

# Asymetryczna dimetyloarginina — ogniwo łączące choroby serca i nerek?

## Asymmetric dimethylarginine — the link between heart and kidney diseases

Andrzej J. Jaroszyński<sup>1</sup>, Anna Jaroszyńska<sup>2</sup>, Andrzej Wysokiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### STRESZCZENIE

Choroby serca stanowią główną przyczynę zgonów wśród osób z chorobami nerek. W badaniach z ostatnich lat jednoznacznie wykazano, że nawet wczesne stadia przewlekłej choroby nerek (CKD) są związane z wysokim ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nagromadzenie tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie tłumaczy występowania przedwczesnej miażdżycy i umieralności wynikającej z chorób układu krążenia w niektórych grupach chorych, w tym u pacjentów z chorobami nerek. Chociaż patogeneza chorób serca w populacji osób z CKD nie została dobrze poznana, to dowiedziono istnienia licznych, nietradycyjnych lub nawet swoistych dla chorób nerek czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednym z najważniejszych nietradycyjnych czynników ryzyka jest zwiększone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) — silnego inhibitora syntazy tlenu azotu — prowadzące do upośledzenia funkcji śródbłonek naczyń. Wzrost wartości ADMA, poza CKD, obserwuje się również w chorobach serca przebiegających z dysfunkcją śródbłonek naczyń. Uważa się, że zwiększone stężenie ADMA może odpowiadać za znaczną część umieralności z przyczyn sercowych i stanowić wspólne ogniwo łączące CKD z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

*Choroby Serca i Naczyn 2012, 9 (5), 225–229*

**Słowa kluczowe:** *asymetryczna dimetyloarginina, przewlekła choroba nerek, choroby serca, czynniki ryzyka, patogeneza*

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death for people affected by kidney disease. Recent studies have clearly shown that even the early stages of chronic kidney disease (CKD) are associated with high risk of cardiovascular events. The accumulation of traditional factors of cardiovascular risk does not explain the occurrence of premature atherosclerosis and mortality resulting from cardiovascular disease in certain groups of patients, including patients with kidney diseases. Although the pathogenesis of heart disease in a population of patients with CKD has not been well understood, it was shown the existence of numerous, non-traditional, or even kidney disease-specific risk factors for cardiovascular disease. One of the most important non-traditional risk factors is the increased concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) — a potent inhibitor of nitric oxide synthase — leading to vascular endothelial dysfunction. ADMA increase is also observed in diseases of the heart which are accompanied with endothelial dysfunction. It is believed that the increased concentration of ADMA may be responsible for much of the mortality resulting from cardiac causes, and provide a common link between CKD to cardiovascular disease.

*Choroby Serca i Naczyn 2012, 9 (5), 225–229*

**Key words:** *asymmetric dimethylarginine, chronic kidney disease, heart disease, risk factors, pathogenesis*

### Adres do korespondencji:

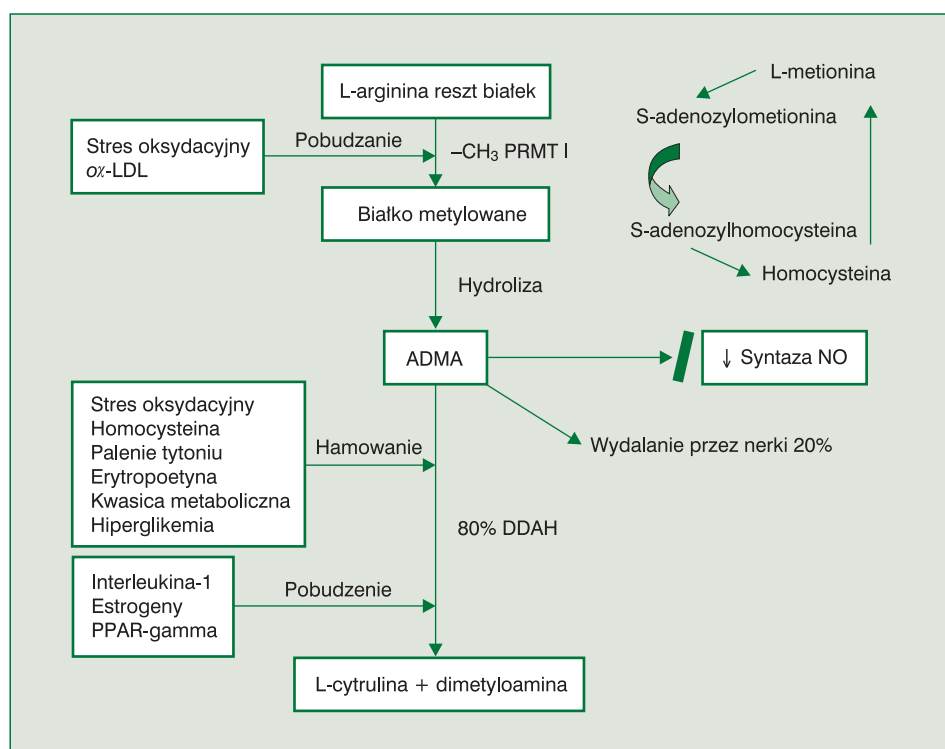
dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin  
tel. 81 532 34 43  
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

## WPROWADZENIE

Synteza tlenu azotu zachodzi poprzez oksydację terminalnego azotu guanidyny L-argininy z udziałem syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*). Enzym ten może być blokowany przez analogi L-argininy. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*) jest naturalnie występującym aminokwasem, analogiem L-argininy, który kompetytywnie hamuje aktywność NOS. Działanie to ma charakter odwracalny i zależy od nadmiaru L-argininy. Główne szlaki biochemiczne ADMA przedstawiono na rycinie 1. Asymetryczna dimetyloarginina powstaje w wyniku potranslacyjnej metylacji reszt L-argininy wchodzących w skład białek, przy współdziałaniu metylotransferazy białkowej typu I (PRMT I, *protein methyltransferase type I*). W następstwie tego procesu powstają ADMA oraz monometyloarginina, która stanowi pośredni produkt metylacji. Oksydowane LDL (*low-density lipoprotein*), nadciśnienie tętnicze oraz stres oksydacyjny nasilają ekspresję PRMT. Podczas hydrolizy białek dochodzi do uwalniania ADMA. Dziennie jest produkowane około 300  $\mu\text{mol}$  ADMA, z czego około 20% jest wydalane z moczem w formie niezmienionej, a pozostała ilość ulega zmetabolizowaniu pod wpływem dimetyloaminohydrolazy dimetyloargininy (DDAH, *dimethylargi-*

*nine dimethylaminohydrolase*) typu II. Działanie DDAH jest hamowane przez kwasicę metaboliczną, hiperglikemię, homocysteinę, erytropoetynę, oksydowane LDL i palenie tytoniu, natomiast pobudzane — przez estrogeny, proliferatory peroksyosomów gamma (PPAR-gamma, *peroxisomal proliferator-activated receptor gamma*) i interleukinę 1 [1–6]. Do niedawna kwestionowano tezę, że ADMA występująca w osoczu krwi u osób zdrowych w stężeniu 3  $\mu\text{mol/l}$  może „konkurować” o NOS z arginina, obecną we krwi w 15–30-krotnie wyższym stężeniu. Ostatnio wykazano jednak, że wewnątrzkomórkowe stężenie ADMA jest znacznie wyższe niż we krwi i wystarcza, by zahamować NOS. Dodatkowo ADMA hamuje transport L-argininy do wnętrza komórek i w ten sposób przyczynia się do zmniejszenia biodostępności tej ostatniej dla NOS, nie prowadząc bezpośrednio do jej zahamowania [4].

Tradycyjne czynniki ryzyka odpowiadają za ponad 80% przypadków występowania miażdżycy, w tym choroby naczyń wieńcowych (CAD, *coronary artery disease*). W niektórych grupach chorych, w tym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*), obecności przedwczesnej CAD nie można uzasadnić występowaniem tych czynników. Coraz więcej danych wska-



**Rycina 1.** Szlaki biochemiczne asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*); ox-LDL — utlenione LDL; PRMT I (*protein N-methyl-transferases type I*) — metylotransferaza białkowa typu I; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; DDAH (*dimethylarginine dimethylaminohydrolase*) — dimetyloaminohydrolaza dimetyloargininy; PPAR-gamma (*peroxisomal proliferator-activated receptor gamma*) — proliferator peroksyosomów gamma

zuje na to, że za częste występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z CKD w znacznym stopniu odpowiada dysfunkcja śródbłonna naczyń. Do dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych może się przyczyniać zwiększone stężenie ADMA, prowadzące do zmniejszonej aktywności i/lub biodostępności NO. Tlenek azotu odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji, utrzymywaniu napięcia oraz struktury śródbłonna naczyń krwionośnych. Poza wazodylatacją, hamuje adhezję i agregację płytek krwi oraz adhezję monocytów i leukocytów, a zatem wykazuje właściwości przeciwmiażdżycowe. Zmniejsza również produkcję wolnych rodników tlenowych i hamuje oksydację cholesterolu frakcji LDL [4, 7, 8]. W nerkach NO powoduje wazodylatację naczyń aferentnych i eferentnych kłębuszków nerkowych, zwiększa wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) oraz zmniejsza wchłanianie zwrotne sodu w ramieniu wstępującym, kanalikule dystalnym oraz zbiorczym. Wlew ADMA powoduje zwiększenie oporu naczyń krwionośnych w nerkach i prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia przepływu osocza przez nerki, podczas gdy GFR pozostaje niezmienny. Asymetryczna dimetyloarginina hamuje procesy naprawy zachodzące w nerkach z udziałem progenitorów komórek endotelialnych [7]. Zwiększonym stężeniom ADMA towarzyszą wzrost napięcia naczyń krwionośnych, wzrost ciśnienia tętniczego oraz aktywacja kilku mechanizmów o charakterze proaterogennym, włączając: agregację płytek, przyleganie monocytów, proliferację mięśni gładkich naczyń, ekspansję zewnątrzkomórkowej macierzy, akumulację lipidów w makrofagach, co stanowi czynnik sprawczy rozwoju miażdżycy [3, 8]. Dochodzi również do zatrzymania sodu w ustroju, zaburzeń przepływu krwi przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN), zmniejszenia podatności naczyń krwionośnych, jak również rozrostu ich błony wewnętrznej [1, 4].

Podwyższone wartości ADMA występują u osób z nadciśnieniem tętniczym, CAD, udarem OUN, cukrzycą, upośledzoną tolerancją glukozy, opornością na insulinę, hiperlipidemią, niewydolnością serca, nadciśnieniem płucnym i w stanie przedzrutowym, zaś szczególnie wysokie stężenia obserwuje się u osób z CKD [1, 2, 9].

### PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Do wzrostu stężenia ADMA dochodzi już we wczesnym okresie rozwoju CKD. W przypadku niektórych chorób, takich jak nefropatia IgA oraz wielotorbielowość nerek, wzrost wartości ADMA obserwuje się, gdy

GFR zawiera się w granicach wartości referencyjnych [1, 2, 10]. Do akumulacji ADMA w przebiegu CKD prowadzą co najmniej cztery mechanizmy. Do niedawna uważano, że zmniejszone wydalanie przez nerki, towarzyszące obniżającemu się GFR, może odgrywać istotną rolę w tym procesie. Obecnie jednak wydaje się, że ograniczone wydalanie ADMA przez nerki wywiera niewielki wpływ na stężenie tego aminokwasu. Większe znaczenie ma natomiast fakt, że w przebiegu CKD dochodzi do zwiększonej metylacji białek, a ponadto podwyższony jest obrót białkami, szczególnie u pacjentów z białkomoczem. Najważniejszą przyczyną wzrostu wartości ADMA w przebiegu CKD wydaje się jednak zwiększona ekspresja PRMT, prowadząca do nasilenia syntezy ADMA oraz przede wszystkim zmniejszona ekspresja DDAH, przyczyniająca się do zwolnionego metabolizmu ADMA. Najważniejszym czynnikiem zwiększającym ekspresję PRMT oraz zmniejszającym ekspresję DDAH jest stres oksydacyjny towarzyszący chorobom nerek. Istotną rolę odgrywa również kwasica metaboliczna [1, 9].

Stężenie ADMA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest 3–5 razy wyższe niż u osób zdrowych [7, 8, 11–13]. Wyniki większości — chociaż nie wszystkich — prac dowiodły, że zabieg hemodializy obniża stężenie ADMA o 23–65%, nie wpływając jednak decydująco na całkowitą pulę ADMA [1]. Wpływ metody leczenia nerkozastępczego (hemodializa i dializa otrzewnowa) na stężenie ADMA budzi kontrowersje; przeszczepienie nerki obniża, ale nie normalizuje stężenia tego aminokwasu [5].

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach jednoznacznie wykazano, że ADMA stanowi nie tylko jeden z najsilniejszych markerów procesu miażdżycowego, ale jest również mediatorem biorącym istotny udział w procesie dysfunkcji endotelium i miażdżycy, zarówno w populacji ogólnej, jak i pacjentów z CKD. W populacji osób z chorobami nerek stężenie ADMA koreluje z wartościami kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa [12], występowaniem CAD [10] i kalcyfikacji naczyniowej [14], a także przerostem lewej komory serca [15]. Udowodniono, że stężenie ADMA u osób leczonych dializami stanowi silny, niezależny czynnik predykcyjny występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelności całkowitej oraz wynikającej z przyczyn sercowo-naczyniowych [1, 2, 7, 8]. Zwiększeniu stężenia ADMA o 2  $\mu\text{mol/l}$  towarzyszy wzrost o 37% częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych oraz niezakończonych zgonem [7]. Wykazano również, że ADMA jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zaburzeń

homogenności potencjału czynnościowego miokardium, potencjalnie prowadzących do zagrażających życiu arytmii i nagłej śmierci sercowej [6]. Dodatkowo dowiedziano, że ADMA jest niezależnym predykatorem progresji CKD do okresu schyłkowego [8]. Zoccali i wsp. [16] uważają, że podwyższone stężenie ADMA *per se* odpowiada za 52-procentowy wzrost ryzyka zgonu i za 34-procentowy wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych za pomocą dializ. Wydaje się więc, że ADMA może być „brakującym ogniwem” pozwalającym na wyjaśnienie, przynajmniej częściowe, zależności między CKD i chorobami serca.

### CHOROBY SERCA

W populacji ogólnej stężenie ADMA cechuje silna i niezależna wartość prognostyczna śmiertelności całkowitej i wynikającej z przyczyn sercowo-naczyniowych [1]. Wartość prognostyczna stężenia ADMA daleko wykracza poza tradycyjne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz inne znane biomarkery [1].

Zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych wykazano, że ADMA stanowi nowy, obiecujący biomarker oraz prawdopodobnie czynnik patogenezyczny niewydolności serca. Dożylnie podanie ADMA zwierzętom doświadczalnym prowadzi do zmniejszenia rzutu serca, przebudowy miokardium oraz upośledza rozkurcz naczyń wieńcowych. Z badań klinicznych wynika, że stężenia ADMA znacznie silniej korelują z klasą niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA) niż stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*). Lepsza wartość predykcyjna ADMA w niewydolności serca może być szczególnie ważna w początkowych stadiach choroby, u chorych z niewielkim upośledzeniem funkcji lewej komory serca, kiedy oznaczenie NT-proBNP nie wykazuje wystarczającej czułości [17]. Wyższe stężenia ADMA stwierdza się u chorych z przerostem koncentrycznym niż u pacjentów z przerostem ekscentrycznym [4]. Wartość ADMA stanowi silny, niezależny czynnik predykcyjny klinicznych, niekorzystnych następstw w przebiegu niewydolności serca [2, 6, 17, 18]. Przyczyny wzrostu stężenia ADMA nie są jasne — upatruje się ich w zahamowaniu aktywności DDAH [2, 6, 17].

Wiadomo, że zależność występująca między ADMA i ciśnieniem tętniczym ma charakter dwukierunkowy. Asymetryczna dimetyloarginina wpływa na ciśnienie poprzez skurcz naczyń krwionośnych związany z ha-

mowaniem aktywności NO oraz poprzez zmniejszanie wydalanie sodu przez nerki. Z kolei nadciśnienie nasila aktywność PRMT i syntezę aminokwasu. Asymetryczna dimetyloarginina koreluje z niekorzystnymi następstwami klinicznymi związanymi z nadciśnieniem tętniczym [2, 5].

Zwiększone stężenie ADMA powoduje wiele działań proaterogennych zależnych od zmniejszenia biodostępności NO, takich jak: upośledzenie rozkurczu naczyń, zwiększenie agregacji płytek krwi i ich adherencji do monocytów, proliferacja mięśni gładkich naczyń oraz zwiększenie syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej [3]. Wykazano, że stężenie ADMA jest istotnie wyższe u osób ze stabilną CAD niż u osób zdrowych i dodatkowo zwiększa się u chorych z niestabilną CAD [19, 20]. U osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym ADMA jest niezależnym czynnikiem występowania w przyszłości zdarzeń wieńcowych [19, 21]. Koreluje również ze śmiertelnością w wyniku zawału serca [22]. U osób z ostrymi zespołami wieńcowymi po 6 tygodniach od skutecznego zabiegu angioplastyki wieńcowej obserwuje się spadek wartości ADMA. Brak obniżenia stężenia ADMA stanowi silny czynnik ryzyka wystąpienia kolejnego ostrego epizodu [3, 19, 23, 24]. U podłoża zależności między ADMA oraz wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego leży stres oksydacyjny, który nasila aktywność PRMT oraz przede wszystkim hamuje ekspresję DDAH, co łącznie prowadzi do wzrostu stężenia ADMA.

Zwiększone stężenie ADMA towarzyszy hipercholesterolemii. Wykazano, że utlenione LDL w bezpośredni sposób aktywują PRMT oraz pośrednio hamują DDAH poprzez stymulację wolnych rodników i stres oksydacyjny [2].

Ponadto ADMA bierze udział w patogenezie innych chorób, które mogą dodatkowo, pośrednio, wywierać niekorzystny wpływ na układ krążenia, takich jak oporność na insulinę, cukrzyca, palenie tytoniu oraz otyłość [24].

### MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Obecnie nie wiadomo, czy obniżenie stężenia ADMA prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowych oraz ograniczenia śmiertelności. Wynika to z faktu, że brakuje skutecznych metod terapeutycznych. W większości badań dotyczących wpływu inhibitorów konwertazy angiotensyny (perindopril, enalapril) oraz antagonistów receptora angiotensyny (eprosartan) stwierdzono skuteczność stosowania tych leków w obniżaniu stężenia ADMA, chociaż spadki stężenia zwykle

nie były duże [1]. Należy jednak podkreślić, że prace te dotyczyły małych liczebnie grup chorych. Dodatkowo nie wiadomo, czy spadek wartości ADMA był następstwem bezpośredniego wpływu leków na metabolizm ADMA, czy też wynikał ze spadku ciśnienia tętniczego towarzyszącemu leczeniu. Dlatego obecnie nie można odpowiedzieć na pytanie, czy blokada układu renina–angiotensyna prowadzi do zmniejszenia stężenia ADMA. W przeciwieństwie do wyników badań dotyczących leków blokujących układ renina–angiotensyna wyniki badań dotyczące doustnych leków przeciwcukrzycowych nie budzą wątpliwości. Wykazano, że metformina obniża stężenia ADMA u chorych na cukrzycę. Podobnie glitazony, będące ligandami PPAR-gamma, powodowały spadek wartości ADMA wynikający z pobudzenia ekspresji DDAH. Z badań odnoszących się do statyn nie wynika, aby wpływały one istotnie na stężenie ADMA, chociaż opublikowane ostatnio rezultaty badania dotyczącego tego zagadnienia wykazały korzystny wpływ statyn na stężenie ADMA [19]. Nie stwierdzono wpływu obniżania stężenia homocysteiny, jak również podawania kwasu foliowego i witaminy E na stężenie ADMA [1, 2, 5, 24]. Trwają badania, których celem jest opracowanie swoistych leków pobudzających ekspresję DDAH lub hamujących aktywność PRMT, co może doprowadzić do powstania skutecznych metod leczniczych pozwalających na modyfikację stężeń ADMA.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, ADMA jest nie tylko ważnym biomarkerem złego rokowania, ale także odgrywa rolę w patogenezie licznych schorzeń, których wspólnym mianownikiem jest dysfunkcja śródbłonek naczyń krwionośnych. W niedalekiej przyszłości ADMA może stanowić również cel terapeutyczny. Wydaje się, że aminokwas ten pozwala, przynajmniej częściowo, wyjaśnić istnienie silnej zależności między rozwojem CKD oraz chorób serca.

## PIŚMIENNICTWO

- Kielstein J., Fliser D. The past, presence and future of ADMA in nephrology. *Nephrol. Ther.* 2007; 3: 47–54.
- Ueda S., Yamagishi S., Kaida Y. i wsp. Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 12: 582–590.
- Krempf T., Maas R., Sydow K. i wsp. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1846–1851.
- Böger R., Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease. *Atheroscler. Suppl.* 2003; 4: 23–28.
- Neiryck N., Vanholder R., Schepers E., Eloit S., Pletinck A., Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int. Urol. Nephrol.* 2012 Aug 15 [przyjęto do druku].
- Zapolski T., Wysokiński A., Jaroszyński A. Aortic stiffness and left atrial volume index in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of endothelial dysfunction. *Int. J. Cardiol.* 2012 Jul 11 [przyjęto do druku].
- Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. i wsp. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.
- Ravani P., Tripepi G., Malberti F. i wsp. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2449–2555.
- Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S. i wsp. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2176–2183.
- Wang J., Sim A., Wang X. i wsp. Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 853–859.
- Göçmen A., Sahin E., Koçak H. i wsp. Levels of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and lipid peroxidation markers in patients with end-stage renal disease having peritoneal dialysis treatment. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 836–840.
- Zoccali C., Benedetto F., Maas R. i wsp. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 490–496.
- Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J. i wsp. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2456–2461.
- Kobayashi S., Oka M., Maesato K. i wsp. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1289–1295.
- Zoccali C., Mallamaci F., Maas R. i wsp. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 339–345.
- Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (supl. 1): 77–80.
- Tutarel O., Denecke A., Bode-Böger S.M. i wsp. Asymmetrical dimethylarginine more sensitive than NT-proBNP to diagnose heart failure in adults with congenital heart disease. *PLoS One* 2012; 7: e33795.
- Dückelmann C., Mittermayer F., Haider D. i wsp. Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 2037–2042.
- Djordjević B.V., Pavlović R., Cosić V. i wsp. High clinical accuracy of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in patients with ischemic heart disease. *Amino Acids* 2012 May 4 [przyjęto do druku].
- Schnabel R., Blankenberg S., Lubos E. i wsp. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ. Res.* 2005; 97: 53–59.
- Valkonen V., Päivä H., Salonen J. i wsp. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127–2128.
- Zeller M., Korandji C., Guillard J. i wsp. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 954–960.
- Yasue H., Nakagawa H., Itoh T. i wsp. Coronary artery spasm — clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J. Cardiol.* 2008; 51: 2–17.
- Işklar O.O., Barutcuoğlu B., Kabaroğlu C. i wsp. Do cardiac risk factors affect the homocysteine and asymmetric dimethylarginine relationship in patients with coronary artery diseases? *Clin. Biochem.* 2012 Jun 27 [przyjęto do druku].