

# Kardiyometabolik Risk Parametrelerinin Asimetrik Dimetilarjinin Üzerine Etkileri

Aytekin Alçelik \*, Sevim Karaçay \*, Ayşegül Alçelik \*\*

\* Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\* Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

## ÖZET

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite, mortaliteye ilişkin risk faktörlerinin çoğunun, endotel fonksiyonlarını bozduğu belirlenmiştir. Endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olan Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) konsantrasyonları, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı çoğu durumda artmaktadır. ADMA, endotel disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür. Günümüzde ADMA, kardiyometabolik risk parametrelerinin hemen hemen tümünde değerlendirilmiş bir belirteçtir. Burada ADMA'nın bu parametrelerle olan ilişkisini derlemeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** asimetrik dimetilarjinin, endotel disfonksiyonu, kardiyometabolik sendrom

## SUMMARY

### **Effects of Cardiometabolic Risk Parameters on Asymmetric Dimethylarginine**

Most of the risk factors related with atherosclerosis and cardiovascular mortality, and morbidity have been also found to be associated with endothelial dysfunction. Concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) which are in close relation with endothelial dysfunction increase in patients with cardiovascular disease and in most of the cases which increase cardiovascular risk factors. ADMA is an independent risk factor for endothelial dysfunction and congestive heart failure. Currently, ADMA has been evaluated in almost all of the cardiometabolic risk parameters. In this review article we aimed to assess the associations of ADMA with these parameters.

**Key words:** asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, cardiometabolic syndrome

ADMA plazmada doğal olarak bulunan bir aminoasit olup, 1992 yılında Vallance ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. ADMA, vasküler endotel hücreler de dahil birçok dokuda normal protein döngüsü sırasında arginin kalıntılarının metilasyonu ile elde edilmekte ve dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz aracılığıyla sitruline metabolize olmaktadır (2,3). Proteinlerdeki arjininleri metilleyen protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimi iki çeşittir; protein arjinin metiltransferaz tip 1 ve protein arjinin metiltransferaz tip 2. PRMT-1 enzimi ile N-monometil-L-arjinin ve ADMA oluşur. PRMT-2 enzimi ile N-monometil-L-arjinin ve simetrik dimetilarjinin (SDMA) oluşur. Tip 1 PRMT en çok bulunan enzim tipidir ve kardiyovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Tip 1

PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin nitrik oksit sentazı inhibe edebilme özelliği vardır. Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar. SDMA'nın, ADMA'da bulunan nitrik oksit sentazı inhibe etme özelliği yoktur (Şekil 1) (4-5).

ADMA, endotel disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür (6). Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan veya olmayan ve artmış serum ADMA düzeylerine sahip hastalar, düşük serum ADMA düzeyi olanlara göre akut koroner olay açısından artmış bir riske sahiptir (7-8). Günümüzde ADMA, kardiyometabolik risk parametrelerinin hemen hemen tümünde değerlendirilmiş bir belirteçtir (Tablo 1). Burada ADMA'nın bu paramerelerle olan ilişkisini derlemeyi amaçladık.

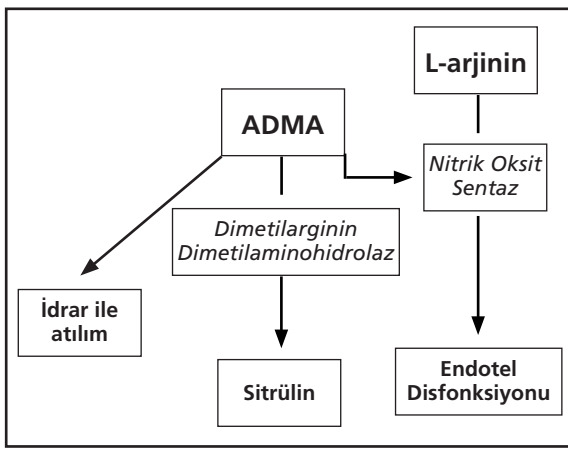
**Alındığı Tarih:** 03.06.2011

**Kabul Tarihi:** 13.09.2011

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Aytekin Alçelik, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

**e-posta:** aytekinalcelik@yahoo.com

Şekil 1. ADMA metabolizması ve L-arjinin ile olan ilişkisi (10,12,17).



Tablo 1. ADMA düzeylerinin etkilendiği durumlar (11,21,27,43).

- Endotel disfonksiyonu
- Konjestif kalp yetersizliği
- Koroner arter hastalığı
- Hipertansiyon
- Oksidatif stres
- Diyabetes mellitus
- Metabolik sendrom
- Hiperlipidemi
- Obezite
- Böbrek yetmezliği

## A. ADMA, ENDOTEL VE NİTRİK OKSİT

Vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olan endotel; vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, trombogenez ve fibrinolitik arasındaki dengeyi sağlar. Bu dengenin bozulması durumunda endotel disfonksiyonu gelişir. Nitrik oksit (NO) tarafından düzenlenen asetilkoline veya hiperemiye verilen vazodilatatör yanıtın küntleşmesi en çok kabul gören endotelial disfonksiyon tanımlamalarındandır. Vazodilatasyonun bozulması ile gösterilen NO aktivitesindeki veya üretimindeki azalma aterosklerozun en erken bulgularından birisidir (9).

NO, endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür. Serbest ADMA, endotelial nitrik oksit sentaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür ve endotelial NOS'ın üretim ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. NO üretimindeki azalma, ateroskleroz gelişimine veya komplike olmasına yol açan olayların artması ile sonuçlanır (10-11). Yüksek konsantrasyondaki ADMA,

NOS inhibisyonu yanı sıra L-Arjininin hücre içine taşınmasını engelleyerek de NO sentezi azaltır (12).

ADMA, hasarlanmış endotel rejenerasyonunda ve aterosklerotik lezyon oluşumunu geciktirmede önemli role sahip olan endotel progenitor hücrelerin fonksiyonunu, mobilizasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ederek de zararlı etkilerini ortaya çıkarıyor olabilir (13).

Ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite, mortalite ile ilgili risk faktörlerinin çoğunun endotel disfonksiyonu ile de ilgili olduğu belirlenmiştir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi risk faktörleri, reaktif oksijen ürünleri ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Aterosklerotik hastalık, risk faktörlerinin endotel üstündeki etkilerinin son ortak yolu olduğu düşünülmektedir (14-15).

## B. ADMA VE KARDİYOMETABOLİK RİSK PARAMETRELERİ

ADMA'nın kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, pulmoner hipertansiyon ve preeklampside arttığı gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalarda; plazma ADMA düzeylerindeki artışın, endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16-18). ADMA ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan parametreler alt başlıklar halinde irdelenecektir.

### B-1. ADMA-Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu

Arjininden NO oluşumu, ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombüs oluşumu ve ateroskleroza neden olabilir. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu hastaların medikal tedavi sonrası ise ADMA seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (19).

Koroner arter hastalığı olan ve olmayan has-

talarda yapılan "Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC)" çalışmasında; ADMA'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk belirteci olduğu saptanmıştır<sup>(20)</sup>. Koroner arter hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada yüksek ADMA seviyelerinin, ileride geçirilebilecek kalp krizinin bağımsız bir belirteci olduğu bildirilmiştir<sup>(21)</sup>.

Yüksek ADMA düzeylerinin, kardiyovasküler olay insidansının artması yanında konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotis arter intima media kalınlığının artması ile de kuvvetli bir ilişki gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşikar ateroskleroza olanlarda olanlara göre yüksek olarak bulunmuştur<sup>(23)</sup>.

Endotel kaynaklı NO, endotel fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemlidir. NO biyosentezinin bozulması, endotel fonksiyonunun bozulmasıyla beraber çok sayıda vasküler olayla birliktelik gösterir. ADMA, arjininden NO sentezini yarışmalı olarak inhibe eder. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur<sup>(12)</sup>.

### B-2. ADMA-Oksidatif Stres

ADMA, oksidatif partikül (Reactive Oxygen Species "ROS") sayısını dramatik olarak artırır<sup>(23)</sup>. Aldosteron tarafından uygunsuz Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) aktivasyonu; mezangiyal hücre proliferasyonunu, böbrek hasarını, insülin reseptör fonksiyon bozukluğunu, insülin direncini ve onkogenezi kolaylaştırır. Buna ek olarak, önemli kardiyovasküler mediatörler olan aldosteron, anjiyotensin 2 de okside LDL ROS sayısını artırır. Ardından oksidatif partiküller epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) aktive eder<sup>(24-25)</sup>.

### B-3. ADMA-Hipertansiyon

Hipertansif hastalarda ADMA, intima media kalınlığı ve endotele bağımlı vasodilatasyon ile bağımsız olarak korelasyon gösterir. ADMA,

hipertansiyon hastalarında endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığı hakkında fikir veren bir göstergedir<sup>(26)</sup>. ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstriksiyona yol açar, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotel hücre adhezivitesini artırır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu olarak sol ventrikül hipertrofi gelişebilir<sup>(12)</sup>. Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakiyal arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ve ters bir ilişki bildirilmektedir<sup>(27)</sup>.

Hipertansiyonda ADMA, trombosit agregasyonunda artmış bir role sahip olabilir. ADMA tarafından trombosit agregasyonunun kolaylaştırılması plazma doku faktörü düzeyi ve aktivitesinde artışla ilişkilidir<sup>(28)</sup>.

### B-4. ADMA-Konjestif Kalp Yetmezliği

Kronik kalp yetersizlikli hastalarda endotel disfonksiyonu olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Artmış ADMA düzeyleri, seçilmiş hasta gruplarında koroner olay için artmış risk ile ilişkilidir ve kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek ADMA'nın kardiyovasküler risk artışına neden olduğu gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

ADMA'nın ventrikül kontraksiyonunu ve kalp hızını azaltma kapasitesi vardır<sup>(12)</sup>. Kritik hastalığı olan ve kardiyojenik şok tablosundaki hastalarda, ADMA'nın kötü prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir<sup>(30)</sup>.

### B-5. ADMA-Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda yüksek lipid içeriği olan bir yemek, plazma ADMA düzeyini artırabilir ve birkaç saatlik süre içinde arteriyel dilatasyonu bozabilir<sup>(31)</sup>. Hiperglisemik bir durumda, plazma glukoz düzeyi ile orantılı olarak serum ADMA düzeylerinde de artış olur<sup>(32)</sup>.

Tip 2 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokart enfarktüsü, serebrovasküler hastalık ve kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur.

Diyabetik komplikasyonlar açısından da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ADMA arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır<sup>(33-34)</sup>. Hipergliseminin ADMA artışına nasıl yol açabileceği tam olarak bilinmemektedir.

Diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve tiazolidinedionlar ADMA düzeylerini azaltabilir<sup>(12)</sup>. Metformin, ADMA'nın yapısal analogudur. ADMA doğal sinyal molekülü olarak gözükmemekte ve metformin ADMA'nın etkisini bloke etmektedir. Bu nedenle metformin ve ADMA vücut metabolizması üzerine zıt etkilere sahiptir<sup>(35)</sup>.

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda, sağlıklılara oranla % 20 daha yüksek ADMA seviyesi tespit edilmiştir<sup>(36)</sup>.

#### B-6. ADMA-Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; abdominal obezite, kan lipid bozukluğu, inflamasyon, insülin direnci, artmış kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski ile ilişkilidir<sup>(37)</sup>. Endotel disfonksiyonun metabolik sendromun bir komponenti olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır<sup>(38)</sup>. Metabolik sendromda ADMA artışının metabolik parametrelerle olan yakın ilişkisi, ADMA'nın insülin rezistans sendromu patogenezinde önemli bir molekül olduğunu düşündürmektedir. Stuhlinger ve ark.<sup>(39)</sup> insülin direnci ile plazma ADMA konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada metabolik sendromla uyumlu olarak plazma ADMA seviyeleri açlık trigliserid seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Onat ve ark.'nın<sup>(40)</sup>, Türklere serum ADMA konsantrasyonları üzerinde yaptığı bir çalışmada, kadınlarda yüksek bulunan serum ADMA düzeyleri metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuş, iki cinsiyette de ADMA düzeyleri ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki belirlenmemiştir. ADMA düzeyleri orta yaş ve yaşlı Türklere sigara içiciliği ile ters ilişki göstermiştir.

#### B-7. ADMA-Hiperlipidemi

Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hiperkolesterolemisi olanlarda da ADMA düzeyleri artmıştır. Buna neden olan olası mekanizma ise okside LDL'nin en azından ADMA yıkımını azaltarak serum düzeylerinin yüksek kalmasına neden olmasıdır. Bir diğer görüş ise metiltransferaz aktivitesinin LDL kolesterol yoluyla artması sonucu ADMA artışı olduğu yönündedir<sup>(41)</sup>. Hiperlipidemik hastalarda ADMA düzeyleri üzerine statinlerle yapılan çalışmalar mevcuttur<sup>(42)</sup>.

#### B-8. ADMA-Obezite

Obezlerde yapılan çalışmalarda, ADMA artışının obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması ile ilgili görüşler daha çok endotelial disfonksiyon gelişimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır<sup>(43)</sup>. Beş yüz altmış üç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; obezite, sigara ve ADMA ilişkisi incelenmiştir. Hastaların ADMA düzeyi ve L-Arginin/ADMA oranı arasında ciddi metabolik risk faktörleriyle korelasyon saptanmıştır<sup>(44)</sup>. Konukoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise plazma ADMA düzeyi, morbid obez hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve gastrik bant operasyonu sonrası kilo verilmesiyle anlamlı azalma bildirilmiştir<sup>(45)</sup>.

#### B-9. ADMA-Böbrek Yetmezliği

İnsanlarda ADMA'nın yüksekliğinin varlığı ilk kez böbrek fonksiyonları bozulmuş bireylerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında gelişen endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler olaylar ve mortalite artışında ADMA, sorumlu faktörlerden birisidir<sup>(12)</sup>. İki yüz yirmi beş son dönem böbrek yetmezliği olan hastada yapılan bir araştırmada, yüksek plazma ADMA konsantrasyonlarının yalnızca karotis aterosklerozu ve sol ventrikül disfonksiyonu ile değil, aynı zamanda tüm geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri içerisinde kardiyovasküler nedenle ölümler için önemli bir tahmin ettirici belirteç olduğu gösterilmiştir<sup>(21)</sup>. ADMA hemodiyaliz ile vücuttan

uzaklaştırılabilir fakat hemodiyaliz sonrası yine yüksek değerlere geri döner<sup>(46)</sup>.

Yılmaz ve ark.,<sup>(47)</sup> böbrek transplasyonunun ardından hastaların plazma ADMA düzeylerinin düşmesi ile endotel fonksiyonlarının düzelmesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada C-reaktif protein ve ADMA'nın transplantasyonun ardından düştüğü gösterilmiştir.

## SONUÇ

ADMA, kardiyometabolik risk faktörleri ve bu faktörlerin altta yatan patogenetik yollarıyla yakından ilişkilidir. ADMA'nın kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak kullanılabilirlik potansiyeli yüksektir.

## KAYNAKLAR

1. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-5. PMID:15908319
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526. PMID:17318075
3. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109:1813-8. PMID:17163402
4. Tsikas D. Analysis of the L-Arginine/Nitric Oxide Pathway: The Unique Role of Mass Spectrometry. *Current Pharmaceutical Analysis* 2005; 1:15-30.
5. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep* 2006; 58(2):1734-1140.
7. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358:2127.
8. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation* 2009; 119:1592.
9. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A):35-45.
10. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999; 43:542-8.
11. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59:824-833.
12. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolyase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004; 24:1023-1030.
13. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *Am Coll Cardiol* 2005; 46(9):1693.
14. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-844.
15. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47:426-435.
16. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006; 38:126-36.
17. Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 8:1-6.
18. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1141-46.
19. Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95:729-733.
20. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, 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.e1-493.e8.
21. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease Journal of the American Society of Nephrology 2004; 15:77-80.
22. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269.
23. Wells SM, Holian A. Oxidative-Nitrosative stress and post-translational protein modifications: Implications to lung-structure function relations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36:520-528.
24. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: The emergin clinical implications of the role of aldosteronism in the metabolic syndrome and resistant hypertension *Ann Intern Med* 2009; 150:776-83.
25. Ding G, Zhang A, Huang S, Pan X, Yang T. Ang II induces c-Jun NH2 terminal kinase activation and proliferation of human mesangial cells via redox-sensitive transactivation of the EGFR. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F1889-F1897.
26. Serg M, Kampus P, Kals J, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and indices of vascular function in patients with essential hypertension. *Blood Press* 2011; 20(2):111-6.

27. Perticone F, Sciacqua A, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:518-523.
28. Li D, Guo R, Chen QQ, Hu CP, Chen X. Increased plasma level of asymmetric dimethylarginine in hypertensive rats facilitates platelet aggregation: role of plasma tissue factor. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89(3):151-8.
29. Seljeflot I, Nilsson BB, Westheim AS, Bratseth V, Arnesen H. The L-arginine-asymmetric dimethylarginine ratio is strongly related to the severity of chronic heart failure. No effects of exercise training. *J Card Fail* 2011; 17(2):135-42.
30. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003; 22:23-30.
31. Fard A, Tuck CH, Cannon PJ et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2039-2044.
32. Masuda H, Goto M, Azuma H et al. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxan-induced hyperglycaemia. *Brit J Pharmacol* 1999; 126:211-218.
33. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1834-1839.
34. Malecki MT, Undas A, Cyganek K, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) is associated with retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2899-2901.
35. Demaille D, Guigas B, Devos P et al. Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on respiratory chain function. *Biochem Pharmacol* 2002; 63(7):1259-72.
36. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106:987-992.
37. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444:881-887.
38. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:140-146.
39. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287(11):1420-1426.
40. Onat A, Hergenç G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: association with metabolic syndrome in women and tendency to decrease in smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36(1):7-13.
41. Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells. *Circ Res* 2000; 87:99-105.
42. Vladimirova-Kitova L, Deneva T, Marinov B. Predictors of the intima-media thickness of carotid artery in asymptomatic newly detected severe hypercholesterolemic patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(4):250-9.
43. Rudofsky G, Roeder E, Merle T, et al. Weight loss improves endothelial function independently of ADMA reduction in severe obesity. *Horm Metab Res* 2011; 43(5):343-8.
44. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, ADMA. *Metabolism* 2004; 53:1574-9.
45. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, ve ark. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-L-arginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17:672-678.
46. Zhang DL, Liu J, Liu S, Zhang Y, Liu WH. The differences of asymmetric dimethylarginine removal by different dialysis treatments. *Ren Fail* 2010; 32(8):935-40.
47. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, ve ark. Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80:1660-66.