

## Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular



Amparo Galán, Xavier Formiguera y Celestino Rey-Joly

Unidad de Lípidos. Servicios de Bioquímica y Medicina Interna. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor competitivo del grupo enzimático óxido nítrico (NO) sintetasa, que cataliza la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina y NO. Esta competencia se debe a la estrecha similitud entre la composición química de la L-arginina y la molécula de ADMA (2 grupos metilos en el grupo aminoterminal de la L-arginina). Concentraciones elevadas de ADMA pueden bloquear la síntesis de NO, molécula antiaterogénica endógena por excelencia, debido a su función reguladora del endotelio vascular. Las disminuciones del NO favorecen la disfunción endotelial causada por factores de riesgo cardiovascular, inflamaciones o alteraciones metabólicas. Se han publicado estudios clínicos prospectivos que señalan que la ADMA es un nuevo marcador de riesgo cardiovascular capaz de predecir de forma independiente nuevos eventos. Más recientemente se han descrito variaciones intraindividuales de la ADMA en personas sanas que inducen a seguir investigando sobre el valor diagnóstico y pronóstico de este potencial y novedoso marcador de riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Dimetilarginina asimétrica (ADMA). Factor de riesgo cardiovascular. Arteriosclerosis. Óxido nítrico. Endotelio.

Asymmetric dimethylarginine as cardiovascular risk factor

The amino acid L-arginine is the substrate for endothelial nitric oxide synthesis. The endothelium is capable of producing asymmetric dimethylarginine (ADMA) (L-arginine methylated). ADMA is able to compete with L-arginine in nitric oxide (NO) production and inhibits nitric oxide synthase activity. Elevated blood levels of ADMA can block the synthesis of NO, and induce endothelial dysfunction, which may lead to the initiation and progression of atherosclerotic vascular disease. Prospective clinical studies in different patients populations suggest that ADMA is a new marker in cardiovascular disease and is able to predict new cardiovascular events. Recently, intraindividual variations of ADMA in healthy subjects have been described. This fact induces to continue studying the diagnosis and prognosis value of this potential and novel marker of cardiovascular risk.

**Key words:** Asymmetric dimethylarginine (ADMA). Cardiovascular risk factor. Atherosclerosis. Nitric oxide. Endothelium.

La hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus han sido tradicionalmente los factores de riesgo cardiovascular más investigados. En los últimos años se han estudiado nuevos marcadores bioquímicos, así como fenotipos y polimorfismos genéticos asociados al riesgo cardiovascular, y tanto los clásicos como los nuevos factores de riesgo tienen como denominador común su asociación a la disfunción del endotelio vascular. Esta disfunción endotelial conduce a la formación, progresión y rotura de la placa de ateroma.

Correspondencia: Dra. A. Galán.  
Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.  
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: agalan.germanstrias@gencat.net

Recibido el 21-1-2008; aceptado para su publicación el 6-2-2008.

El óxido nítrico (NO) protege el endotelio vascular de los factores de riesgo aterógeno<sup>1</sup>. Se ha atribuido a un componente del plasma sanguíneo humano, denominado dimetilarginina asimétrica (ADMA), tener un efecto inhibidor endógeno de la NO sintetasa (NOS), enzima responsable de la síntesis del NO en el endotelio vascular<sup>1</sup>. La ADMA es un producto del metabolismo proteínico que se forma en todas las células del cuerpo y, al bloquear la producción de NO, induce la disfunción endotelial, lo que favorece el proceso aterógeno. Muchos investigadores coinciden en que la ADMA puede desempeñar un papel importante en la patogenia y en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, especialmente la arteriosclerosis.

El interés clínico de la ADMA como marcador de riesgo cardiovascular puede deducirse de estudios clínicos que relacionan sus elevaciones plasmáticas con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos, incluida la muerte súbita<sup>2</sup>. Esto ha llevado a algunos grupos a considerar que su elevación es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria.

### Endotelio vascular: papel del óxido nítrico

Las células endoteliales que recubren las paredes vasculares controlan la comunicación entre la sangre y los vasos, actuando como sensores y transmisoras de señales que pueden provenir de cambios físicos (presión arterial, distensión de la pared, estrés mecánico) o químicos (sustancias liberadas por células o tejidos). Debido a la gran capacidad de adaptación a estos estímulos, entre otros factores, el endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y desempeña un papel primordial en la homeostasis vascular.

Cuando se produce un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que favorezcan situaciones de agregación plaquetaria, trombosis, inflamación, vasoconstricción, o que den lugar a un incremento de la permeabilidad vascular, nos encontramos ante una disfunción endotelial. Es un hecho demostrado que factores de riesgo coronario como el aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tabaquismo, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, así como la presencia de radicales libres, homocisteína, infecciones o el déficit de estrógenos, entre otros factores, provocan disfunción endotelial.

El NO es una pequeña molécula sumamente reactiva y lipofílica, que sintetiza el endotelio y que puede difundirse fácilmente a través de las membranas sin la necesidad de receptores activos. Desde los años ochenta se le ha atribuido<sup>3,4</sup> la mayor parte de las propiedades ateroprotectoras que caracterizan al endotelio vascular: capacidad de producir vasodilatación y regular la presión arterial; inhibición endógena de la agregación plaquetaria (antiagregante y antiadherencia plaquetaria); inhibición de la activación leucocitaria, lo que impide la adherencia de monocitos y leucocitos en el endo-

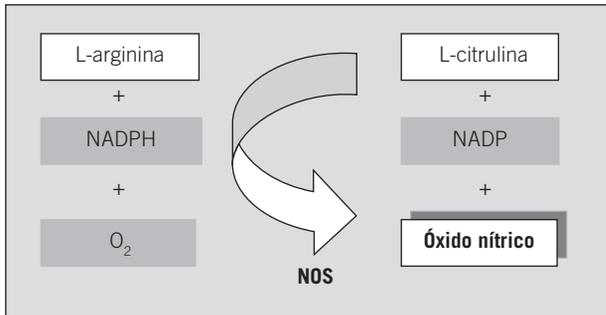


Fig. 1. Esquema de la reacción química de la síntesis del óxido nítrico. El complejo enzimático óxido nítrico sintetasa (NOS) cataliza la transformación del aminoácido L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico utilizando como cofactor la nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH) y oxígeno (O<sub>2</sub>). NADP: nicotinamida adeninucleótido fosfato.

telio vascular; disminución de la formación de las placas de ateroma<sup>5</sup>, al frenar la proliferación de las células de la musculatura lisa en la pared vascular inhibiendo la expresión de proteínas de adherencia (P-selectina para las plaquetas y betaintegrinas para los leucocitos), hecho que impide la liberación de factores de crecimiento capaces de cambiar el fenotipo de las células musculares lisas, de contráctiles a secretoras; reducción de la producción de radicales libres ocasionados en los procesos inflamatorios y citotóxicos, con lo que disminuye el estrés oxidativo al neutralizar el radical superóxido de las membranas celulares<sup>6</sup> y la inhibición de la oxidación de las partículas de LDL. En definitiva, es una molécula esencial para una correcta actividad vascular por el importante papel que ejerce en la regulación del tono vascular. Las alteraciones de la producción de NO modifican los estímulos aterógenos y perturban la homeostasis vascular, con lo que potencian el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.

**Síntesis de óxido nítrico sintetasa**

Prácticamente todas las células del organismo tienen capacidad para sintetizar el NO. Su producción está regulada por

la acción de un grupo de enzimas denominado óxido nítrico sintetasa (NOS). Este grupo enzimático cataliza la oxidación del aminoácido L-arginina para producir NO y citrulina (fig. 1). La generación de NO es un proceso de oxidación en 2 etapas. La primera de ellas depende de la acción de los grupos heme de la enzima y conduce a la síntesis de un compuesto intermediario estable denominado N-hidroxi-L-arginina. En una reacción ulterior se lleva a cabo la oxidación de este compuesto, en presencia de la nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH), para producir NO.

Hay 3 isoformas de la NOS<sup>7</sup>: nNOS (neuronal), eNOS (endotelial) e iNOS (inducible). La nNOS y la eNOS son enzimas constitutivas, que generan pequeñas cantidades de NO durante períodos cortos, estimuladas por una gran variedad de agentes como la bradicinina, el adenosindifosfato, el ejercicio crónico, el estrés de la pared vascular y la hipoxia, entre otros. Las enzimas constitutivas sintetizan NO en respuesta a aumentos de las concentraciones intracelulares de calcio. La actividad de la isoforma iNOS es independiente de la concentración de calcio en la célula. No obstante, su actividad, al igual que la de las otras isoformas, está condicionada por la calmodulina. Esta isoenzima no se expresa en condiciones fisiológicas, pero es inducida por citocinas como la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral alfa, y endotoxinas, lo que genera cantidades elevadas de NO durante períodos prolongados. Esto es reflejo de una situación fisiopatológica de inmunoadactivación celular secundaria a procesos inflamatorios o sépticos, entre otros.

**Inhibición de la síntesis del óxido nítrico: ADMA**

Como inhibidores de la actividad de la NOS cabe citar 2 compuestos: la N<sup>ω</sup>-monometil-L-arginina (L-NMMA) y la N<sup>ω</sup>-N<sup>ω</sup>-dimetil-L-arginina asimétrica (L-ADMA)<sup>1</sup>, que pueden producirse a partir de residuos de arginina tras metilación durante la renovación proteínica. Estas sustancias se denominan monometilargininas o dimetilargininas (fig. 2) en función de que presenten uno o 2 grupos metilos en el grupo aminoterminal de la arginina, y pueden detectarse tanto en suero como en orina. En condiciones fisiológicas se encuentran en concentraciones bajas, pero en algunas situaciones patológicas, como es el caso de las afecciones renales, pueden llegar a ser suficientemente elevadas para disminuir la síntesis de NO<sup>1</sup>.

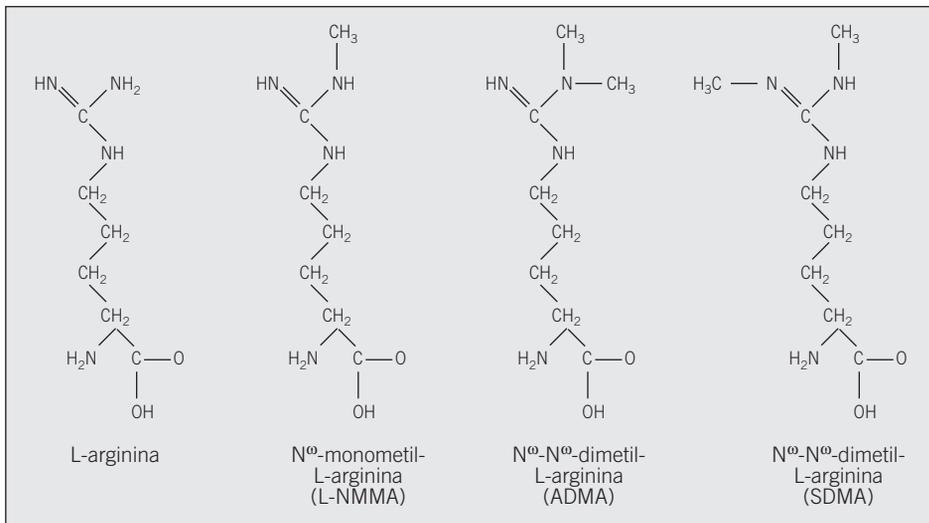


Fig. 2. Representación esquemática del aminoácido L-arginina y sus derivados metilados.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3802100>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3802100>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)