

Asymmetric dimethylarginine - ADMA, un nuovo marcatore di danno endoteliale nei pazienti con infezione da HIV - Hot topic from CROI 2012

Durante il CROI 2012 di Seattle, almeno quattro gruppi di Autori hanno descritto in diverse categorie di pazienti con infezione da HIV trattati o meno con HAART l'andamento dell'*asymmetric dimethylarginine* (ADMA), un nuovo marcatore di danno endoteliale.

L'ADMA è un prodotto metabolico della doppia metilazione dell'aminoacido arginina e rappresenta contemporaneamente il più potente inibitore endogeno della produzione di ossido nitrico a partire dall'arginina stessa. Pertanto l'ossido nitrico, sostanza endogena a rapida e potente azione vasodilatatrice, prodotto del metabolismo dell'arginina, viene inibito dalla metilazione dello stesso aminoacido in mono methylarginina (MMA) ed in ADMA.

L'alterazione di questo delicato equilibrio tra induttori ed inibitori della produzione di ossido nitrico e, in particolare, il relativo incremento di ADMA e MMA, sono già stati inequivocabilmente identificati nella popolazione generale come marcatori surrogati predittivi di malattia cardiovascolare nella popolazione a rischio elevato, intermedio e basso di eventi cardiovascolari maggiori. In particolare, l'incremento dell'ADMA è associato a disfunzione endoteliale, vasocostrizione periferica, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare e scompenso cardiaco acuto sia in esperimenti *in vivo* su uomo e animale che *in vitro*. Inoltre, l'incremento progressivo sia dello spessore della intima carotidea che del numero dei fattori di rischio cardiovascolari sono entrambi associati all'incremento dell'ADMA: questo parametro sembra possa essere identificato come un marcatore plasmatico affidabile e riproducibile di danno vascolare in diverse categorie di pazienti, compresi i pazienti con infezione da HIV.

In particolare, il gruppo di Steven Deeks della University of California of San Francisco - UCSF (Parikh S. *Abs 833 CROI 2012*) in un'analisi trasversale condotta su 248 pazienti con HIV (2/3 dei quali in terapia antiretrovirale in successo virologico) associata ad una valutazione longitudinale su un numero ridotto di essi, ha riportato che l'incremento dell'ADMA in pazienti con

infezione da HIV è indipendentemente associato ad una bassa conta di linfociti CD4, ad una viremia plasmatica rilevabile ed al fumo di sigaretta.

L'INSIGHT SMART study group (Baker J. *Abs 831 CROI 2012*) ha invece analizzato la produzione di ADMA in 134 pazienti che iniziavano immediatamente la terapia antiretrovirale confrontandoli con un gruppo di 114 che la differiva, piccola quota nordamericana della più vasta popolazione dello studio SMART. Dall'analisi di tali dati, peraltro già in corso di pubblicazione (Baker JV *JAIDS 2012*), si evidenziava una chiara forbice nella determinazione longitudinale di ADMA tra i valori al baseline (sovrapponibili nei due gruppi) e quelli a 12 mesi di *follow-up*: erano significativamente più bassi nel gruppo trattato rispetto ai controlli non in terapia. Tale differenza non si evidenziava negli altri parametri presi in considerazione in tale analisi come il D-dimero, il ligando solubile dei CD40 (sCD40L), e la P-selectina, tutti apparenti marcatori di danno vascolare.

Tali risultati sono stati confermati in una coorte austriaca di Innsbruck di 112 pazienti priva di gruppo di controllo (Kurz K. *Abs 832 CROI 2012*) che ad un'analisi pre-post evidenziava il decremento significativo dell'ADMA dopo 12 mesi di terapia antiretrovirale coronata da successo virologico. Vedi anche il precedente lavoro dello stesso gruppo condotto su questo stesso argomento con un disegno trasversale in una popolazione di pazienti con HIV (Kurz K. *Pharmacol Res. 2009; 60: 508-14*). In entrambi gli *abstract* 831 e 832 non venivano dati dettagli su eventuali differenze legate a farmaci antiretrovirali in uso.

Sempre il gruppo di Steven Deeks della UCSF (Parikh S. *Abs 841 CROI 2012*) in un'analisi condotta su 162 pazienti con HIV ed ipertensione polmonare della UCSF SCOPE Cohort ha comparato la pressione in arteria polmonare misurata con ecodoppler cardiaco con i valori dell'ADMA plasmatici. L'analisi uni variata e le curve di regressione lineari tra i due parametri hanno dato delle associazioni statisticamente significative,

mentre ad un'analisi multivariata aggiustata per diversi parametri demografici e clinici tale associazione sfiorava la significatività statistica ($p=0,06$).

In nessuno di questi lavori recenti né in quelli presenti in letteratura, viene ipotizzato un *cut-off* di significatività dei valori circolanti di ADMA ma viene sempre proposto l'uso dei valori medi o mediani associati ai relativi parametri di dispersione nella popolazione in oggetto.

In conclusione nonostante la necessità di validare l'uso di questo parametro anche nella popolazione con infezione da HIV, ADMA sembra essere un marcatore diagnostico affidabile per la valutazione del danno endoteliale e del rischio cardiovascolare. L'identificazione del percorso biochimico che regola la produzione di ossido nitrico e l'inibizione dello stesso da parte di ADMA può aprire un ambito di approcci terapeutici innovativi della patologia cardiovascolare sia nella popolazione generale che in quella con infezione da HIV.