

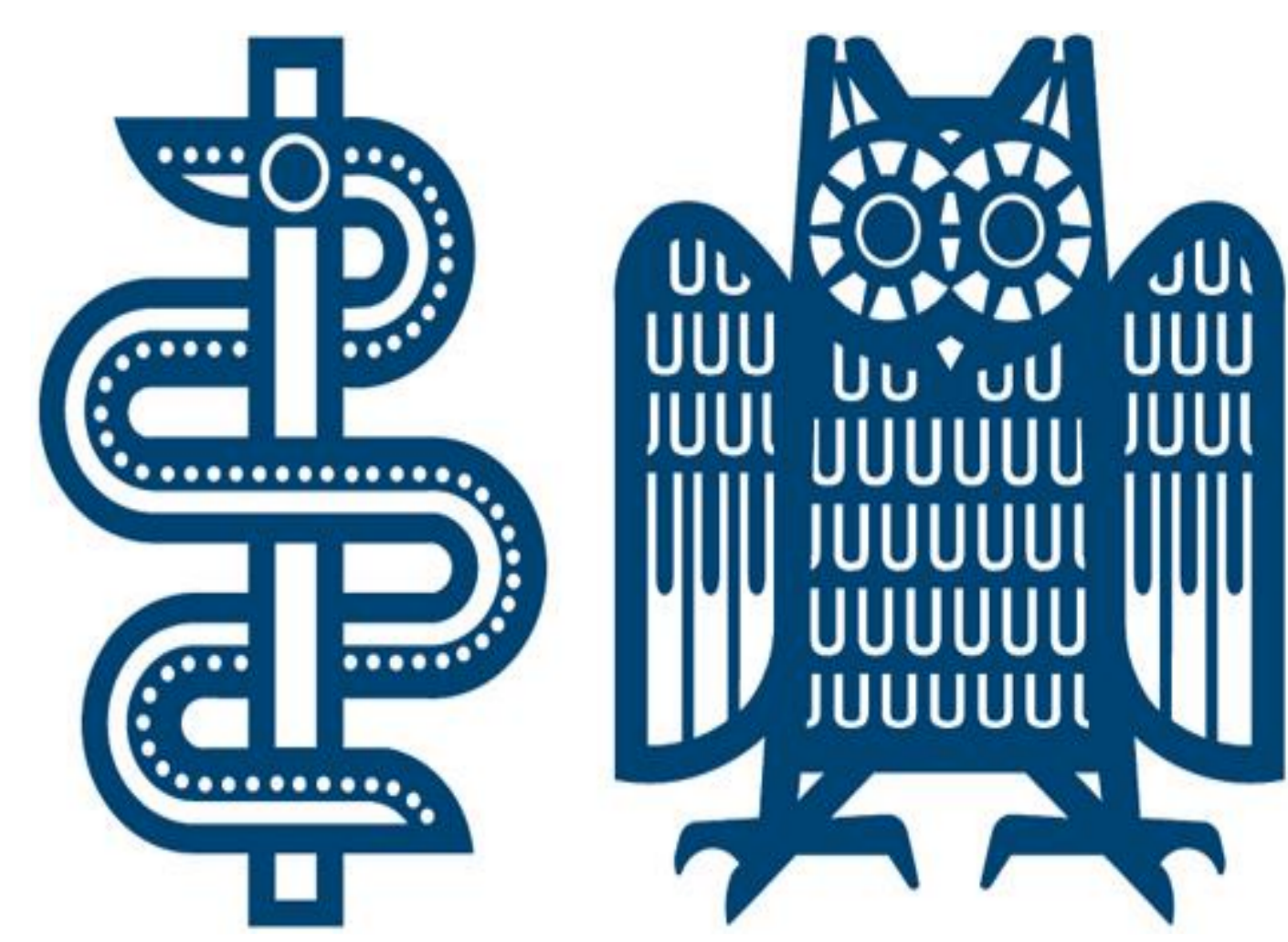
# Acetyliertes ADMA und acetyliertes SDMA als kardiovaskuläre Prognosefaktoren bei chronisch nierenkranken Patienten?

Insa E. Emrich<sup>1</sup>; Adam M. Zawada<sup>1</sup>; Jens Martens-Lobenhoffer<sup>2</sup>; Danilo Fliser<sup>1</sup>; Stephan Wagenpfeil<sup>3</sup>; Gunnar H. Heine<sup>1</sup>; Stefanie M. Bode-Böger<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg

<sup>2</sup> Otto-von-Guericke Universität, Institut für klinische Pharmakologie, Magdeburg

<sup>3</sup> Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik, Homburg



Universitätsklinikum des Saarlandes

## Einleitung

- Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) haben eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, die sich vor allem durch so genannte nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren erklären.
- Asymmetrisches und symmetrisches Dimethylarginin (ADMA; SDMA) sind solche nicht-traditionellen Risikofaktoren.
- Kürzlich konnte im Mausmodell eine Acetylierung von ADMA zu acetyliertem ADMA (Ac-ADMA) und von SDMA zu acetyliertem SDMA (Ac-SDMA) als Abbaumechanismus erstbeschrieben werden.

## Hypothese

- Ac-ADMA und Ac-SDMA akkumulieren bei CKD Patienten.
- Beide Metabolite sind bei CKD Patienten Prognosemarker.

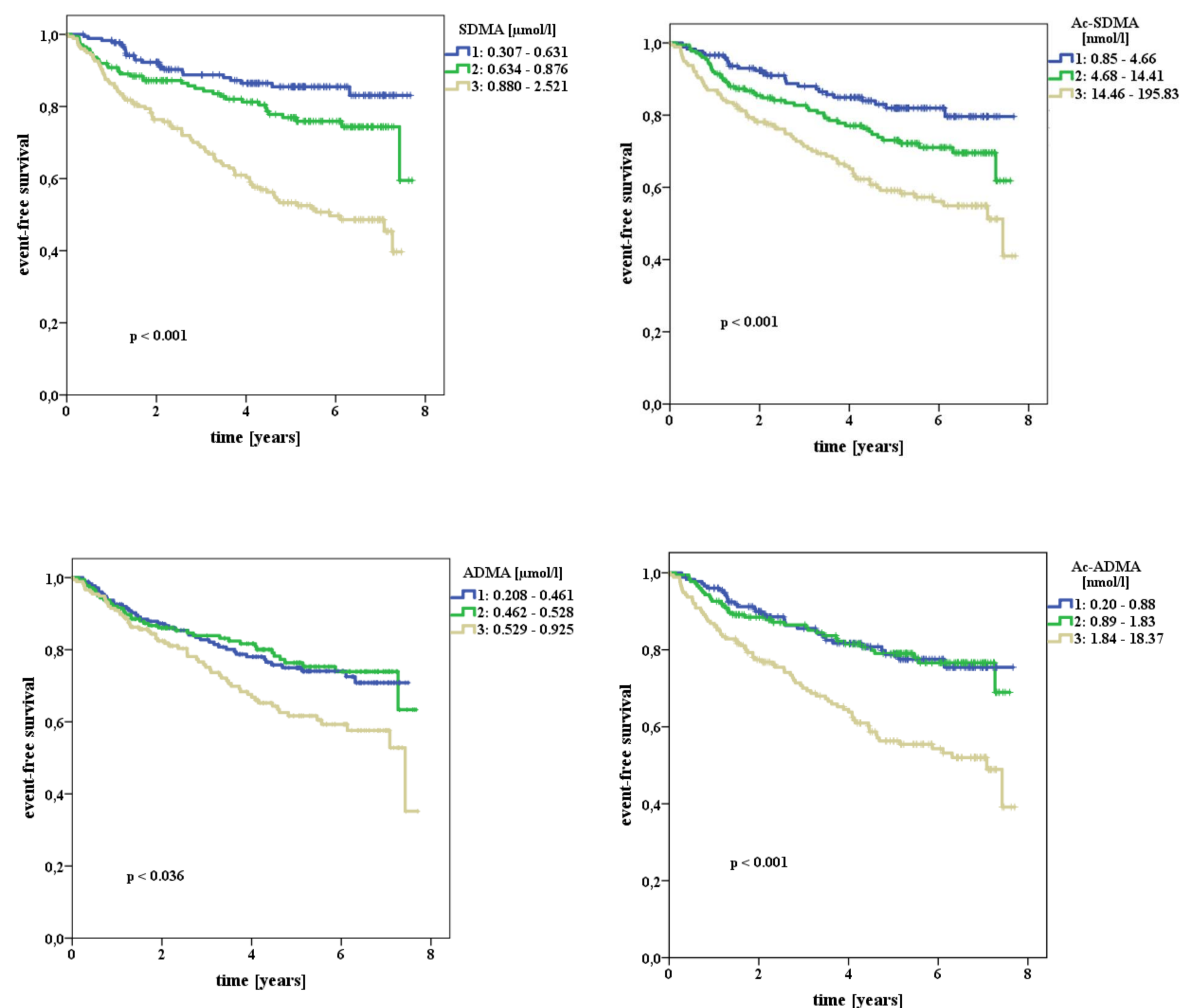
## Methodik

- Berücksichtigt wurden 528 CKD Patienten der KDIGO GFR Kategorien G2 bis G4 aus der prospektiven CARE FOR HOME Studie.
- ADMA, SDMA, Ac-ADMA und Ac-SDMA wurden je aus bei Einschluss asservierten Plasmaproben bestimmt.
- Die Teilnehmer wurden jährlich bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen nachverfolgt.

## Ergebnisse

- Alle vier Metabolite sind eng mit der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) korreliert.
  - Plasma-ADMA:  $r = 0,340$
  - Plasma-SDMA:  $r = 0,816$
  - acetyliertes Plasma-ADMA (Ac-ADMA):  $r = 0,594$
  - acetyliertes Plasma-SDMA (Ac-SDMA):  $r = 0,668$
- 144 Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum von  $4,6 \pm 2,0$  Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis.
- Im univariaten Modell zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen allen vier Metaboliten und inzidenten kardiovaskulären Ereignissen (Abbildung 1).
- Nach Adjustieren für die Nierenfunktion und traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (vgl Modell 4) bleibt nur SDMA als ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bestehen.

## Ergebnisse



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Analysen im univariaten Modell; Assoziation zwischen den einzelnen Metaboliten des Argininstoffwechsels und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen.

	Modell 1 HR (95 % KI)	p	Modell 2 HR (95 % KI)	p	Modell 3 HR (95 % KI)	p	Modell 4 HR (95 % KI)	p
<b>ADMA</b>								
2. Tertile	0.929 (0.602 - 1.433)	0.738	0.857 (0.555 - 1.322)	0.484	0.737 (0.476 - 1.141)	0.171	0.818 (0.526 - 1.272)	0.372
3. Tertile	1.597 (1.082 - 2.357)	<b>0.019</b>	1.151 (0.771 - 1.719)	0.490	0.946 (0.630 - 1.420)	0.789	0.904 (0.595 - 1.374)	0.636
<b>SDMA</b>								
2. Tertile	1.687 (1.005 - 2.832)	<b>0.048</b>	1.381 (0.792 - 2.408)	0.255	1.151 (0.661 - 2.003)	0.620	1.421 (0.801 - 2.521)	0.229
3. Tertile	3.955 (2.491 - 6.278)	<b>&lt;0.001</b>	2.465 (1.268 - 4.793)	<b>0.008</b>	1.807 (0.944 - 3.463)	0.074	2.384 (1.246 - 4.560)	<b>0.009</b>
<b>Ac-ADMA</b>								
2. Tertile	1.023 (0.638 - 1.642)	0.924	0.736 (0.447 - 1.214)	0.231	0.625 (0.376 - 1.040)	0.070	0.680 (0.411 - 1.125)	0.133
3. Tertile	2.429 (1.612 - 3.660)	<b>&lt;0.001</b>	1.270 (0.768 - 2.102)	0.351	1.015 (0.610 - 1.690)	0.954	1.108 (0.662 - 1.853)	0.697
<b>Ac-SDMA</b>								
2. Tertile	1.675 (1.041 - 2.695)	<b>0.033</b>	1.295 (0.791 - 2.121)	0.304	1.121 (0.682 - 1.844)	0.652	1.157 (0.702 - 1.908)	0.566
3. Tertile	2.798 (1.795 - 4.360)	<b>&lt;0.001</b>	1.325 (0.754 - 2.329)	0.327	1.095 (0.624 - 1.923)	0.751	1.308 (0.745 - 2.296)	0.349

**Abbildung 2:** Cox-Regressionsanalyse; Assoziation zwischen den einzelnen Metaboliten des Argininstoffwechsels und kardiovaskulären Ereignissen. Referenz ist jeweils die 1. Tertile. Modell 1 ist die univariate Analyse; Modell 2 adjustiert nach eGFR; Modell 3 adjustiert nach eGFR, Alter und Geschlecht; Modell 4 adjustiert nach eGFR, Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Raucherstatus, Gesamtcholesterin, prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen, body mass index (BMI) und systolischem Blutdruck. HR: hazard ratio; 95 % KI: Konfidenzintervall.

## Auf einen Blick

- SDMA ist im multivariaten Modell mit dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert.
- Eine Bestimmung der acetylierten Formen von ADMA und SDMA im klinischen Alltag erscheint aktuell nicht zielführend.