

Znaczenie asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

Maria NAPORA¹

Zbigniew ZDROJEWSKI²

Oddział Nefrologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
Olsztyn
Ordynator Oddziału: Dr n. med. Jan Forfa

²Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej, Gdańsk
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- tlenek azotu
- asymetryczna dimetylarginina
- czynniki ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych

Key words:

- nitric oxide
- asymmetric dimethylarginine
- cardiovascular risk factors

Tlenek azotu (NO) odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcji naczyń krwionośnych, jest najsilniejszym endogennym czynnikiem wazodilatacyjnym. Dzięki działaniu przeciwzapalnemu i przeciwzakrzepowemu jest czynnikiem przeciwmiażdżycowym. Asymetryczna dimetylarginina (ADMA), endogenny inhibitor syntazy tlenu azotu (NOS) hamuje jego powstawanie. Wykazano podwyższony poziom ADMA w stanach zaliczanych do klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, hiperhomocysteinemia, insulinooporność i cukrzyca. Wzrost stężenia ADMA stwierdzono u chorych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, zaś jej szczególnie wysoki poziom u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Na podstawie badań obserwacyjnych, klinicznych i prospektywnych ADMA uznana została za nowy czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. ADMA może być „wspólną drogą” uszkodzenia śródbłonna naczyń powodowanego przez tradycyjne czynniki ryzyka. U pacjentów po zabiegach angioplastyki wieńcowej, podwyższenie poziomu ADMA zwiększało ryzyko rozwoju restenozy. U chorych z uszkodzeniami wielonarządowymi leczonych w oddziale intensywnej terapii podwyższenie poziomu ADMA uznano za marker ryzyka śmiertelności. Nawet u zdrowych, niepalących mężczyzn z podwyższonym poziomem ADMA w surowicy, wykazano czterokrotny wzrost ryzyka ostrego incydentu wieńcowego. W wielu pracach wykazano także, że suplementacja L-argininą, substratem syntazy NO wykazuje korzystny efekt kliniczny poprzez przywrócenie równowagi stężeń L-arginina/ADMA. Niektóre leki stosowane w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych wpływają na obniżenie poziomu ADMA. Niniejsza praca jest próbą syntetycznego przedstawienia metabolizmu i roli ADMA w patogenezie różnych stanów chorobowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 95-100)

Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular diseases

Nitric oxide (NO) plays a fundamental role in maintenance of physiological structure and function of blood vessels, it is the most potent endogenous vasodilator and by virtue of its anti-inflammatory and anti-thrombotic effects, it is an endogenous anti-atherogenic agent. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous competitive inhibitor of nitric oxide (NO) synthase. ADMA is increased in plasma in humans with traditional cardiovascular risk factors as hypertension, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, insulin resistance and diabetes mellitus. Plasma levels of ADMA is increased in patients with vascular disease, but extremely elevated in patients with chronic renal failure. Clinical and prospective clinical studies have suggested that ADMA plays a role as a novel cardiovascular risk factor. ADMA may be a common mediator of endothelial dysfunction induced by vascular risk factors. In patients after coronary intervention, ADMA indicates the risk of developing restenosis. In humans with multiple organ failure undergoing intensive care unit treatment, ADMA is a marker of the mortality risk. Even in clinically healthy, nonsmoking men elevated ADMA was associated with a four-fold increased risk for acute coronary events. Many clinical trials have shown that supplementation with L-arginine (natural substrate for NO synthase) exerts a favorable clinical effect by normalizing physiological balance of the L-arginine/ADMA ratio. Several cardiological drugs reduce plasma ADMA levels.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 95-100)

Wstęp

Tlenek azotu (NO) uwalniany przez śródbłonek naczyń jest silnym czynnikiem wazodilatacyjnym i antyaterogennym. Jest on syntetyzowany w sposób ciągły przy

udziale endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS) w wyniku przemiany aminokwasu L-argininy do NO i cytruliny [29]. Ochronny, antyaterogenny wpływ NO na śródbłonek naczyń wynika z hamowania adhezji i agre-

Adres do korespondencji:

Dr Maria Napora
Oddział Nefrologii
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18
Tel.: 0895386373
e-mail: maria.napora@neostrada.pl

gacji płytek, zmniejszonej ekspresji śródbłonkowych molekuł adhezyjnych, zmniejszonej adhezji monocytów i ich infiltracji do ściany naczyń oraz redukcji stresu oksydacyjnego. Ponadto tlenek azotu hamuje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Związek ten ma silne działanie wazodilatacyjne, co prowadzi do poprawy ukrwienia tkanek oraz obniżenia ciśnienia krwi [18].

Asymetryczna dimetylarginina (ADMA) jest endogennym inhibitorem syntazy tlenku azotu (NOS), hamuje powstawanie NO, nasila produkcję wolnych rodników tlenowych, co pogłębia niedobór tlenku azotu [19,78,7]. Konsekwencje patofizjologiczne i kliniczne tego faktu są w ostatnich 10 latach przedmiotem intensywnych badań [38]. Badania te wykazały, że ADMA to nie tylko marker uszkodzenia śródbłonka naczyń i rozwoju miażdżycy, lecz także substancja stanowiąca „wspólną drogę” niekorzystnego działania wielu klasycznych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy [20]. ADMA zaliczana jest do „toksyn mocznicowych” [32,81] oraz odgrywać może ważną rolę w progresji uszkodzenia nerek [27,60].

Asymetryczna dimetylarginina (ADMA) jest naturalnie występującym aminokwasem w organizmie człowieka. Wykrywana jest w surowicy i wielu narządach, wydalana jest z moczem. Endogennymi inhibitorami tlenku azotu są metyloargininy; substancje o budowie zbliżonej do L-argininy, ale różniące się obecnością jednej lub dwóch grup metylowych. Są to: asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) i N-monometyl-L-arginina (L-NMMA), której stężenie w surowicy jest ponad dziesięciokrotnie niższe [19]. Metyloargininy były znane od dawna, ale zainteresowanie nimi wzrosło od 1992 roku, kiedy to *Patrick Vallance* i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę na fakt hamowania powstawania tlenku azotu przez ADMA. *Vallance P.* wykazał, że u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenie asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) w surowicy jest podwyższone dziesięciokrotnie. Badacze ci sugerowali, że przedwczesny rozwój miażdżycy u tych chorych może być częściowo związany z dysfunkcją układu L-arginina/NO, spowodowaną wysokim poziomem ADMA [77]. Od tego czasu intensywne badania tego aminokwasu potwierdziły proaterogenną rolę podwyższonego stężenia ADMA [19,20].

Liczne badania wykazały podwyższone stężenie ADMA w surowicy chorych z nadciśnieniem tętniczym [69], hipercholesterolemią [8], hiperhomocysteinemią [72], cukrzycą [1,45], insulinoopornością [67].

Synteza i wydalanie ADMA z ustroju

Schemat powstawania i metabolizmu ADMA przedstawiono na rycinie 1.

ADMA powstaje w czasie hydrolizy białek lub polipeptydów zawierających metyloowaną argininę. Metylacja argininy zawartej w białkach jest katalizowana przez enzym PRMT (*protein methyltransferase*). Z dotychczas opisanych 7 typów tego enzymu PRMT typ I, II i VII biorą udział w powstawaniu metyloarginin. Donatorem grupy metylowej w metylacji L-argininy jest S-adenozylmetionina (SAM)-związek pośredni w metabolizmie homocysteiny; z którego powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH) i

ostatecznie homocysteina [65,66]. Enzym PRMT przenosi jedną lub więcej grup metylowych z SAM na reszty L-argininy w obrębie białek i polipeptydów.

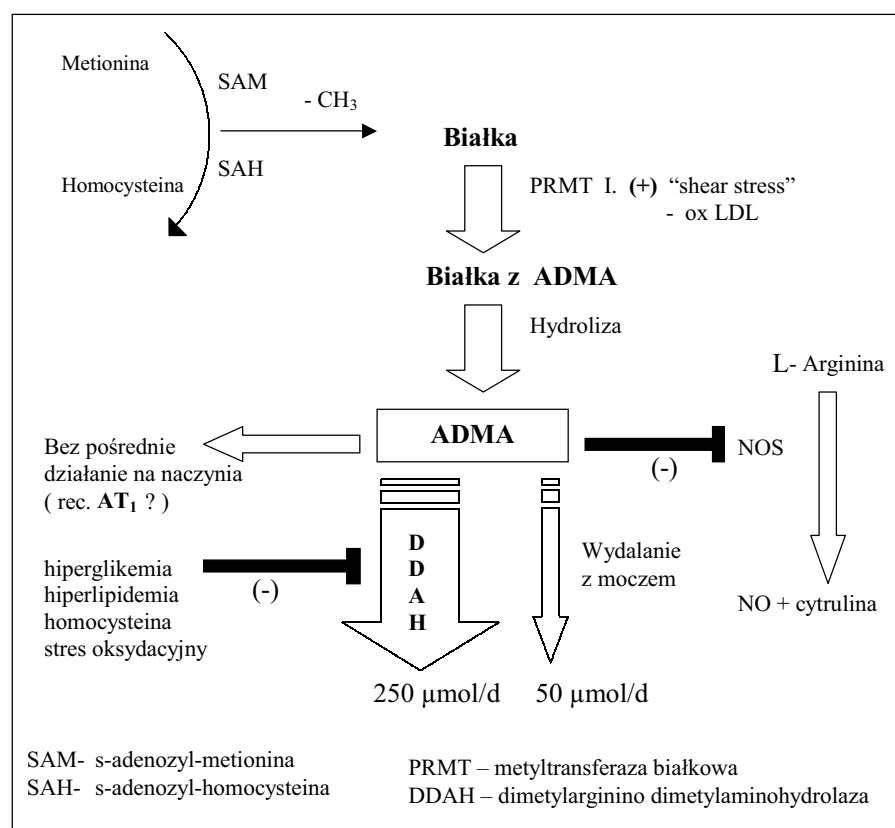
W zależności od ilości przenoszonych grup metylowych przez PRMT I powstaje NG-monometyl-L-arginina (L-NMMA) i NG,NG-dimetyl-L-arginina, nazywana asymetryczną dimetylargininą (ADMA). Jej strukturalny izomer, NG-L-symetryczna arginina (SDMA) powstaje przy udziale enzymu PRMT II i VII [79,42]. Obecność enzymu PRMT I wykazano w sercu, w komórkach mięśni łądkich naczyń i śródbłonku [79]. Ponadto stwierdzono, że aktywność metyltransferazy typu I w komórkach śródbłonka, wzrasta w następstwie działania sił ścinania „*shear stress*” [56], a także pod wpływem oksydowanych form cholesterolu LDL [9]. Nadal nie ustalono, czy generacja ADMA jest stała oraz czy nasilenie aktywności enzymu PRMT prowadzi do istotnego podwyższenia jej poziomu w surowicy [79]. Nie wyjaśniono również, czy zwiększony katabolizm białek ma wpływ na stężenie ADMA w surowicy. Można przypuszczać, że taki związek istnieje u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, u których poziom ADMA jest szczególnie wysoki [38].

Asymetryczna dimetylarginina (ADMA) i monometylarginina (NMMA) hamują w porównywalnym stopniu wszystkie 3 izoformy syntazy tlenku azotu (NOS) tj. śródbłonkową (eNOS), neuronalną (nNOS) oraz indukowaną (iNOS)[52], lecz stężenie w surowicy ADMA jest około 10 razy wyższe niż NMMA [19]. Strukturalny izomer ADMA, symetryczna dimetylarginina (SDMA) nie wykazuje efektu hamującego aktywność syntazy tlenku azotu [19,79].

Metylowane argininy wydalane są z moczem, stąd też upośledzenie drogi wydalania jest główną przyczyną podwyższonego stężenia ADMA i SDMA u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [77]. Metylowane argininy podlegają również dalszym przemianom metabolicznym. Główną ścieżką metabolizmu ADMA i NMMA, (lecz nie SDMA) jest przemiana przy udziale enzymu DDAH (dimetylarginino dimetylaminohydrolaza) do dimetylaminy i L-cytruliny [19,79]. SDMA (symetryczna dimetylarginina), która nie hamuje NOS jest prawie w całości wydalana przez nerki. Z tego powodu jej poziom w niewydolności nerek jest zdecydowanie wyższy niż ADMA [48,79]. Aktywność enzymu DDAH odgrywa decydującą rolę w utrzymaniu poziomu ADMA w surowicy.

Na podstawie oceny obrotu białek oraz procentowej zawartości w nich ADMA i wydalaniu dimetylaminy z moczem szacuje się, że w organizmie człowieka powstaje dziennie ok. 300 μmoli (ok. 60 mg) ADMA. Z tej ilości ok. 250 μmole są metabolizowane przez enzym DDAH, a ok. 50 μmoli jest wydalanych z moczem [2]. Enzym DDAH jest obecny w komórkach śródbłonka naczyń, w wątrobie, trzustce i mózgu [43]. Jest on również obecny w nerkach, w komórkach endotelium kłębuszków nerkowych, w naczyniach oraz w obrębie komórek cewek nerkowych [39]. W nerkach ma miejsce nie tylko wydalanie ADMA z moczem, lecz także wewnątrznerkowy metabolizm przy udziale enzymu DDAH [54,38].

Dotychczas wyizolowano i sklonowano 2 izoformy enzymu DDAH; DDAH-1 kodowany w chromosomie 1 i DDAH-2 w chromosomie 6. Obydwie izoformy mają zbliżo-



Rycina 1

Metabolizm ADMA i jej patofizjologiczne działanie wg J.T. Kielsteina, C. Zoccali [38].

Metabolism of ADMA and main pathophysiological effect. acc. to J.T. Kielstein, C. Zoccali [38].

ną aktywność [79]. DDAH-1 jest obecny w komórkach wykazujących aktywność n NOS (neuronal NOS); a DDAH-2 przeważa w komórkach zawierających izoformę e NOS (endothelial NOS) [43]. Badania *in vivo* przeprowadzone na transgenicznym myszku DDAH +, u których aktywność enzymu DDAH jest zwiększona, uzyskano obniżenie stężenia ADMA w surowicy o 50%, dwukrotne zwiększenie wydalania z moczem azotanów (metabolitów NO) oraz obniżenie skurczowego ciśnienia krwi o ok. 15 mmHg. Model ten potwierdza decydujące znaczenie aktywności enzymu DDAH w utrzymaniu poziomu ADMA w surowicy [22].

Rola ADMA w stanach patologicznych

ADMA jako czynnik uszkadzający śródbłonek naczyń

Tradycyjne czynniki ryzyka miażdżycy prowadzą do uszkodzenia śródbłonna naczyń, w którym w sposób ciągły generowany jest NO. ADMA poprzez blokowanie jego powstawania inicjuje i podtrzymuje proces rozwoju miażdżycy. Istnieje wiele danych, które potwierdzają rolę podwyższonego poziomu ADMA jako „wspólnej drogi” w uszkodzeniu funkcji śródbłonna przez wiele czynników ryzyka miażdżycy [20]. Szereg badań wykazało podwyższenie poziomu ADMA w surowicy w stanach zaliczanych do klasycznych czynników ryzyka a także w już istniejących schorzeniach sercowo-naczyniowych [10] (tabela I).

Cholesterol frakcji LDL poprzez zwiększenie aktywności enzymu metyltransferazy białkowej typu I (PRMT I) nasiła powstawanie ADMA, a z kolei zmniejszając aktywność enzymu DDAH zmniejsza jej metabolizm. Tymi mechanizmami tłumaczy się podwyższenie poziomu ADMA u chorych z hipercholesterolemią [17]. Niekorzystny wpływ hipercholesterolemii na śródbłonek naczyń może być częściowo zależny od podwyższonego poziomu asymetrycznej dimetylargininy [8]. U chorych z hipercholesterolemią, podwyższony poziom ADMA w surowicy wykazuje odwrotną korelację ze zdolnością do rozkurczu naczyń ramienia zależną od zwiększonego przepływu (*flow mediated vasodilation* – FMD), a także z wydalaniem azotanów z moczem, co świadczy o zmniejszonej generacji NO przez śródbłonek [8]. Ponadto monocytów wyizolowane od pacjentów z hipercholesterolemią i podwyższonym poziomem ADMA wykazują w hodowli znacznie zwiększoną adhezję do komórek śródbłonna w porównaniu do monocytów pacjentów z prawidłowym poziomem cholesterolu. Adhezja monocytów do komórek śródbłonna jest uważana za pierwszy etap w tworzeniu blaszki miażdżycowej, wywołując miejscową reakcję zapalną. Nadmierna adhezja monocytów do komórek śródbłonna, ulega normalizacji po 12 tygodniowej suplementacji L-argininą [17].

Istnieje powiązanie między poziomem homocysteiny (Hcy) a ADMA w surowicy. Podwyższenie poziomu ADMA może być kluczowym czynnikiem zmniejszającym biodostępność NO w hiperhomocysteinemii [11,23]. Pojedyncza doustna dawka metioniny (100 mg/kg) powoduje wzrost poziomu Hcy i równolegle wzrost poziomu ADMA z

Tabela I

Sytuacje kliniczne, w których stwierdzono podwyższenie poziomu ADMA.
Clinical conditions in which ADMA has been reported to be elevated.

Rodzaj schorzenia, czynnika ryzyka	Podwyższenie poziomu ADMA (krotność)	Autor i rok doniesienia
Nadciśnienie tętnicze	2 x	Surdacki i wsp. 1999 [69]
Stan przedzudawkowy	2 x	Petersson i wsp. 1998 [57]
Hipercholesterolemia	2 x	Böger i wsp. 1998 [8]
Hiperhomocysteinemia	2 x	Sydow i wsp. 2003 [72]
Cukrzyca typu 2	2-3 x	Abbasi i wsp. 2001 [1]
Insulinooporność	2 x	Stuhlinger i wsp. 2002 [67]
Choroba niedokrwiennej serca	2 x	Valkonen i wsp. 2001[80]
Miażdżycza tętnic kończyn dolnych	2-3 x	Böger i wsp. 1997 [12]
Udar mózgu	2 x	Yoo i wsp. 2001 [82]
Niewydolność serca	2-3 x	Usui i wsp. 1998 [76]
Nadczynność tarczycy	2 x	Hermenegildo i wsp. 2002 [33]
Niewydolność wątroby	2 x	Tsikis i wsp. 2003 [74]
Przewlekła niewydolność nerek	2-7 x	Zoccali i wsp. 2001 [84]

następowym pogorszeniem FMD [65,66]. Istnieją istotne dowody świadczące o powiązaniu metabolizmu Hcy i ADMA, które tłumaczą mechanizm podwyższenia poziomu ADMA w hiperhomocysteinemii. Donatorem grupy metylowej w metylacji L-argininy jest SAM-substancja pośrednia w przemianach Hcy [11]. Z drugiej zaś strony sama homocysteina zmniejsza aktywność enzymu DDAH, który metabolizuje ADMA do dimeityloaminy i cytruliny [65,66].

Pomiar kompleksu śródbłonek-błona śródkiowa (*intima media thickness* – IMT) tętnic szyjnych jest uznanym markerem wczesnych zmian miażdżycowych. W badaniu zdrowych ochotników stwierdzono ścisłą zależność między poziomem ADMA a IMT tętnic szyjnych, co sugeruje, że ADMA uczestniczy w uszkodzeniu śródbłonna naczyń w tak wczesnym okresie zmian naczyniowych [51].

Podwyższenie poziomu ADMA w różnych stanach chorobowych

Podwyższenie stężenia ADMA w surowicy stwierdzono w wielu stanach chorobowych wymienionych w tabeli I.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono podwyższony poziom ADMA i zmniejszone wydalanie z moczem metabolitów NO, zarówno u pacjentów dorosłych jak u dzieci [69,30].

W miażdżycy tętnic kończyn dolnych wykazano, że poziom ADMA koreluje z ciężkością schorzenia mierzona dystansem chromania przestankowego. Podanie L-argininy poprawia ukrwienie kończyn i wydłuża dystans chromania [12,13].

Schorzenia mózgu o podłożu naczyniowym są drugą po chorobie *Alzheimer* przyczyną demencji [64]. Również u pacjentów z demencją wykazano podwyższenie poziomu ADMA oraz obniżenie poziomu metabolitów NO w surowicy [82].

Podwyższenie poziomu ADMA stwierdzono u chorych z insulinoopornością [67], jak również u chorych z cukrzycą [1,45]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 już pojedynczy posiłek bogatotłuszczowy gwałtownie pod-

nosi poziom ADMA, co skutkuje zmniejszeniem rozkurczu naczyń zależnym od funkcji śródbłonna [26]. Mechanizm za pośrednictwem którego cukrzyca, czy insulinooporność podnosi poziom ADMA w surowicy nie jest dokładnie poznany. Postuluje się hamujący wpływ glukozy na aktywność enzymu DDAH [79]. Wykazano, że zarówno metformina jak tiazolidinediony obniżają poziom ADMA. Tiazolidinediony poprzez aktywację receptorów PPAR zwiększają ekspresję DDAH-2 [14]. Mechanizm działania metforminy pozostaje nieznany, intrygujące jest jednak podobieństwo strukturalne między metforminą i ADMA [79].

Wykazano również podwyższenie poziomu ADMA w niewydolności serca, wywołanej doświadczalnie poprzez podwiązanie tętnic wieńcowych u szczurów [28], a także u pacjentów z objawami zastoinowej niewydolności serca [76]. U chorych hemodializowanych wykazano odwrotną korelację między poziomem ADMA a frakcją wyrzutową lewej komory [85]. Podanie zdrowym ochotnikom dożylnie ADMA, (zwiększając jej poziom w surowicy ok. 3 krotnie do wartości ok. 2,6 µmol/L) spowodowało znaczne zwolnienie częstości serca, spadek objętości wyrzutowej, podwyższenie oporu obwodowego i wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Interesująca jest obserwacja, że zwolnienie czynności serca nastąpiło prawie natychmiast po podaniu ADMA, przed wzrostem ciśnienia tętniczego [2]. Pomimo, że szczególnie udział ADMA w patofizjologii niewydolności mięśnia sercowego nie jest całkowicie wyjaśniony, powyższe dane sugerują bezpośredni jej wpływ na częstość rytmu jak i funkcję skurczową lewej komory.

W dużym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Niemczech-CARDIAC Study (*Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration*) wykazano, że stężenie ADMA ulega podwyższeniu wraz ze wzrostem liczby klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Uznano, że wzrost stężenia ADMA w surowicy powyżej – 1,7 µmol/L zwiększa ryzyko choroby niedo-

krwiennej serca. Podwyższenie poziomu ADMA o 1 $\mu\text{mol/L}$ zwiększa ryzyko choroby wieńcowej ponad dwukrotnie [44].

W badaniu doświadczalnym wykazano, że ADMA ulega kumulacji w regenerujących się komórkach śródbłonka po zabiegu przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych [5]. Uszkodzone komórki śródbłonka w wyniku tych zabiegów wykazują zaburzenia szlaku L-arginina/NO, co może być spowodowane hamującym wpływem ADMA na aktywność NOS [75]. Podanie śródścienne do naczyń wieńcowych L-argininy nasila uwalnianie NO [63].

W innym badaniu klinicznym oceniano stopień restenozy po założeniu stentu klasycznego w porównaniu ze stentem uwalniającym L-argininę. Badanie wewnątrznacyniowe ultrasonograficzne (IVUS – *intravenous USG*) wykonane po 6 miesiącach ujawniło 36% redukcję objętości neointymy u pacjentów ze stentem uwalniającym L-argininę [70]. Powyższe dane kliniczne sugerują względny niedobór L-argininy w regenerującym się śródbłonku, nawet przy „normalnym” jej poziomie w surowicy. Wywołane jest to miejscowym gromadzeniem się ADMA w śródbłonku. Podwyższenie poziomu substratu dla NO, jakim jest L-arginina wydaje się ten hamujący efekt ADMA łagodzić [10].

W kolejnym badaniu przeprowadzonym u 153 chorych po zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, obserwowanych przez okres 16 miesięcy, miało miejsce 51 zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stwierdzono, że poziom ADMA był niezależnym czynnikiem ryzyka tych zdarzeń. U chorych z najwyższym tercylem (0,75 $\mu\text{mol/L}$) stężenia ADMA, ryzyko wzrastało ponad pięciokrotnie w porównaniu do najniższego tercyla (0,42 $\mu\text{mol/L}$) [46].

W badaniu przeprowadzonym w Finlandii, wśród 150 niepalących mężczyzn stwierdzono, że poziom ADMA powyżej najwyższego kwartyla (>0,62 $\mu\text{mol/L}$), zwiększa ryzyko ostrego incydentu wieńcowego prawie czterokrotnie [80].

W czasie fizjologicznej ciąży poziom ADMA w surowicy jest obniżony, lecz wzrasta w stanie przedrzucawkowym [57]. Wzrost stężenia ADMA w surowicy ciężarnych ma miejsce zanim rozwijają się objawy kliniczne rzucawki. Stąd propozycja, by uznać podwyższenie poziomu ADMA jako wczesny marker zagrożenia stanem przedrzucawkowym [34,62]. Uważa się, że trzy podstawowe objawy tego schorzenia tj. nadciśnienie, obrzęki i białkomocz, jak i ryzyko opóźnienia wewnątrzmacicznego rozwoju płodu są związane z upośledzeniem perfuzji łożyska. Stan taki jest następstwem uszkodzenia funkcji śródbłonka naczyniowego, zależnego od wysokiego stężenia ADMA [62]. W stanie przedrzucawkowym wysokie stężenie ADMA stwierdzono w krwi i w moczu płodu [62]. Natomiast w obrębie łożyska stwierdzono obecność enzymu DDAH-2, co może sugerować niewydolność łożyska w metabolizmie ADMA, produkowanej przez płód [43].

Poziom ADMA jest podwyższony u dzieci z wrodzonymi wadami serca i nadciśnieniem płucnym [31]. Potwierdzono to w modelu doświadczalnym nadciśnienia płucnego [3]. Stwierdzono dysregulację aktywno-

ści enzymu DDAH w modelu nadciśnienia płucnego wywołanego hipoksją, (brak aktywności DDAH-2) [3]. W innym badaniu wykazano zmniejszenie aktywności DDAH-1 [50]. Nie wyjaśniono dotychczas, czy hipoksja w sposób bezpośredni zmniejsza aktywność enzymu DDAH i w konsekwencji prowadzi do podwyższenia poziomu ADMA [79]. U chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym (IPAH – *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*) stwierdzono podwyższony poziom ADMA w krwi pobieranej drogą cewnikowania prawego serca. Wykazano korelację między poziomem ADMA a przeżyciem chorych. Podanie ADMA w czasie cewnikowania prawego serca zdrowym ochotnikom podnosiło opór naczyniowy płucny i zmniejszało objętość wyrzutową prawej komory. Badanie to pozwoliło uznać ADMA za czynnik pogarszający hemodynamikę krążenia płucnego i niezależny czynnik przewidujący rokowanie u chorych z IPAH [40].

Pacjenci z niewydolnością nerek byli pierwszą grupą chorych, u których w 1992 roku P. Vallance i wsp. powiązał podwyższenie poziomu ADMA z dysfunkcją układu L-arginina/NO i częstym występowaniem nadciśnienia tętniczego i powikłań miażdżycy [77]. Już we wczesnym okresie uszkodzenia nerek stwierdzono podwyższenie poziomu ADMA w surowicy [39]. Natomiast u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek osiąga ona wartości siedmiokrotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną [84]. ADMA jest zaliczana do toksyn mocznicowych [32,81], jest czynnikiem prognostycznym powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności w tej grupie chorych [84]. Ostatnio, ADMA jest uznawana za czynnik przyspieszający progresję choroby nerek [27,60]. Pierwszym badaniem prospektywnym oceniającym ADMA jako potencjalny nowy czynnik ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, była 33 miesięczna obserwacja przeprowadzona u 225 chorych przewlekle dializowanych. Średnie stężenie ADMA w tej grupie chorych wynosiło 2,52 $\mu\text{mol/L}$ i było zdecydowanie wyższe niżeli w populacji ludzi zdrowych (zazwyczaj poniżej 1,0 $\mu\text{mol/L}$). U pacjentów z poziomami powyżej 75 percentyla śmiertelność całkowita była o 72% wyższa w porównaniu z chorymi, u których poziom ADMA był poniżej mediany. Poziom ADMA i wiek były najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej w tej grupie chorych [84].

Wśród chorych z niewydolnością wielonarządową, leczonych w oddziale intensywnej terapii poziom ADMA jest najsilniejszym predyktorem śmiertelności. Przy poziomach przekraczających najwyższy kwartyl (>1,05 $\mu\text{mol/L}$), ryzyko zgonu wzrastało siedemnastokrotnie. Najwyższy poziom stwierdzono u chorych z niewydolnością wątroby, co sugeruje jej udział w utrzymaniu stężenia ADMA w surowicy [55,74].

Możliwości terapeutyczne obniżenia stężenia ADMA w surowicy.

Substratem dla powstawania tlenu azotu (NO) przy udziale enzymu NOS jest L-arginina.

Jej stężenie w surowicy jest ok. 25 razy wyższe niż K m (stała *Michaelisa-Mentena*)

izolowanej, oczyszczonej syntazy tlenu azotu (NOS) w warunkach *in vitro*. Wydawać by się mogło, że dalsze podnoszenie poziomu L-argininy poprzez jej podanie do ustne czy parenteralne nie jest w stanie zwiększyć aktywności NOS. Jednak, w badaniach doświadczalnych wykazano, że suplementacja L-argininą przywraca zaburzoną równowagę stężenia L-arginina/ADMA, łagodząc hamujący wpływ ADMA na syntazę tlenu azotu [10,29,6]. Podwyższony poziom ADMA może tłumaczyć to zjawisko zwane „paradoksem L-argininy” [14,73]. W wielu badaniach doświadczalnych a także klinicznych wykazano, że suplementacja L-argininą wywiera korzystny efekt w schorzeniach naczyniowych o etiologii miażdżycowej np. w chorobie niedokrwiennej serca [21] lub chorobie tętnic obwodowych (PAD – *Peripheral Arterial Disease*) [49].

Coraz więcej badań potwierdza możliwość obniżenia poziomu ADMA poprzez farmakoterapię. U chorych z cukrzycą, lepsze wyrównanie glikemii i leczenie metforminą obniża poziom ADMA, poprawiając wskaźnik L-arginina/ADMA [4]. Leczenie rosiglitazonem obniża poziom ADMA w surowicy u chorych ze stwierdzoną insulinopornością [67]. Hormonalna terapia zastępcza stosowana u kobiet po menopauzie oparta na samych estrogenach czy skojarzona z podawaniem progestagenów obniża poziom ADMA [59]. Skuteczność powyższych leków ma swoje uzasadnienie patofizjologiczne. Podwyższona glikemia hamuje aktywność enzymu DDAH [2], a z kolei tiazolidinediony [67], jak i estrogeny [35,59] nasilają aktywność tego enzymu.

Szereg badań wykazało także skuteczność ACEi (*Angiotensinogen converting enzyme inhibitors*) oraz antagonistów receptora angiotensyny II (ARB – *Angiotensin receptor blockers*) w obniżeniu poziomu ADMA w nadciśnieniu tętniczym. Zarówno enalapril jak eprosartan obniżył poziom ADMA u 20 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [24]. Korzystny wpływ ACEi potwierdzono w 96 osobowej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym po zastosowaniu enalaprilu i zofenoprilu [53]. Nie jest wyjaśnione, czy obniżenie poziomu ADMA wynika z efektu hipotensyjnego, czy jest efektem bezpośredniego wpływu tych leków na metabolizm ADMA. Istnieją jednak badania potwierdzające związek pomiędzy poziomem ADMA a aktywnością układu RAS (*Renin Angiotensin System*) [68,36].

Ochronne działanie statyn na śródbłonek naczyń przynajmniej częściowo wynika z nasilenia uwalniania tlenu azotu z komórki śródbłonka poprzez zwiększenie aktywności eNOS [41]. Obniżenie stężenia ADMA w surowicy stwierdzono po zastosowaniu rosuwastatyny [47], natomiast nie obserwowano tak korzystnego działania simwastatyny [58], ani prawastatyny [25]. Jednakże wykazano, że podawanie prawastatyny poprawia przepływ krwi w obrębie mięśnia serca, mierzony metodą PET (*Positron electron resonance tomography*) tylko u chorych z niskim poziomem ADMA, czego nie obserwowano u chorych z podwyższonym poziomem ADMA w surowicy [37]. Wydaje się, że ADMA blokując aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) osłabia terapeutyczny efekt statyny [15]. W rado-

mizowanym badaniu z zastosowaniem simvastatyny łącznie z suplementacją L-argininy u pacjentów z podwyższonym poziomem ADMA, wykazano poprawę funkcji rozkurczowej zależnej od śródbłonka, co jest pośrednim dowodem zwiększenia uwalniania tlenu azotu [16].

Znając niekorzystny wpływ stresu oksydacyjnego podwyższającego poziom ADMA, leczenie hamujące powstawanie wolnych rodników tlenowych powinno wykazać efekt obniżający jej poziom [71,72]. W badaniu z zastosowaniem witaminy E wykazano niewielki efekt obniżający poziom ADMA u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [61].

Pomimo powiązań metabolizmu homocysteiny z ADMA [65,66], leczenie obniżające homocysteinemię, nie powodowało spadku poziomu ADMA w surowicy ludzi [83].

Opcją przyszłościowej terapii wydaje się być ingerowanie w metabolizm ADMA poprzez wpływ na enzym DDAH obecny w wielu narządach. Nasilenie metabolizmu ADMA przy udziale tego enzymu powodowałoby nie tylko obniżenie poziomu ADMA w surowicy, lecz także ochronny efekt tkankowy [10,79].

Piśmiennictwo

- Abbasi F., Asagni T., Cooke J.P. et al.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine are increased in patient with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 1201.
- Achan V., Broadhead M., Malaki M. et al.: Asymmetric Dimethylarginine cause hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylamino-hydroxylase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 1455.
- Arigoni F., Vallance P., Haworth S. et al.: Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003, 107, 1195.
- Asagami T., Abbasi F., Stuelinger M. et al.: Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentration in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002, 51, 843.
- Azuma H., Sato J., Hamasaki H. et al.: Accumulation of endogenous inhibitor for nitric oxide synthesis and decrease content of L-arginine in regenerated endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1001.
- Bode-Böger S.M., Böger R.H., Kienke S. et al.: Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 219, 598.
- Böger R.H.: The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Res.* 2003, 59, 824.
- Böger R.H., Bode-Böger S.M., Szuba A. et al.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998, 98, 1842.
- Böger R.H., Sydov K., Borlak J. et al.: LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ. Res.* 2000, 87, 99.
- Böger R.H.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insight from prospective clinical trials. *Vasc. Med.* 2005, 10, S19.
- Böger R.H., Bode-Böger S.M., Sydov K. et al.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 1557.
- Böger R.H., Bode-Böger S.M., Thiele W. et al.: Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997, 95, 2068.
- Böger R.H., Bode-Böger S.M., Thiele W. et al.: Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32, 1336.
- Böger R.H.: Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr.* 2004, 134, 2842.
- Böger R.H.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function-therapeutic implication. *Vasc. Med.* 2003, 8, 185.
- Böger G.I., Maas R., Schwedhelm E. et al.: Improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin is potentiated by combination with L-arginine in patients with elevated asymmetric dimethylarginine levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, (Suppl.), 525 A.
- Chan J.R., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al.: Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 1040.
- Cooke J.P.: The endothelium: a new target for therapy. *Vasc. Med.* 2000, 5, 49.
- Cooke J.P.: Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 2032.
- Cooke J.P.: Asymmetrical dimethylarginine. The über marker? *Circulation* 2004, 109, 1813.
- Ceremużyński L., Chmiec T., Herbaczyńska-Cedro K. et al.: Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1997, 80, 331.
- Dayoub H., Achan V., Adimoolam S.I. et al.: DDAH regulates NO synthesis: genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003, 108, 1043.
- Dayal S., Lentz S.R.: ADMA and hyper-homocysteinemia. *Vasc. Med.* 2005, 10, S27.
- Delles C., Schneider M.P., John S. et al.: Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the level of asymmetrical N(G),N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002, 15, 590.
- Eid H.M., Erisland J., Larsen J. et al.: Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerosis disease. Effects of pravastatin. *Atherosclerosis* 2003, 166, 279.
- Fard A., Tuck C.H., Donis J.A. et al.: Acute elevation of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 2039.
- Fliiser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al.: Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2456.
- Feng Q., Lu X., Fortin A.J. et al.: Elevation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998, 37, 667.
- Gornik H.L., Creager M.A.: Arginine and endothelial and vascular health 1,2. *J. Nutr.* 2004, 134, 2887.
- Goonasekera C.D., Rees D.D., Woolard P. et al.: Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J. Hypertens.* 1997, 15, 901.
- Gorenflo M., Zheng C., Werle E. et al.: Plasma level of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001, 37, 489.
- Horl W.H.: Uremic toxins: New aspects. *J. Nephrol.* 2000, 13, (Suppl. 3), S83.
- Hermenegildo C., Medina P., Peiro M. et al.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 5636.
- Holden D.P., Flickling S.A., Whitley G.S. et al.: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998, 178, 551.
- Holden D.P., Cartwright J.E., Nussey S.S. et al.: Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydroxylase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003, 108, 1575.
- Ito A., Egashira K., Narishige T. et al.: Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2001, 65, 775.
- Janatuinen T., Laakso J., Laaksonen R. et al.: Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. *Vasc. Med.* 2003, 8, 185.
- Kielstein J.T., Zoccali C.: Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 186.
- Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M. et al.: Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 170.
- Kielstein J.T., Bode-Böger S.M., Hesse G. et al.: Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25, 1414.
- Laufs U., La Plutzky J., Liao J.K.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998, 97, 1129.
- Lee J.H., Cooke J.R., Yang Z.H. et al.: A new protein arginine methyltransferase that synthesized symmetric dimethylarginine. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 3656.
- Leiper J., MacAllister R., Whitley G. et al.: Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydroxylase with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deaminases. *Biochem. J.* 1999, 343, 209.
- Lenzen H., Tsikas D., Böger R.H.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 9, 1.
- Lin K.Y., Ito A., Asagami T. et al.: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydroxylase. *Circulation* 2002, 106, 987.
- Lu T.M., Ding Y.A., Lin S.J. et al.: Plasma level of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2003, 24, 1912.
- Lu T.M., Ding Y.A., Leu H.B. et al.: Effect of rosuvastatin on plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2004, 94, 157.
- MacAllister R.J., Rambausek M.H., Vallance P. et al.: Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patient with end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 2449.
- Maxwell A.J., Anderson B.E., Cooke J.P.: Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo controlled, randomized trial of Heart Bar. *Vasc. Med.* 2000, 5, 11.
- Millatt L.J., Whitley G.S., Li D. et al.: Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydroxylase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003, 108, 1493.
- Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al.: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99, 1141.
- Moncana S., Higgs A.: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 2002.
- Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al.: Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* 2004, 148, 172.
- Nijveldt R.J., van Leeuwen P.A.M., van Guldener C. et al.: Net renal extraction of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol. Dial. Transplant.*

- 2002, 17, 1999.
55. **Nijveldt R.J., Teerlink T., van der Hoven B. et al.:** Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin. Nutr.* 2003, 22, 23.
 56. **Osnai T., Saitoh M., Sasaki S. et al.:** Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension* 2003, 42, 985.
 57. **Pettersson A., Hedner T., Milson J.:** Increased circulating concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in preeclampsia. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1998, 77, 808.
 58. **Piva H., Laakso J., Lehtimäki T. et al.:** Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003, 41, 219.
 59. **Post M.S., Verhoeven M.O., van der Mooren M.J.:** Effect of hormone replacement therapy on plasma levels of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine: A randomized, placebo-controlled 12-week study in healthy early postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4221.
 60. **Ravani P., Tripepi G., Malberti F. et al.:** Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risk modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2449.
 61. **Saran R., Novak J.E., Desai A. et al.:** Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): A pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2415.
 62. **Savvidou M., Hingorani A., Tsikas D. et al.:** Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003, 361, 1511.
 63. **Schwarzacher S.P., Lim T.T., Wang B. et al.:** Local intramural delivery of L-arginine enhances nitric oxide generation and inhibits lesion formation after balloon angioplasty. *Circulation* 1997, 95, 1863.
 64. **Selley M.L.:** Increased concentration of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentration of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2003, 24, 903.
 65. **Stuhlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H. et al.:** Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001, 104, 2569.
 66. **Stuhlinger M.C., Oka R.K., Graf E.E. et al.:** Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia. Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003, 108, 933.
 67. **Stuhlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al.:** Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002, 287, 1420.
 68. **Suda O., Tsutsui M., Morishita T. et al.:** Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 1682.
 69. **Surdacki A., Nowicki M., Sadmann J. et al.:** Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 33, 652.
 70. **Suzuki T., Hayase M., Hibi K. et al.:** Effect of local delivery of L-arginine on in-stent restenosis in humans. *Am. J. Cardiol.* 2002, 89, 363.
 71. **Sydow K., Munzel T.:** ADMA and oxidative stress. *Atheroscler. (Suppl.)* 2003, 4, 41.
 72. **Sydow K., Schwedhelm E., Arakawa N. et al.:** ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: Effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc. Res.* 2003, 57, 244.
 73. **Tsikas D., Böger R.H., Sandmann J. et al.:** Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett* 2000, 478, 1.
 74. **Tsikas D., Rode J., Bercker T. et al.:** Elevated plasma and urine levels of ADMA and 15 (S)-8-iso-PGF 2 alpha in end-stage liver disease. *Hepatology* 2003, 38, 1063.
 75. **el-Tamini H., Davies G.J., Crea F. et al.:** Response of human coronary arteries after injury by coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 21, 152.
 76. **Usui M., Matsuoka H., Miyazaki H. et al.:** Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life. Sci.* 1998, 62, 2425.
 77. **Vallance P., Leone A., Calver A. et al.:** Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992, 339, 572.
 78. **Vallance P.:** Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001, 358, 2096.
 79. **Vallance P., Leiper J.:** Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 1023.
 80. **Valkonen V.P., Päivä H., Salonen J.T. et al.:** Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001, 358, 2127.
 81. **Vanholder R., De S.R., Glorieux G. et al.:** Review on uremic toxins: Classification, concentration, and individual variability. *Kidney Int.* 2003, 63, 1934.
 82. **Yoo J.H., Lee S.C.:** Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001, 158, 425.
 83. **Ziegler S., Mittermayer F., Plank C. et al.:** Homocysteine-lowering therapy does not affect plasma asymmetrical dimethylarginine concentration in patients with peripheral artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 2175.
 84. **Zoccali C., Bode-Böger S.M., Mallamaci F. et al.:** Asymmetric dimethyl-arginine (ADMA): An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in stage renal disease (ESRD). *Lancet* 2001, 358, 2113.
 85. **Zoccali C., Mallamaci F., Maas R. et al.:** Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 339.