

Barbara Głowińska-Olszewska<sup>1</sup>, Mirosława Urban<sup>1</sup>, Włodzimierz Łuczyński<sup>1</sup>, Elżbieta Dobrenko<sup>1</sup>,  
Remigiusz Urban<sup>2</sup>, Wojciech Szczepański<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Chorób Dzieci Dziecięcego Szpitala Klinicznego UM w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Perinatologii Dziecięcego Szpitala Klinicznego UM w Białymstoku

# Korelacja między asymetryczną dimetyloargininą, homocysteiną oraz insulinoopornością u młodzieży z zespołem metabolicznym

Relationship between asymmetric dimethylarginine, homocysteine and insulin resistance in adolescents with metabolic syndrome

## STRESZCZENIE

WSTĘP. W ostatnich latach rozważa się znaczenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) jako nowego czynnika ryzyka miażdżycy, dysfunkcji śródbłonna oraz insulinooporności. W metabolizmie ADMA istotną rolę może odgrywać homocysteina (Hcy, *homocysteine*). Zwiększone stężenie ADMA wpływa na zmniejszenie biodostępności tlenku azotu (NO) przez hamowanie syntazy NO — eNOS. Celem pracy była próba poszukiwania zależności między ADMA, Hcy oraz NO u młodzieży z zespołem metabolicznym (MS, *metabolic syndrome*).

MATERIAŁ I METODY. Do badań zakwalifikowano 21 pacjentów z rozpoznaniem MS, w wieku średnim 14,8 roku. Schorzenie rozpoznawano na podstawie kryteriów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *Adult Treatment Panel III* (III ATP). Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych nastolatków w średnim wieku 14,6 roku. Stężenie ADMA, Hcy oraz NO (za pomocą pochodnych NOx) oznaczono metodami immunoenzymatycznymi ELISA. Ocenę stężenia wysokoczułego białka C-reaktywnego (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) dokonano za po-

mocą metody immunoturbidymetrycznej, z użyciem odczynnika Tina-quant CRP (Latex) HS, firmy Roche.

WYNIKI. U dzieci z MS stwierdzono istotnie wyższe stężenie ADMA (0,69 v. 0,46  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ), Hcy (12,1 v. 9,4  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,003$ ) oraz hs-CRP (0,22 v. 0,11  $\text{mg/dl}$ ;  $p = 0,01$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie NOx było podobne w obu grupach (46,2 v. 44,8  $\mu\text{mol/l}$ , ns). W analizie wykazano korelację ADMA z hs-CRP ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,003$ ), Hcy ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,01$ ). Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,02$ ), ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym oraz wskaźnikiem insulinooporności HOMA ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ). Dla NOx nie wykazano żadnych istotnych zależności.

WNIOSKI.

1. Zespołowi metabolicznemu stwierdzanemu u nastolatków towarzyszy zwiększone stężenie ADMA, Hcy i hsCRP.

2. Stwierdzone korelacje między stężeniami ADMA, Hcy i hsCRP oraz wskaźnikiem HOMA sugerują obecność wspólnego patomechanizmu zwiększonego stężenia tych substancji i insulinooporności.

**Słowa kluczowe:** asymetryczna dimetyloarginina, zespół metaboliczny, młodzież

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 4, 185–191

## ABSTRACT

INTRODUCTION. The latest research studies consider asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a new atherosclerosis risk factor and factor for endothelial dysfunction and insulin resistance. Ho-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska  
II Klinika Chorób Dzieci Dziecięcego Szpitala Klinicznego  
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok  
tel./faks: (0 85) 745 07 30  
e-mail: bglowinska@poczta.onet.pl  
Copyright © 2009 Via Medica  
Nadesłano: 23.07.2009 Przyjęto do druku: 07.09.2009

homocysteine (Hcy) may play significant role in ADMA metabolism. Elevated ADMA results in impaired bioavailability of nitric oxide (NO) via inhibition of nitric oxide synthase (eNOS). The aim of the study was to search the possible relationship between ADMA, Hcy and NO in teenagers with metabolic syndrome (MS).

**MATERIAL AND METHODS.** We recruited 21 patients with MS, aged 14,8 years. Metabolic syndrome was recognized based on the WHO and ATP III criteria. Control group consisted of 26 healthy adolescents aged 14,6 years. ADMA, Hcy and NO (as NOx) concentrations were measured with immunoenzymatic (ELISA) methods. hsCRP was assessed with use of immunoturbidimetric method.

**RESULTS.** In adolescents with MS we showed significantly elevated ADMA (0.69 v. 0.46  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.001$ ), Hcy (12.1 v. 9.4  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0.003$ ) and hs-CRP (0.22 v. 0.11 mg/dl;  $p = 0.01$ ) compared with control group. NOx concentration was similar to the control group (46.2 v. 44.8  $\mu\text{mol/l}$ , ns). We found significant correlations between ADMA and hs-CRP ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.003$ ), Hcy ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.01$ ), BMI ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.02$ ), systolic blood pressure, diastolic blood pressure and insulin resistance (HOMA) ( $r = 0.31$ ;  $p = 0.04$ ). NOx did not correlate significantly with any of the study parameters.

**CONCLUSIONS.**

1. In teenagers with MS we showed elevated levels of ADMA, Hcy and hs-CRP.
2. Correlations between ADMA, Hcy, hs-CRP and HOMA suggest existence of common pathomechanism of increased concentrations of these substances with insulin resistance.

**Key words:** asymmetric dimethylarginine, metabolic syndrome, adolescents

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 4, 185–191

## Wstęp

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*), produkt asymetrycznej metylacji białek, jest endogennym inhibitorem endotelialnej syntazy tlenku azotu (eNOS). Jest produkowana stale, w przebiegu prawidłowego metabolizmu białek, w wielu tkankach, w tym przez komórki śródbłonki naczyniowego. Zarówno synteza, jak i degradacja ADMA są procesami wysoce aktywnie regulowanymi [1]. Vallance i wsp. pierwsi opisali związek zwiększonego stężenia ADMA ze wzrostem ryzyka miażdżycy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [2]. W badaniach przeprowadzonych wśród ludzi dorosłych powiązano zwiększone stężenie ADMA z różnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze krwi, hipercholesterolemia. Asymetryczna dimetyloarginina jest uznawana za niezależny wskaźnik dysfunkcji śródbłonki i miażdżycy u ludzi [3–5]. Badania wskazują również na związek ADMA z kompleksem błona środkowa-śródbłonek (IMT, *intima-media thickness*) u ludzi dorosłych, bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego [6].

Hiperhomocysteinemia jest również uznanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, związanym z upośledzeniem naczyniorozkurczkowej funkcji śródbłonki, zależnej w głównej mierze od pochodzącego ze śródbłonki tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) [7]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że homocysteina (Hcy, *homocysteine*) zwiększa generację ADMA w komórkach śródbłonki przez hamowanie aktywności enzymu dimetyloaminohydrolazy dimetyloargininy (DDAH, *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*). Enzym ten jest odpowiedzialny za rozkład ADMA [8]. Wzrasta liczba przesłanek, wynikających zarówno z badań doświadczalnych, jak i klinicznych, że ADMA, Hcy oraz dysfunkcja śródbłonki są ze sobą ściśle związane [9, 10].

Tlenek azotu jest nie tylko endogenną cząsteczką wazodylatacyjną uwalnianą przez komórki śródbłonki, ale również posiada różne biologiczne właściwości antyaterogenne. Uważany jest obecnie za najsilniejszą substancję o działaniu przeciwmiażdżycowym. Obecność endogennych inhibitorów głównego enzymu w syntezie NO — syntazy tlenku azotu, jest jednym z mechanizmów zmniejszonej biodostępności tej jakże ważnej cząsteczki [11].

Zespół metaboliczny (MS, *metabolic syndrome*) u dzieci, jako współwystępowanie kilku zaburzeń metabolicznych, jest zjawiskiem coraz częściej rozpoznawanym w tej grupie wiekowej i niewątpliwie związanym ze wzrostem występowania otyłości wśród dzieci. U podłoża zespołu, podobnie jak u dorosłych, leży insulinooporność i z nią związane są konsekwencje zespołu w postaci dysfunkcji śródbłonki i wcześniejszego rozwoju miażdżycy [12]. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, że ADMA może stanowić ogniwo łączące insulinooporność z procesem miażdżycowym [13, 14]. Do tej pory nie przeprowadzono jednak badań w populacji wieku rozwojowego dotyczących zachowania się ADMA w MS. Nieznane są też korelacje ADMA z insulinoopornością i biodostępnością NO, jak również nie jest znany wpływ Hcy na stężenie ADMA w tej grupie wiekowej.

Celem pracy była ocena stężenia ADMA, NO (oznaczonego jako pochodne NOx) oraz Hcy u młodzieży z MS w porównaniu z grupą zdrowych rówieśników oraz analiza zależności badanych substancji z poszczególnymi elementami składowymi zespołu.

## Materiał i metody

Badaniom poddano dzieci i młodzież, pacjentów II Kliniki Chorób Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, hospitalizowanych z powodu otyłości i/lub

**Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanych grup**

	Młodzież z zespołem metabolicznym	Grupa kontrolna
Liczba badanych (chłopcy/dziewczynki)	21 [11/10]	26 [14/12]
Wiek (lata)	14,8 ± 1,7	14,6 ± 2,2
Wzrost [m]	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1
Masa ciała [kg]	91,7 ± 16,2*	49,2 ± 9,5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31,3 ± 4,4*	18,7 ± 2,1
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	139 ± 10*	114 ± 6
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	77 ± 7*	69 ± 4
Glukoza na czczo [mg/dl]	83 ± 17	80 ± 7,6
Glukoza w 120' OGTT [mg/dl]	114 ± 34	–
Insulina na czczo [mjm./ml]	24 ± 5*	8 ± 3
Insulina w 120' OGTT [mjm./ml]	111 ± 55	–
HOMA IR	4 ± 3*	1,4 ± 0,7
Cholesterol całkowity [mg/dl]	162 ± 25*	144 ± 18
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	92 ± 25*	69 ± 16
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	46 ± 10*	60 ± 9
Triglicerydy [mg/dl]	120 ± 51*	83 ± 26

\*p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

nadciśnienia tętniczego krwi oraz pacjentów Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej i Przyklinicznej Poradni Endokrynologicznej. Do grupy badanej włączono dzieci, u których na podstawie zmodyfikowanych kryteriów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz *Adult Treatment Panel III* (ATP III) rozpoznawano MS, przyjmując za składowe:

- otyłość — za otyłe uznano dzieci, których wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index* [kg/m<sup>2</sup>] określony dla płci i wieku wyniósł powyżej 97. centyla.
- nadciśnienie tętnicze krwi, które rozpoznawano na podstawie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego metodą automatycznego całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) z użyciem aparatu Medilog DX (Oxford). Nadciśnienie tętnicze znamienne rozpoznawano i dziecko włączano do badań, jeśli co najmniej 30% całodobowych pomiarów ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego przekraczało 95. centyl dla płci i wieku.
- podwyższone stężenie triglicerydów (> 130 mg/dl).
- obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl).
- nieprawidłowa glikemia na czczo > 100 mg/dl.
- upośledzona tolerancja glukozy > 140 mg/dl w ciągu 120 minut doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Badanie przeprowadzono typowo: oznaczano stężenie glukozy i insuliny na czczo oraz 120 minut po spożyciu 1,75 g glukozy/kg masy ciała, maksymalnie 75 g.

- insulinooporność, którą rozpoznawano przy wskaźniku HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) powyżej 2,5. Współczynnik insulinooporności HOMA wyliczano według wzoru: stężenie insuliny na czczo (mU/ml) × stężenie glukozy na czczo (mmol/l)/22,5.

W przypadku stwierdzenia trzech lub więcej nieprawidłowości rozpoznawano MS i pacjenta włączano do grupy badanej. Do badań zakwalifikowano w sumie 21 pacjentów, 11 chłopców i 10 dziewcząt, w średnim wieku 14,8 ± 1,7 roku (10–17 lat). Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych nastolatków (14 chłopców i 12 dziewcząt) dobranych pod względem wieku (śr. 14,6 ± 2,2 roku, 10–18 lat) i płci, z wywiadem rodzinnym nieobciążonym chorobami układu krążenia. Na podstawie badania przedmiotowego oraz podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia, moczu, OB) wykluczono ogólnoustrojowy stan zapalny. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Do badania pobierano 8–10 cm krwi żyłnej, na czczo, po 8–12-godzinnej przerwie nocnej, zawsze przy okazji innych niezbędnych badań. Stężenie ADMA oraz NO oznaczono metodami immunoenzymatycznymi ELISA z zastosowaniem czytnika ELx 800. Jako że NO jest substancją o bardzo krótkim okresie półtrwania, do oznaczania jego stężenia używa się jego stabilnych pochodnych metabolicznych (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> oraz NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Zasada wykonania testu oparta jest na tak zwanej reakcji Griessa. Ocenę stężenia wysokoczułego białka C-re-

**Tabela 2. ADMA oraz pozostałe badane markery związane z insulinopornością w grupie młodzieży z zespołem metabolicznym i w grupie kontrolnej**

	Młodzież z zespołem metabolicznym	Grupa kontrolna	p
ADMA [ $\mu\text{mol/l}$ ]	0,69 $\pm$ 0,2	0,46 $\pm$ 0,2	0,006*
NOx [ $\mu\text{mol/l}$ ]	46 $\pm$ 23	44 $\pm$ 19	0,8
Hcy [ $\mu\text{mol/l}$ ]	12 $\pm$ 3	9,4 $\pm$ 2	0,003*
Kwas foliowy [ng/ml]	6,2 $\pm$ 1,4	5,6 $\pm$ 2	0,3
hsCRP [mg/dl]	2,74 $\pm$ 6	0,44 $\pm$ 0,2	0,01*

aktywnego (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) dokonano za pomocą metody immunoturbidymetrycznej, z użyciem odczynnika Tina-quant CRP (Latex) HS, firmy Roche, z zastosowaniem analizatora biochemicznego Hitachi 912. Oznaczenia Hcy dokonano przy użyciu metody immunoenzymatycznej AXIS *homocystein* EIA zestawem odczynników firmy Bio Rad. Kwas foliowy oznaczono metodą elektrochemiluminescencji. Stężenia lipidów (cholesterol całkowity, triglicerydy, cholesterol frakcji HDL) oceniano przy użyciu rutynowych zestawów. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczano za pomocą reguły Friedewalda.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 6.0. Badane grupy porównywano za pomocą testu *t*-Studenta dla danych o rozkładzie parametrycznym. Dla danych o rozkładzie nieparametrycznym zastosowano test U Manna-Whitneya. Do oceny korelacji między badanymi zmiennymi posłużono się testem korelacji rang Spearmana. W celu weryfikacji istotności badanych korelacji przeprowadzono analizę wielokrotnej regresji. Wyniki przedstawione są jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których  $p < 0,05$ .

### Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę ogólną badanych grup. Zgodnie z doborem grupy badanej, pacjenci z MS mieli znacznie wyższy BMI, wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, wyższe stężenie triglicerydów, a niższy cholesterol frakcji HDL.

W badaniach parametrów przemiany węglowodanowej wykazano istotnie wyższe stężenie insuliny na czczo, przy podobnych wartościach glikemii na czczo oraz istotnie wyższy wskaźnik insulinoporności HOMA. Również inne wykonane badania, niezaliczane do typowych składowych MS różnicowały obie grupy: pacjenci z MS mieli istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji HDL.

W grupie młodzieży z rozpoznanym MS stwierdzono w porównaniu z grupą kontrolną wyższe stężenie ADMA (0,69 v. 0,46  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,006$ ), Hcy (12,1 v. 9,4  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,003$ ) oraz hs-CRP (0,23 v. 0,11;  $p = 0,01$ ). Stężenia NOx oraz kwasu foliowego były podobne w obu grupach (tab. 2). Analiza badanych substancji w zależności od płci nie wykazała istotnych statystycznie różnic między chłopcami a dziewczynkami, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

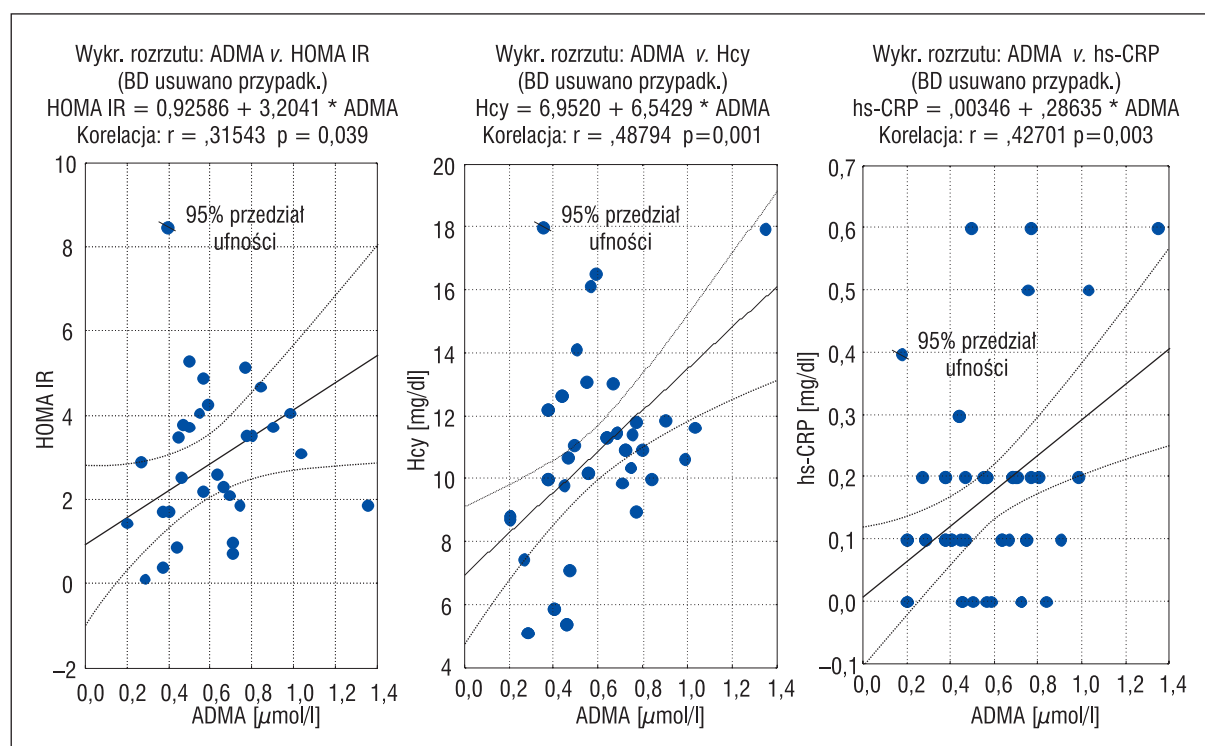
W dalszej części pracy przeanalizowano zależności między badanymi substancjami a poszczególnymi składowymi MS w grupie badanej i grupie kontrolnej oraz dokonano analizy wzajemnych korelacji pomiędzy ADMA a Hcy, NOx, hs-CRP oraz kwasem foliowym. Stwierdzono wiele zależności, które częściowo potwierdzono w analizie regresji wielokrotnej. Stężenie ADMA korelowało z BMI, wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężeniem insuliny na czczo oraz wskaźnikiem insulinoporności HOMA. Stężenie Hcy korelowało dodatnio z BMI, ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym oraz ujemnie z cholesterolem frakcji HDL. Podobne istotne zależności stwierdzono dla hs-CRP. Natomiast dla NOx oraz kwasu foliowego nie stwierdzono żadnych korelacji (tab. 3).

Na rycinie 1 przedstawiono graficznie wybrane korelacje stwierdzone dla ADMA — ze wskaźnikiem insulinoporności oraz z Hcy ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,001$ ) i hs-CRP ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,003$ ). Przeprowadzono również analizę regresji wielokrotnej, w której potwierdzono korelację między ADMA a Hcy ( $r = 0,34$ ;  $\beta = 0,3$ ;  $p = 0,03$ ).

Tabela 3. Analiza korelacji między badanymi cząsteczkami a poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego w grupie badanej

	ADMA r	NOx r	Hcy r	Kwas foliowy r	hs-CRP r
BMI	0,45*	0,06	0,4*	0,12	0,4*
Ciśnienie skurczowe	0,48*	-0,04	0,43*	0,18	0,4*
Ciśnienie rozkurczowe	0,51*	-0,15	0,44*	0,3	0,5*
Triglicerydy	0,14	0,16	0,13	-0,12	0,08
Cholesterol frakcji HDL	-0,26	-0,11	-0,23*	-0,09	-0,3*
Insulina na czczo	0,28*	-0,23	0,2	0,12	0,05
HOMA IR	0,31*	-0,14	0,16	0,17	0,25

\*p < 0,05; analiza korelacji rang Spearmana; ADMA (*asymmetric dimethylarginine*) — asymetryczna dimetyloarginina; Hcy (*homocysteine*) — homocysteina; hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*) — wysokoczułe białko C-reaktywne; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała



Rycina 1. Analiza korelacji między ADMA a wskaźnikami HOMA oraz Hcy i hs-CRP

## Dyskusja

W prezentowanym badaniu wykazano zwiększone stężenie ADMA w grupie młodzieży z MS. Grupa badana dodatkowo charakteryzowała się wyższym stężeniem Hcy oraz hs-CRP. Dotychczas przeprowadzone badania dotyczące zachowania się ADMA w zespołach związanych z insulinopornością obejmowały pacjentów dorosłych i nie dostarczyły jednoznacznych wyników. Wykazano zarówno zwiększone stężenia ADMA, jak i brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną [15–17]. W zespole policystycznych jajników (PCOS, *poly-*

*cystic ovary syndrome*), schorzeniu związanym z opornością na insulinę, również wykazano wyższe stężenie ADMA. Podobnie jak w prezentowanej pracy, autorzy wspomnianego badania wykazali korelację ADMA z opornością na insulinę i hs-CRP. Zastosowanie zaś w leczeniu pacjentek z PCOS metforminy spowodowało nie tylko poprawę parametrów metabolicznych, ale również spadek stężenia ADMA [18]. Natomiast Pamuk i wsp. nie wykazali wyższego stężenia ADMA w zespole PCOS [19]. Interesujących wyników dotyczących możliwości obniżenia stężenia ADMA dostarczyły również wyniki badania Oguz i Uzululu, w którym zastosowanie statyny w le-

czeniu hiperlipidemii u dorosłych pacjentów z MS związane było ze zmniejszeniem stężenia ADMA [20].

Autorzy wykazali istotną zależność ADMA od Hcy. Podobną zależność stwierdzili Wang i wsp. w badaniu osób dorosłych z wielonaczyniową chorobą niedokrwinną serca [21]. Korandji i wsp. wykazali związek między ADMA a Hcy u pacjentów z zawałem serca. Zwrócili jednak uwagę, że na tę zależność ma wpływ funkcja nerek [22]. Również u pacjentów z cukrzycą typu 2, chorobą rozwijającą się na podłożu insulinooporności, zaliczaną do składowych MS, wykazano korelację między ADMA a Hcy, a oba czynniki były związane z chorobą niedokrwinną serca. Dla Hcy korelacja była dużo słabsza niż dla ADMA [23].

W omawianym badaniu wykazano również zależność stężenia ADMA od ciśnienia tętniczego krwi, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego. Wielu młodych pacjentów miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze krwi. W piśmiennictwie nie znaleziono badań dotyczących oceny zachowania się ADMA u dzieci z nadciśnieniem. Natomiast u dorosłych wykazano istotnie wyższe stężenie ADMA u osób z nadciśnieniem, zależne od hs-CRP oraz od oporności na insulinę [24]. Wykazano również ujemną zależność między stężeniem ADMA a NO u osób z nadciśnieniem białego fartucha [25]. U pacjentów z nadciśnieniem ADMA może również mieć wpływ na funkcję śródbłonna [26].

Autorzy nie stwierdzili różnic w stężeniu pochodnych NO między grupą badaną a kontrolną, jak również nie wykazał i żadnych zależności między NOx a komponentami MS, czy też korelacji ze stężeniem ADMA i Hcy. Próba oceny biodostępności NO, cząsteczki gazowej o bardzo krótkim okresie półtrwania, za pomocą pomiaru stężenia jego bardziej stabilnych pochodnych NOx jest skomplikowana, a wyniki trudne do interpretacji. Zahedi i wsp. wykazali wyższe stężenie NOx u pacjentów z MS, tym wyższe, im więcej czynników zespołu występowało u danego pacjenta [27]. Inne badania również wskazują na wyższe stężenie NOx w MS czy cukrzycy typu 2 [28, 29]. Mimo niepodważalnej, protekcyjnej roli NO w funkcjonowaniu układu krążenia, wzrasta liczba dowodów, że zwiększona produkcja tej substancji prowadzi do insulinooporności [30]. Sam zaś NO może być traktowany jako „obosieczny miecz”, którego zarówno

stężenia bardzo niskie, jak i wysokie są szkodliwe dla organizmu. Wysokie stężenie NO w surowicy pacjentów z MS czy cukrzycą nie może świadczyć o prawidłowej funkcji śródbłonna, ponieważ u tych pacjentów dochodzi do zwiększonej inaktywacji cząsteczki NO [31]. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki badań, z ostrożnością należy traktować ostatnie doniesienie Gomes i wsp., którzy wykazali zmniejszone stężenie markerów tworzenia NO u pacjentów z MS i ich istotny wzrost po zastosowaniu treningu fizycznego [32].

Dotychczas opublikowano niewiele prac dotyczących ADMA w populacji wieku rozwojowego. W grupie dzieci z otyłością prostą wykazano wyższe stężenie ADMA w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Wyniki tego badania nie potwierdziły jednak, w przeciwieństwie do wyników prezentowanej pracy, istotnej zależności ADMA z ciśnieniem tętniczym krwi, insulinoopornością czy stanem zapalnym [33]. Ta rozbieżność może wynikać z faktu, że nasza grupa badana była starsza i obejmowała ściśle wybrane młode osoby, będące nie tylko otyłe, ale spełniające też kryteria rozpoznania MS. W dużej części była to młodzież z potwierdzoną insulinoopornością. Na możliwość udziału tego białka w rozwoju procesu miażdżycowego już w najwcześniejszej fazie mogą wskazywać wyniki badań Ayer i wsp., którzy w dużej grupie zdrowych, małych dzieci wykazali istotną zależność kompleksu IMT tętnic szyjnych wspólnych od stężenia ADMA [34]. W aspekcie aterogennego działania ADMA dość kontrowersyjne wyniki uzyskali autorzy badania dotyczącego dzieci z cukrzycą typu 1, u których wykazano mniejsze niż w grupie kontrolnej stężenie ADMA [35].

## Wnioski

1. Zespołowi metabolicznemu stwierdzanemu u nastolatków towarzyszy zwiększone stężenie ADMA, Hcy i hs-CRP.
2. Stwierdzone korelacje między stężeniami ADMA, Hcy i hs-CRP oraz wskaźnikiem HOMA sugerują obecność wspólnego patomechanizmu zwiększonego stężenia tych substancji i insulinooporności.

## Piśmiennictwo

1. Leiper J., Vallance P.: Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 542–548.
2. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–575.
3. Antoniadou C., Shirodaria C., Leeson P. i wsp.: Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1142–1150.

4. Boger R.H.: The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 824–833.
5. de Gennaro Colonna V., Bianchi M. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: RA91–RA101.
6. Furuki K., Adachi H., Matsuoka H. i wsp.: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206–210.
7. Clarke R., Daly L., Robinson K. i wsp.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1149–1155.
8. Stuhlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H., Kimoto M., Balint R.F., Cooke J.P.: Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–2575.
9. Stuhlinger M.C., Oka R.K., Graf E.E. i wsp.: Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003; 108: 933–938.
10. Stuhlinger M.C., Stanger O.: Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr. Drug Metab.* 2005; 6: 3–14.
11. Napoli C., de Nigris F., Williams-Ignarro S., Pignatola O., Sica V., Ignarro L.J.: Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide* 2006; 15: 265–279.
12. Steinberger J., Daniels S.R., Eckel R.H. i wsp.: Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009; 119: 628–647.
13. Chan N.N., Chan J.C.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609–1616.
14. Zsuga J., Gesztelyi R., Torok J., Keki S., Bereczki D.: Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med. Hypotheses* 2005; 65: 1091–1098.
15. Garcia R.G., Perez M., Maas R., Schwedhelm E., Boger R.H., Lopez-Jaramillo P.: Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2007; 122: 176–178.
16. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Kopp H.P., Wolzt M., Scherthaner G.: Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 6277–6281.
17. Marliiss E.B., Chevalier S., Gougeon R. i wsp.: Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia* 2006; 49: 351–359.
18. Heutling D., Schulz H., Nickel I. i wsp.: Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 82–90.
19. Pamuk B.O., Torun A.N., Kulaksizoglu M. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship with metabolic parameters. *Fertil. Steril.* 2008; w druku.
20. Oguz A., Uzunlulu M.: Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. *Int. Heart J.* 2008; 49: 303–311.
21. Wang J., Sim A.S., Wang X.L., Salonikas C., Naidoo D., Wilcken D.E.: Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis* 2006; 184: 383–388.
22. Korandji C., Zeller M., Guillard J.C. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and hyperhomocysteinemia in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Biochem.* 2007; 40: 66–72.
23. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Krugluger W. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 189: 236–240.
24. Perticone F., Sciacqua A., Maio R. i wsp.: Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2009; w druku.
25. Curgunlu A., Uzun H., Bavunoglu I., Karter Y., Genc H., Vehid S.: Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 629–633.
26. Perticone F., Sciacqua A., Maio R. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 518–523.
27. Zahedi Asl S., Ghasemi A., Azizi F.: Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 1342–1347.
28. Maejima K., Nakano S., Himeno M. i wsp.: Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *J. Diabetes Complications* 2001; 15: 135–143.
29. Ueyama J., Kondo T., Imai R.: Association of serum NOx level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 2008; 13: 36–42.
30. Dallaire P.: Obesity-linked insulin resistance: is nitric oxide the missing link? *Can. J. Diabetes* 2004; 28: 59–66.
31. Ding Y., Vaziri N.D., Coulson R., Kamanna V.S., Roh D.D.: Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E11–17.
32. Gomes V.A., Casella-Filho A., Chagas A.C., Tanus-Santos J.E.: Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide* 2008; 19: 345–350.
33. Gruber H.J., Mayer C., Meinitzer A. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is tightly correlated with growth in juveniles without correlations to obesity related disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008; 116: 520–524.
34. Ayer J.G., Harmer J.A., Nakhla S. i wsp.: HDL-cholesterol, blood pressure, and asymmetric dimethylarginine are significantly associated with arterial wall thickness in children. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 943–949.
35. Heilman K., Zilmer M., Zilmer K., Kool P., Tillmann V.: Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69: 85–91.