Dimetilarginina asimétrica como marcador de riesgo cardiovascular

Localizador web
Artículo 240.128

Amparo Galán, Xavier Formiguera y Celestino Rey-Joly

Unidad de Lípidos. Servicios de Bioquímica y Medicina Interna. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor competitivo del grupo enzimático óxido nítrico (NO) sintetasa, que cataliza la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina y NO. Esta competencia se debe a la estrecha similitud entre la composición química de la L-arginina y la molécula de ADMA (2 grupos metilos en el grupo amino-terminal de la L-arginina). Concentraciones elevadas de ADMA pueden bloquear la síntesis de NO, molécula antiaterógena endógena por excelencia, debido a su función reguladora del endotelio vascular. Las disminuciones del NO favorecen la disfunción endotelial causada por factores de riesgo cardiovascular, inflamaciones o alteraciones metabólicas. Se han publicado estudios clínicos prospectivos que señalan que la ADMA es un nuevo marcador de riesgo cardiovascular capaz de predecir de forma independiente nuevos eventos. Más recientemente se han descrito variaciones intraindividuales de la ADMA en personas sanas que inducen a seguir investigando sobre el valor diagnóstico y pronóstico de este potencial y novedoso marcador de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Dimetilarginina asimétrica (ADMA). Factor de riesgo cardiovascular. Arteriosclerosis. Óxido nítrico. Endotelio.

Asymmetric dimethylarginine as cardiovascular risk factor

The amino acid L-arginine is the substrate for endothelial nitric oxide synthesis. The endothelium is capable of producing asymmetric dimethylargine (ADMA) (L-arginine methylated). ADMA is able to compete with L-arginine in nitric oxide (NO) production and inhibits oxide nitric synthase activity. Elevated blood levels of ADMA can block the synthesis of NO, and induce endothelial dysfunction, which may lead to the initiation and progression of atherosclerosic vascular disease. Prospective clinical studies in different patients populations suggest that ADMA is a new marker in cardiovascular disease and is to able to predict new cardiovascular events. Recently, intraindividual variations of ADMA in healthy subjects have been described. This fact induces to continue studying the diagnosis and prognosis value of this potential and novel marker of cardiovascular risk.

Key words: Asymmetric dimethylarginine (ADMA). Cardiovascular risk factor. Atherosclerosis. Nitric oxide. Endothelium.

La hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus han sido tradicionalmente los factores de riesgo cardiovascular más investigados. En los últimos años se han estudiado nuevos marcadores bioquímicos, así como fenotipos y polimorfismos genéticos asociados al riesgo cardiovascular, y tanto los clásicos como los nuevos factores de riesgo tienen como denominador común su asociación a la disfunción del endotelio vascular. Esta disfunción endotelial conduce a la formación, progresión y rotura de la placa de ateroma.

Correspondencia: Dra. A. Galán.
Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: agalan.germanstrias@gencat.net

Recibido el 21-1-2008; aceptado para su publicación el 6-2-2008.

El óxido nítrico (NO) protege el endotelio vascular de los factores de riesgo aterógeno[1]. Se ha atribuido a un componente del plasma sanguíneo humano, denominado dimetilarginina asimétrica (ADMA), tener un efecto inhibidor endógeno de la NO sintetasa (NOS), enzima responsable de la síntesis del NO en el endotelio vascular[1]. La ADMA es un producto del metabolismo proteínico que se forma en todas las células del cuerpo y, al bloquear la producción de NO, induce la disfunción endotelial, lo que favorece el proceso aterógeno. Muchos investigadores coinciden en que la ADMA puede desempeñar un papel importante en la patogenia y en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, especialmente la arteriosclerosis.

El interés clínico de la ADMA como marcador de riesgo cardiovascular puede deducirse de estudios clínicos que relacionan sus elevaciones plasmáticas con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos, incluida la muerte súbita[2]. Esto ha llevado a algunos grupos a considerar que su elevación es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria.

Endotelio vascular: papel del óxido nítrico

Las células endoteliales que recubren las paredes vasculares controlan la comunicación entre la sangre y los vasos, actuando como sensores y transmisoras de señales que pueden provenir de cambios físicos (presión arterial, distensión de la pared, estrés mecánico) o químicos (sustancias liberadas por células o tejidos). Debido a la gran capacidad de adaptación a estos estímulos, entre otros factores, el endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y desempeña un papel primordial en la homeostasis vascular.

Cuando se produce un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que favorezcan situaciones de agregación plaquetaria, trombosis, inflamación, vasoconstricción, o que den lugar a un incremento de la permeabilidad vascular, nos encontramos ante una disfunción endotelial. Es un hecho demostrado que factores de riesgo coronario como el aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tabaquismo, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, así como la presencia de radicales libres, homocisteína, infecciones o el déficit de estrógenos, entre otros factores, provocan disfunción endotelial.

El NO es una pequeña molécula sumamente reactiva y lipofílica, que sintetiza el endotelio y que puede difundirse fácilmente a través de las membranas sin la necesidad de receptores activos. Desde los años ochenta se le ha atribuido[3,4] la mayor parte de las propiedades ateroprotectoras que caracterizan al endotelio vascular: capacidad de producir vasodilatación y regular la presión arterial; inhibición endógena de la agregación plaquetaria (antiagregante y antiadherencia plaquetaria); inhibición de la activación leucocitaria, lo que impide la adherencia de monocitos y leucocitos en el endo-

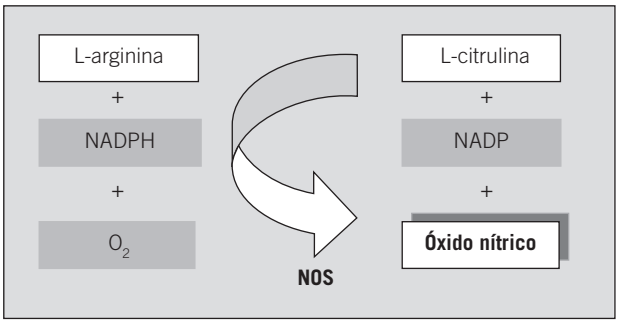

Fig. 1. Esquema de la reacción química de la síntesis del óxido nítrico. El complejo enzimático óxido nítrico sintetasa (NOS) cataliza la transformación del aminoácido L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico utilizando como cofactor la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH) y oxígeno (O_2). NADP: nicotinamida adenindinucleótido fosfato.

telio vascular; disminución de la formación de las placas de ateroma[5], al frenar la proliferación de las células de la musculatura lisa en la pared vascular inhibiendo la expresión de proteínas de adherencia (P-selectina para las plaquetas y betaintegrinas para los leucocitos), hecho que impide la liberación de factores de crecimiento capaces de cambiar el fenotipo de las células musculares lisas, de contráctiles a secretoras; reducción de la producción de radicales libres ocasionados en los procesos inflamatorios y citotóxicos, con lo que disminuye el estrés oxidativo al neutralizar el radical superóxido de las membranas celulares[6] y la inhibición de la oxidación de las partículas de LDL. En definitiva, es una molécula esencial para una correcta actividad vascular por el importante papel que ejerce en la regulación del tono vascular. Las alteraciones de la producción de NO modifican los estímulos aterógenos y perturban la homeostasis vascular, con lo que potencian el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.

Síntesis de óxido nítrico sintetasa

Prácticamente todas las células del organismo tienen capacidad para sintetizar el NO. Su producción está regulada por la acción de un grupo de enzimas denominado óxido nítrico sintetasa (NOS). Este grupo enzimático cataliza la oxidación del aminoácido L-arginina para producir NO y citrulina (fig. 1). La generación de NO es un proceso de oxidación en 2 etapas. La primera de ellas depende de la acción de los grupos heme de la enzima y conduce a la síntesis de un compuesto intermediario estable denominado N-hidroxi-L-arginina. En una reacción ulterior se lleva a cabo la oxidación de este compuesto, en presencia de la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH), para producir NO.

Hay 3 isoformas de la NOS[7]: nNOS (neuronal), eNOS (endotelial) e iNOS (inducible). La nNOS y la eNOS son enzimas constitutivas, que generan pequeñas cantidades de NO durante períodos cortos, estimuladas por una gran variedad de agentes como la bradicinina, el adenosindifosfato, el ejercicio crónico, el estrés de la pared vascular y la hipoxia, entre otros. Las enzimas constitutivas sintetizan NO en respuesta a aumentos de las concentraciones intracelulares de calcio. La actividad de la isoforma iNOS es independiente de la concentración de calcio en la célula. No obstante, su actividad, al igual que la de las otras isoformas, está condicionada por la calmodulina. Esta isoenzima no se expresa en condiciones fisiológicas, pero es inducida por citocinas como la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral alfa, y endotoxinas, lo que genera cantidades elevadas de NO durante períodos prolongados. Esto es reflejo de una situación fisiopatológica de inmunoactivación celular secundaria a procesos inflamatorios o sépticos, entre otros.

Inhibición de la síntesis del óxido nítrico: ADMA

Como inhibidores de la actividad de la NOS cabe citar 2 compuestos: la N^{ω}-monometil-L-arginina (L-NMMA) y la N^{ω}-N^{ω}-dimetil-L-arginina asimétrica (L-ADMA)[1], que pueden producirse a partir de residuos de arginina tras metilación durante la renovación proteínica. Estas sustancias se denominan monometilargininas o dimetilargininas (fig. 2) en función de que presenten uno o 2 grupos metilos en el grupo aminoterminal de la arginina, y pueden detectarse tanto en suero como en orina. En condiciones fisiológicas se encuentran en concentraciones bajas, pero en algunas situaciones patológicas, como es el caso de las afecciones renales, pueden llegar a ser suficientemente elevadas para disminuir la síntesis de NO[1].

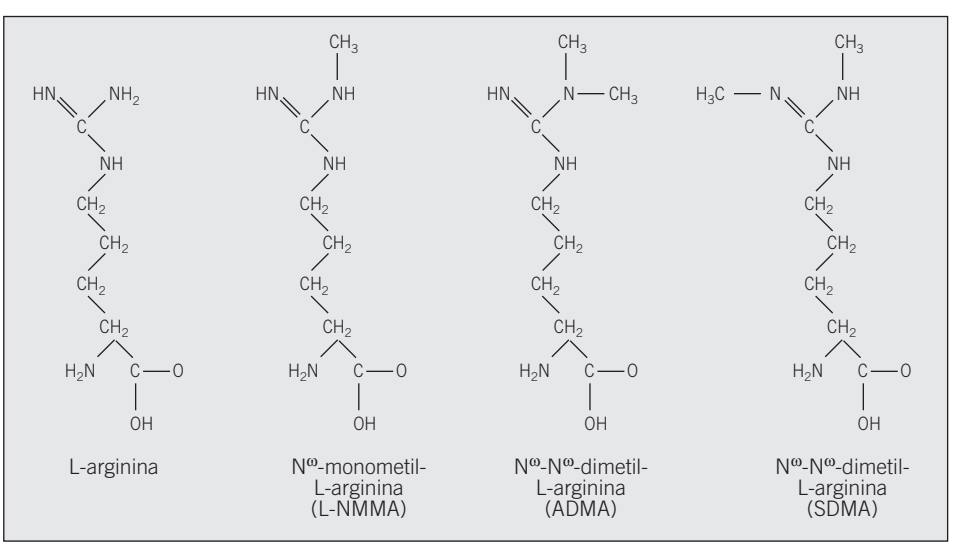

Fig. 2. Representación esquemática del aminoácido L-arginina y sus derivados metilados.

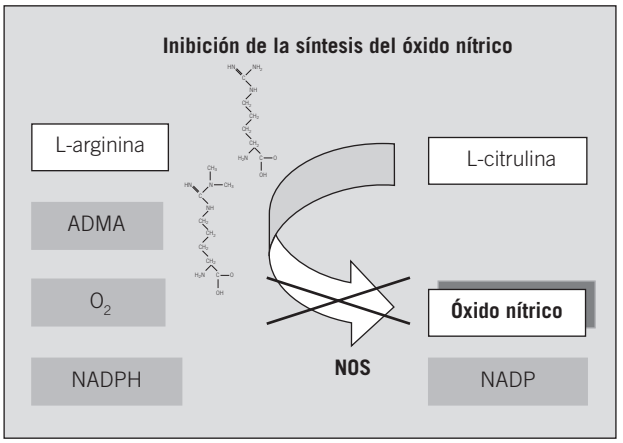

Fig. 3. La sustitución de 2 grupos metilos (–CH_3) en el carbono aminoterminal del aminoácido L-arginina transforma esta molécula en la dimetilarginina asimétrica (ADMA). La similitud de estructura de ambas moléculas hace que la ADMA pueda competir con la L-arginina en la formación del óxido nítrico. NADP: nicotinamida adenindinucleótido fosfato; NADPH: nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido; NOS: óxido nítrico sintetasa; O_2: oxígeno.

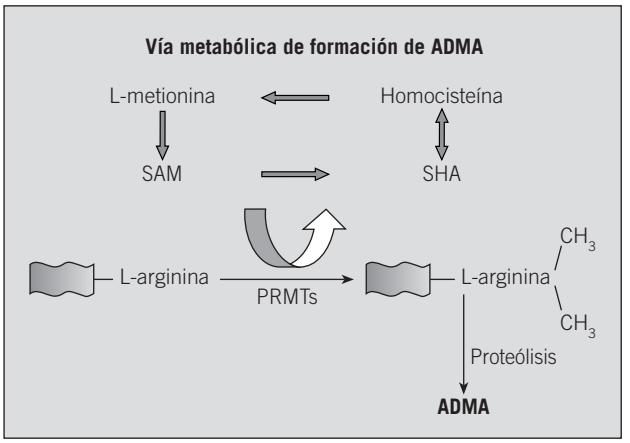

Fig. 4. Vía metabólica de formación de la dimetilarginina asimétrica (ADMA). La metilación de las proteínas con residuos de L-arginina se debe a la acción de proteínas metilasas (PRMT), que transfieren grupos metilos desde la S-adenosilmetionina (SAM) a la S-adenosilhomocisteína (SHA), productos intermediarios del metabolismo de la homocisteína. La proteólisis de las proteínas con residuos de L-arginina produce ADMA.

Otros inhibidores, como la N^{ω}-nitro-L-arginina (L-NNA), su éster, la N^{ω}-nitroarginina metil éster (L-NAME), y la N-iminoetil-L-ornitina (L-NIO), pueden inhibir de manera preferente las isoformas constitutivas de la NOS[8,9], mientras que la N^{ω}-amino-L-arginina y la aminoguanidina inhiben la iNOS de los macrófagos de una manera selectiva[1,10-14].

La ADMA posee una estructura muy similar al aminoácido L-arginina y difiere de éste en que presenta 2 grupos metilos en el grupo N-terminal de la L-arginina (fig. 3), precursor del NO. Vallance et al[15] fueron los primeros autores que hallaron esta similitud estructural entre ambas moléculas y su relación con la inhibición de la síntesis del NO. Los mismos autores demostraron[1], estudiando a un grupo de pacientes con insuficiencia renal, que la ADMA inhibía la producción de NO en células humanas aisladas. Por el contrario, su isómero la dimetilarginina simétrica no modificó la producción de NO.

Posteriormente[16-18] se han publicado diversos estudios experimentales que demuestran que la ADMA inhibe la producción de NO dentro de un abanico de concentración valorable en suero de pacientes con enfermedades metabólicas o cardiovasculares[16,17].

Metabolismo de la ADMA

Formación de ADMA (fig. 4)

La ADMA no procede directamente de la metilación de la arginina. Las dimetilargininas son moléculas que se forman como resultado de la proteólisis de proteínas con residuos de L-arginina metiladas. La ADMA, al igual que otras metilargininas, se genera por modificaciones postranslacionales de residuos de arginina dentro de una variedad de proteínas específicas que predominantemente se encuentran en núcleos celulares[19]. La metilación de los residuos de arginina es catalizada por un grupo de enzimas denominadas S-adenosilmetionina N-metiltransferasas (PRMT), proteínas metilasas I y II debido a que transfieren uno o más grupos metilos desde el donador S-adenosilmetionina, producto intermediario del metabolismo de la homocisteína, a proteínas o polipéptidos con residuos de L-arginina[20]. Esta reacción produce N-adenosil-L-homocisteína y proteínas metiladas que contienen residuos de L-arginina (proteínas con residuos de ADMA). La hidrólisis de las proteínas metiladas libera ADMA, que posteriormente pasa al plasma sanguíneo.

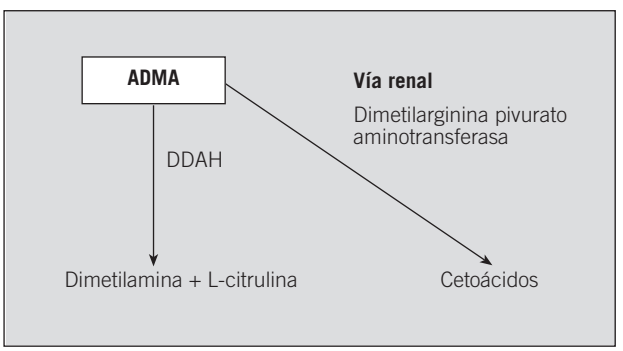

Fig. 5. La dimetilarginina asimétrica (ADMA) se elimina por vía urinaria y, alternativamente, por la hidrólisis de la molécula por la enzima dimetilarginina dimetilhidrolasa (DDHA), que la cataboliza en dimetilamina y L-citrulina.

Las células endoteliales son capaces de sintetizar ADMA. Esta molécula actúa como un regulador autocrino de la actividad endotelial de la NOS. En presencia de colesterol unido a LDL oxidado existe una notable producción de ADMA[21], por lo que se establece una inhibición competitiva con la NOS endotelial[1].

Eliminación de la ADMA (fig. 5)

Todas las metilargininas se excretan por la orina, pero algunos estudios experimentales[22,23] indican que sólo la ADMA puede excretarse por diferentes caminos metabólicos. En efecto, una parte se elimina en forma de cetoácidos debido a la acción de la enzima dimetilarginina piruvato aminotransferasa. Sin embargo, la mayor parte del metabolismo de la ADMA se debe a la acción de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), que hidroliza la molécula en dimetilamina y L-citrulina[22]. La actividad de la DDAH está regulada por mecanismos que todavía no se conocen del todo. El estrés oxidativo reduce la actividad de la DDAH[24], lo que favorece la acumulación de ADMA.

Interés fisiopatológico de la ADMA e implicaciones en la enfermedad cardiovascular

Debido a la acción inhibitoria que la ADMA ejerce sobre la NOS, es fácil entender que concentraciones elevadas de esta molécula bloqueen la formación de NO en el endotelio vascular, lo cual provoca alteraciones de éste al disminuir la vasodilatación y favorecer la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la oxidación de las LDL, la aparición de radicales libres y otros factores que contribuyen a la formación y progresión del proceso aterosclerótico. Por ello la ADMA, al igual que toda sustancia involucrada en el correcto funcionamiento del endotelio vascular, se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular.

Tras la caracterización de la ADMA como inhibidor endógeno de la NOS[1] y la comprobación, en voluntarios sanos, de los efectos producidos tras su administración[25-27] (aumento de la presión arterial, vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular, disminución del flujo sanguíneo), la determinación plasmática de esta molécula se ha incluido en numerosos estudios clínicos. En pacientes con insuficiencia renal se han descrito elevaciones plasmáticas de la ADMA entre 2 y 7 veces su valor normal[28]. Igualmente, se han encontrado concentraciones superiores a las del grupo control en pacientes con arteriosclerosis sistémica[29], hipertensión arterial esencial[30], enfermedad coronaria[31], hipercolesterolemia aislada[32], hipertensión pulmonar[33] e insuficiencia cardíaca crónica[34], así como en otras enfermedades y situaciones (diabetes mellitus, preeclampsia, hipertiroidismo, resistencia a la insulina, insuficiencia hepática y disfunción eréctil).

Estudios prospectivos con poblaciones de pacientes con diversas enfermedades indican que la ADMA es un nuevo factor de riesgo cardiovascular. Los valores elevados de ADMA se han asociado a un incremento medio de entre 3 y 5 eventos cardiovasculares. Así, en un estudio de 3 años de duración[35] con 225 pacientes hemodializados se observó que aquellos con una concentración elevada de ADMA, determinada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), tuvieron un riesgo de mortalidad 3 veces mayor que los que presentaron concentraciones de ADMA similares a las de un grupo control.

También se ha publicado que las concentraciones séricas de ADMA están significativamente elevadas en pacientes con angina inestable. En un estudio prospectivo de un año de duración en 36 pacientes con angina inestable se observó que la elevación persistente de la concentración de la ADMA, determinada por un método de enzimoinmunoanálisis (ELISA) competitivo, se relacionaba con un incremento del riesgo cardiovascular[36]. Algunos trabajos[37,38] que han determinado la ADMA por métodos de ELISA concluyen que en pacientes con enfermedad coronaria las concentraciones elevadas de esta molécula predicen, de forma independiente, futuros episodios cardiovasculares. Tras estudiar el valor predictivo de la ADMA[39] en un grupo de 533 pacientes con enfermedad arterial periférica avanzada (vasculopatía periférica grave y coronariopatía), se concluyó que las concentraciones elevadas de esta molécula, valorada por HPLC, predicen de forma independiente la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

La ADMA se ha relacionado con otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad mórbida. En un estudio en que se valora la ADMA por un método de HPLC[40] se demuestra que los pacientes con obesidad mórbida presentan concentraciones superiores a las de un grupo control. Además, tras la pérdida masiva de peso las concentraciones de ADMA disminuyen. En nuestra corta experiencia (datos no publicados), en un grupo de pacientes con obesidad mórbida hemos hallado, utilizando un método de ELISA competitivo, concentraciones de ADMA del mismo orden que las publicadas, empleando este mismo método, para controles sanos[41].

En otro estudio preliminar (datos no publicados) donde se cuantificó la ADMA sérica por un método de ELISA en 34 pacientes que habían presentado un primer ictus isquémico de menos de 12 h de evolución, obtuvimos resultados más significativos. Los valores de ADMA fueron significativamente mayores en el grupo de estudio que en el grupo control, con una media (desviación estándar) de 0,75 (0,13) frente a 0,67 (0,1) μmol/l, respectivamente ($p = 0,1$).

Sin embargo, hay que resaltar que en muchos de los estudios citados[36-38,40], aunque las concentraciones de ADMA en el grupo control y en el grupo de estudio presenten diferencias estadísticamente significativas, las variaciones porcentuales entre ambos grupos fueron muy bajas, concretamente entre el 10 y el 15%. Tan sólo en pacientes con insuficiencia renal se han hallado concentraciones claramente elevadas con respecto al grupo control (un 34 y un 42%)[35,42]. Es de interés comentar que los métodos habitualmente utilizados para cuantificar la concentración de ADMA son la HPLC y el ELISA competitivo. Aunque la HPLC sea el método de elección, los métodos comercializados de ELISA son más practicables y alcanzan unos coeficientes de variación aceptables. Muchos de los trabajos aquí citados se realizaron con HPLC y otros con ELISA. No creemos que el empleo de uno u otro método repercuta en la interpretación de los resultados. Lo que sí podría alterar esta interpretación es no haber establecido correctamente los valores de normalidad del método elegido para valorar la concentración de ADMA. En caso de no disponer de dichos valores, lo aconsejable es procesar, por el método escogido, grupos de controles sanos debidamente seleccionados teniendo en cuenta variables como la edad, el sexo y el estado metabólico del sujeto.

Sin embargo, recientemente se ha citado[43] que en personas sanas pueden observarse variaciones intraindividuales de la ADMA de entre un 5 y un 14%. En el mencionado trabajo se realizaron determinaciones plasmáticas de ADMA, dimetilarginina simétrica y L-arginina durante 4 semanas consecutivas a 7 sujetos sanos. Utilizaron la HPLC, método que presenta un coeficiente de variación inferior al 3,5%. Tras encontrar variaciones intraindividuales significativas tanto para las 2 dimetilargininas como para la L-arginina, los autores señalaron que es un mecanismo común propio del catabolismo proteínico. Aunque este estudio incluya tan sólo a 7 sujetos, sus resultados inducen a estudiar más a fondo la variabilidad intraindividual de la ADMA, cuyo metabolismo está equilibrado por su producción a partir del catabolismo proteínico y su eliminación por la acción de la DDAH, que produce su hidrólisis, así como por su eliminación urinaria.

Este hallazgo indica la necesidad de investigar las causas de la variabilidad biológica intraindividual que presenta la concentración de ADMA en sujetos sanos, con objeto de conocer los cambios metabólicos de esta molécula y facilitar la interpretación clínica de este potencial y novedoso marcador de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, deberán concebirse nuevos estudios prospectivos, en los distintos grupos de riesgo, con el fin de determinar el valor de la ADMA como marcador independiente de riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. Lancet. 1992;339:572-5.

2. Boger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. Atherosclerosis Suppl. 2003; 4:1-3.
3. Furchgott RF, Zawadki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acethylcoline. Nature. 1980; 288:373-6.
4. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide physiology, pathophisiology and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991;43:109-42.
5. Maxwell AJ, Cooke JP. The role of nitric oxide in atherosclerosis. Coron Artery Dis. 1999;10:277-86.
6. Eberhardt RT, Loscalzo J. Nitric oxide in atherosclerosis. En: Loscalzo J, Vita JA, editors. Nitric oxide and cardiovascular system. New Jersey: Human Press; 2000. p. 273-96.
7. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993;329:2002-12.
8. Gross BB, Jaffe EA, Levi R, Kilbourn RG. Cytokine activated endothelial cells express an isotype of nitric oxide synthase which is tetrahydrobiopterin-dependent, calmodulin-independent and inhibited by arginine analogs with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. Biochem Biophys Res Commun. 1991;170:823-9.
9. Lambert LE, French JF, Whitten JP, Baron BM, McDonald IA. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthase. Eur J Pharmacol. 1992;216:131-4.
10. Stuehr DJ, Griffith OW. Mammalian nitric oxide synthases. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1992;65:287-346.
11. Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: an induction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;89:5159-62.
12. Gross SS, Stuehr DJ, Aisaka K, Jaffe EA, Levi R, Griffith OW. Macrophage and endothelial nitric oxide synthesis: cell type selective inhibition by N^G-aminoarginine, N^G-nitroarginine and N^G-methyl-arginine. Biochem Biophys Res Commun. 1990;170:96-103.
13. Fukutto JM, Wood KS, Byrns RE, Ignarro LJ. N^G-amino-L-arginine: a new potent antagonist of L-arginine-mediated endothelium-dependent relaxation. Biochem Biophys Res Commun. 1990;168:458-65.
14. McCall TS, Feelisch M, Palmer RMJ, Moncada S. Identification of N-iminoethyl-L-ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocyte cells. Br J Pharmacol. 1991;102:234-8.
15. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethyl-arginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. J. Cardiovasc Pharmacol. 1992;20 Suppl 12:60-2.
16. Faraci FM, Brian JE, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. Am J Physiol. 1995; 269:H1522-H7.
17. Kurose I, Wolf R, Grisham MB, Granger DM. Effects of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis on postcapillary venules. Am J Physiol. 1995;268:H2224-H31.
18. Segarra G, Medina P, Ballester RM, Lluch P, Aldasoro M, Vila JM. Effects of some guanidino compounds on human cerebral arteries. Stroke. 1999;30:2206-11.
19. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atheroscler Suppl. 2003;4:29-32.
20. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Willians KR, Paik WK, Kim S. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethilarginine (ADMA): protein arginine N-methyltranferases. Biochim Biophys. Acta. 1995; 1248:11-8.
21. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase. Cir Res. 2000;87:99-105.
22. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalysing the direct conversión of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulin in rats. Res Comun. 1987;148:671-7.
23. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Rusell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxyde synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Br J Pharmacol. 1996;119:1533-40.
24. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M,Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation. 1999;99:3092-5.
25. Achan V, Broadhead M, Malak M. Asymetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in human and actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1455-9.
26. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymetrical dimethylarginine in humans. Circulation. 2004;109:172-7.
27. Calver A, Collier J, Leone A. Effect of local intra-arterial asymetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. J Hum Hypertens. 1993;7:193-4.
28. Kielstein JT,Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, 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;10:594-600.
29. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis. Circulation. 1997;95:2068-74.
30. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boger RH, Bode-Boger SM. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;33:652-8.
31. Boger RH, Lenzen H, Hanefeld C, Barting A, Osterziel KJ, Kusus M, et al. Asymmetric dimethylarginine: an endogeous inhibitor of NO synthase is a predictor of the risk for coronary heart disease. Results of a multicentric CARDIAC study. Circulation. 2003;108 Suppl 4:252-6.
32. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulus D. Cigarette smoking is associated with dose-realted and potencially reversible impairement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation. 1993;88:2149-55.
33. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of ammetrical methyl -L- arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;37:489-92.
34. Usui M, Matsouka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imauzumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. Life Sci. 1998;62:2425-30.
35. Zocali C, Bode-Boger SM, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino L. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase predicts mortality in and-stage renal disease (ESRD). Lancet. 2001;358:2113-7.
36. Krempl T, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. Eur Heart J. 2005;26:1846-51.
37. Schnabel R, Blankenbrg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease. Results from the AtheroGene study. Cir Res. 2005;97:53-9.
38. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Narling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter coronary artery risk determination investigating the influence of ADMA concentration (cardiac) study. Am Heart J. 2006;152:493-8.
39. Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:2536-40.
40. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Kopp H-P, Woltz M, Schernthaner G. Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. J Clin Endocrinol Metabolism. 2004; 89:6277-81.
41. Schulze F, Maas R, Freese E, Schwedhelm E, Silberhorn E, Boger RH. Determination of a reference value for N,N. dimethyl-L-arginine in 500 subjects. Eur J Clin Invest. 2005;35:622-6.
42. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van der Hoven B, Siroen MP, Kuit DJ, Rauwerda JA, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. Clin Nutr. 2003;22:23-30.
43. Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and clinical studies: methodological considerations. J Chromatogr B. 2007;851: 42-50.