

Symetrický dimethylarginin jako endogenní marker renální funkce

Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 2446-2451.

Cílem studie bylo zhodnotit v metaanalytické studii možnost použít symetrický dimethylarginin (SDMA) jako endogenní marker renální funkce. Není pochyb o tom, že stanovení úrovně renální funkce je významné jak s ohledem na dávkování léků, tak jako časový prognostický faktor rozvoje kardiovaskulárních chorob.

Autoři analyzovali data získaná z Medline a Cochran Library z let 1970–2006. V těchto studiích hledali korelace mezi SDMA a renální funkcí. Korelační koeficient byl zaznamenán v každé dostupné studii pro hodnoty SDMA a hodnoty clearance a pro vztahy mezi SDMA a sérovou koncentrací kreatininu. Souhrnný korelační koeficient s 95% intervalem spolehlivosti byl získán na základě randomizace. Pokud se týká výsledků, celkem v 18 studiích bylo zahrnuto 2 136 hodnot, které korelovaly velmi významně s inulinovou clearance – přesným měřítkem úrovně glomerulární filtrace ($r = 0,85$; korelační koeficient $0,76-0,91$; $p < 0,0001$). Pokud jde o další metody stanovení hodnot clearance kreatininu či glomerulární filtrace (přímé stanovení či výpočet), i zde byla zjištěna těsná korelace ($r = 0,77$; korelační koeficient $0,65-0,85$; $p < 0,0001$). Byla také prokázána signifikantní korelace k sérové koncentraci kreatininu ($r = 0,75$; korelační koeficient $0,46-0,89$; $p < 0,0001$).

Symetrický dimethylarginin se tedy z tohoto metaanalytického rozboru může jevit jako jedna z hodnot vhodných k posouzení úrovně renální funkce. Toto zjištění posouvá význam stanovení SDMA, neboť dosud se především stanovoval asymetrický dimethylarginin (ADMA), a to pro svoji roli kompetitivního inhibitoru NO syntázy a vztah k rozvoji endoteliální dysfunkce a kardiovaskulárních komplikací u chorob ledvin. Z tohoto aspektu je – dle současných názorů – ovšem SDMA zcela neaktivní.

Pro analýzu autoři vybrali vedle originálních publikací také abstrakta z kongresů EDTA-ERA, ISN, ASN. Clearancové hodnoty byly stanoveny vedle inulinu též izotopy, výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta (výpočet clearance kreatininu) a dle vzorce pro MDRD studii (glomerulární filtrace). Stanovení ADMA a SDMA bylo provedeno pomocí HPLC či kapalinovou chromatografií – hmotnostním spektrometrem.

Zatímco ve všech analyzovaných studiích byla korelace mezi SDMA a parametry renálních funkcí v rozmezí $r = 0,38-0,898$, $p < 0,002-0,0001$, u ADMA byla zjištěna významná korelace u 11 studií a u 10 byla nevýznamná. I statistická signifikace byla na nižší hladině významnosti ($r = 0,19-0,861$, $p < 0,023-0,001$). Nejvýznamnější korelace byly v případě ADMA s izotopovými metodami (Cr EDTA a iothalamat) a s metodami stanovujícími clearance kreatininu (klasicky či výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta). Autoři

uzavírají, že hodnoty SDMA zjišťované v rámci studií jsou cenným ukazatelem úrovně renálních funkcí (i když vzhledem k ceně by zatím bylo samotné vyšetření SDMA ve srovnání s ostatními metodami významně dražší).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Symetrický (SDMA) a asymetrický (ADMA) dimethylarginin patří mezi dimethylargininy, které vznikají v procesu proteolýzy methylací proteinů. Methylace proteinů je častou formou mechanismu posttranslační modifikace bílkovin. Methylové skupiny pro tvorbu dimethylargininů přesune N-methyltransferáza z S-adenosylmetioninu zúčastněném v metabolickém cyklu homocysteinu (tento mechanismus by mohl částečně vysvětlit endoteliální dysfunkci při zvýšené koncentraci homocysteinu). Oba dimethylargininy se vylučují močí a jsou zvýšeny u nemocných se sníženou či zaniklou renální funkcí. Snížují se po transplantaci ledviny v závislosti na její funkci, ale jsou vyšší než u zdravých jedinců při stejné úrovni glomerulární filtrace. Hodnota SDMA koreluje těsněji se sníženou renální funkcí. Znamená to, že ADMA může být metabolizován či vylučován více způsoby (především prostřednictvím enzymu dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy – DDAH) za vzniku L-citrulinu a dimethylaminů, a renální exkrece má menší podíl. Naproti tomu, hodnota metabolicky inaktivního SDMA závisí téměř výhradně na úrovni renální funkce. Proto není překvapující nález signifikantně pozitivní korelace mezi hodnotami SDMA a sérového kreatininu, jakož i hodnotami glomerulární filtrace. Stanovení obou dimethylargininů je možné HPLC, ale také nově metodou ELISA. Hodnota SDMA je vyšší než ADMA u nemocných v renální insuficienci, na dialýze i po transplantaci. SDMA je také zvýšen u nemocných s různými formami kardiovaskulárních onemocnění. Je zajímavé, že mezi diabetiky a nediatetiky v chronické renální insuficienci není rozdíl z hlediska hodnot SDMA a ADMA, ale u dialyzovaných diabetiků jsou hodnoty SDMA významně nižší ve srovnání s nediatetiky. Zatímco ADMA koreluje s celkovým cholesterolem, u SDMA tento vztah prokázán nebyl. Při hypertenzi jsou hodnoty SDMA zvýšeny a vedle ADMA pravděpodobně hraje roli při rozvoji hypertenze v renální insuficienci i SDMA.

Závěrem lze shrnout, že zatímco ADMA je markerem poškození endoteliální funkce cévní stěny a rozvoje kardiovaskulární komplikací, SDMA může být použit jako marker renální funkce.

Literatura

- Dalton RN, Booth C, Mallard B, et al. SDMA is an endogenous marker of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 (Abstrakt).
- Fleck Ch, Schweitzer F, Karge E, et al. Serum concentration of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney disease. *Clin chim Acta* 2003;336:1–12.
- Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine arginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age. *Am J Kidney Dis* 2005;46:186–2002.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. Effect of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997–1000.