

Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

Güler BUĞDAYCI, Erdiñ SERİN

AİBÜ, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu.

ÖZET

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), esas olarak endojen nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. ADMA, nitrik oksit oluşum hızını düzenler. Vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rolü oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır. 'Endojen anti-aterosklerotik molekül' olarak bilinen nitrik oksit, major endotel kaynaklı vazoaaktif mediatördür. Dolayısıyla ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda, ADMA hiperkolesterolemili insanlar ve hayvanlarda önemli oranda yüksek bulunmuştur. ADMA aterosklerozun inflamatuvar reaksiyon sürecine de katılmaktadır. ADMA plazma konsantrasyonları olan hasta grubunda kronik kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıkların yanısıra hiperkolesterolemili ve hipertansif hastalarda da artmaktadır. Bozulan endotel bağımlı vazodilatasyon, plateletlerin agregabilite artışı ve monosit adezyonu artışının klinik delili olarak ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, ADMA artışını uyarır. Son prospektif çalışmalar, ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların endotel disfonksiyonunu desteklemektedir. Birçok bilim adamı ADMA'yı yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak düşünmektedir. Günümüzde plazma ADMA'nın rutin laboratuvarlarda ölçümü mümkündür.

Anahtar Sözcükler: Asimetrik dimetilarginin, Nitrik oksit, Endotel disfonksiyonu

Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA)

SUMMARY

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is the principal endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. It regulates rates of nitric oxide (NO) formation. There is abundant evidence that the endothelium plays a crucial role in the maintenance of vascular tone and structure. One of the major endothelium-derived vasoactive mediators is nitric oxide, which has been characterized as an "endogenous anti-atherosclerotic molecule". Thus, ADMA might be thought as a key role contributing to endothelial dysfunction. Recently, it was found that ADMA was significantly elevated in animals and humans with hypercholesterolemia. ADMA also participated in inflammatory reaction in atherosclerosis. Elevated plasma concentrations of ADMA are also present in hypercholesterolemic and hypertensive patients, in patients with chronic heart failure, and in other patient groups at high risk of developing cardiovascular disease. Elevation of ADMA induces dysfunction of the endothelium, which becomes clinically evident by impaired endothelium-dependent vasodilation, hyperaggregability of platelets, and enhanced monocyte adhesion. Recent prospective studies suggest that endothelial dysfunction indicates an increased risk of future cardiovascular events. Most of scientifics found that ADMA is a novel cardiovascular risk factor. Plasma ADMA is now available as a routine laboratory evaluation.

Key Word: Asymmetric dimethylarginine, Nitric oxide, Endothelial dysfunction

GENEL BİLGİ

Son yıllarda plazma Asimetrik dimetilarginin (ADMA) 'nın artışı, hipertansiyon, hiperkolesteremi, diabetes mellitus, sigara gibi koroner arter risk belirteçlerinden kabul edilmektedir. Plazma ADMA 1.75 µmol/L 'nin üzeri eşik değer olarak belirlenmiştir. Plazma ADMA'nın 2.35 katı yükselmesi ise koroner arter hastalığı açısından yüksek riski düşündürmektedir (1-3).

Asimetrik dimetilarginin, endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür (Şekil.1). NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır (4). Vasküler

endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit (NO); platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (5-6). NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (7).

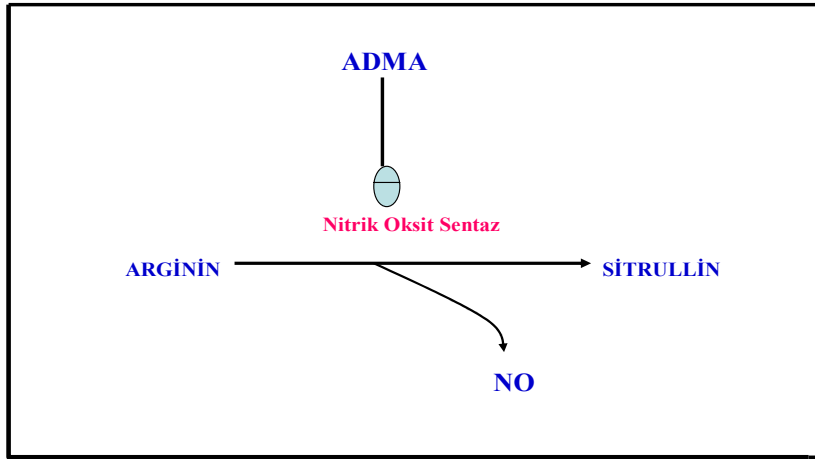
ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonunun ardından hidrolizi ile oluşur. Klirensi böbreklerden olur. Böbrek

yetmezliğinde, ADMA klirensinin azalması ile endotel vazodilatör disfonksiyonun başlamaktadır (8). ADMA'nın stereoizomeri Simetrik Dimetilarginin (SDMA) eşit miktarlarda olsa bile bu NO oluşum reaksiyonunu engellememektedir. Dimetilarginin Dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA'nın klirensinde görevlidir. DDAH ile ADMA, L-Sitrullin ve dimetilamine metabolize olur (9). Farklı renal hücrelerde NOS ile beraber gösterilmiştir. İn vitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endoteli

bozar ve ADMA düzeylerinin artışına yol açar (10).

Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir (11-13).

Hiperhomosisteinemide de ADMA yükselmektedir (14-15). Bunun yanı sıra hiperhomosisteinemi tedavisi için verilen folik asidin ADMA'nın da plazma düzeylerinin azalmasını sağladığı rapor edilmiştir (16).



Şekil 1. ADMA'nın fonksiyonu Nitrik Oksit Sentaz inhibitörüdür.

Tablo 1. ADMA'nın yükseldiği durumlar

1.	Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolosteremi, hiperhomosisteinemi , akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2.	Diabetes mellitus
2.	Multiple organ yetmezlikleri
3.	Hipertroidizm
4.	Kronik böbrek yetmezliği
5.	İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
6.	Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
7.	75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
7.	Preeklampsi
8.	Eretil Disfonksiyon

ÖRNEK ALIMI

Test ölçümünden önce 8-12 saat açlık gerekir. Serum veya plazma test için kullanılabilir. Plazma tercih edilecekse EDTA'lı tüp kullanılması önerilmektedir . Hemoliz, testi etkilemektedir (17).

ÖLÇÜM YÖNTEMİ

HPLC (High Performance Liquid Chromatography-Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)'de prekolon derivatizasyonunda 0-phthaldehyde (OPA) kullanılır. Merkaptolanol içeren pH 8.5'da borat tamponu içinde OPA reaktifi ile 30 dakika inkübe edilir. L-Arginin-SDMA-ADMA CH5 kolonunda 340 nm eksitasyon ve 455 nm'de emisyon ile floresans monitörde ayrılır. Güncü varyasyon katsayısı % 5 iken, günlerarası varyasyon katsayısı % 5.5, saptama limiti 0.1 µmol/L (18). Son yıllarda ELISA kitlerinin HPLC ile uyumlu olduğuna dair çalışmalar da literatürde yayınlanmıştır (19). ADMA normal aralığı 0.225-0.485 µmol/L olarak değerlendirilmiştir (20-21). Literatürde HPLC'nin yanı sıra, LC-MS (Liquid Chromatography –Mass Spektrofotometri, Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrofotometresi), tandem mass spektrofotometrik metod ile yapılmış çalışmalar vardır (22-26).

YAŞLILAR VE ADMA

Yaşlılarla ilgili , aterosklerotik hastalıkların ciddiyeti ile ADMA arasında bir ilişki gösterilemese de, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (27). Yaşlanmanın renal hemodinamiklerin değişimine eşlik ettiği post glomerüler damarların zayıflaması ile renovasküler tonusunun artışı sonucu, yaşlılarda NO'nun azalması kan basıncı artışı ve renovasküler dirence neden olmaktadır.

Kielstein ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; yaşlılarda renal perfüzyon, kan basıncı ve ADMA arasındaki ilişki incelenmiştir. 24 yaşlı sağlıklı birey (ortalama 69 yaş), 24 yaşlı hipertansif hasta (ortalama 70 yaş) ve 24 yaşlı genç sağlıklı (ortalama 25 yaş) plazma ADMA ve efektif renal plazma akımı (ERPA) çalışılmıştır. ERPA için inulin ve paraaminohippurat (PAH) klirensi kullanılmıştır. Sağlıklı yaşlıları ayırmak için eko-kardiyografi, biyokimya ve idrar testleri yapılmıştır. Çalışmaya sigara içmeyen beyazlar alınmıştır. Renal hemodinamikler ve plazma ADMA ölçüldüğü bu çalışmada; azalmış renal perfüzyon ve artmış kan basıncıyla beraber, yaşlanan bireylerde ADMA'nın arttığı

gösterilmiştir. Plazma SDMA, L-Arginin, homosistein düzeylerinde ise değişme gösterilmemiştir. Yaş ve plazma ADMA düzeyi, yaş ve ERPA arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (28).

DİABETES MELLİTUS VE ADMA

İnsulin bağımlı, bağımsız ve gestasyonel diabete ADMA'nın arttığı bilinmektedir. Lin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Diabetes Mellitus (DM)'da bozulan nitrik oksit sentaz yolu incelenmiştir. Streptozotosinle indüklenen diabetik ratlarda, plazma ADMA, diabetik olan ratlardan daha yüksek bulunmuştur. Yüksek glukozu maruz bırakılmış hücre kültürlerinde diabetik ratlardaki DDAH aktivitesinin normalden daha yüksek olduğu vasküler düz kas ve insan endotelial hücrelerinde; DDAH aktivitesinin bozulduğu ve ADMA akümüasyonu olduğu gösterilmiştir. İnsan endotelial hücrelerinde polietilen glikol ile kombine süperoksit dismutaz (SOD) eklendiğinde DDAH aktivitesi ve ADMA birikiminin geri döndüğü gösterilmiştir (29).

Tarnow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Tip 1 DM'de erken diabetik nefropatide kardiyovasküler morbiditenin belirteci olarak artmış ADMA, değerlendirilmiş ve 1993 yılından bu yana takip edilen belirgin diabetik nefropatisi olan 408 hasta ve 192 normoalbuminirik Tip 1 DM kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Takip edilen DM hastalarından ardışık alınan 24 saatlik idrarlarda yılda en az 2/3'ünde 300 mg/24 saatin üzerinde kalıcı makroalbuminüri diabetik nefropati olarak kabul edilmektedir. Sonuç olarak plazma ADMA; nefropatilerde plazma ADMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001). Diabetik retinopatide ise anlamlı değişiklik saptanamamıştır. ACE inhibitörü alan ve almayanlarla , sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Plazma Arginin ve SDMA konsantrasyonu ve L-Arginin/ADMA oranı diabetik nefropatilerde kontrole göre değişmemiştir. Myokard infarktüsü ve inme gelişen 44 hastada, kontrol grubuna göre plazma ADMA'nın arttığı gösterilmiştir (p<0.005) . Bu çalışmada ayrıca, erken diabetik nefropatide morbidite ve mortalitenin fazla olduğu gösterilmiştir (30).

Diabetik hastalarda serum tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve vasküler endotel growth faktör (VEGF) 'nin yanısıra ADMA'nın da yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (31-32).

PERİFERAL ARTERİYEL HASTALIK ve ADMA

Periferik arteriyel hastalık ve kronik hiperhomosisteinemi hastalarda endotel disfonksiyonunda ADMA'nın potansiyel rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 76 hasta üzerinde plazma total homosistein, ADMA, total kolesterol, DM, sigara, sistolik kan basıncı arasındaki ilişki bulunmuştur. Ayrıca Akım Bağımlı Dilatasyon (yüksek rezolüsyonlu radial arter ultrasonu) ile regresyonu yapıldığında anlamlı ilişki bulunmuştur. ACE inhibitörleri ve At1 reseptör blokörlerinin ADMA ve Arg/ADMA oranını azalttığı gösterilmiştir (33).

OBESİTE VE ADMA

Obesite, sigara gibi ciddi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile plazma ADMA düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir.

Gastroplastik cerrahi sonrası morbid obezlerde yapılan bir çalışmada, kilo vermeden önce ve kontrollere göre plazma ADMA düzeyleri arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (34). Yüksek karbonhidratlı diyet ve alkol alan gruba göre plazma ADMA düzeyleri düşük bulunmuştur (35).

Eid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; obesite, sigara ve ADMA ilişkisi incelenmiştir. Yaş ortalaması 70 olan 563 yüksek riskli hastanın, ADMA düzeyi ve L-Arginin/ADMA oranı arasında ciddi metabolik risk faktörleriyle korelasyonunun yüksek çıktığı gösterilmiştir (36). Dolaşımdaki metilargininlerin artışı ile insülin direncinde protein turnover artması arasında ilişki olabileceğine dair hipotezle obez ve yaşlılarda bu etkinin şiddetlendiğini düşünen araştırmacılar; dolaşımda ADMA, SDMA ve NMMA'nın obez ve yaşlılarda artışını göstermişlerdir (37).

BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ADMA

ADMA ile ilgili değineceğimiz bir başka hastalık grubu böbrek yetmezliğidir. 221 kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, serum ADMA ve SDMA düzeylerinin yükseldiği, ancak bu artışın kardiyovasküler olay gelişimi ile pozitif korele olmadığı düşünülmüştür (38). Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan 131 hasta ve mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (39). 246 dializ hastasında yapılan bir başka çalışmada ise ADMA'nın C-reaktif protein (CRP) ve β -natriüretik Peptid (BNP) ile birlikte aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi ve saptanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür (40).

Yılmaz ve arkadaşlarının böbrek transplantının ardından 1,3,7,14 ve 28.günlerde hastaların plazma ADMA düzeylerinin düşmesi ile endotel fonksiyonların düzelmesi ile ilişkili çalışmaları vardır. Bu çalışmada hsCRP ve ADMA'nın transplantasyonun ardından düştüğü gösterilmiştir (41).

ADMA'nın yükseldiği durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Genel olarak kardiyovasküler risk faktörü, diabetes mellitus, periferik damar hastalıkları gibi konularda yoğun olmak üzere alkolik siroz, pulmoner hipertansiyon, çeşitli tedavilerde (simvastatin, ACE-inhibitörleri, hormon replasman tedavisi, vitamin E), erektil disfonksiyon, preeklamsi ve multiple organ yetmezliklerinde ADMA ile ilgili bilimsel araştırmalar vardır. Endotel disfonksiyonu, plazma ADMA düzeylerinin yükseldiği en belirgin durum olan koroner arter hastalıklarında risk faktörü olarak tıp literatüründe şimdiden yerini almıştır.

Yazışma adresi: Dr. Güler BUĞDAYCI,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
İzzet Baysal Tıp Fakültesi Biyokimya
Laboratuvarı, Gököy 14280- BOLU
e-posta: gbugdayci@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Mugge A, Hanefeld C, Boger RH: Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atheroscler Suppl.* 4: 29-32, 2003.
2. Lenzen H, Tsikas D, Boger RH: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol.* 8:1-5, 2005.
3. Leiper JM, Vallance P: The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol.* 8: 1-6, 2005.
4. Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 2032-37, 2000.
5. Jiang J, Tang Y, Li N, Deng H, Li Y: Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide

- synthase inhibitor. *Acta Pharmacol.* 25: 893-901, 2004.
6. Sela BA: ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah.* 144 : 655-9, 2005.
 7. Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. *J Am Soc. Nephrol.* 15:1983-92, 2004.
 8. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 99: 1141-46, 1999.
 9. Gornik HL, Creager MA: Arginine, endothelial and vascular health. *J of Nutr.* 134: 2880S-87S, 2004.
 10. Chauhan A, More RS, Mullins PA: Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-Arginine. *J Am Coll Cardiol.* 28: 1796-1804, 1996.
 11. Celermajer DS: Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Cardiol.* 30: 325-333, 1997.
 12. Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, Vallance P, Cooke JP: ADMA regulates angiogenesis genetic and metabolic evidence. *Vasc Med.* 10 : 7-14, 2005.
 13. Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *J Am.Med.Assoc.* 287:1420-26,2002.
 14. Lentz SR, Rodionow RN, Dayol S: Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Suppl.* 4: 61-5, 2003.
 15. Boger RH: Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 41 : 1467-72, 2003.
 16. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aurust P, Ose L, Nenseter MS: Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinemic subjects. *Br J Nutr.* 89:359-63, 2003.
 17. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Hornig B, Frolich JC, Boger RH: ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovascular Res.* 57: 244-52,2003.
 18. Teerlink T, Nijveldt RJ, Leewen V: Determination of arginine, ADMA, SDMA in human plasma and other biological samples by HPLC. *Anal Biochem.* 303:131-7, 2002.
 19. Valtonen P, Karppi J, Nyssonen K, Valkonen VP, Halonen T, Punnonen K: Comparison of HPLC method and commercial ELISA assay for asymmetric dimethylarginine (ADMA) determination in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 6: 1-5, 2005.
 20. Marra M, Bonfigli AR, Testa R, Testa I, Gambini A, Coppa G: High-performance liquid chromatographic assay of asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and arginine in human plasma by derivatization with naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde. *Anal Biochem.* 318:13-7, 2003.
 21. Martes-Lobenhoffere J, Krugo L, Bade-Boger SM: Determination of arginine and ADMA in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. *J Mass Spectrom.* 39: 1287-94, 2004.
 22. Huang LF, Guo FQ, Liary YZ, Li B, Cheng BM: Simultaneous determination of L-arginine and its mono and dimethylated metabolites in human plasma by HPLC mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 380: 643-9, 2004.
 23. Albsmeter J, Schwedhelm E, Sculze F, Kastner M, Boger RH: Determination of NG, NG-dimethyl L-arginine, an endogenous NO synthase inhibitor by gas chromatography – mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Kife Sci.* 809: 59-65, 2004.
 24. Vishwanathan K, Tackett RL, Stewart JT, Bartlett MG: Determination of arginine and methylated arginine in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatog B Biomed Sci Appl.* 748:157-66, 2000.
 25. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, Sydow K, Albsmeir J, Boger RH: Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using novel ELISA assay. *Clin Chem Lab Med.* 42: 1377-83, 2004.
 26. Nonaka S, Tsunada M, Imai K, Funatsu T: High-performance liquid chromatographic assay of N(G)-monomethyl-L-arginine, N(G),N(G)-dimethyl-L-arginine, and N(G),N(G)'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2, 1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A.* 1066: 41-5, 2005.
 27. Marro M, Bonfigli AR, Testa R, Testa I, Gambini A, Coppa G: HPLC assay of ADMA, SDMA and Arginine in human plasma by derivation with naphthalene 2-3-dicarboxaldehyde. *Anal Biochem.* 318:13-7, 2003.
 28. Kielstein JT, Stefanie Mb, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D: Asymmetric Dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation.* 107:1891-99, 2003.
 29. Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. *Circulation.* 106:987-92, 2002.
 30. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CDA, Parving H: Elevated plasma Asymmetric Dimethylarginine as a marker of cardiovascular

- morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 27:765-69, 2004.
31. Makino N , Maeda T, Sugano M, Watanabe R, Abe N: High serum TNF-alpha level in Type 2 diabetic patients with microangiopathy is associated with eNOS down-regulation and apoptosis in endothelial cells. *J Diabetes Complications.* 19: 347- 55, 2005.
 32. Xiong Y, Lei M, Fu S, Fu Y: Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sci.* 77:149-59, 2005.
 33. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Munzel T, Boger RH: Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia : potential role of ADMA. *Vasc Med.* 9:93-101, 2004.
 34. Kryzuzanowska K, Mittermayer F, KoppHP, Wolzt M, Scherthaner G: Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:277-81, 2004.
 35. Paiva H, Lehimaki T, Laakso J, Ruukonen I, Tervanen R, Metio S: Dietary composition as a determinant of plasma asymmetrical dimethylarginine in subjects with mild hypercholesteremia. *Metabolism.*53: 1072-5, 2004.
 36. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflat I: Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, ADMA. *Metabolism.* 53 :1574-9, 2004.
 37. Marliss EB, Chevalier S, Gougeon R, Morais JA, Lamarche M, Adegoke OA, Wu G: Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia .* 21: 1-9, 2005.
 38. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G: Serum concentration of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta.* 336:1-12, 2003.
 39. Raiconi P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C: Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach. *J Am Soc Nephrol.* 8 : 1-5, 2005.
 40. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malotino LS, Zoccali C: Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int.* 67 : 2330-7, 2005.
 41. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Cakır E, Özgurtas T, Sonmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Acikel C, Oğuz Y, Özcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan I, Vural A: Endothelial functions improve with decrease in asymmetrical dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation.* 80: 1660-66, 2005.