bizonyítékok szerint csekély mértékű ADMA-szint-változás is jelentősen befolyásolja a nitrogén-oxid-termelés intenzitását.

Az argininek szintézise és metabolizációja

Az arginin a karbamidciklus negyedik reakciólépésében argininoszukcinátból fumarát képződésén keresztül a májsejtek citoplazmájában szintetizálódik. Az arginin fehérjékben történő metilezésének poszttranszlációs módosítási mechanizmusát katalizálja a metilcsoport átadása a SAM-ból az argininmaradékok guanidincsoportjaiba a PRMT-1 és -2 enzimeken keresztül. Az NMMA, az ADMA és az SDMA a metilezett fehérjék proteolitikus katalízisével szabadul fel. Előfordulhat a vegyületeknek exogén (étrendi) felvétele is, azonban ezek hozzájárulásának mértéke a keringésben megjelenő szintekhez nem ismert [2] (1. ábra).

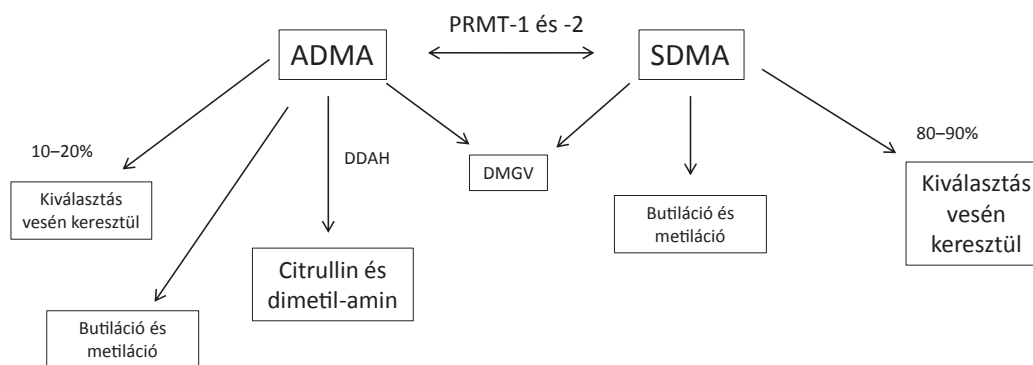
Az ADMA a lebomlása során egyrészt közvetlenül a vesén keresztül választódik ki, másrészt enzimatis reakcióban a DDAH által bomlik le. Enantiomerével ellentétben az SDMA szinte teljes egészében a vizelettel ürül ki a szervezetből. Az ADMA metabolizmusában a DDAH a kulcsenzim, amely szabályozza az ADMA szintjét mind a szövetekben, mind intracellulárisan. Túlnyomórészt a vesében, az agyban, a hasnyálmirigyben és a májban expresszálódik. A DDAH I-es izoformája főként a neuronális szövetekben van jelen, míg II-es izoformája az endothelialis sejteket expresszáló szövetekben található meg inkább. A lebomlási folyamat során az ADMA főként a DDAH-I és -II révén és kisebb mérték-



1. ábra

Az ADMA és az SDMA hidrolízis általi szintézise fehérjeargininből

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; NMMA = N-monometil-arginin; SAH = S-adenozin-homocisztein; SAM = S-adenozin-metionin; PRMT = proteinarginin-metiltransferáz; SDMA = szimmetrikus dimetilarginin



2. ábra

Az ADMA és az SDMA enzimatikus és nem enzimatikus lebontási útvonalai

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; DDAH = dimetil-arginin-dimetil-aminohidroláz; DMGV = α -keto- δ -N,N-dimetil-guanidino-valeriánsav; PRMT = proteinarginin-metiltransferáz; SDMA = szimmetrikus dimetil-arginin

ben az AGXT2 segítségével butileződik és metilálódik, míg a vesén keresztül, vizelettel történő kiválasztás másodlagos és kevésbé fontos eliminációs útvonalat jelent. Az SDMA nem a DDAH szubsztrátja, ezért az SDMA fő metabolizáló enzime az AGXT2, mely DMGV-vé alakítja: ez egy mitokondriális aminosztransferáz enzim, amely elsősorban a vesékben expresszálódik. Így a vesék központi szerepet játszanak az SDMA eliminálásában a vizelettel történő kiválasztás révén (2. ábra) [3].

Az argininnek és metabolitjainak szerepe a különböző kóros folyamatokban

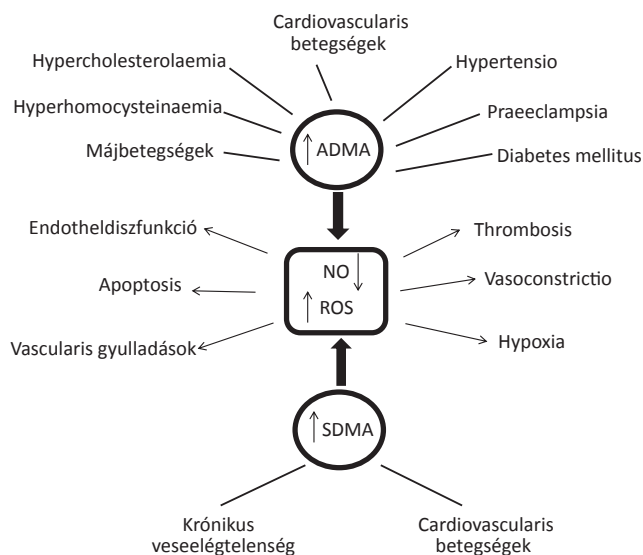
Cardiovascularis betegségek és a hipertensio

Vizsgálatokkal igazolták, hogy az SDMA, valamint az ADMA szintjeinek emelkedése rizikófaktor lehet a szív- és érrendszeri betegségek miatt bekövetkező halálozásban. A megemelkedett ADMA-szint más cardiovascularis kockázati tényezőkhöz is társul, ilyen például a vérben magas koncentrációban jelen lévő LDL-koleszterin, trigliceridek, glükóz, homocisztein és gyulladásos mediátorok. Kiderült, hogy a diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében szintén megemelkedik a plazma ADMA-szintje, ami hozzájárul az érrendszerben kialakuló atheroscleroticus folyamatokhoz [3, 4]. Jud és mtsai az argininvegyületek arányának megváltozását vizsgálták többváltozós analízisükben, amelyben kimutatták a csökkent homoarginin/ADMA, illetve a homoarginin/SDMA arány szignifikáns pozitív korrelációját a szív- és érrendszeri betegségekkel és az ebből eredő halálozásokkal [5] (3. ábra).

Az ADMA és a magas vérnyomás kapcsolatát illetően is egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre. Kielstein és mtsai korai vizsgálataikban kimutatták, hogy az exogén, szervezetbe juttatott ADMA növeli a szisztémás érrendszeri rezisztenciát, valamint az átlagos artériás nyomást, és csökkenti a szív teljesítményét férfiaknál. Ugyanitt azt találták, hogy az ADMA dózistól függően károsítja a vese véráramlását, és gátolja a nátrium visszatartását [3, 6]. Az ADMA a NOS gátlásával játszik

fontos szerepet az érrendszeri tónus és a vérnyomás szabályozásában. A NOS-család magában foglalja az eNOS-t, az nNOS-t és az iNOS-t. Ezek a NOS-izof ormák katalizálnak a NO képződése közben. A NO- és más endotheliumból származó anyagok – például a prosztaciklin (értágító és trombocytafunkció-gátló) és az endothelin (vasoconstrictor) – fontos szerepet játszanak a szív- és érrendszer integritásában. Az endotheliumeredetű NO kóros homeostasisa diszfunkcionális endotheliumot okoz, ami szív- és érrendszeri betegségekhez vezet [3, 7].

A magas nátriumbevitel növeli az ADMA vizelettel történő kiválasztását, valamint az eNOS expresszióját a vese medullájában. Másrészt a vérnyomás emelkedése maga is növelheti a plazma ADMA-szintjét a PRMT-k pozitív szabályozásán keresztül. Az angiotenzin-II és a reaktívoxigén-származékok generációja is szerepet játszik



3. ábra

Az ADMA és az SDMA biológiai hatásai, valamint kapcsolatuk a különböző klinikai körképekkel

ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; NO = nitrogén-monoxid; ROS = reaktívoxigén-származékok; SDMA = szimmetrikus dimetil-arginin

hat az ADMA-szint emelkedésében magas vérnyomás esetén. Ez a korreláció a magas vérnyomás és az ADMA-szint között egészen egyértelmű azoknál, akik esszenciális hipertóniában vagy bizonyos fokú veseelégtelenségben szenvednek, de a vérnyomás szabályozása a vese által még megtartott. Ugyanakkor residuales veseelégtelenséggel rendelkező hemodializált betegekben egyelőre nincsenek megbízható adatok az ADMA és a magas vérnyomás kapcsolatáról [3, 8].

Krónikus veseelégtelenség

Az SDMA eliminációja főként renalis úton történik: a veseelégtelenség és az SDMA között szoros inverz korreláció figyelhető meg, ami arra utal, hogy az SDMA a veseelégtelenség kiváló jelzője lehet. Az SDMA szintje krónikus veseelégtelenségben szignifikánsan korrelál az interleukin-6 (IL6) és a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF α) szintjeivel, míg az ADMA-nál ezt a szoros összefüggést nem igazolták. Bár az SDMA-plazmaszint emelkedése idősebb korban kifejezettebb, krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknél, valamint hipertóniás serdülőknél is megemelkedhet a szintje. Másrészt a magas SDMA-szint a NO gátlása révén fontos szerepet játszik a végstádiumú vesebetegség progressziójában krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben [3]. Ezzel összhangban mások is az SDMA potenciális patofiziológiai szerepét azonosították a krónikus vesebetegség progressziójában és az érrendszeresedésben. 528 krónikus vesebeteg szív- és érrendszeri státuszát elemezve arra jutottak, hogy az SDMA képes pontosabban megjósolni a veseelégtelenség progresszióját, valamint az atheroscleroticus cardiovascularis eseményeket, mint más metil-argininek [9].

Mások az eritropoetin (EPO) végzett kezelés és az ADMA-szintek közötti összefüggésre kerestek választ. Előrehaladott krónikus vesebetegségben szenvedő betegek túlzott morbiditása és mortalitása figyelhető meg az akcelerált atherosclerosis szövődései miatt. A rekombináns humán EPO – melyet rutinszerűen alkalmaznak a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisfüggő betegek 90%-ában fellépő anaemia kezelésére – vascularis diszfunkciókat indukálhat a NO elérhetőségének csökkentésével. Egerekben vizsgálva az ADMA szérumszintjét az EPO-val történő kezelést követően, míg a máj DDAH-II-expressziója csökkent, a vese DDAH-II-expressziója változatlan maradt az EPO alkalmazásával. Annak ellenére tehát, hogy a szérumban emelkedett ADMA-koncentrációt találtak, a humán rekombináns EPO nem veszélyezteti a NO-termelést [10].

Dialízis

Az ADMA urémiás toxinként felhalmozódik a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekben. *Zhang és mtsai* 30, hemodialízissal, hemodiafiltrálással és peritonealis dialízissel (PD) kezelt beteget, valamint egészsé-

ges önkénteseket vizsgáltak. Meghatározták az ADMA-koncentrációkat szérumban, vizeletben, valamint dializátummintákban. Eredményeik azt mutatták, hogy a dializált betegek ADMA-szérumszintje jóval magasabb volt az egészségesekkel összehasonlítva, ami azt jelenti, hogy a dialízis kisebb hatékonysággal távolítja el az ADMA-t a keringésből, mint az egészséges veseműködés. A dialíziscsoportokat tekintve a szérumban az ADMA-szintje szignifikánsan csökkent PD-s betegekben a többi dialíziscsoporttal szemben. A dialízis különböző módjai tehát eltérő clearance-képességgel rendelkeznek a plazma-ADMA-t tekintve [11].

Transzplantáció

Az SDMA potenciális szerepét kockázati markerként a vesetranszplantált betegekben 2014-ben *Pihlstrom és mtsai* vizsgálták először. Az elemzés során szignifikáns összefüggést találtak a vesegráft kilökődése és a cardiovascularis események kialakulása között. A megállapított kockázati tényezők közül az eGFR csökkenéséhez emelkedett SDMA-szint is társult azokban a betegekben, akiknél a transzplantált vesét a recipiens szervezet nem fogadta be [12]. *Thrush és mtsai* kutatása ezt erősítette meg, miután kimutatták, hogy a szívtranszplantált gyermekeknél fennáll a veszélye a krónikus veseelégtelenség kialakulásának. Az SDMA-szintnek a krónikus vesebetegségben szenvedő gyermekeknél való emelkedése előre jelezheti a vesetranszplantált betegek mortalitását és graftvesztését. Demográfiai és laboratóriumi adatokat monitorozva azt találták, hogy az SDMA emelkedett volt a korai és a késői poszt-szívtranszplantációs periódusban, továbbá a szérumban az SDMA függött össze a leggyengébben a cisztatin C szérumszintjével, míg mérsékelt, illetve gyenge korrelációt találtak az SDMA és a kreatininszint alapján számított eGFR-, illetve kreatininszint között. Eredményeik megerősítik azt a feltevést, hogy az SDMA segíthet a veseelégtelenség monitorozásában [13].

Gyulladás és szepszis

A szepsziszre jellemző az egyidejűleg fennálló, tartósan túlzott gyulladás és immunszuppresszió. Az endothelialis integritás folyamatosan megszakad a gyulladásos sejtek kötődésére és az érrendszerből való kilépésükre reagálva, ami szivárgó kapilláris membránokat és interstitialis oedemat idéz elő. Az endothelialis gát diszfunkciója a szepszis korai szakaszában és különösen szepszis sokkban jelentkezik. Ezenkívül a szepszisz az indukálható eNOS heterogén túlszabályozása és a NO-termelés általános növekedése jellemzi. A NO általánosságban az endothelium védőmolekulája a helyi értágulat, valamint a trombocitaaggregáció és a leukocytadhaesio gátlása révén. Az ADMA és az SDMA a NO-képződés negatív modulatoraként fontos szerepet játszik a szepszisben előforduló endothelialis diszfunkcióban. Egyes vizsgálatok az ADMA megemelkedett koncentrációját összefüggésbe

hozták a mortalitás fokozott kockázatával septicus betegek esetében. Csökkent DDAH-aktivitás emelkedett ADMA/SDMA arányt okozott, ami a septicus sokk halálzási kockázatának növekedésével járt. Következésképpen az ADMA a septicus sokk prognózisának biomarkere [14].

A krónikus vesebetegeknél mért ADMA-szintek az endothelialis diszfunkció és a gyulladás markerei, egyértelműen összefüggésben állnak az atherosclerosis, a cardiovascularis eseményekkel és a mortalitással. *Tripepi és mtsai* tanulmányukban 225 hemodializált betegből álló csoportban megfigyelték a gyulladás biomarkerei és az ADMA szintje közötti interakciót; itt a mortalitás magasabb volt abban a csoportban, amelyben mind az ADMA, mind a CRP szintje magasabb volt, szemben azzal a kohorsszal, amelyben csak az egyik marker volt emelkedett. Más vizsgálatok megerősítik, hogy az endothelialis diszfunkció krónikus gyulladással is jár [15], szepszisben viszont csökken az ADMA szintje. A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél szintén kapcsolatot fedeztek fel a CRP- és az ADMA-szintek között. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegek gyulladása multifaktoriális probléma, a dialízis és a tőle független tényezők elősegíthetik a gyulladást azáltal, hogy stimulálják a gyulladásgátló citokinek, például az IL1, IL6, TNF α és IFN γ termelődését [16].

Várandósság

Annak ellenére, hogy a perinatalis gondozás és terápiák az utóbbi évtizedekben jelentősen javultak, a praeclampsia továbbra is a fő oka az anyai, valamint a magzati morbiditásnak, mortalitásnak. Ezért klinikailag fontos a praeclampsia korai felismerése. Kórélettani szempontból a praeclampsia az anyai spirális artériák károsodott trophoblastinváziója jellemzi [17], következképpen placentahypoxiát és gyulladási faktorok felszabadulását és túltermelését okozza, ezáltal hozzájárulva a praeclampsia szisztematikus tüneteinek. Kísérleti és klinikai adatok szerint az érendothel-diszfunkció a praeclampsia kezdeti patofiziológiai jelzője. Az endothelialis funkció károsodása a NO biohasznosulásának csökkenése miatt az ADMA mint a NO-szintáz endogén inhibitora meghatározó lehet a kórkép kialakulásában. Ezt támasztja alá a *Yuan és mtsai* által 2017-ben közölt vizsgálat, amelyben 1338 várandós nőből 308-nál alakult ki praeclampsia a követés során. Esetükben szignifikánsan magasabb ADMA-plazmaszinteket találtak, összehasonlítva az egészséges várandós populációval [18].

Az argininek és a gyógyszerek interakciója

Számos vizsgálat azonosította a protonpumpagátlók alkalmazása, valamint a szív- és érrendszeri megbetegedések növekedése közötti összefüggést, mivel ezek a gyógyszerek képesek megkötni és gátolni a DDAH-t – ez magasabb ADMA-szintet és a NO biohasznosulásának

csökkenését okozhatja. Más vizsgálatok hemodializált, krónikus vesebetegeknél tártak fel túlélési előnyt parikalcitól (aktív D-vitamin-analóg) szupplementációja esetén. Bizonyos gyógyszerek, például amlodipin, valzartán, valamint különböző génterápiák is csökkentik az ADMA szintjét vesebetegségekben szenvedő betegeknél [3].

A perindopril – egy angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitor – csökkentette a plazma ADMA-szintjét 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. Továbbá egyes orális antidiabetikumok hatékonyan csökkentették a vérplazma ADMA-szintjét, és csökkentették az inzulinrezisztenciát magas vérnyomásban szenvedő, inzulinrezisztens betegekben. Ez a hatás valószínűleg a DDAH pozitív irányú szabályozásának következménye, patkányokban ugyanis a roziglitazon (PPAR-ligandum) növeli a NO termelését, részben a szövetek pozitív szabályozásával, DDAH-II-expresszió és az ADMA szisztémás szintjének csökkenése révén. Ennek oka a PPAR konkrét hatása a DDAH-n, mivel ezáltal jobb glykaemiás kontroll érhető el az ADMA szintjének látható megváltozása nélkül [3].

Postmenopausában lévő nőkben az ösztrogénterápia csökkentheti az ADMA szintjét. Ennek oka valószínűleg a DDAH aktivitásának növekedése. További vizsgálatok a folsav és az E-vitamin csekély csökkentő hatását mutatták az ADMA-szintekre, továbbá az aszkorbinsav mint antioxidáns csökkentheti a szérumban ADMA-szintjét krónikus vesebetegségben. A sztatinok és az ADMA kapcsolatát illetően is számos, egymásnak ellentmondó tanulmány készült. Ezek szerint sem az atorvasztatin, sem a pravasztatin, sem a szimvasztatin nem csökkenti a plazma-ADMA-szinteket, míg más eredmények ennek ellentmondanak. Az egymással ellentétes eredmények ellenére is úgy gondolják, hogy a sztatinok növelhetik az endothelialis NO-termelést az érendothelsejtekben az endothelialis NO-szintáz növekedése és az antioxidáns rendszerek aktiválása révén [3].

Az argininmetabolitok kimutatási lehetőségei

Az ADMA és az SDMA vizsgálata humán rutin laboratóriumi diagnosztikában jelenleg Magyarországon nem érhető el, csupán állatorvosok számára, külföldi laboratóriumi szolgáltatók által. A méréseket laboratóriumi automatával (IDEXX Laboratories, Westbrook, ME, USA), valamint különböző gyártók enzimvel kapcsolt immunszorbensszelével végzik külföldi laboratóriumokban. Az argininvegyületek rutin klinikai laboratóriumi alkalmazásához korábban már leírtak multiplexált HPLC-MS/MS módszert is [19]. Az eljárás előnye, hogy egymás mellett, egyidejűleg több argininvegyület is meghatározható. A Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének kutatócsoportja által fejlesztett és használt SDMA-kimutatási eljárás a minták fehérjementesítésén, vizes közegben piridinnel és fenil-izotiocianáttal történő származékképzésén, majd az így nyert kémiai származék nagy hatékonyságú folyadékkroma-

tográfias elválasztást követő, tömegspektrométerrel végzett analízisen alapul. A módszer humán vagy állatokból nyert minták tekintetében is kiválóan alkalmazható, ezáltal a már elfogadott és használt biomarkerek mellett a dimetilált argininek HPLC-MS/MS-sel történő vizsgálatának bevezetésével a diagnózis megkönnyíthető és felgyorsítható. A különböző argininvegyületek vizsgálatának humán mintákra alkalmas módszervalidációja jelenleg a Semmelweis Egyetemen zajlik. A vizsgálatok panelben történő meghatározása és azoknak a rutin laboratóriumi diagnosztikába történő bevezetése perspektívát jelenthet a cardiovascularis betegségek, illetve a krónikus vesebetegségek kimutatása és monitorozása terén.

Következtetés

Az ADMA és az SDMA független kockázati markerek a szív- és érrendszeri betegségek által okozott halálózásra, különösen végstádiumú veseelégtelenségben. Veseárosodásban mind az ADMA, mind az SDMA plazmaszintje megemelkedik, az SDMA azonban sokkal érzékenyebben reagáló marker a vesefunkció változásaira, mint az eGFR. Az ADMA megemelkedő koncentrációja a szervezetben az öregedéssel, a magas vérnyomással és a veseelégtelenség progressziójával is szorosan összefügg. Szintje terápiásan modulálható, azonban további kutatások szükségesek annak igazolására, hogy ez befolyásolja-e a betegségek progresszióját.

Anyagi támogatás: A közlemény megírására a Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap 2020-ban meghirdetett STIA-PoC-2020 pályázatának támogatásával került sor.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő arányban és mértékben vettek részt az irodalomkutatásban és a közlemény megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Arlouskaya Y, Sawicka A, Glowala M, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) concentrations in patients with obesity and the risk of obstructive sleep apnea (OSA). *J Clin Med.* 2019; 8: 897.
- [2] Atamer A, Alisir Eceder S, Atamer Y, et al. The effects of asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitric oxide (NO) and homocysteine (Hcy) on progression of mild chronic kidney disease (CKD): relationship between clinical and biochemical parameters. In: Göoz M. (ed.) *Chronic kidney disease.* InTech, Rijeka, 2012; 197–208. Available from: <https://www.intechopen.com/books/chronic-kidney-disease/the-effects-of-asymmetric-dimethylarginine-adma-nitric-oxide-no-and-homocysteine-hcy-on-progression-> [accessed: October 25, 2021].
- [3] Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon FR, et al. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3668.
- [4] Yamagishi S, Ueda S, Nakamura S, et al. Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in diabetic vascular complications. *Curr Pharm Des.* 2008; 14: 2613–2618.
- [5] Jud P, Hafner F, Verheyen F, et al. Homoarginine/ADMA ratio and homoarginine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease. *Sci Rep.* 2018; 8: 14197.
- [6] Kielstein JT, Simmel S, Bode-Böger SM, et al. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood Press Res.* 2004; 27: 143–147.
- [7] Tsikas D, Bollenbach A, Hanff R, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 1.
- [8] Gamil S, Erdmann J, Schwedhelm E, et al. Increased serum levels of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine and decreased levels of arginine in Sudanese patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45: 727–736.
- [9] Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer JM, et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107: 201–213.
- [10] Desai A, Zhao Y, Warren JS. Human recombinant erythropoietin augments serum asymmetric dimethylarginine concentrations but does not compromise nitric oxide generation in mice. *Nephrol Dial. Transplant.* 2008; 23: 1513–1520.
- [11] Zhang DL, Liu J, Liu S, et al. The differences of asymmetric dimethylarginine removal by different dialysis treatments. *Renal Fail.* 2010; 32: 935–940.
- [12] Pihlström H, Mjøen G, Dahle DO, et al. Symmetric dimethylarginine as predictor of graft loss and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2014; 98: 1219–1225.
- [13] Thrush PT, Bock MJ, Haymond S, et al. Utility of a novel biomarker, symmetric dimethylarginine, to assess renal function in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: S397.
- [14] van Wijk XM, Yun C, Lynch KL. Evaluation of biomarkers in sepsis: high dimethylarginine (ADMA and SDMA) concentrations are associated with mortality. *J Appl Lab Med.* 2021; 6: 592–605.
- [15] Tripepi G, Mattace Raso F, Sijbrands E, et al. Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1714–1721.
- [16] Zoccali C, Maas R, Cutrupi S, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) response to inflammation in acute infections. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 801–806.
- [17] Karumanchi SA, Granger JP. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders. *Hypertension* 2016; 67: 238–242.
- [18] Yuan J, Wang X, Xie Y, et al. Circulating asymmetric dimethylarginine and the risk of preeclampsia: a meta-analysis based on 1338 participants. *Oncotarget* 2017; 8: 43944–43952.
- [19] Fleszar MG, Wiśniewski J, Krzystek-Korpaczka M, et al. Quantitative analysis of L-arginine, dimethylated arginine derivatives, L-citrulline, and dimethylamine in human serum using liquid chromatography–mass spectrometric method. *Chromatographia* 2018; 81: 911–921.

(Kovács Krisztián,
Budapest, Nagyvárud tér 4.; 1089
e-mail: kovacs.krisztian1@med.semmelweis-univ.hu)