

## Érett újszülöttek és koraszülöttek szérumban dimetilarginin szintjeinek változása normál és patológiás adaptáció során

Vida Gabriella<sup>1</sup>, Sulyok Endre<sup>2</sup>, Ertl Tibor<sup>1</sup>, Jens Martens-Lobenhoffer<sup>3</sup>, Stefanie M. Bode-Böger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatológiai Tanszék

<sup>2</sup> PTE ETK Egészségtudományi Kar

<sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacology, University of Magdeburg

### Összefoglalás

A nitrogén monoxid enzimrendszer kompetitív gátlójának, az aszimmetrikus dimetilargininnek számos felnőttkori megbetegedésben már tisztázott a szerepe. Újszülöttek posztnatális adaptációjában ez még tisztázatlan. Klinikánkon 10-10 érett spontán, illetve császármetszéssel született újszülött és 20 koraszülött dimetilarginin szérumban szintjeit vizsgáltuk. A spontán született érett újszülöttek gestációs kora:  $39,4 \pm 0,97$  hét, születési súlya:  $3330 \pm 405$  gramm, a császármetszéssel születetteké  $39,5 \pm 1,5$  hét, illetve  $3526 \pm 516$  gramm. A koraszülöttek gestációs kora:  $26,7 \pm 1,6$  hét, születési súlya:  $919,5 \pm 235$  gramm. Köldökzsinór arteriális, vénás vérmintákat, illetve a második posztnatális napon vénás vérmintákat vizsgáltunk. Koraszülöttek esetén heti nyomkövetés is zajlott. Koraszülöttek umbilikális ereiben meghatározott, és az első posztnatálisan mért értékek szignifikánsan alacsonyabbak, mint az érett, illetve érett, és császármetszéssel született újszülöttek hasonló időpontban detektált szérumban koncentrációi ( $p < 0,001$ ). Spontán, hüvelyi úton és császármetszéssel született érett újszülöttek, valamint a koraszülöttek umbilikális ADMA szérumban szintjei között, illetve a posztnatálisan mért első értékek között nincs szignifikáns eltérés. Sectio cesareával született, érett újszülöttek esetében szignifikánsan magasabb SDMA szinteket mértünk, mint hüvelyi szülés után vagy koraszülöttek esetében. A posztnatálisan mért első érték az érett, spontán született újszülöttek között szignifikánsan alacsonyabb, mint a sectio cesareával világra jött újszülötteknél és a koraszülöttekben. A magas szérumban ADMA értékek az endotel dysfunkció markerei, érett újszülöttek esetén adaptációs zavarra utalhatnak, koraszülöttek esetén a kardiovaszkuláris rendszer állapotát tükrözik, így előrejelezhetik a felnőttkori kardiovaszkuláris megbetegedések fellépését.

**Kulcsszavak:** aszimmetrikus dimetilarginin, újszülött, koraszülött, posztnatális adaptáció

### The changes of dimethylarginines levels in term and preterm neonates' the normal and pathological adaptation

#### Summary

Increased plasma level of the nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine has been observed in certain clinical conditions. The role of that is not completely understood in the postnatal adaptation of neonates. We examined the serum levels of dimethylarginines on 10-10 mature infants born with spontaneously birth, and with cesarean section and on 20 premature infants. The gestational age of mature infants born by spontaneously birth:  $39,4 \pm 0,97$  week, weights:  $3330 \pm 405$  gram. The gestational age of infants born by cesarean section:  $39,5 \pm 1,5$  week, weights:  $3526 \pm 516$  gram. The gestational age of the premature infants:  $26,7 \pm 1,6$  week, weights:  $919,5 \pm 235$  gram.

We sampled arterial and venous blood plasma from the neonatal umbilical cord. On the second postnatal day we examined the peripheral venous serums. In case of premature infants we examined weekly. The determined values in the umbilical vessels of premature infants and the first postnatal values are significantly lower than the serum concentrations detected at a similar time of mature infants ( $p < 0,001$ ). There is no significant aberration in the umbilical ADMA levels and the first postnatal values of mature or premature infants. We measured much higher SDMA levels at those infants who were born by cesarean section. Our data may be interpreted as indicating that fetoplacental ADMA has an important role in the circulatory adaptation of the neonate. The permanently high serum ADMA values, like the markers of the endothel dysfunction reflect the state of the cardiovascular system in premature infants, so probably they predict the cardiovascular diseases which may occur in adulthood .

**Key words:** asymmetric dimethylarginine, neonate, premature infant, postnatal adaptation

## Irodalomjegyzék

1. Böger RH: The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* **2003**; 59: 824-33.
2. Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ.: The L-arginine paradox: importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther* **2007**;doi:10.1016/j.pharmthera.2007.03.02
3. Böger RH, Ron ES.: L-arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev*. **2005**; 10(1): 14-23
4. Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, Nishijima K, Kotsuji F, Kawakami H, Ohta N, Sekine K, Nagasaka H, Mayumi M.: Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism*. **2008**; 57(2): 215-20.
5. Maeda T, Yoshimura T, Okamura H.: Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *J Soc Gynecol Invest*. **2003**; 10: 2-4.
6. Van Den Berg A, Siroen MPC, Teerlink T, Van Leeuwen PAM, Fetter WPF, Van Elburg RM.: Fetal concentrations of dimethylarginines in preeclampsia. *Pediatr Res*. **2003**; 54: 597-618.
7. Mittermayer F, Prusa A-R, Pollak A, Wolzt M.: Umbilical vein plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine are increased in male but not female neonates delivered preterm: A pilot study. *Early Hum Develop* **2006**; 82:421-4.
8. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM.: Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology*. **2007**; 92: 8-13.
9. Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM.: Simultaneous detection of arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and citrullin in human plasma and urine applying liquid chromatography-mass spectrometry with very straightforward sample preparation. *J Chromatogr B* **2003**; 798: 231-9.
10. Beltowski J, Kedra A.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports* **2006**; 58: 159-78.
11. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P.: S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**; 99: 13527-32.
12. Hong L, Fast W.: Inhibition of human dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 by S-nitroso-L-homocysteine and hydrogen peroxide. Analysis, quantification, and implications for hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem*. **2007**; 282(48): 34684-92.
13. Tran CT, Leiper JM, Vallance P.: The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl*. **2003**; 4(4): 33-40.
14. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM.: Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. **2006**; 47(3): 502-8.
15. Barker DJP, Eriksson J.G, Forsen T, Osmond C.: Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* **2002**; 31: 1235-9.
16. Barker DJP.: The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* **2004**; 23: 588-95.
17. Barker DJP, Bagby SP, Hanson MA.: Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* **2007**; 2:700-7.
18. Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba IF, Györy E, Ertl T, Varga F.: Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* **1979**; 13: 817-20.
19. Vida G, Sulyok E, Lakatos O, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM.: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in premature neonates: its possible involvement in developmental programming of chronic diseases. *Acta Paediatr*. **2009** Mar; 98;3: 437-41.
20. Valdés G, Neves LA, Anton L, Corthorn J et al.: Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. **2006**; 27(2-3): 200-7.
21. Leiper JM, Vallance P.: The Synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* **2006**; 62: 33-7.