

## Rola asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) w chorobach nerek

Maria NAPORA<sup>1</sup>

Zbigniew ZDROJEWSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Nefrologii  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn  
Ordynator Oddziału: Dr n. med. Jan Forfa

<sup>2</sup>Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych, Gdańsk  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

### Słowa kluczowe:

- ADMA
- tlenek azotu
- nadciśnienie tętnicze
- natriureza
- progresja choroby nerek

### Key words:

- ADMA
- nitric oxide
- hypertension
- natriuresis
- progression of renal disease

Związek pomiędzy narastaniem poziomu asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) a częstym występowaniem miażdżycy i nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wykazał P. Vallance w 1992 roku. Kumulacja ADMA w tej grupie chorych jest następstwem zmniejszonego wydalania z moczem oraz obniżonego metabolizmu wewnątrznerkowego tego związku, przy udziale enzymu dimetylarginino dimetylaminohydrolazy (DDAH). ADMA odgrywa ważną rolę w utrzymaniu nerkowego przepływu krwi, wpływając na opór naczyń nerkowych oraz reguluje wydalanie sodu z moczem. Istnieje związek pomiędzy niedoborem tlenu azotu, podwyższonym poziomem ADMA w surowicy a sodowrażliwością nadciśnienia tętniczego. ADMA odgrywa rolę w rozwoju nadciśnienia związanego z leczeniem erytropoetyną. Podwyższony poziom ADMA ma związek z zaburzeniami dotyczącymi centralnego układu nerwowego, insulinoopornością, zaburzeniami funkcji tarczycy, zaburzeniami kostnymi i sfery płciowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Wykazano także udział ADMA w progresji choroby nerek, postrzegając ją nie tylko jako marker ryzyka, lecz także jako czynnik ryzyka progresji choroby nerek. Dlatego obniżenie poziomu ADMA może być nowym celem terapeutycznym hamującym progresję choroby nerek. (NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 70-73)

## Role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in renal diseases

The idea that asymmetric dimethylarginine (ADMA) accumulation may be a cardiovascular risk factor in patients with end-stage renal disease was indicated by P.Vallance in 1992. Increased plasma levels of ADMA is a result of reduced renal excretion and decreased metabolism by the renal tissue rich in enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). ADMA play a role in renal hemodynamics and sodium handling. Modulation of NO synthesis by salt intake may be involved in mechanism for salt sensitive hypertension via changes in ADMA. ADMA may contribute to the pathogenesis EPO-induced hypertension. High ADMA level is associated with the alternation in cerebral blood flow and neuronal function, insulin resistance, thyroid dysfunction, alternation of bone homeostasis, fertility and erectile dysfunction, ie, alternations typically found in renal failure patients. ADMA is significantly associated with progression of kidney diseases; is considered as a novel risk marker and even a risk factor in its progression. Lowering plasma ADMA concentration may therefore represent a novel therapeutic target for prevention of progressive renal damage. (NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 70-73)

Pacjenci z niewydolnością nerek byli pierwszą grupą chorych, u których w roku 1992 Patrick Vallance i wsp. powiązali fakt podwyższenia poziomu metyloarginin w surowicy i dysfunkcję układu L-arginina/NO z częstym występowaniem nadciśnienia tętniczego i miażdżycy [43]. Nerki biorą udział w metabolizmie asymetrycznej dimetylargininy (ADMA) poprzez enzym dimetylarginino dimetylaminohydrolazę (DDAH), a ponadto usuwają ją w postaci niezmienionej z moczem [35], co zostało omówione uprzednio [34]. ADMA spełnia kryteria „toksyny mocznikowej” tj. ulega kumulacji w organizmie w miarę pogarszania funkcji nerek, jest pochodną guanidynową, jest produktem metabolizmu białek, a poprzez hamujący

wpływ na syntezę NO (*NOS-nitric oxide synthase*) powoduje uszkodzenie wielu narządów, szczególnie układu sercowo-naczyniowego [16,44].

### Patofizjologiczne znaczenie podwyższonego poziomu ADMA w surowicy w chorobach nerek

Uważa się, że poziom ADMA w surowicy jest następstwem „przelanie się” tego aminokwasu z komórek śródbłonna naczyniowego. Stężenie wewnątrzkomórkowe ADMA w warunkach fizjologii, a także w sytuacjach patofizjologicznych pozostaje nieznane [22]. W wielu badaniach doświadczalnych wykazano, że stężenie ADMA w surowicy w granicach od 2 do 10  $\mu\text{mol/l}$  hamuje

### Adres do korespondencji:

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

uwalnianie NO [29].

Stężenie ADMA w surowicy u pacjentów z niewydolnością nerek jest szczególnie wysokie w porównaniu z ludźmi zdrowymi i pacjentami z innymi schorzeniami naczyń tętniczych (tabela I). Badania eksperymentalne prowadzone w hodowli komórek śródbłonka wykazały, że dodanie surowicy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek zmniejsza stężenie NO w medium. Świadczy to o hamującym wpływie ADMA na syntezę NO poprzez komórki śródbłonka naczyńnowego [48].

### Wpływ ADMA na zmiany hemodynamiczne w nerkach i wydalanie sodu

Wiele informacji przyniosło badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach. Grupa niemieckich badaczy oceniała wpływ wzrastających dawek ADMA podawanych do krążenia systemowego zdrowym ochotnikom. Dawki niskie (0,5-1,0 mg/kg) nie powodowały żadnych zaburzeń hemodynamicznych w krążeniu nerkowym [23]. Zastosowanie wyższych dawek ADMA (3 mg/kg) spowodowało znaczące obniżenie efektywnego przepływu nerkowego plazmy (*effective renal plasma flow-ERPF*), jednakże filtracja kłębuszkowa pozostawała na niezmiennym poziomie [24].

Zastosowaniu subpresyjnej dawki ADMA spowodowało znamienne (ok.10%) obniżenie ERPF oraz wzrost naczyniowego oporu nerkowego (*renovascular resistance-RVR*). Stwierdzano również zmniejszenie natriurezy (frakcyjne wydalanie sodu:  $1,16 \pm 0,14$  vs  $0,94 \pm 0,11\%$ ). Oznaczając stężenie noradrenaliny w surowicy przed i po infuzji ADMA nie stwierdzono aktywacji układu współczulnego. Nie wykazano również wzrostu stężenia reniny w osoczu. Uzyskane wyniki świadczą o bezpośrednim wpływie ADMA na krążenie wewnątrznerkowe i jej udziale w regulacji natriurezy [25]. Stężenie ADMA w surowicy wzrasta wraz z wiekiem chorych [32], natomiast zaburzenia nerkowego przepływu krwi (spadek ERPF, wzrost RVR) korelują z wiekiem oraz stężeniem ADMA w surowicy [26]. Ostatecznie nie wiadomo, czy zaburzenia hemodynamiczne w nerkach związane ze starzeniem organizmu mają podłoże strukturalne czy również czynnościowe oraz czy i w jakim stopniu zmiany hemodynamiczne są następstwem podwyższenia poziomu ADMA narastającego z wiekiem chorych [27].

### ADMA a nadciśnienie tętnicze sodowrażliwe

Udowodniony jest związek pomiędzy liczbą nefronów a ryzykiem rozwoju sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego (*salt sensitive hypertension-SSH*). Brenner B. wykazał związek sodowrażliwości nadciśnienia ze zmniejszoną wrodzoną liczbą nefronów (oligonefria) będącą następstwem niskiej masy urodzeniowej [5]. U chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w badaniu autopsyjnym wykazano zmniejszoną liczbę kłębuszków nerkowych, zwiększoną ich objętość, a także zwiększenie liczby kłębuszków zwłókniałych [19]. Zgodnie z hipotezą prof. S. Czekalskiego i A. Ciechanowicza występowanie i nasilenie zjawiska sodowrażliwości nadciśnienia tętniczego ma

Tabela I

Poziom ADMA w surowicy u chorych z niewydolnością nerek i innymi schorzeniami naczyń tętniczych; wg D. Fliser [10].

ADMA blood levels in renal patients and other populations acc.to. D. Fliser [10].

Badana populacja	Poziom ADMA w surowicy $\mu\text{mol/l}$	Autor i rok doniesienia
Początkowy okres niewydolności nerek Grupa kontrolna	$4,2 \pm 0,9$ $1,4 \pm 0,7$	Kielstein J.T i wsp. 2002 [21]
Przewlekła niewydolność nerek Grupa kontrolna	$8,7 \pm 0,7^*$ $1,2 \pm 0,1^*$	Vallance P. i wsp. 1992 [43]
Schyłkowa niewydolność nerek Grupa kontrolna	$6,0 \pm 0,5$ $1,0 \pm 0,1$	Kielstein J.T i wsp. 1999 [20]
Hipercholesterolemia Grupa kontrolna	$2,1 \pm 0,2$ $1,3 \pm 0,2$	Chan J.R. i wsp 2000 [7]
Miażdżycy tętnic kończyn dolnych Grupa kontrolna	$3,5 \pm 0,3$ $1,3 \pm 0,1$	Böger R.H. i wsp. 1997 [4]
Pacjenci w starszym wieku Grupa kontrolna młodych ludzi	$3,5 \pm 0,1$ $1,3 \pm 0,1$	Miyazaki H. i wsp. 1999 [32]

\*Dimetylgminy

odzwierciedlać liczbę czynnych nefronów [8]. W modelu doświadczalnym sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego (szczury Dahl) wykazano zmniejszoną generację NO w obrębie nerek w porównaniu ze szczurami z sodoopornym nadciśnieniem [12]. Obciążenie sodem szczurów Dahl powodowało obok wzrostu ciśnienia tętniczego, zmniejszenie uwalniania NO i podwyższenie poziomu ADMA w surowicy [30]. Spostrzeżenia doświadczalne potwierdzono u chorych z SSH, u których dieta wysokosodowa (20 do 23 g /dobę NaCl) powodowała podwyższenie poziomu ADMA (z  $1,86 \pm 0,28$  do  $2,23 \pm 0,24 \mu\text{mol/l}$ ), z jednoczesnym obniżeniem generacji NO [11]. Powyższe dane potwierdzają udział ADMA w patogenezie nadciśnienia tętniczego sodowrażliwego, które rozwija się w miarę postępu choroby nerek [22].

### Udział ADMA w rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem erytropoetyny

Dotychczasowe badania wskazują na związek między stosowaniem erytropoetyny a stężeniem ADMA w surowicy i nadciśnieniem tętniczym.

W badaniach eksperymentalnych prowadzonych w hodowli ludzkich komórek śródbłonka (*human umbilical vein endothelial cells-HUVEC*) wykazano obniżenie generacji NO i obniżenie ekspresji eNOS po inkubacji z erytropoetyną [47]. Zastosowanie wzrastających dawek erytropoetyny beta czy darbepoetyny alfa powodowało zależne od dawki narastanie poziomu ADMA w hodowli i zmniejszenie uwalniania NO przez komórki śródbłonka. Wykazano, że podwyższenie poziomu ADMA jest następstwem obniżenia aktywności enzymu DDAH, spowodowanego prawdopodobnie nasileniem stresu oksydacyjnego [39]. Również badania kliniczne potwierdziły udział EPO w nasileniu stresu oksydacyjnego u pacjentów przewlekłe hemodializowanych [14].

Po pierwszorazowym zastosowaniu erytropoetyny (w dawce 6000 U/tydzień) u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, stwierdzono w 7 dobie leczenia wzrost stężenia ADMA o 16% [39]. Tak więc ADMA obok innych czynników, może mieć udział w indukowaniu lub nasileniu istniejącego

nadciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem erytropoetyny. Wśród pozostałych czynników wymieniane są: nadmierna lepkość krwi, zwiększone uwalnianie czynników presyjnych (endotelina-1, tromboxan-B2, prostaglandyna F-2 $\alpha$ ), niedobór czynników wazodilatacyjnych np. prostacykliny [3,45].

### ADMA jako toksyna mocznicowa

Jak wspomniano we wstępie ADMA spełnia kryteria toksyny mocznicowej.

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) związana jest z licznymi zaburzeniami metabolicznymi, endokrynnymi, osteodystrofią nerkową, upośledzeniem funkcji poznawczych i innymi nieprawidłowościami. Można przypuszczać, że szereg tych zaburzeń jest związanych z nagromadzeniem się ADMA w surowicy chorych z PNN.

W populacji ogólnej wykazano, że NO bierze udział w regulacji przepływu mózgowego, ma wpływ na uwalnianie neurotransmiterów [36]. NO ma działanie cytoprotekcyjne, może zapobiegać zjawisku apoptozy neuronów [17]. Podwyższenie poziomu ADMA i znaczne obniżenie poziomu NO stwierdzono u pacjentów z depresją i chorobą Alzheimera [41,42].

U pacjentów z niewydolnością nerek często stwierdza się obniżenie funkcji poznawczych [40]. Sugerowany jest udział ADMA w regulacji przepływu mózgowego i pogorszenia funkcji kognitywnych u chorych z PNN [22].

Postulowany jest udział ADMA w rozwoju zaburzeń gruczołów endokrynnych. W populacji ogólnej wykazano podwyższone stężenie ADMA w surowicy chorych z insulinoopornością i cukrzycą, zaś stosowanie leków zwiększających wrażliwość na insulinę powodowało obniżenie jej poziomu [1]. ADMA jest produkowana w komórkach tarczycy [31], zaś szlak L-arginina/NOS/ADMA jest w chorobach tarczycy zaburzony [13].

U pacjentów z PNN często stwierdza się zespół „*euthyroid sick syndrome*”. ADMA może mieć udział w zaburzeniach funkcji tarczycy u chorych z przewlekłą chorobą nerek [22].

Endotelialna NOS (eNOS) najbardziej aktywna izoforma syntazy tlenu azotu jest stwierdzana w komórkach kostnych. NO jest

ważnym regulatorem kościotworzenia przenoszącym sygnały mechanozależne pomiędzy głównymi komórkami układu kostnego [33]. Doświadczalnie wykazano, że ADMA hamuje różnicowanie osteoblastów, zaś zależnie od dawki powoduje zmniejszenie odkładania wapnia w kośćcu, obniżenie aktywności fosfatazy alkalicznej, oraz zmniejszenie ekspresji genów związanych z osteoblastami [49].

Powwyższe dane doświadczalne sugerują udział ADMA w przemianach kostnych i jej potencjalny udział powstawaniu osteostrofi nerkowej [22].

Stwierdzono upośledzenie szlaku L arginina/NO/cGMP u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, co jest podstawą leczenia tych zaburzeń. Zastosowany sildenafil-inhibitor fosfodiesterazy podnosząc poziom cGMP „naśladuje” fizjologiczne działanie NO [28]. Ponadto stwierdzono podwyższony poziom ADMA u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Normalizację stężenia tego związku uzyskano po 10 dniach leczenia testosteronem [6].

U kobiet korzystny wpływ estrogenów na funkcję śródbłonna naczyniowego jest wiązany z nasileniem uwalniania NO w następstwie zwiększonej ekspresji syntazy tlenku azotu (eNOS). Estrogeny powodują obniżenie poziomu ADMA w surowicy poprzez zwiększenie aktywności enzymu DDAH [15]. Na tej podstawie sugerowany jest udział ADMA w zaburzeniach sfery płciowej częściej u chorych z PNN.

#### ADMA a progresja choroby nerek

Niedobór tlenku azotu oprócz efektu ogólnoustrojowego, uszkodzenia struktury i funkcji śródbłonna, podwyższenia ciśnienia tętniczego, może uczestniczyć w postępującym uszkodzeniu nerek [2]. Dane eksperymentalne potwierdzają związek między zmniejszoną generacją tlenku azotu a postępującym uszkodzeniem nerek. W modelu doświadczalnym PNN wywołanym poprzez ablację 5/6 masy nerek, zastosowanie inhibitora syntazy tlenku azotu (NOS) powodowało przyspieszenie progresji niewydolności nerek oraz znaczne uszkodzenie endotelium naczyń nerkowych, większe aniżeli wynikałoby to z podwyższenia systemowego ciśnienia krwi [18]. W modelu kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) wywołanego podaniem przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych wykazano obniżoną generację NO będącą następstwem zmniejszenia aktywności nerkowej syntazy tlenku azotu (NOS). Jedynie we wczesnym okresie KZN obserwowano podwyższenie generacji NO poprzez stymulację iNOS. W miarę narastania białkomoczu i uszkodzenia nerek aktywność syntazy tlenku azotu ulegała obniżeniu. Jednocześnie stwierdzono podwyższenie stężenia ADMA w surowicy (ok. 3,5 x wyższe vs grupa kontrolna), obniżenie generacji NO zarówno systemowej jak i wewnątrznerkowej. W warstwie korowej stwierdzano obniżenie aktywności izoformy nNOS (*neuronal-NOS*) [46], co potwierdzone zostało przez innych badaczy [38]. Dokładne mechanizmy wyjaśniające powiązania między obniżeniem aktywności nNOS a rozwojem uszkodzenia nerek nie są dokładnie poznane. Nerkowa izoforma nNOS jest stwierdzana głównie w

obrębie macula densa. Produkowany w niej NO uczestniczy w utrzymaniu równowagi cewkowo-kłębuszkowej. Obniżenie aktywności nNOS powoduje wazokonstrykcję naczyń nerkowych i obniżenie filtracji kłębuszkowej. Ponadto wiadomo, że NO hamuje uwalnianie czynników wzrostowych, co przyczynia się do spowolnienia procesu włóknienia [46].

Podwyższenie poziomu ADMA występuje już we wczesnym okresie uszkodzenia nerek. Nerki są narządem „bogatym” w enzym DDAH. W stanach chorobowych nerek niedobór tego enzymu może tłumaczyć zwiększenie stężenia ADMA w surowicy. Należy pamiętać, że prawidłowa funkcja nerek mierzona wielkością filtracji kłębuszkowej nie wyklucza uszkodzenia mięszu nerek. Zmiany adaptacyjne w filtracji kłębuszkowej pojedynczego nefronu (*snGFR-single nephron GFR*) mogą utrzymywać filtrację kłębuszkową w granicach prawidłowych mimo uszkodzenia mięszu nerek. *Kielstein J.T.* i wsp. badali stężenie ADMA w surowicy chorych z różnym stopniem uszkodzenia nerek. Wykazali oni statystycznie istotny wzrost stężenia ADMA w bardzo wczesnym okresie ich uszkodzenia (przy stężeniu kreatyniny <1,3 mg/dl), niezależnie czy choroba nerek miała podłoże immunologiczne (nefropatia IgA), czy nieimmunologiczne (*autosomal dominant polycystic kidney disease-ADPKD*). Na tej podstawie autorzy uznali, że stężenie ADMA w surowicy jest markerem wczesnego uszkodzenia nerek [21].

Opublikowane niedawno dwa badania kliniczne potwierdzają udział ADMA w progresji choroby nerek. *Daniilo Fliser* i wsp. obserwowali 227 pacjentów (średnia wieku 45,7 ± 12,6 lat) z niecukrzycową chorobą nerek, w okresie wczesnego ich uszkodzenia (GFR 70 ± 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) przez okres 7 lat. Oceniano poziom ADMA w surowicy i szybkość progresji choroby. Na początku obserwacji poziom ADMA korelował istotnie statystycznie z stężeniem kreatyniny w surowicy (r = 0,595), GFR (r = 0,591), wiekiem (r = 0,281) i białkomoczem (r = 0,184). Pacjenci ze stężeniem ADMA w surowicy powyżej mediany (0,44 μmol/l) osiągnęli znacznie szybciej końcowy punkt badania określony jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub rozpoczęcie dializoterapii w porównaniu z chorymi ze stężeniem ADMA poniżej mediany (52,8 vs 71,6 miesięcy). Nawet niewielki wzrost stężenia ADMA o 1 μmol/l zwiększał ryzyko progresji choroby o blisko 50 % [9].

*Pietro Ravani* z grupą badaczy włoskich badał 131 chorych w wieku 71 ± 11 lat z przewlekłą niewydolnością nerek (GFR 31 ± 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U 24% pacjentów rozpoznawano nefropatię cukrzycową. Oceniano obok stężenia ADMA nasilenie białkomoczu, obecność tradycyjnych czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych oraz stężenie CRP, poziom homocysteiny i analizowano rodzaj stosowanych leków. Stężenie ADMA w surowicy było trzecim czynnikiem predykcyjnym progresji choroby (po stężeniu hemoglobiny i nasileniu białkomoczu). U chorych z umiarkowanym i znacznym stopniem uszkodzenia nerek poziom ADMA był niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby oraz śmiertelności całkowitej

pacjentów z PNN. Każde podwyższenie poziomu ADMA o 1 μmol zwiększało ryzyko schyłkowej niewydolności nerek lub ryzyko zgonu o ok. 20 % [37].

W świetle powyższych danych doświadczalnych i klinicznych ADMA jest postrzegana nie tylko jako marker ryzyka („*risk marker*”) lecz także jako czynnik ryzyka („*risk factor*”) progresji choroby nerek. Zastosowanie leczenia mającego na celu obniżenie stężenia ADMA w surowicy może spowalniać przebieg choroby nerek [9].

#### Piśmiennictwo

1. **Abbasi F., Asagami T., Cooke J.P. et al.:** Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2001, 88, 1201.
2. **Baylis C., Mitruka B., Deng A.:** Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 278.
3. **Bode-Böger S.M., Böger R.H., Kuhn M. et al.:** Recombinant human erythropoietin enhances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids. *Kidney Int.* 1996, 50, 1255.
4. **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.
5. **Brenner B.M., Chertov G.M.:** Congenital oligonephronia and the etiology of adult hypertension and progressive renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1994, 23, 171.
6. **Cakir E., Ozcan O., Yaman H. et al.:** Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine that is reduced by single dose testosterone administration in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 1651.
7. **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.
8. **Czekalski S., Ciechanowicz A.:** Nacisnienie tętnicze nerkowopochodne-znane i nieznanne. *Nefrologia i Nacisnienie Tętnicze* 2003, S/4, 7.
9. **Fliser 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.
10. **Fliser D., Kielstein J.T., Haller J. et al.:** Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease? *Kidney Int.* 2003, 63, S37.
11. **Fujiwara N., Osanai T., Kamada. et al.:** Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: Modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000, 101, 856.
12. **Hayakawa H., Hirata Y., Suzuki E. et al.:** Mechanism for altered endothelium-depnt vasorelaxation in isolated kidney from experimental hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1993, 264, H1535.
13. **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.
14. **Herrera J., Nava M., Romero F. et al.:** Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, 750.
15. **Holden DP., Cartwright J.E., Nussey S.S. et al.:** Estrogen stimulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and the metabolism of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2003, 108, 1575.
16. **Horl W.H.:** Uremic toxins: New aspects. *J. Nephrol.* 2000, 13, (Suppl.3) S83.
17. **Kang Y.C., Kim P.K., Choi B.M. et al.:** Regulation of programmed cell death in neuronal cells by nitric oxide. *In vivo.* 2004, 18, 367.

18. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al.: Nitric oxide modulates vascular disease in the remnant kidney model. *Am. J. Pathol.* 2002, 161, 239.
19. Keller G., Zimmer G., Mall G. et al.: Nephron number in patients with primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 101.
20. Kielstein J.T., Boger R.H., Bode-Böger S.M. et al.: Asymmetric dimethylarginine plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 594.
21. Kielstein J.T., Boger 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.
22. 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.
23. Kielstein J.T., Impraïm B., Bode-Böger S.M. et al.: Acute administration of the endogenous NO synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine does not affect blood pressure and renal perfusion in man. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 513.
24. Kielstein J.T., Impraïm B., Simmel S. et al.: Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetric dimethylarginine in humans. *Circulation* 2004, 109, 172.
25. Kleistein J.T., Simmel S., Bode-Böger S.M. et al.: Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood. Pres. Res.* 2004, 27, 143.
26. Kleistein J.T., Bode-Böger S.M., Frolich J.C. et al.: Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subject. *Circulation* 2003, 107, 1891.
27. Kleistein J.T., Bode-Böger S.M., Haller H. et al.: Functional changes in ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 1245.
28. Maas R., Schwedhelm E., Albsmeier J. et al.: The pathology if erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc. Med.* 2002, 7, 213.
29. Mac Allister R.J., Whitley G.S., Vallance P.: Effect of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int.* 1994, 45, 737.
30. Matsuoka H., Itoh S., Kimoto K. et al.: Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor in experimental hypertension. *Hypertension.* 1997, 29, 242.
31. Millatt L.J., Johnstone A.P., Nussey S.S. et al.: Thyrocyte release of asymmetric dimethylarginine does not account for human thyrocyte inhibition of endothelial cell cyclic GMP. *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 493.
32. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al.: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99, 1141.
33. Mullender M., El Haj A.J., Yang Y. et al.: Mechanotransduction of bone cells in vitro: Mechanobiology of bone tissue. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2004, 42, 14.
34. Napora M., Zdrojewski Z.: Znaczenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2006, 10, 95.
35. Nijveldt R.J., van Leeuwen P.A.M., van Guldener C. et al.: Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 1999.
36. Prast H., Philippu A.: Nitric oxide releases acetylcholine in the basal forebrain. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 216, 139.
37. 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.
38. Roczniak A., Fryer J.N., Levine D.Z. et al.: Downregulation of neuronal nitric oxide synthase in the rat remnant kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 704.
39. Scalera F., Kielstein J.T., Martens-Lobenhoffer J. et al.: Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 892.
40. Seliger S.L., Siskovick D.S., Stehman-Breen C.O. et al.: Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults. The Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1904.
41. 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.
42. Selley M.L.: Increased (E)-4-hydroxy-2-neonal and asymmetric dimethylarginine concentration and decreased nitric oxide concentration on the plasma of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* 2004, 80, 249.
43. 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.
44. Vallance P., Leiper J.: Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 1023.
45. Vaziri N.D.: Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 821.
46. Wagner L., Riggleman A., Erdely A. et al.: Reduced nitric oxide synthase activity in rats with chronic renal disease due to glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2002, 62, 532.
47. Wang X.Q., Vaziri N.D.: Erythropoietin depresses nitric oxide synthase expression by human endothelial cells. *Hypertension* 1999, 33, 894.
48. Xiao S., Wagner L., Schmidt R.J. et al.: Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2001, 59, 1466.
49. Xiao Z.S., Quarles J.D., Chen Q.Q. et al.: Effect of asymmetric dimethylarginine in osteoblastic differentiation. *Kidney Int.* 2001, 60, 1699.