

Краткое сообщение

КРАВЧУК Е. Н.¹, ГАЛАГУДЗА М. М.^{1,2},
КАРПОВ А. А.¹, ФЕДОРОВ А. В.¹,
РОДИОНОВ Р. Н.³

Роль асимметричного диметиларгинина в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

³ Центр сосудистой медицины, Университетская клиника «Карл Густав Карус», Технологический Университет Дрездена, Германия

e-mail: galagoudza@mail.ru

Реферат

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения, в первую очередь, в силу развития осложнений. Развитие эндотелиальной дисфункции является одним из наиболее ранних событий в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. Асимметричный диметиларгинин (АДМА), являющийся хорошо известным маркером сердечно-сосудистого риска, может играть роль и при сахарном диабете. Результаты исследований, проведенных в последние годы, остаются противоречивыми. В данном кратком обзоре сделана попытка оценить взаимосвязь уровня АДМА с развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений при сахарном диабете.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания.

Kravchuk E. N.¹, Galagudza M. M.^{1,2}, Karpov A. A.¹,
Fedorov A. V.¹, Rodionov R. N.³

The role of asymmetric dimethylarginine in the pathogenesis of vascular disease in diabetes mellitus

¹ V. A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology

² I. P. Pavlov State Medical University

³ Center for Vascular Diseases, University Hospital Carl Gustav Carus at the Technical University of Dresden, Germany

e-mail: galagoudza@mail.ru

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases worldwide and represents a challenge for the healthcare system, mainly because of the life-threatening complications. Endothelial dysfunction is an early marker of vascular complications in the patients with diabetes mellitus. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is generally known as a marker of cardiovascular risk which may be also involved in diabetes mellitus. The results of the studies on the role of ADMA in the patients with diabetes mellitus remain controversial. In this review, we summarize recent data on the relationship between ADMA levels and endothelial dysfunction resulting in vascular complications of diabetes mellitus.

Keywords: asymmetric dimethylarginine, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, cardiovascular disease.

Введение

Сахарный диабет (СД) — хроническое мультифакториальное заболевание, характеризующееся гипергликемией натощак и в течение дня, глюкозурией и глубокими нарушениями углеводного, жирового, белкового и электролитного обменов [2].

В 2000 г. в мире насчитывалось более 170 млн больных СД; по прогнозам, к 2030 г. это число возрастет более чем в 2 раза [43]. СД, особенно при отсутствии компенсации заболевания, резко повышает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Эндотелиальная дисфункция, в

основном связанная со снижением продукции и/или биодоступности оксида азота (NO), является одним из наиболее ранних проявлений сосудистых осложнений СД [44]. Многие экспериментальные и клинические исследования последних лет продемонстрировали нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при СД [14, 17]. Одним из возможных механизмов развития эндотелиальной дисфункции при СД может являться повышение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), эндогенного ингибитора NO-синтазы.

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

АДМА, являясь эндогенным структурным аналогом L-аргинина, ингибирует активность NO-синтазы *in vitro* и *in vivo*, приводя к снижению выработки NO и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 13]. Высвобождение АДМА происходит при протеолизе метилированных по аргининовым остаткам белков. Метилирование катализируется ферментом протеин-аргинин N-метилтрансферазой (ПАМТ) 1 [7]. АДМА может быть выведен из организма почками в неизменном виде, но основным путем катаболизма АДМА является гидролиз.

Около 80 % АДМА гидролизуется ферментом диметиларгинин диметиламиногидролазой (ДДАГ) [31] с образованием цитруллина. Альтернативный путь катаболизма связан с действием аланин-глиоксилат аминотрансферазы 2 (АГАТ2) с образованием α -кето- δ -(N,N-диметилгуанидино)-валериановой кислоты (ДМГВ) [32]. Выделяют 2 изоформы ДДАГ — ДДАГ1 и ДДАГ2, каждая из которых кодируется собственным геном и широко экспрессируется в различных тканях. АГАТ2 экспрессируется преимущественно в эпителии петли Генле и в печени [24].

При использовании экспериментальных моделей было доказано, что повышение концентрации АДМА в плазме крови приводит к нарушению выработки NO с развитием эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистого сопротивления и артериального давления [25]. В клинических исследованиях была выявлена корреляция между развитием эндотелиальной дисфункции и повышением уровня АДМА со снижением соотношения «L-аргинин/АДМА». Повышение АДМА было обнаружено при сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциированных с нарушением продукции NO, к которым относятся артериальная гипертензия [38], сердечная недостаточность [41], атеросклероз [29], нарушение мозгового кровообращения [46], гиперхолестеринемия [9], облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей [8], преэклампсия [34] и гипергомоцистеинемия [10]. R. J. Nijveldt et al. [30] продемонстрировали, что у пациентов с более высоким уровнем АДМА отмечалось 17-кратное увеличение риска смертности в условиях отделения интенсивной терапии. Высокий уровень АДМА является предиктором острого коронарного синдрома у некурящих мужчин, особенно при наличии анамнеза ишемической болезни сердца [42]. Кроме того, концентрация АДМА является предиктором смертности у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности [47]. Таким образом, уровень АДМА в плазме может использоваться в качестве предиктора неблагоприятных клинических исходов.

В исследовании F. Abbasi et al. [3] было показано повышение уровня АДМА при СД 2 типа (СД2). Примечательно, что результаты последующих эпидемиологических исследований по взаимосвязи между АДМА (соотношением «L-аргинин/АДМА»), нарушением толерантности к глюкозе, СД и его осложнениями были не совсем однозначны. Несмотря на то, что многочисленные исследования подтвердили повышение АДМА у пациентов с СД2 [23, 37, 45],

результаты нескольких работ были отрицательными. Так, например, R. H. Boger et al. не выявили ассоциации между повышением АДМА и СД у пациентов, участвовавших во Фремингемском исследовании [11]. Необходимо, правда, отметить, что авторы подтвердили связь между снижением соотношения «L-аргинин/АДМА» и СД, что косвенно указывает на возможную патогенетическую роль АДМА даже при том, что его уровень не повышен. H. Paiva et al. показали парадоксальное снижение АДМА у 86 пациентов с СД2 [33]. Это наблюдение было не единственной неожиданной находкой в данной работе — авторы не смогли также подтвердить доказанную многочисленными предыдущими исследованиями связь между АДМА, гиперхолестеринемией и гипертензией. A. Altinova et al. продемонстрировали, что у больных СД 1 типа (СД1) повышен уровень АДМА и снижено соотношение «L-аргинин/АДМА» [5]. Сходные данные были опубликованы группами F. Mittermayer и H. M. Eid [15, 28]. Примечательно, что уровень АДМА не изменялся или даже был снижен у детей и молодых пациентов с СД1 [19, 21]. Эти данные позволяют предположить, что влияние СД на метаболизм АДМА может зависеть от возраста.

Наличие многочисленных работ, указывающих на повышение АДМА и снижение соотношения «L-аргинин/АДМА» при СД, даже при условии того, что отдельные исследования не смогли подтвердить эту корреляцию, позволяет предположить, что, по крайней мере, в определенных группах пациентов с СД АДМА может играть ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции. В связи с этим за прошедшие годы было проведено немало исследований, оценивающих роль АДМА как предиктора сосудистых осложнений СД.

E. Cavusoglu et al. [12] продемонстрировали, что повышенный уровень АДМА является независимым фактором риска как сердечно-сосудистых событий, так и смертности от всех причин у пациентов с СД. Противоположные данные были получены группой R. Boger, обнаружившей положительную корреляцию между уровнем АДМА и смертностью только у пациентов без СД [11]. Это даже привело к появлению предположения о потенциально защитной роли АДМА [6]. L. Tarnow et al. исследовали большую группу больных с СД1 с различной степенью выраженности диабетической нефропатии и доказали связь между уровнем АДМА и скоростью прогрессирования нефропатии, а также частотой сердечно-сосудистых событий [40]. Сходные данные были получены и при СД2 [18, 22]. Повышение АДМА также ассоциировано с развитием диабетической полинейропатии [36] и ретинопатии у пациентов с СД2 [4].

Вопрос о причинно-следственных связях между СД и повышением АДМА не до конца ясен. K. Sydow et al. продемонстрировали, что у трансгенных мышей с повышенной активностью ДДАГ1 повышалась чувствительность к инсулину [39]. B. Ellger et al. показали снижение активности ДДАГ и повышение уровня АДМА в условиях гипергликемии на кроликах [16]. Этот эффект нашел подтверждение

и в других исследованиях, где было доказано, что активность ДДАГ может снижаться из-за усиления окислительного стресса в условиях гипергликемии [26], что может являться одной из причин повышения АДМА при СД. В клинических исследованиях также подтвердилось, что интенсивный гликемический контроль снижает уровень АДМА, при этом доказано снижение АДМА именно на фоне введения инсулина [27, 35]. Неразрешенным остается и вопрос о том, что же в первую очередь влияет на активность ДДАГ и концентрацию АДМА — сам по себе уровень гликемии или введение инсулина?

Суммируя данные, полученные в рассмотренных выше исследованиях, можно с уверенностью сказать, что изучение роли АДМА в патогенезе сосудистых осложнений СД является новой и важной сферой исследований. Зачастую противоречивые данные ставят перед исследователями вопросы о механизмах повышения АДМА при СД, а также о влиянии АДМА на развитие осложнений СД. Ответы на эти вопросы позволят глубже оценить патогенетические основы развития осложнений СД и разработать новые терапевтические стратегии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8489.

Литература

1. Родионов, Р. Н. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Н. Родионов [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14. — № 4. — С. 306–314.
2. Рябов, С. И. Внутренние болезни / С. И. Рябов, В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто. — СПб.: Спецлит., 2001. — 861 с.
3. Abbasi, F. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus / F. Abbasi [et al] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — № 10. — P. 1201–1203.
4. Abhary, S. Diabetic retinopathy is associated with elevated serum asymmetric and symmetric dimethylarginines / S. Abhary [et al] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — № 11. — P. 2084–2086.
5. Altinova, A. E. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations / A. E. Altinova [et al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — № 5. — P. 1881–1885.
6. Anderssohn, M. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: An intriguing interaction with diabetes mellitus / M. Anderssohn [et al] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2010. — Vol. 7. — № 2. — P. 105–118.
7. Anthony, S. Endogenous production of nitric oxide synthase inhibitors / S. Anthony [et al] // *Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. S3–S9.
8. Boger, R. H. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease / R. H. Boger [et al] // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — № 8. — P. 2068–2074.
9. Boger, R. H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia / R. H. Boger [et al] // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — № 18. — P. 1842–1847.
10. Boger, R. H. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia / R. H. Boger [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — № 6. — P. 1557–1564.
11. Boger, R. H. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community / R. H. Boger [et al] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — № 12. — P. 1592–1600.
12. Cavusoglu, E. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography / E. Cavusoglu [et al] // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 210. — № 1. — P. 226–231.
13. Cooke, J. P. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? / J. P. Cooke // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — № 15. — P. 1813–1818.
14. Didion, S. P. Impaired endothelium-dependent responses and enhanced influence of Rho-kinase in cerebral arterioles in type II diabetes / S. P. Didion [et al] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — № 2. — P. 342–347.
15. Eid, H. M. Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin / H. M. Eid [et al] // *Atherosclerosis.* — 2003. — Vol. 166. — № 2. — P. 279–284.
16. Ellger, B. Glycemic control modulates arginine and asymmetrical-dimethylarginine levels during critical illness by preserving dimethylarginine-dimethylaminohydrolase activity / B. Ellger [et al] // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149. — № 6. — P. 3148–3157.
17. Gunnnett, C. A. Gene-targeted mice reveal a critical role for inducible nitric oxide synthase in vascular dysfunction during diabetes / C. A. Gunnnett [et al] // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — № 12. — P. 2970–2974.
18. Hanai, K. Asymmetric dimethylarginine is closely associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes / K. Hanai [et al] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — № 6. — P. 1884–1888.
19. Heilman, K. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes / K. Heilman [et al] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69. — № 1. — P. 85–91.
20. Howard, B. V. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group I: epidemiology / B. V. Howard [et al] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — № 18. — P. e132–e137.
21. Jehlicka, P. Asymmetric dimethylarginine and the effect of folate substitution in children with familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus type 1 / P. Jehlicka [et al] // *Physiol. Res.* — 2009. — Vol. 58. — № 2. — P. 179–184.
22. Kanazawa, I. Asymmetric dimethylarginine as a risk factor for cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus / I. Kanazawa [et al] // *Clin. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 74. — № 4. — P. 467–472.
23. Konukoglu, D. The relationship between plasma

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- asymmetrical dimethyl-l-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance / D. Konukoglu [et al] // *Metabolism*. — 2008. — Vol. 57. — № 1. — P. 110–115.
24. Lee, I. S. Specific expression of alanine-glyoxylate aminotransferase 2 in the epithelial cells of Henle's loop / I. S. Lee [et al] // *Nephron*. — 1999. — Vol. 83. — № 2. — P. 184–185.
25. Leiper, J. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis / J. Leiper [et al.] // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — № 2. — P. 198–203.
26. Lin, K. Y. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase / K. Y. Lin [et al] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — № 8. — P. 987–992.
27. Marcovecchio, M. L. Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with type 1 diabetes / M. L. Marcovecchio [et al] // *Clin. Sci.* — 2008. — Vol. 115. — № 12. — P. 361–369.
28. Mittermayer, F. Regular physical exercise normalizes elevated asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus / F. Mittermayer [et al] // *Wien. Klin. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 117. — № 23–24. — P. 816–820.
29. Miyazaki, H. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis / H. Miyazaki [et al] // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — № 9. — P. 1141–1146.
30. Nijveldt, R. J. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality / R. J. Nijveldt [et al] // *Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 22. — № 1. — P. 23–30.
31. Ogawa, T. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney / T. Ogawa [et al] // *J. Biol. Chem.* — 1989. — Vol. 264. — № 17. — P. 10205–10209.
32. Ogawa, T. Dimethylarginine:pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties, and identity with alanine: glyoxylate aminotransferase 2 / T. Ogawa [et al] // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — № 34. — P. 20938–20945.
33. Paiva, H. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy / H. Paiva [et al] // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — № 3. — P. 303–307.
34. Pettersson, A. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia / A. Pettersson [et al] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 77. — № 8. — P. 808–813.
35. Siroen, M. P. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? / M. P. Siroen [et al] // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — № 3. — P. 504–510.
36. Stojanovic, I. The importance of l-arginine metabolism modulation in diabetic patients with distal symmetric polyneuropathy / I. Stojanovic [et al] // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.026.
37. Sugai, M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the aqueous humor of diabetic patients / M. Sugai [et al] // *Endocr. J.* — 2007. — Vol. 54. — № 2. — P. 303–309.
38. Surdacki, A. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension / A. Surdacki [et al] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33. — № 4. — P. 652–658.
39. Sydow, K. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase overexpression enhances insulin sensitivity / K. Sydow [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — № 4. — P. 692–697.
40. Tarnow, L. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes / L. Tarnow [et al] // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — № 3. — P. 765–769.
41. Usui, M. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure / M. Usui [et al] // *Life Sci.* — 1998. — Vol. 62. — № 26. — P. 2425–2430.
42. Valkonen, V. P. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine / V. P. Valkonen [et al] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 2127–2128.
43. Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild [et al] // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
44. Woodman, R. J. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: focus on lipid-regulating therapy / R. J. Woodman [et al] // *Drugs*. — 2005. — Vol. 65. — P. 31–74.
45. Xiong, Y. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes / Y. Xiong [et al] // *Life Sci.* — 2005. — Vol. 77. — P. 149–159.
46. Yoo, J. H. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke / J. H. Yoo, S. C. Lee // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 158. — № 2. — P. 425–430.
47. Zoccali, C. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study / C. Zoccali [et al] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 2113–2117.