

Utilidad clínica de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), en diferentes patologías: aterosclerosis, hipertensión y enfermedad renal

Ángel San Miguel-Hernández, Rafael San Miguel, Rubén Iglesias-García,
Nuria Alonso y Francisco Javier Martín-Gil

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España.

Resumen

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un componente natural del plasma humano. Se forma como subproducto metabólico del almacenamiento continuo de proteínas en las células del cuerpo. Hace más de una década, se descubrió que la ADMA puede conseguir efectos biológicos sin inhibir la síntesis del óxido nítrico (NO). El papel fisiopatológico de ADMA ha sido aclarado más detalladamente por la colaboración de diferentes grupos de investigación en el mundo. Hoy se reconoce que la ADMA puede desempeñar un papel prominente en la patogenia y la progresión de enfermedades cardiovasculares, específicamente la aterosclerosis.

La ADMA es un inhibidor competitivo endógeno de la enzima NOS, descubierta en 1992 en enfermos con insuficiencia renal. La denominación se debe a que los 2 metilos están unidos a un solo nitrógeno del grupo guanido. Este compuesto está aumentado en la insuficiencia renal y en otras situaciones patológicas como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la hipertensión arterial. El incremento en las concentraciones de ADMA supone un importante efecto inhibitorio de la enzima. La inhibición puede atenuarse si aumenta la concentración de sustrato disponible. En efecto, algunos estudios de intervención indican que la suplementación con arginina mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria. Además, el tratamiento a largo plazo con arginina dismi-

nuye los síntomas de la enfermedad vascular en pacientes con aterosclerosis periférica y coronaria.

Palabras clave: Dimetilarginina asimétrica. ADMA. Aterosclerosis. Hipertensión. Insuficiencia renal.

CLINICAL UTILITY OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IN DISTINCT ENTITIES: ATHEROSCLEROSIS, HYPERTENSION AND RENAL DISEASE

Abstract

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a natural component of human plasma. This substance is formed as a metabolic by-product of continuous protein storage in the body's cells. Over a decade ago, ADMA was revealed to exert biological effects without inhibiting nitric oxide (NO) synthesis. The physiopathologic role of ADMA has been clarified in greater detail by the collaborative efforts of distinct research groups in different parts of the world. Currently, it is known that ADMA can play a major role in the pathogenesis and progression of cardiovascular disease, especially atherosclerosis.

ADMA is an endogenous competitive inhibitor of eNOS, discovered in 1992 in patients with renal insufficiency, and thus called because the 2 methyls are joined to a single nitrogen of the guanido group. This compound is increased in renal insufficiency and other pathological situations such as hypercholesterolemia, atherosclerosis, and hypertension. The increase in ADMA concentrations has a strong inhibitory effect on the enzyme. This inhibition can be attenuated if the concentration of available substrate

Correspondencia: Dr. A. San Miguel-Hernández.
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Río Hortega.
Rondilla de Santa Teresa, 9. 47010 Valladolid. España.
Correo electrónico: asanmiguel@hurh.sacyl.es

Recibido el 18-6-2007; aceptado para su publicación el 10-8-2007.

is increased. Indeed, some intervention studies indicate that arginine supplementation improves endothelial function in patients with coronary disease. In addition, long-term arginine treatment decreases the symptoms of vascular disease in patients with peripheral and coronary atherosclerosis.

Key words: *Asymmetric dimethylarginine. ADMA. Atherosclerosis. Hypertension. Renal insufficiency.*

Introducción

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es una molécula endógena que se puede detectar en sangre humana y orina. Presenta una homología estructural con el aminoácido L-arginina y actúa como inhibidor de la síntesis del óxido nítrico (NO). El NO se sintetiza del precursor del aminoácido de la L-arginina. Esta reacción se realiza por la enzima NO sintetasa (NOS). El NO es uno de los más importantes mediadores del cuerpo humano y desempeña un papel clave en muchas funciones fisiológicas, según lo descrito más adelante. En 1992, Vallance et al¹ en Londres fueron los primeros en describir las sustancias que demuestran la homología estructural de la L-arginina, pero se diferencian de ella en que contienen uno o dos grupos metílicos y actúan como inhibidores de la síntesis de NO. Estas sustancias, que por consiguiente se han nombrado monometilargininas (contienen un grupo metílico) y dimetilargininas (que contienen dos grupos metílicos), son endógenas y están presentes en el plasma y la orina humanas. Se ha probado que la ADMA es un miembro de este grupo de sustancias, y está presente en concentraciones suficientemente altas para no inhibir ninguna síntesis. De hecho, demostraron que después de su aislamiento de la orina humana la ADMA produjo una inhibición significativa y dependiente de la producción de NO por las células humanas aisladas *in vitro*². Por el contrario, con ADMA, su dimetilarginina simétrica

del isómero estructural (SDMA) no tenía ningún efecto en la producción de NO (fig. 1).

La ADMA procede de la hidrólisis de proteínas nucleares previamente metiladas, implicadas en el procesamiento y la transcripción del ARN. La enzima encargada de estas metilaciones se denomina proteínarginina metiltransferasa (PRMT). La PRMT tipo I se ocupa de la formación de restos de ADMA, mientras que la PRMT tipo II produce una metilación simétrica de los restos de arginina que luego originan una SDMA (por metilación en restos nitrogenados distintos, en vez de la dimetilación en un solo grupo nitrogenado que caracteriza la ADMA), que no interfiere con la NOS.

Una vez hidrolizadas las proteínas que contienen los restos de ADMA, este metabolito puede tener varios destinos (fig. 2): *a*) excreción renal; *b*) hidrólisis hasta citrulina y metilaminas —la reacción de hidrólisis está catalizada por la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), y *c*) otras vías metabólicas secundarias (reacciones de transaminación en el riñón o reacciones de acetilación en el hígado).

La causa mejor establecida del aumento de las concentraciones plasmáticas de ADMA es la insuficiencia renal. Además, este metabolito puede aumentar por la inhibición de la enzima que la cataboliza: la DDAH. Esta inhibición la pueden originar en general las especies reactivas de oxígeno y, especialmente, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas³. También se ha demostrado el efecto inhibidor de la homocisteína⁴.

Conviene señalar que las concentraciones endoteliales de NO no se reducen solamente a causa de la disminución de su síntesis. Como ocurre en el proceso aterosclerótico, la producción excesiva del radical superóxido hace que esta molécula reaccione con el NO, disminuya su concentración y se origine una especie oxidativa muy reactiva denominada peroxinitrito (fig. 3)⁵.

Los estudios experimentales en varios laboratorios en todo el mundo han demostrado desde entonces

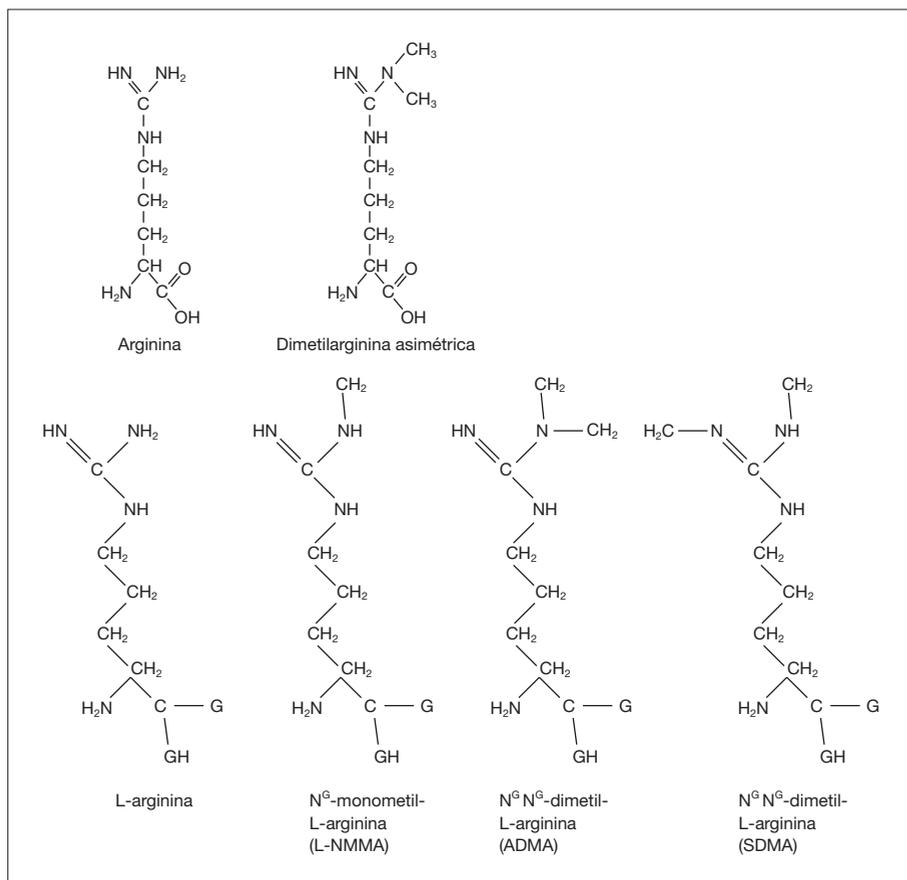


Figura 1. Fórmulas químicas de la arginina y de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), así como de L-NMMA y de ADMA, de sus inhibidores competitivos endógenos y el regioisómero biológico inactivo, dimetilarginina simétrica (SDMA).

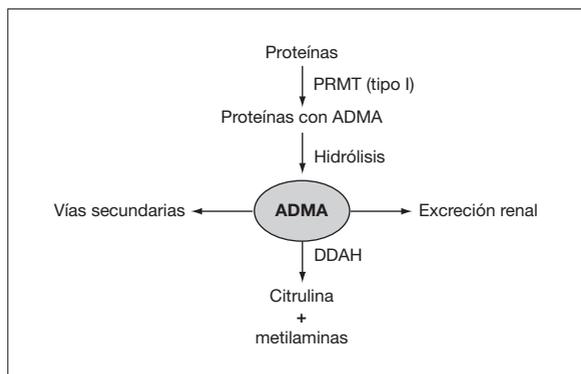


Figura 2. Síntesis y destinos de la dimetilarginina asimétrica (ADMA). DDAH: dietilarginina dimetilaminohidrolasa; PRMT: proeinarginina metiltransferasa.

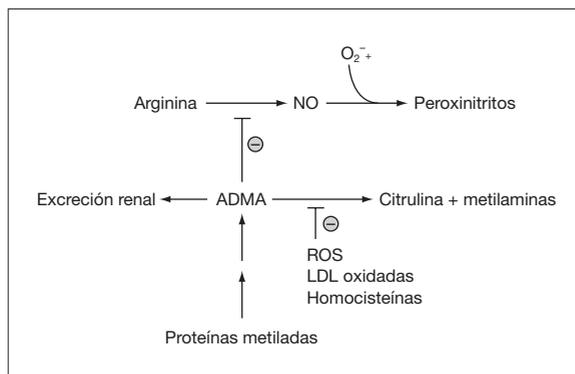


Figura 3. Regulación del catabolismo de la dimetilarginina asimétrica (ADMA) por diversos metabolitos. LDL: lipoproteínas de baja densidad; ROS: radicales libres del oxígeno.

que la ADMA no inhibe la producción de NO in vitro dentro de una gama de concentraciones que se pueda medir en el plasma de pacientes con enferme-

dades cardiovasculares o metabólicas³⁻⁵. En los macrófagos humanos cultivados (que expresan la isoforma inducible de NOS), la ADMA no inhibe la

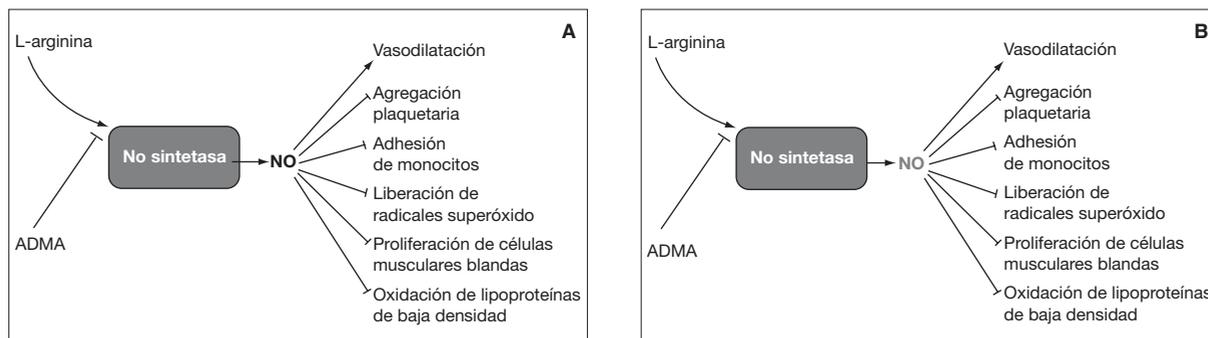


Figura 4. El cociente de las concentraciones de L-arginina y de dimetilarginina asimétrica (ADMA) determina la actividad de la NO sintetasa in vivo y así influye en la función vascular. A: en individuos sanos, la L-arginina en gran medida compensa la ADMA y da como resultado un tono y una estructura vasculares no modulados activos. B: en pacientes con concentraciones de ADMA elevadas, la ADMA no bloquea la NO sintetasa y la vasodilatación dependiente de NO y se deterioran los efectos inhibitorios múltiples de NO activados de las interacciones célula-célula, la proliferación celular y las reacciones de radicales libres en los vasos sanguíneos (disfunción endotelial).

producción NO de una manera dependiente de la concentración². Por otra parte, los experimentos con las isoformas aisladas y purificadas de NOS in vitro⁶ y los estudios clínicos en pacientes con concentraciones del plasma que variaban de esta sustancia, también demostraron que la concentración dependiente de ADMA no inhibe ninguna producción (fig. 4)⁷⁻⁹.

Síntesis de ADMA

Las dimetilargininas se forman durante la proteólisis de las proteínas metiladas. La metilación de proteínas es un mecanismo de modificación postraslacional de proteínas. Resulta en una modificación de la estructura terciaria y la función de las proteínas. Este proceso es catalizado por un grupo de enzimas denominadas N-metiltransferasas de proteína S-adenosilmetionina (proteínmetilasas I y II)¹⁰. El nombre complejo de estas enzimas sugiere su función molecular: transfieren uno o más grupos metilos del grupo metilo donador S-adenosilmetionina a residuos de L-arginina dentro de proteínas o péptidos. Dependiendo del número de grupos metilo transferidos, la NG-monometil-L-arginina y NG, NG-dimetil-L-arginina (ADMA) se forman por la actividad de

la proteínmetilasa I, y NG-monometil-L-arginina y NG, NG-L-arginina (SDMA) se forma por la actividad de la proteínmetilasa II. La ADMA circulante libre y la SDMA se liberan después de la degradación de tales residuos de proteína metilada.

Los grupos metilos contenidos en las dimetilargininas se derivan del grupo metilo disponible donador de S-adenosilmetionina, que es un intermediario en el metabolismo de la homocisteína. Esto se ha probado experimentalmente. Cuando las células endoteliales humanas se incuban con S-[14C]-adenosilmetionina marcadas radiactivamente, parte de esta radiactividad puede detectarse en la ADMA sintetizada de nuevo¹¹. Este descubrimiento puede explicar el mecanismo por el cual la homocisteína deteriora la función endotelial en animales y humanos.

Papel fisiopatológico de la ADMA

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Estados Unidos y en los países de Europa occidental. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo y la diabetes mellitus, pueden explicar el 80 % de los eventos coronarios que ocurren en la población de esos países. En algu-

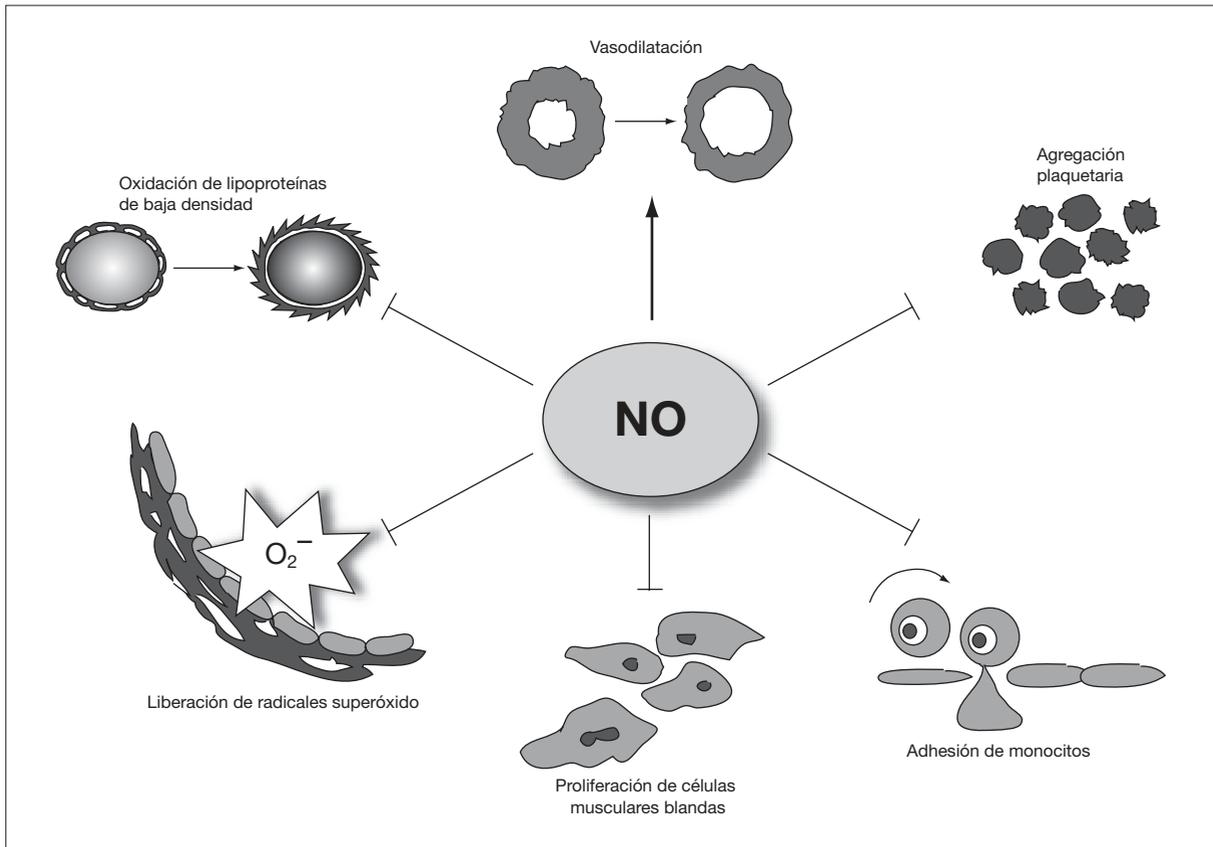


Figura 5. Representación esquemática de las múltiples acciones fisiológicas relevantes del NO, como una molécula antiaterogénica endógena.

nos grupos de pacientes con tasas de eventos coronarios extraordinariamente altas, como pacientes en hemodiálisis, un porcentaje de eventos cardiovasculares incluso mayor permanece sin explicación por los factores de riesgo cardiovasculares¹².

La intensa investigación en mecanismos celulares y moleculares que sufren aterogénesis condujo a la comprensión de que el endotelio vascular es crucial para los cambios funcionales tempranos en la pared celular, lo cual finalmente inicia y promueve el proceso aterosclerótico.

Hay numerosos datos experimentales que muestran que el endotelio vascular es central en el mantenimiento del tono vascular fisiológico y la estructura vascular¹³. Uno de los principales mediadores que las células del endotelio sano liberan es el NO¹⁴. El NO

se forma por la enzima NOS del aminoácido precursor L-arginina. El NO está relacionado con un gran número de procesos reguladores dentro del sistema cardiovascular. Su potente efecto vasodilatador se conoce más ampliamente, lo que condujo al descubrimiento en los años ochenta de un factor relajante derivado del endotelio (EDRF) (fig. 5)¹⁵.

Además de sus potentes efectos vasodilatadores, el NO actúa como un inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria. Además, el NO inhibe la adhesión de monocitos y leucocitos al endotelio vascular sano. Un efecto que precede a la migración de las células inflamatorias en la pared vascular a los lugares que más tarde llegan a ser placas. Inhibe la proliferación de las células musculares blandas vasculares, lo que podría ser de mayor importancia durante el desarro-

llo de reestenosis después de la angioplastia. El NO reduce la liberación vascular de radicales superóxido (O_2^-), que están relacionados con procesos inflamatorios y citotóxicos e inhiben la oxidación de las LDL. Estas acciones saludables del NO en el sistema vascular han conducido a su denominación como una molécula aterogénica endógena¹⁶.

Importancia clínica de la ADMA

En condiciones experimentales, eso conduce a concentraciones de L-arginina subóptimas o a una deficiencia relativa de cofactores esenciales para la NOS, y la actividad de esta enzima está incompleta. Esto significa que la oxidación de la L-arginina a NO no está completa¹⁷⁻¹⁹. Normalmente, 5 electrones están siendo transferidos en dos pasos de una reacción unida de oxidación y reducción por los dos dominios de NOS de origen molecular a la L-arginina, lo que da lugar a la liberación de la L-citrulina y NO.

En condiciones subóptimas como las indicadas anteriormente, el flujo de electrones dentro de los dos dominios de la NOS está distorsionado y el oxígeno molecular actúa como un receptor de electrones. Esto produce NOS²⁰.

Las células humanas cultivadas producen O_2^- en presencia de ADMA, lo que conduce a la hipótesis de que el ADMA puede interrumpir la actividad productora de NO, NOS y la enzima incompleta, la cual da lugar a una aceleración de la actividad enzimática de NO a O_2^- . Esto conducirá a la activación de factores de transcripción sensibles a la reducción y oxidación, a la sobre-regulación consiguiente de moléculas de adhesión endotelial y además a adhesión aumentada de monocitos a la línea vascular, que es un paso temprano en la iniciación y progresión de la aterosclerosis²¹.

En condiciones experimentales, la expresión de moléculas de adhesión está sobre-regulada y la adhesión de leucocitos está aumentada en células humanas

cultivadas en presencia de altas concentraciones de ADMA. Un fenómeno similar se puede observar cuando se aísla monocitos de sangre periférica de pacientes con factores de riesgo cardiovascular y coincubados con células endoteliales humanas. Los monocitos de los pacientes hipercolesterolémicos se adhieren con más fuerza al endotelio que los de controles normocolesterolémicos. En este contexto, es interesante señalar que la hiperadhesividad de los monocitos en sujetos hipercolesterolémicos puede ser normalizada por la L-arginina suplementada²². Esto también apunta a favor de un desplazamiento competitivo de L-arginina endógena (por la ADMA) como la causa de estos cambios fisiopatológicos.

Regulación de las concentraciones de ADMA en sangre

La biosíntesis de ADMA ocurre durante la metilación de residuos de proteína, que liberan ADMA no unida sobre su degradación proteolítica durante el recambio de proteínas fisiológico. El ADMA se forma en el citoplasma de las células y puede ser liberado al espacio extracelular y al plasma sanguíneo. Las células endoteliales son capaces de sintetizar ADMA. Según esto, hay indicios de que la ADMA actúa como un regulador autocrino de la actividad de la NOS (p. ej., dentro de la misma célula en la que se forma por contraste a hormonas, que actúan sobre células diferentes de aquellas en que se ha formado). En presencia de colesterol de las LDL intacto u oxidado, la liberación está aumentada significativamente¹¹. Las concentraciones de ADMA elevadas pueden actuar parcialmente en detrimento del colesterol de las LDL en la función celular endotelial.

Ambos isómeros, ADMA y SDMA, se excretan por la orina. En su primer informe sobre la ADMA como inhibidor endógeno de la síntesis de NO, Vallance et al² ya mostraron que la concentración de ADMA está significativamente aumentada en los pacientes con

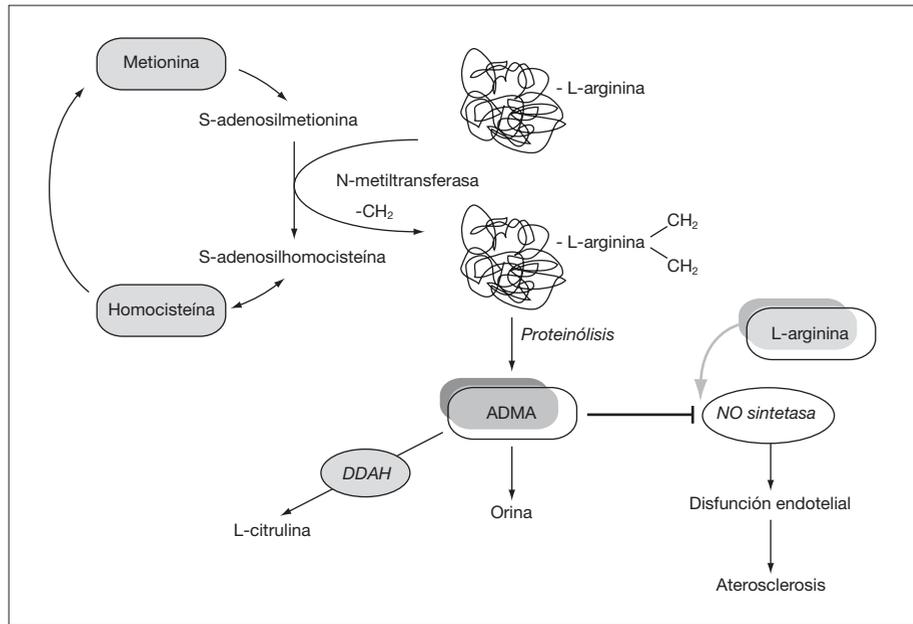


Figura 6. Biosíntesis y metabolismo de la ADMA en el cuerpo²³.

enfermedad renal en el último estadio. Varios grupos de investigadores, de forma independiente, confirmaron que la concentración de ADMA y SDMA está aumentada en la insuficiencia renal crónica. La mayoría de los estudios indican que la ADMA se puede excretar por diferentes vías metabólicas; sin embargo, la renal es la principal vía de eliminación de ADMA (fig. 6)²³.

La ADMA, pero no la SDMA, se metaboliza por una enzima denominada dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH) para producir la L-citrulina y la dimetilamina²⁴. La inhibición farmacológica de DDAH produce una constricción dependiente de la concentración de segmentos arteriales aislados in vitro, lo cual puede ser restaurado por exceso de L-arginina²⁵. Este descubrimiento, más específicamente que la regulación de la concentración de ADMA alcanzada por los cambios en la actividad de la DDAH puede conducir a cambios en la producción de NO.

La actividad de la DDAH, que media la degradación metabólica de la ADMA, parece conducir a mecanismos reguladores complejos que no están completamente claros. El estrés oxidativo conduce a activi-

dad de DDAH reducida. Esto se mostró no sólo en células endoteliales cultivadas, sino también en tejidos homogéneos de aorta, riñones e hígado de conejos hipercolesterolémicos²⁶. La homocisteína, un factor de riesgo cardiovascular conocido, aumenta la concentración de ADMA, lo cual da lugar a una sobrerregulación, inducida por la reducción y oxidación, de la actividad de DDAH por la homocisteína²⁷ o, alternativamente, por metilación aumentada de los residuos de L-arginina y la ulterior liberación aumentada de ADMA¹¹. Estos datos permiten concluir que la ADMA se forma durante la metilación de proteínas y se libera continuamente al espacio extracelular después de su liberación de las proteínas durante el recambio de proteínas fisiológico. Su acumulación en el cuerpo se previene en humanos sanos por la excreción renal y por la degradación metabólica por la ADMA. Cambios en la función excretora renal o cambios en la actividad DDAH, como los que pueden inducir los factores de riesgo cardiovascular, conducen a concentraciones de ADMA elevadas en diversas enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

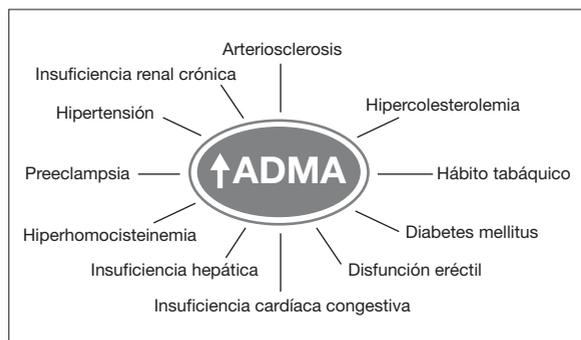


Figura 7. Cuadros clínicos cuya fisiopatología se ha demostrado tiene relación con una concentración elevada de ADMA.

Métodos de medición de ADMA

Los primeros métodos que se establecieron para medir ADMA se basaron en la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Estos métodos permitían la separación cromatográfica de dos isómeros estructuralmente muy similares, pero funcionalmente muy diferentes, ADMA y SDMA.

Los métodos basados en la separación cromatográfica de ADMA y SDMA para detectar cantidades presentes en plasma y suero humano tienen la desventaja de que la preparación de las muestras en el laboratorio es laboriosa, lo cual requiere recursos humanos y económicos suplementarios.

Estos métodos están disponibles sólo en pocos laboratorios especializados y no son útiles para el diagnóstico habitual, ya que sólo permiten la cuantificación de un pequeño número de muestras por día. Los mismos supuestos ocurren en métodos desarrollados más recientemente, basados en la espectrometría de masas (p. ej., LC-MS, LC-MS/MS o GC-MS). Recientemente se ha desarrollado un nuevo inmunanálisis que ha sido validado²⁸. Este análisis se puede realizar en cualquier laboratorio clínico en el que un lector de placa *microtiter* para ELISA estándar esté disponible para medir la ADMA en plasma o suero humano. Con la ayuda de este análisis, se ha reducido drásticamente el coste y el personal y se puede procesar grandes series de muestras para medirlas en

lapsos relativamente cortos en la práctica clínica habitual. El ADMA-ELISA ha sido validado al compararlo con las técnicas de GS-MS y LC-MS, y se ha encontrado una buena correlación en los datos. Se encontró que las reacciones cruzadas con los análogos de la L-arginina presente en el plasma o suero eran insignificantes (L-NMA, 1 %; SDMA, 1,2 %; L-arginina, < 0,02 %). El ELISA tiene una gama de linealidad de 0,1-3 $\mu\text{mol/l}$ en plasma y suero humano, y cubre toda la gama de concentraciones fisiológicas y fisiopatológicas. El análisis ha sido validado para su uso experimental en plasma de rata y ratón, así como en sobrenadantes de cultivos celulares. El ADMA-ELISA se usa en cohortes de pacientes de grandes estudios clínicos controlados.

Relevancia clínica de medir las concentraciones de ADMA

El papel clínico de la ADMA como marcador del riesgo cardiovascular se puede deducir de un gran aumento de los estudios que han demostrado una relación estadísticamente significativa e independiente entre ADMA y la incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos o muerte²⁹. Se ha destacado diferentes enfermedades en las que la elevación de la ADMA puede desempeñar un papel fisiopatológico importante (fig. 7).

La cuantificación de la ADMA en suero o el plasma de un paciente dado proporciona evidencia más allá de la información dada por los marcadores tradicionales del riesgo, lo que ayuda a un análisis más profundo del riesgo para el paciente y, por lo tanto, a un acercamiento terapéutico más específico.

ADMA como marcador de disfunción endotelial

En los animales experimentales, la ADMA comienza a aumentar muy rápidamente después de la induc-

ción de la hipercolesterolemia en la dieta. A la vez, se puede observar macroscópicamente las lesiones ateroscleróticas.

De forma similar, en personas clínicamente sanas con hipercolesterolemia aislada y otros factores de riesgo cardiovascular, se ha encontrado elevadas concentraciones plasmáticas de ADMA^{8,30}.

Estos datos indican que la ADMA es un marcador temprano de las etapas iniciales de la aterogénesis, lo cual puede ser útil para establecer la prevención primaria que limite el riesgo cardiovascular total de un paciente tras la información generada por los factores de riesgo tradicionales.

En conejos alimentados con alto contenido en colesterol, valores elevados de ADMA se correlacionan con el espesor de la íntima en la arteria carótida, que se puede considerar como un útil marcador de la progresión de la aterosclerosis en este modelo de animal³¹.

El espesor de la íntima-media en la arteria carótida medido por ultrasonografía muestra la progresión de la aterosclerosis también en humanos. En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia renal en la última etapa, se observó una relación estadísticamente significativa entre la ADMA y el espesor de la íntima-media. En ese estudio, la ADMA fue el factor pronóstico con mayor poder predictivo para el espesor de la íntima entre todos los factores evaluados³². Los valores de ADMA elevados se asocian con una reducida producción de NO sistémico, lo que puede explicarse como una excreción urinaria reducida de los metabolitos de NO estables, nitrito y nitrato en orina y una insuficiente vasodilatación dependiente del endotelio^{7,8}.

Esos estudios indican que la ADMA es un marcador de disfunción endotelial en humanos. Muchos cardiólogos consideran que observar disfunción endotelial en un paciente dado es indicio de un elevado riesgo cardiovascular, más eventos cardiovasculares o muerte. Esta conclusión la han referido varios estudios clínicos prospectivos, los cuales señalan que

los pacientes con disfunción endotelial (medida como vasoconstricción en respuesta a la infusión intraarterial de acetilcolina o como vasodilatación inducida de flujo insuficiente en la arterial braquial) tienen un elevado riesgo de más eventos adversos cardiovasculares o muerte que los pacientes con endotelio intacto funcionalmente o determinada como vasodilatación en respuesta a acetilcolina intraarterial o como vasodilatación inducida de flujo dentro del rango de grupo control sano en los últimos años^{33,34}.

Como la ADMA deteriora directamente la fisiología (funciones dependientes de NO de línea endotelial), su mecanismo fisiológico primario de acción es diferente de todos los otros factores de riesgo conocidos, como hipertensión (presión de sobrecarga de la pared arterial, elasticidad arterial reducida), hipercolesterolemia (descarga de las LDL oxidadas en la capa de la íntima, generación de células de grasa e inflamación local), tabaquismo (inducción y potenciación del daño oxidativo de las estructuras celulares dentro de la pared arterial), etc. Puede esperarse que los efectos de la ADMA sean independientes de otros factores de riesgo y añadidos a sus efectos.

ADMA como factor de riesgo cardiovascular

Se ha establecido la relación entre la concentración de ADMA elevada y la disfunción endotelial y la posible relación entre los valores de ADMA elevados y la incidencia de eventos cardiovasculares adversos principales. Varios grupos de investigación observaron una asociación entre ADMA elevada y muerte por cualquier causa.

Los valores de ADMA en plasma medidos en 116 personas sanas que no tenían signos de enfermedad coronaria o periférica³⁵ tuvieron una relación significativa con la edad, la presión arterial media y la

tolerancia a la glucosa. En un análisis de regresión multivariable, se ha encontrado una relación significativa entre la ADMA y el espesor de la íntima-media de la arteria carótida. De ese estudio los autores concluyeron que la ADMA es un marcador de enfermedad cardiovascular.

En un estudio clínico prospectivo, se determinó los valores de ADMA en plasma y otros marcadores de riesgo cardiovascular en 225 pacientes con insuficiencia renal terminal, lo que indica una hemodiálisis regular³⁶. Después de una media de seguimiento de 33,4 meses, durante los que los eventos cardiovasculares adversos principales y las muertes fueron evaluadas por un comité independiente, se detectó 120 eventos cardiovasculares principales (fatales y no fatales) y 83 muertes (53 de causa cardiovascular). En un análisis de regresión de Cox multivariable, solamente la ADMA y la edad resultaron significativas como predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos principales y muerte por cualquier causa. Los pacientes cuya concentración de ADMA en plasma se encontraba por encima del percentil 75 tenían un riesgo 3 veces más elevado de eventos cardiovasculares adversos que los pacientes cuya ADMA estaba inicialmente por debajo de la mediana.

Otro grupo de investigadores de Países Bajos estudió la supervivencia de pacientes en tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI), e identificaron factores de riesgo nuevos de supervivencia durante el tratamiento³⁷. Entre todos los marcadores bioquímicos de función de órganos y enfermedad que se midió en este estudio, la ADMA fue el factor con mayor poder predictivo. Los pacientes con valores de ADMA elevados tenían un riesgo 17 veces mayor de fatalidad durante el tratamiento en UCI.

La realización de estudios de casos y controles y ensayos clínicos prospectivos que incluyan una gran variedad de poblaciones de pacientes contribuirá a una mejor comprensión del papel de la ADMA como factor de riesgo independiente de enfermedad car-

diovascular y mortalidad. Los datos generados en estos estudios ayudarán a determinar el papel de la ADMA como factor de riesgo y explorar su papel diagnóstico en diferentes enfermedades.

Cuáles son las consecuencias terapéuticas de elevadas concentraciones de ADMA

De acuerdo con el conocimiento del papel fisiopatológico de la ADMA en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares adquirido en los últimos años, esta molécula ha llegado a ser un nuevo fin para la intervención terapéutica.

La ADMA se ha demostrado que induce la disfunción endotelial no sólo en pacientes con enfermedades cardiovasculares o metabólicas, sino en los ancianos en general³⁸.

La opción más obvia para inhibir los efectos de la ADMA en el endotelio es el suplemento dietético de L-arginina. La ADMA compite con la L-arginina por la unión a la NOS y la L-arginina puede revertir la acción inhibitoria de la ADMA en la actividad de esta enzima^{7,22,39}. La razón entre las concentraciones de L-arginina y las de ADMA determina la actividad de la NOS. Esto significa que valores elevados de ADMA causan una relativa deficiencia de L-arginina funcional, incluso con la arginina en plasma dentro de lo normal. La suplementación dietética dirigida resulta en una elevación en los valores de arginina en plasma que normalizarán la proporción de L-arginina a ADMA en presencia de ADMA elevada. Normalmente, la provisión suficiente de L-arginina no se puede mantener sólo modificando la dieta occidental en pacientes con enfermedades de deficiencia en L-arginina (que se caracterizan por insuficiente función vascular no dependiente). La toma regular de suplementos de L-arginina en la dieta es necesaria en la mayoría de los pacientes para alcanzar este rango terapéutico.

La capacidad de la L-arginina exógena para mejorar la función vascular, la estructura vascular y el curso clínico de las enfermedades cardiovasculares ha sido constatada por una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos⁴⁰⁻⁴⁴. Esos estudios mostraron que la L-arginina no sólo mejora la función endotelial en poblaciones de pacientes caracterizados por cantidades de ADMA elevadas, sino que también reduce los síntomas clínicos de la enfermedad cardiovascular franca⁴⁰⁻⁴⁴. Al usar L-arginina como una clara estrategia preventiva específica, está disponible para pacientes en que se ha determinado un riesgo cardiovascular alto al encontrar unos niveles altos de ADMA. La eficacia clínica de esta estrategia preventiva está siendo investigada en ensayos clínicos. Sin embargo, esta estrategia no está basada en la intervención farmacoterapéutica en el sentido clásico, pero es una estrategia nutricional que ayuda a mantener las funciones fisiológicas de NO endógeno y tiene lugar en etapas muy tempranas (p. ej., en prevención primaria). Cuando se encuentra valores de ADMA elevados en pacientes que ya tienen una clara enfermedad cardiovascular, la suplementación dietética de L-arginina puede tener también un papel en la prevención secundaria. Hay unos pocos estudios clínicos que han demostrado que las estatinas, unos medicamentos usados en principio para la disminución del colesterol de las LDL, tienen muchos efectos beneficiosos que también mejoran la función endotelial. Estos efectos varían según la concentración

de ADMA de los pacientes. Los datos experimentales indican que las estatinas sobrerregulan la expresión del gen de la NOS endotelial. En pacientes con valores de ADMA elevados, la NOS no ejerce su función esperada, ya que su actividad está bloqueada^{45,46}. Un estudio clínico aleatorizado ha demostrado por primera vez que en los pacientes con concentraciones de ADMA elevadas las estatinas sólo mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio cuando se las administra concomitantemente a L-arginina en la dieta⁴⁷.

Se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o inhibidores de los receptores de la angiotensina II conduce a una pequeña pero significativa reducción de la ADMA circulante. Sin embargo, la relevancia clínica de los efectos terapéuticos de estos medicamentos no está todavía clara. Puede especularse que la combinación con suplementos de L-arginina también podría aumentar los efectos beneficiosos en el endotelio vascular de esta clase de medicamentos. Otros grupos de medicamentos que reducen la ADMA circulante son los usados para tratar a pacientes con diabetes mellitus tipo II: metformina, rosiglitazona y estrógenos^{48,49}. Las sustancias que ejercen su acción principal interfiriendo con el metabolismo de la ADMA no han sido descubiertas todavía.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethyl-arginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl. 12:S60-2.
2. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339:572-5.
3. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032-37.
4. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetric dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:161-7.
5. Stamler JS, Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nature Struct Biol.* 1998;5:247-9.
6. Tsikas D, Sandmann J, Böger RH, Gutzki FM, Mayer B, Frölich JC. Assessment of nitric oxide synthase activity by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2000;742:143-53.
7. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide syn-

- thesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 1997;95:2068-74.
8. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tangphao O, Tsao PS, Chan JR, et al. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-7.
 9. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller HH, Böger RH. Relationship of ADMA to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int*. 2001;59 Suppl 78:S9-13.
 10. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Williams KR, Paik WK, Kim S. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethionine:protein arginine N-methyltransferases. *Biochem Biophys Acta*. 1995;1248:11-8.
 11. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res*. 2000;87:99-105.
 12. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients: is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:454-6.
 13. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.
 14. Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. The L-arginine - nitric oxide pathway: Role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 1996;127:1-11.
 15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
 16. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*. 2003;59:824-33.
 17. Klatt P, Schmidt K, Uray G, Mayer B. Multiple catalytic functions of brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1994;268:14781-7.
 18. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:9220-5.
 19. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, WU M, Villalon P, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res*. 1995;77:510-8.
 20. Böger RH. Die Entdeckung eines neuen kardiovaskulären Risikofaktors. Hemmung der endothelialen NO-Synthase durch asymmetrisches Dimethylarginin. *Int Prax*. 2003;43:371-84.
 21. Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, Lin PS, Chan JR, Cooke JP. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2287-95.
 22. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1040-6.
 23. Böger RH, Zoccali C. ADMA: A novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patient with end-stage renal disease. *Atherosclerosis Suppl*. 2003;4:23-8.
 24. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalysing the direct conversion of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;148:671-7.
 25. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol*. 1996;119:1533-40.
 26. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999;99:3092-5.
 27. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway. Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2001;104:2569-75.
 28. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeier J, Cooke JP, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by a novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1377-83.
 29. Böger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. *Atherosclerosis*. 2003;4 Suppl:1-3.
 30. Böger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:1467-72.
 31. Böger RH, Bode-Böger SM, Kienke S, Nafe R, Stan AC, Frölich JC. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular leukocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1998;136:67-77.
 32. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino L, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), C-reactive protein, and carotid intima media-thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:490-6.
 33. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-906.
 34. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673-8.
 35. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88:1201-3.
 36. Zoccali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L, et al. Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Lancet*. 2001;358:2113-7.
 37. Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MPC, Van Lambalgen AA, Rauwerda JA, Van Leeuwen PAM. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA). *Clin Nutr*. 2003;22:17-22.
 38. Bode-Böger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Böger RH, Frölich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med*. 2003;8:77-81.
 39. Tsikas D, Böger RH, Sandmann J, Bode-Böger SM, Frölich JC. Hypothesis: Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett*. 2000;23810:1-3.
 40. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. Restoring vascular NO formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients

- with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1336-44.
41. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;93:2135-41.
 42. Ceremuzyński L, Chamiec T, Herbacyńska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80:331-3.
 43. Maxwell AJ, Anderson BE, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc Med*. 2000;5:11-9.
 44. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P. Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine. *Lancet*. 1997;349:1812-3.
 45. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function — therapeutic implications [editorial]. *Vasc Med*. 2003;8:149-51.
 46. Janatuinen T, Laakso J, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, Lehtimäki T, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. *Vasc Med*. 2003;8:185-9.
 47. Böger GI, Maas R, Schwedhelm E, Bierend A, Benndorf R, Kastner M, et al. Improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin is potentiated by combination with L-arginine sustained release in patients with elevated ADMA levels. *J Am Coll Cardiol*. 2004;34:A525.
 48. Teerlink T, Neele SJ, DeJong S, Netelenbos JC, Stehouwer CD. Estrogen replacement therapy lowers plasma levels of asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women. *Clin Sci*. 2003;105:67-71.
 49. Asagami T, Abbasi F, Stühlinger M, Lamendola C, McLaughlin T, Cooke JP, et al. Metformin lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2002;51:843-6.