

Dysfunkcja śródbłonna i ADMA w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Endothelial dysfunction and ADMA in pathogenesis of arterial hypertension

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are today one of the major healthcare problems of the world population. Endothelial dysfunction (ED) reflects prominent abnormalities observed in these disorders. Nitric oxide is one of the most potent endothelial vasodilators and has also anti-inflammatory and antithrombotic properties. NO-mediated endothelium — dependent vasodilatation plays a crucial role in regulation of vascular tone. Impaired activity of NO-dependent metabolic pathways in endothelium may increase the risk of CVD and may be an important pathophysiological link leading to development of arterial hypertension (HTA). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of NO synthase, which may cause ED due to decreased NO-availability. ADMA may be not only a marker, but also an active mediator in pathogenesis of CVD. Its levels have been shown to be elevated in variety of disorders, e.g. in hypertension. This article gives a brief review of contemporary state of knowledge regarding ED, ADMA and HTA. Pathophysiology of ED and HTA and possible pharmacological interventions aiming the modulation of ADMA level are discussed.

key words: endothelial dysfunction, ADMA, arterial hypertension

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 3, pages 224–237.

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów w krajach wysoko uprze-

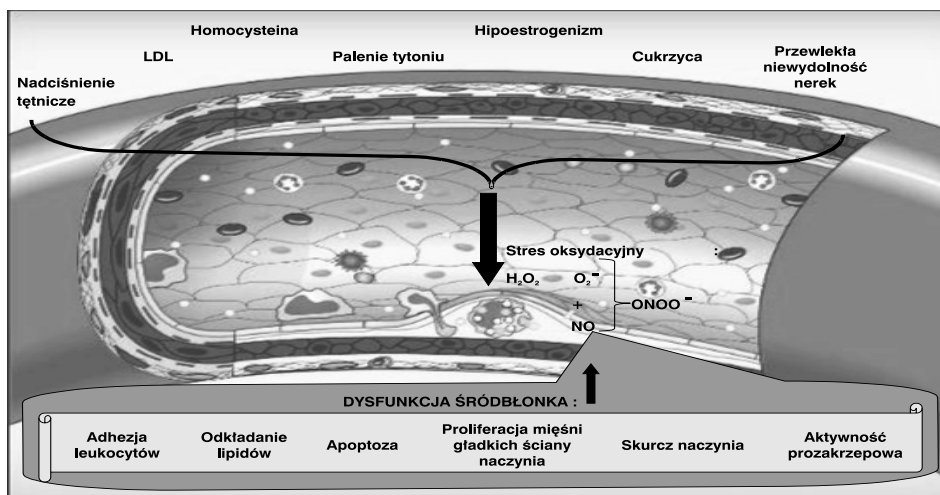
mysłowionych i rozwijających się [1]. Wiele znanych obecnie czynników ryzyka tych schorzeń, jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej czy palenie tytoniu, znajdują swój wspólny mianownik w zaburzeniach homeostazy śródbłonna. Niwelowanie ich negatywnego wpływu na funkcję komórek śródbłonna, stwarza możliwość wdrożenia zarówno profilaktyki, jak i leczenia wspomnianej grupy chorób [2, 3].

Na podstawie licznych dowodów aktualnie przyjmuje się, że śródbłonek naczyniowy odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu odpowiedniego napięcia i struktury ściany naczynia, zaś zaburzenia inicjujące rozwój i propagujące progresję miażdżycy obejmują pierwotnie właśnie te komórki [4, 5]. Obecnie uważa się, że podstawowe funkcje śródbłonna, który jest największym organem umiejscowionym między krwią a ścianą naczynia i tkankami, wiążą się w szerokim zakresie z utrzymaniem homeostazy układu krążenia i całego organizmu.

Dysfunkcja śródbłonna, w ogólnym ujęciu, charakteryzuje się zmniejszeniem potencjału wazodylatorycznego, wzrostem aktywności prozapalnej i proagregacyjnej (ryc. 1). Większość chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek) wiąże się z mniej lub bardziej nasiloną dysfunkcją komórek śródbłonna. Mechanizmy współuczestniczące w obniżeniu zdolności wywoływania rozkurczu ściany naczynia przez śródbłonek obejmują między innymi zmniejszenie syntezy NO oraz stres oksydacyjny. Nasilenie ekspresji molekuł adhezyjnych, uwalnianie chemoatraktantów dla komórek biorących udział w reakcji zapalnej czy produkcja PAI-1 indukują stan zapalny i aktywność prozakrzepową śródbłonna. Wzrost stężenia angiotensyny II, endoteliny 1 oraz asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA, *asymmetric dimethylarginine*), hiperchole-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Andrzej Szuba
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu
ul. Wybrzeże L. Pasteura 4, 50–367 Wrocław
tel.: (071) 784–09–21, 604–53–58–07; e-mail: szubaa@yahoo.com

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a geneza stresu oksydacyjnego w patogenezie dysfunkcji śródbłonna i jej następstw

Figure 1. Risk factors of cardiovascular disorder and a genesis of oxidative stress in pathogenesis of endothelial dysfunction and its consequences

sterolemia, hiperhomocysteinemia, zaburzenia szlaków sygnałowych zależnych od insuliny są jedynie nielicznymi wspólnymi ogniwami łączącymi ze sobą szereg złożonych patomechanizmów dysfunkcji śródbłonna.

Wybrane aspekty patofizjologii dysfunkcji śródbłonna

Modele zwierzęce nadciśnienia tętniczego jednoznacznie wykazały negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na zdolność śródbłonna do wywoływania rozkurczu naczyń, ale także odwracalność tego efektu przez zastosowanie antyoksydantów. Stres oksydacyjny prowadzi do spadku biodostępności tlenku azotu, osłabienia potencjału wazodylatoryjnego śródbłonna i zwiększenia ryzyka wystąpienia ostrych incydentów naczyniowych [6–8].

Jedną z najistotniejszych molekuł regulujących wazodylatoryjne działanie komórek śródbłonna jest tlenek azotu (NO), syntezowany w reakcji katalizowanej przez śródbłonną izoformę syntazy tlenku azotu (e-NOS). Jest on jednym z najsilniejszych wazodylatorów o działaniu auto- i parakrynnym, wywierających znamienny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego [9] i zapobieganie rozwojowi miażdżycy [10]. Bierze on także udział w transmisji synaptycznej w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, odgrywa istotną rolę w reakcjach układu immunologicznego, reguluje oddychanie komórkowe na poziomie mitochondrialnego łańcucha oddechowego.

Zmniejszona biodostępność NO zwiększa ekspresję VCAM-1, liganda CD40, LOX-1R głównie poprzez nasilenie syntezy czynnika transkrypcyjnego NF- κ B będącego istotnym regulatorem syntezy mRNA dla wspomnianych białek. Dalszym rezultatem powyższych zmian jest zwiększone generowanie reaktywnych form tlenu, a także wzrost stężenia CRP w odpowiedzi na cytokiny prozapalne [11, 12].

Obecność VCAM 1, selektyny E, ICAM 1 jest odpowiedzialna za inicjację procesu zapalnego. Część VCAM 1 wykazuje powinowactwo z monocytami i limfocytami T, rozpoczynając tym samym reakcję zapalną w ścianie naczyń. Deficyt NO nasila ekspresję MCP-1, chemokiny przyciągającej makrofagi. Makrofagi w ścianie naczyń ulegają obciążeniu cząsteczkami utlenionych LDL, co prowadzi do powstawania komórek piankowatych. Utlenione cząsteczki LDL są zmiotane przez receptory SR-A oraz LOX-1, wykazujące nadekspresję w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy czy hipercholesterolemii [13–17].

Istotny wydaje się fakt, że jeden z głównych mediatorów zapalenia, TNF- α , na drodze swych szlaków sygnałowych powoduje nasilenie degradacji mRNA dla izoformy e-NOS, ograniczając tym samym syntezę NO. Może to być bowiem ważnym elementem dodatniego sprzężenia zwrotnego, nasilającego stan zapalny w ścianie naczyń [18].

Ilość NO jest uzależniona od wielu czynników — dostępności substratu, środowiska reakcji, poziomu aktywności NOS, dostępności jej kofaktora — tetrahydrobiopteryny, w końcu jego degradacji

przez wolne rodniki. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się kompetycyjnym inhibitorom NOS, do których należy ADMA.

Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonymi w 1999 roku przez Wevera i wsp. [19] za niedobór endogennego NO odpowiadać może zarówno jego niedostateczna produkcja, jak i nadmierna degradacja.

Asymetryczna dimetyloarginina jest endogennym, kompetycyjnym inhibitorem e-NOS, mogącym wskutek tej interakcji poważnie modyfikować czynność śródbłonka [20]. Powstaje ona w wyniku hydrolizy białek bogatych w metylowane reszty argininy, głównie histonów [21].

Dotychczas rozważano przydatność oznaczania stężenia wielu białek jako markerów dysfunkcji śródbłonka (m.in. sICAM-1, VCAM-1, selektyny E, a także LOX-1, CD40 ligand, CRP czy endoteliny-1). Jakkolwiek podwyższone stężenie endoteliny-1 w surowicy wykazano w wielu chorobach układu sercowo-naczyniowego (miażdżycy, niewydolności serca, nadciśnieniu płucnym pierwotnym, cukrzyca, przewlekłej niewydolności nerek), nie odnotowano podobnej zależności dla nadciśnienia tętniczego [22–28].

Ponadto stężenie endoteliny w osoczu nie stanowi odzwierciedlenia jej produkcji w tkankach, co czyni jej oznaczenie mało przydatnym z klinicznego punktu widzenia [29].

Wyniki badań przeprowadzonych przez Zoccali i wsp. wskazują kwas moczowy jako istotny marker dysfunkcji śródbłonka u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [30].

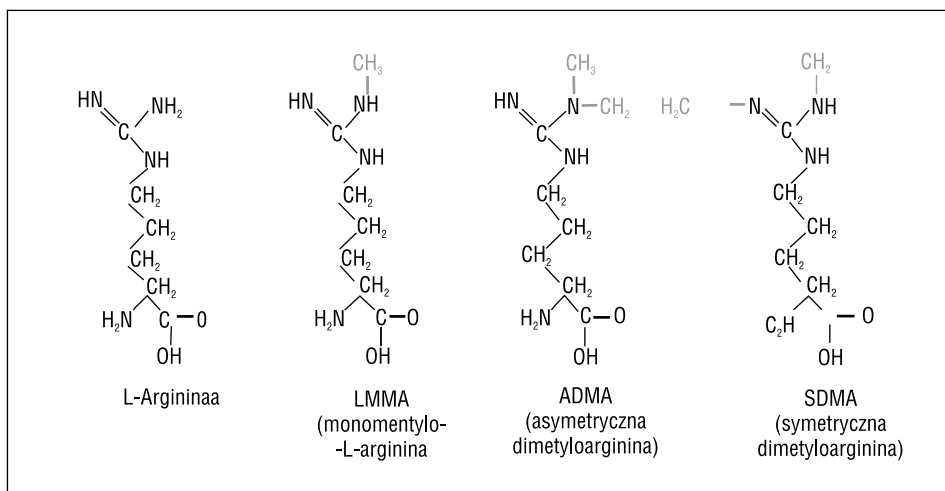
Stężenie ADMA pozostawało w dodatniej korelacji ze stężeniem cholesterolu [5], wiekiem [31], nadciśnieniem tętniczym [32, 33], a także upośledzoną tolerancją glukozy [31, 33, 34]. Podwyższone stężenie ADMA obserwowano także u osób zdrowych, u których jednak stwierdzono pogrubienie kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicach szyjnych. Stwierdzono także podwyższone stężenia ADMA w surowicy u chorych z niewydolnością nerek [35], co jest związane z upośledzeniem wydalania ADMA przez nerki u tych chorych. Ponadto wyższe stężenie ADMA w surowicy stwierdzono u chorych nadciśnieniem płucnym [36], u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym i wiązało się z zahamowaniem wzrostu i rozwoju wewnątrzmacicznego płodu (IUGR, *intra uterine growth retardation*) [37], a także w nadczynności tarczycy [38]. Teoretycznie wdrożenie leczenia mającego na celu obniżenie stężenia ADMA może mieć istotne implikacje kliniczno-terapeutyczne. Jednakże rola ADMA w etiopatogenezie dysfunkcji śródbłonka i rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona.

Prekursorem syntezy NO jest L-arginina, która w śródbłonku podlega konwersji do NO i L-cytruliny w reakcji katalizowanej przez e-NOS [9, 39]. Na modelach wykazano zwierzęcych, że zwiększona podaż L-arg w diecie spowalnia progresję miażdżycy [39, 40]. Podobny efekt podaży L-arg obserwowano u ludzi, wykazując poprawę funkcji śródbłonka naczyń wieńcowych drobnego kalibru. W innym badaniu wykazano korzystny efekt dożylniej podaży L-arg na występowanie pośredniczonego przez insulinę efektu wazodylatacyjnego, zaburzonego u osób otyłych ze współistniejącą cukrzycą typu 2. Amino-kwas ten, według niektórych autorów [41] wydaje się zmniejszać insulinooporność, a także poprawiać reaktywność rozkurczową drobnych naczyń wieńcowych u wieloletnich palaczy [42]. Jednakże Adams i wsp. [43] nie odnotowali korzystnych efektów suplementacji L-arg u młodych, zdrowych mężczyzn, co może świadczyć o tym, że suplementacja L-arg zwiększa produkcję NO przez śródbłonek przede wszystkim w stanach jego niedoboru.

Potencjalnym punktem uchwytu korzystnego oddziaływania egzogennej L-arg na układ sercowo-naczyniowy jest oczywiście przesunięcie równowagi reakcji syntezy NO na korzyść produktów. Asymetryczna dimetyloarginina, jako endogenne inhibitory kompetycyjny katalizatora tej reakcji, prowadzi do zmniejszenia syntezy NO [21]. Podaż dużych dawek L-arg może odwrócić efekt zahamowania reakcji [40].

Patologicznie wysokie stężenie ADMA w śródbłonku naczyniowym jest w stanie wywołać utrzymującą się zmianę wzorca ekspresji genów, powodującą wystąpienie objawów jego dysfunkcji, przy czym jeden z odkrytych mechanizmów nie jest bezpośrednio związany z hamowaniem aktywności syntazy NO. Efekt ten tłumaczony jest przez niektórych zdolnością ADMA do nasilania syntezy nadtlenu. Mechanizm ten może być odpowiedzialny za odkryte ostatnio NOS-niezależne interakcje ADMA z konwertazą angiotensyny, a także za obserwowany niekiedy brak poprawy funkcji wazodylatacyjnej śródbłonka po podaniu argininy u osób z wysokimi wyjściowo stężeniami ADMA w surowicy [44, 45].

Podwyższone stężenie ADMA w surowicy jest często związane z dysfunkcją śródbłonka i progresją miażdżycy. Böeger i wsp. [46] wykazali, że podwyższone stężenie ADMA związane jest z upośledzoną funkcją wazodylatacyjną śródbłonka osób z hipercholesterolemią, a także chorych z nadciśnieniem tętniczym [47]. Wykazano także korelację między wielkością rezerwy wieńcowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [47], grubością IMC u osób zdrowych [34] a osoczym stężeniem ADMA. Zoccali i wsp. [48] wykazali zaś, że u pacjentów w terminal-



Rycina 2. L-arginina i jej metylowe pochodne
Figure 2. L-Arginine and its methyl-derivates

nym stadium przewlekłej niewydolności nerek stężenie ADMA ściśle koreluje z grubością IMT zarówno w jednokrotnym pomiarze, jak i w tendencjach zmian tych parametrów w trakcie 15-miesięcznej obserwacji. Autorzy ci wykazali jednocześnie, że podwyższone stężenie ADMA było niezależnym predyktorem dodatnim wystąpienia przyrostu grubości IMC pomimo prawidłowych wartości wyjściowych.

Śród analogów L-arg, ADMA i monometylo-L-arginina (LMMA) wykazują aktywność biologiczną poprzez zdolność supresji aktywności NOS. Symetryczna dimetyloarginina (SDMA) nie wykazuje tego rodzaju aktywności [31] (ryc. 2).

Metylowe pochodne L-arg kompetywnie hamują aktywność katalityczną NOS, przy czym w najwyższym stężeniu w osoczu występuje ADMA, co czyni ją głównym inhibitorem osoczym. W niektórych tkankach wewnątrzkomórkowe stężenie ADMA i LMMA może być porównywalne i wówczas oba te związki należy brać pod uwagę jako istotne inhibitory NOS.

Metylowe pochodne argininy pochodzą z rozpadu białek poddanych posttranslacyjnej metylacji przez metylotransferazy PRMT I i PRMT II. Grupa metylowa przenoszona jest z S-adenozylometioniny na argininę z wytworzeniem metylowych pochodnych argininy i S-adenozylhomocysteiny. Hydroliza białek metylowanych uprzednio przez PRMT I jest źródłem głównie ADMA i mniejszych ilości LMMA, zaś w przypadku PRMT II — dominuje SDMA, a w mniejszym stopniu LMMA [49–51].

Enzym PRMT I wykazuje zdolność metylacji wielu białek, natomiast w przypadku PRMT II — jak dotychczas wykazano — jedynym substratem jest białko podstawowe mieliny. Metabolity te wydalane są częściowo z moczem, jednak ich głównym szlakiem metabolicznym jest reakcja katalizowana przez dimety-

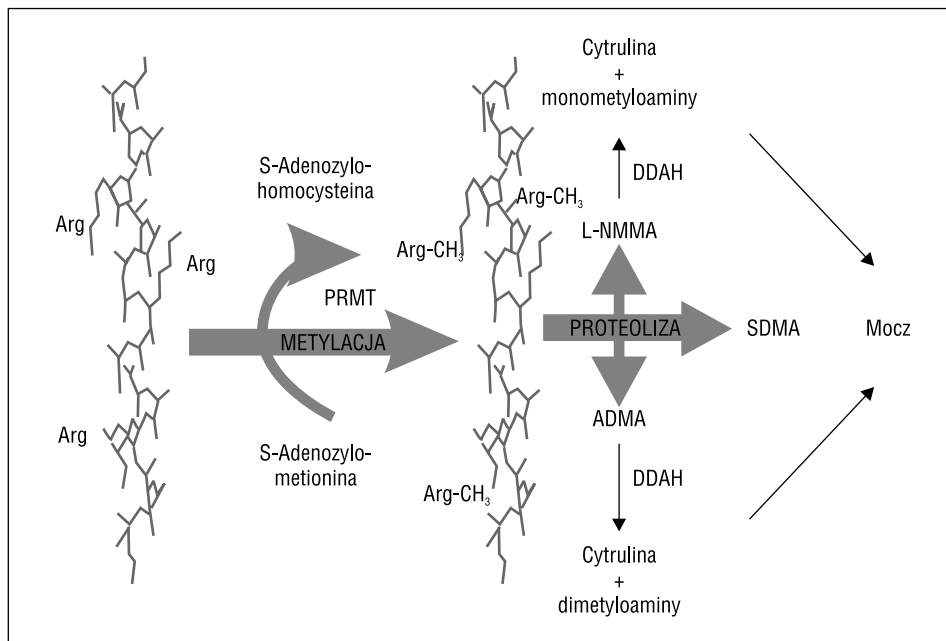
loaminohydrolazę dimetyloarginylową (DDAH), przekształcającą je w cytrulinę i metyloaminy (ryc. 3). Aktywność tego enzymu modyfikowana jest między innymi przez stres oksydacyjny, hiperhomocystynie oraz inne stany upośledzające funkcję wątroby.

Wyróżnia się 2 izoformy: DDAH-I — występuje głównie w tkankach wykazujących ekspresję n-NOS i DDAH-II — głównie z e-NOS [52].

Eksperymentalne modele inhibicji DDAH wykazały towarzyszący spadek aktywności NOS prowadzący do skurczu ściany naczynia, odwracalnego po podaniu dużych dawek L-arg [53]. Aktywność DDAH spada między innymi wskutek stresu oksydacyjnego, w stanach hiperhomocysteinemii, a także pod wpływem interakcji z oksydowanymi cząstkami LDL [52, 54]. Aktywność DDAH ulega także kontroli w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Wspólna lokalizacja NOS i DDAH w wielu komórkach legła u podstaw hipotezy przyjmującej, iż stężenie ADMA wewnątrz komórki jest swoistym czynnikiem determinującym ilość syntezowanego NO w danym mikrośrodowisku [55].

Obecność ADMA w osoczu może także wyjaśnić obserwowany paradoksalny efekt nasilenia syntezy NO pod wpływem podania argininy, pomimo że jej stężenie w osoczu zawsze przekracza wartość stałej Michaelisa-Menten dla NOS (*arginine paradox*) [56].

Innym mechanizmem prowadzącym do wzrostu stężenia ADMA jest fizjologiczna pętla sprzężenia zwrotnego ujemnego, polegająca na nitrozowaniu DDAH w przypadku wystąpienia nadmiaru NO wytworzonego przez i-NOS, co prowadzi do jej wtórnej supresji i w efekcie do normalizacji stężenia NO [57, 58]. Enzym ten stanowić może kluczowy element regulujący aktywność szlaków sygnałowych zależnych od NO. Wzrost stężenia ADMA może być także skut-



Rycina 3. Biotransformacja metylowych pochodnych argininy
Figure 3. Biotransformation of methylarginines

kiem nasilonego uwalniania preformowanej metylo-argininy z proteolizy białek poddawanych uprzednio obróbce posttranslacyjnej oraz wskutek wzrostu aktywności PRMT. Ma to miejsce w stanach wzrostu sił ścinających, kiedy dochodzi do nasilonej ekspresji czynnika NF- κ B, indukującego transkrypcję genu między innymi dla PRMT i dla DDAH. Ten mechanizm tłumaczyć może wzrost stężenia ADMA w stanach hiperwolemii, występujących między innymi w niewydolności serca, niewydolności nerek czy w trakcie stosowania diety bogatej w sód [59]. Wykazano także stymulujący wpływ cząstek LDL na aktywność PRMT w komórkach śródbłonna [46].

Nadcisnienie tętnicze

Śródbłonek naczyniowy odgrywa kluczową rolę w regulacji napięcia naczyniowego. Dysfunkcja śródbłonna przejawiająca się zmniejszoną aktywnością szlaków NO-zależnych stanowi główne ogniwo patogenetyczne rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego [60].

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z uprzednio rozpoznany pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym dowiedziono istnienia dysfunkcji śródbłonna w zakresie oporowych tętniczek, przejawiającej się upośledzoną odpowiedzią wazodylatacyjną na podaż acetylocholiny [61, 62].

Jest ona skutkiem indukcji syntezy NO przez e-NOS w odpowiedzi na stymulację receptora M₃.

W świetle wyników dotychczas przeprowadzonych badań dysfunkcja śródbłonna obserwowana jest zarówno w grupie osób z już rozpoznany pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, jak i wśród zdrowych, lecz genetycznie predysponowanych do rozwoju nadciśnienia tętniczego [62–64].

Niezależnie od współistnienia nadciśnienia tętniczego wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia dysfunkcji śródbłonna [65], jednak ilościowy udział mechanizmów ją wywołujących zmienia się wraz z wiekiem — u osób młodszych, około 30. roku życia, zdaje się przeważać dysfunkcja szlaków NO-zależnych, odwracalna przez podaż L-arg. Zdaniem niektórych autorów [65, 66] u osób starszych zaczyna dominować COX-zależny szlak aktywowany przez EDCF. Po 45. roku życia, pomimo współistnienia obu mechanizmów patogenetycznych dysfunkcji śródbłonna, podanie argininy nie wpływa na poprawę jego funkcji wazodylatacyjnej. W tej grupie osób uzyskanie poprawy funkcji śródbłonna możliwe jest po podaniu małych dawek indometacyny. Przejawia się to nie tylko poprawą odpowiedzi rozkurczowej na acetylocholinę, lecz także powrotem odpowiedzi na L-arg [66]. Powyższych obserwacji nie potwierdzają jednak wyniki badań Bode-Böger i wsp., którzy wykazali poprawę funkcji śródbłonna u osób w podeszłym wieku w rezultacie suplementacji L-arg [67].

Wyniki badania przeprowadzonego przez Perticone i wsp. [68] jednoznacznie wykazują, że rozpoznanie dysfunkcji śródbłonna w grupie osób z pier-

wotnym nadciśnieniem tętniczym jest wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w przyszłości, istotnym także po odjęciu wpływu innych znanych czynników ryzyka. Deficyt NO w przebiegu nadciśnienia tętniczego ma złożoną etiologię, jakkolwiek jednym z istotniejszych czynników jest jego degradacja przez wolne rodniki, które także są odpowiedzialne za inicjację procesu zapalnego i agregacji płytek, a w dalszej perspektywie rozwoju blaszek miażdżycowych, przerostu ściany naczynia i mięśnia sercowego prowadzących następnie do wystąpienia jawnych klinicznie powikłań [69].

Nadciśnienie tętnicze powoduje także zmianę mechanizmu wazodylatacji w odpowiedzi na bradykininę — o ile u osób zdrowych odbywa się to przy udziale szlaku sygnałowego NO-zależnego, o tyle u osób z nadciśnieniem tętniczym w stanie stresu oksydacyjnego zmniejszającego dostępność NO odbywa się to głównie przy udziale śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego (EDHF, *endothelium derived hyperpolarising factor*), stanowiąc mechanizm kompensacyjny. Redukcja stresu oksydacyjnego w tej grupie chorych przywraca pierwotne mechanizmy regulacyjne. Powyższe zależności szczególnie silnie wyrażone są w przypadku nadciśnienia sodozależnego [59]. Podwyższone stężenie ADMA w surowicy może odgrywać istotną rolę w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego [33].

Mizayaki i wsp. [31] stwierdzili istnienie istotnej statystycznie dodatniej korelacji między stężeniem ADMA a wartościami średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) w grupie badanych pacjentów nieobciążonych żadnym ze schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Surdacki i wsp. [33] zaobserwowali istnienie podwyższonego stężenia ADMA wśród pacjentów z nowo rozpoznany, dotychczas nieleczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Chorzy ci mieli ponadto zmniejszoną endogenną syntezę NO, co stwierdzono, oznaczając poziom sekrecji azotanów i azotynów w moczu, będących wskaźnikiem jego endogennej syntezy. Kielstein i wsp. [70] zauważyli, że osoby starsze ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym miały znamienne wyższe stężenie ADMA w surowicy w porównaniu z osobami bez nadciśnienia w tej samej grupie wiekowej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu SDMA między obiema podgrupami. Obserwacji tej nie potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych przez Dellese i wsp. [71] na grupie młodych osób z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo korelacje między stężeniem ADMA a wartością ciśnienia tę-

tniczego wykazano u kobiet ciężarnych [72] i młodzieży [73]. Mając na uwadze fakt eliminacji analogów argininy częściowo drogą nerkową, należy liczyć się z ich akumulacją w zaawansowanych stadiach jej niewydolności.

W badaniu przeprowadzonym przez Schlaicha i wsp. [74] nie odnotowano znamiennych różnic w stężeniach L-arg i ADMA w surowicy osób zdrowych i z nadciśnieniem tętniczym, jednakże podanie L-arg przyczyniło się do istotnej poprawy odpowiedzi na acetylocholinę jedynie w przypadku osób ze współistniejącym samoistnym nadciśnieniem tętniczym oraz osób rodzinnie predysponowanych do nadciśnienia tętniczego, u których pierwotnie występowała nieprawidłowa odpowiedź wazodylatacyjna na acetylocholinę. Badacze próbowali zidentyfikować występowanie zaburzeń translokacji argininy przez błonę komórkową, prowadzącą do niewydolności układu syntezującego NO. Grupę badaną stanowili młodzi mężczyźni z nadciśnieniem samoistnym, natomiast grupę kontrolną — osoby zdrowe z obciążającym wywiadem rodzinnym lub bez niego. Udowodniono, że poziom ekspresji głównej translokazy L-arg — białka CAT-1 nie różni się między grupami (a różnice takie odnotowywano w grupie chorych z niewydolnością serca), podobnie nie potwierdzono hipotezy, jakoby pobór dokomórkowy argininy był regulowany stężeniem cytozolowego ADMA. Autorzy nie wykluczają jednak istnienia możliwości wewnątrzkomórkowej sekwestracji argininy, limitującej jej dostępność dla syntazy NO, bądź też błonowego antyportu ADMA *vs.* Arg [75, 76].

Uwzględniając fakt, że fizjologiczne stężenie argininy w osoczu przyjmuje wartości znacznie poniżej progu wysycenia translokaz aminokwasów kationowych (dominujące znaczenie ma tu CAT-1), zwiększenie podaży argininy powinno potencjalnie nasilić także jej transport dokomórkowy. Potwierdza się to w obserwowanym nasileniu odpowiedzi wazodylatacyjnej na acetylocholinę, ale tylko we wcześniej przytoczonych przypadkach.

Takiuchi i wsp. na podstawie wyników badania przeprowadzonego z udziałem grupy osób z nadciśnieniem tętniczym uważają, że upośledzona funkcja rozkurczowa łożyska wieńcowego i naczyń obwodowych jest zjawiskiem wtórnym do zwyżki stężenia ADMA w surowicy. Zdaniem autorów ADMA odgrywa kluczową rolę w patogenezie dysfunkcji śródbłonna chorych z nadciśnieniem, niezależnie od ewentualnie współistniejącej insulinooporności czy przerostu mięśnia lewej komory [47]. Zdaniem niektórych autorów dysfunkcja śródbłonna u osób z nadciśnieniem jest niezależna od stopnia uszkodzenia strukturalnego ściany naczynia

i od etiologii nadciśnienia, zaś w głównej mierze wydaje się być zdeterminowana zaburzeniami hemodynamicznymi [77].

Perticone i wsp. [78] badali związek między stężeniem ADMA a funkcją rozkurczową śródbłonna w grupie osób z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Funkcja śródbłonna była oceniana podczas donaczyniowego podawania acetylocholinę samej lub w połączeniu z L-arg i nitroprusydkiem sodu w rosnącej dawce. Stwierdzono znamienne wyższe stężenie ADMA w grupie osób z nadciśnieniem w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. Odpowiedź na acetylocholinę była znacznie słabsza w grupie osób z nadciśnieniem, przy czym dodanie L-arg znamienne ją poprawiało. Wykazano jednocześnie silną ujemną korelację między stężeniem ADMA a maksymalną wazodylatacją indukowaną przez podaż acetylocholinę.

Brunini i wsp. [79] zaobserwowali upośledzenie transportu L-arg do płytek krwi pod wpływem ADMA i NMMA, przy czym efekt ten był znacznie bardziej nasilony w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym. Autorzy sugerują, że zahamowanie w ten sposób syntezy NO może stanowić istotny mechanizm wzmożonej aktywacji płytek u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Mając na uwadze fakt, że wyniki niektórych badań wskazują na ADMA nie tylko jako na biochemiczny marker rozwoju miażdżycy, ale także jako na niezależny predyktor zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, coraz częściej uznaje się ją za mediatora szlaków patogenetycznych wspomnianych chorób [50, 80].

Interesujących danych dostarczyły wyniki badań przeprowadzonych przez Bode-Böger i wsp. [81] dowodzące, że SDMA może funkcjonować jako marker wczesnej dysfunkcji nerek (nieznacznego spadku przesączania kłębuszkowego) i rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Aminokwas ten, w odróżnieniu od ADMA, jest eliminowany wyłącznie drogą nerkową. Nie hamuje on aktywności NOS, ale współzawodnicząc z arginina o miejsce wiążące translokaz, może poważnie limitować jej dostępność dla NOS.

Udział ADMA w odpowiedzi wazodylatacyjnej zależnej od śródbłonna u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i osób zdrowych był przedmiotem badania przeprowadzonego przez Perticone i wsp. [78]. Oceny funkcji śródbłonna dokonano na podstawie reakcji na wlew acetylocholinę podanej z dodatkiem L-arg i nitroprusydkiem sodu w rosnącej dawce lub bez dodatku. Wzrost przepływu indukowany acetylocholiną był znacznie słabszy u osób dotkniętych nadciśnieniem tętniczym. Odpowiedź rozkurczowa była znacznie bardziej nasilona w przypadku zastosowania koinfuzji acetylocholinę (Ach)

i L-arg. Wykazano silną ujemną korelację między stężeniem ADMA a odpowiedzią na Ach [82].

Ciekawym ogniwem patogenetycznym mogącym łączyć nadciśnienie tętnicze z podwyższonym stężeniem ADMA jest wzmożona resorpcja jonów sodu w kanalikach nerkowych, która jest skutkiem niwelacji hamującego wpływu NO na ten proces. Efekt ten obserwuje się już przy bardzo niskich stężeniach ADMA w moczu [83].

W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że wydalanie ADMA w moczu przez osobniki z nadciśnieniem jest takie samo lub nawet niższe niż przez osobniki zdrowe. Powyższy fakt może sugerować, że zwyczajka ADMA nie jest skutkiem, a raczej czynnikiem sprawczym niektórych form nadciśnienia [84].

Matsuoka i wsp. [84] badali wpływ podania soli sżczurom z nadciśnieniem sodozależnym i sodoniezależnym na dobowe wydalanie ADMA oraz azotanów i azotynów w moczu. W przypadku osobników z nadciśnieniem sodoniezależnym, zwiększona podaż soli nie spowodowała znamiennego wzrostu ciśnienia tętniczego i wydalania ADMA, zwiększając jednocześnie wydalanie azotanów i azotynów. W przypadku sodozależnego nadciśnienia zwiększenie spożycia soli wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem wartości ciśnienia i wydalania ADMA. Wydalanie azotanów i azotynów pozostało niezmienione. Ponadto w grupie tej wykazano silną korelację między wydalaniem ADMA a wartością ciśnienia tętniczego. Autorzy uważają, że w przypadku sodoniezależnego nadciśnienia utrzymanie stałych wartości ciśnienia tętniczego pomimo zwiększenia podawanych dawek sodu jest spowodowane kompensacyjnym nasileniem syntezy NO. Zwiększenie spożycia soli w sodozależnym nadciśnieniu powoduje z kolei nasilenie syntezy ADMA, niwelując tym samym kompensacyjny wzrost syntezy NO. Wyniki tego badania wskazują na patogenetyczną rolę ADMA w nadciśnieniu sodozależnym. Podaż argininy w ostatniej omawianej grupie może odwrócić ten negatywny efekt [84].

Pełne zrozumienie złożonych zależności występujących między dysfunkcją śródbłonna a nadciśnieniem tętniczym daje szansę na zidentyfikowanie punktów uchwytu dla nowych leków i tym samym na poprawę długoterminowego rokowania tej grupie chorych.

Możliwości redukcji stężenia ADMA za pomocą diety lub farmakoterapii

Nasilenie syntezy NO i poprawa funkcji wazodylatacyjnej śródbłonna możliwe są teoretycznie wskutek zwiększenia podaży L-arg, substratu syntezy NO [67]. Należy jednak pamiętać o sytuacjach, w których wystę-

puje nadmiar NO, jak na przykład wstrząs septyczny, w tych bowiem przypadkach wysokie stężenie ADMA może mieć działanie ochronne [85].

Mając na uwadze fakt, że donorem grupy metylowej w syntezie ADMA jest metionina, zmniejszenie podaży tego aminokwasu może wpłynąć na realny spadek stężenia ADMA w surowicy, wtórny do spadku aktywności PRMT [38].

Pewne znaczenie w redukcji stężenia ADMA może mieć także regularny wysiłek fizyczny [39] i unikanie pokarmów bogatych w tłuszcze [86].

Nieselektywna redukcja stężenia ADMA może spowodować — wskutek lokalnej dezinhibicji n-NOS — nasilenie procesów neurodegeneracyjnych, spowodowane lokalnym nadmiarem NO [87], a także z powodu nasilenia angiogenezy, sprzyjać niekontrolowanemu rozrostowi guzów nowotworowych [88].

Niektóre z badań nad rolą suplementacji L-arg wykazały znamienne poprawę funkcji śródbłonna wynikającą z usprawnienia szlaków sygnałowych NO-zależnych [89].

Wpływ suplementacji L-arg na wazodylatoryjną funkcję śródbłonna u chorych z przewlekłą niewydolnością serca był przedmiotem badania przeprowadzonego przez Horniga i wsp. [90] oraz Watanabe i wsp. [91]. Poprawa funkcji śródbłonna obserwowana była jedynie w grupie chorych z podwyższonym wyjściowo stężeniem ADMA.

W innych badaniach potwierdzono jednak korzystny wpływ podawania argininy na tolerancję wysiłku fizycznego, perfuzję obwodową, a także na funkcję nerek [92].

Korzystny wpływ suplementacji argininy odnotowano w grupie osób ze stabilną dławicą piersiową — podawanie dużych dawek argininy powodowało znamienne poprawę tolerancji na wysiłek, jednak nie znajdowało to odzwierciedlenia w zmniejszeniu obserwowanych zaburzeń repolaryzacji podczas próby wysiłkowej [93, 94].

Suplementacja argininy może także odgrywać pomocniczą rolę w normalizacji ciśnienia tętniczego w określonych sytuacjach [95].

Podaż argininy, zgodnie z wynikami niektórych badań, może odgrywać korzystną rolę w zmniejszeniu oporów płucnych i redukcji nadciśnienia płucnego, zarówno u noworodków, jak i u starszych pacjentów [83, 96–99]. Efekt ten wyjaśniany jest w niektórych przypadkach odkrytym niedawno wpływem szlaku ADMA/DDAH na ekspresję receptora BMP2, którego rola w etiopatogenezie nadciśnienia płucnego została ustalona i opisana w kilku publikacjach [100–102].

Indukowana przez ADMA zmiana wzorca ekspresji genów związanych ze szlakiem BMP (*bone morphogenic protein*) w niewydolności nerek może być jedną z przyczyn rozwoju osteodystrofii nerko-

wej. Zmniejsza ona ekspresję osteokalcyny, a także hamuje różnicowanie osteoblastów. Supresja osteokalcyny może być skutkiem indukcji przez ADMA 2-kinazy BMP (BMP-2K) będącej naturalnym inhibitorem osteokalcyny [103–105].

Według niektórych badań suplementacja kwasu foliowego i witamin z grupy B (zwłaszcza pirydoksalu i cyjanokobalaminy) redukuje także stężenie ADMA w surowicy. Powyższych obserwacji nie potwierdzają jednak wyniki badań Sydowa i wsp. [106] oraz Zieglera i wsp. [107].

Kofaktory szlaku biotransformacji homocysteiny, powiązanego z powstawaniem ADMA, mogą obniżać jej stężenie, jednak w dużych badaniach klinicznych nie potwierdzono ich skuteczności w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [108].

Koncepcja wykorzystania statyn w leczeniu umożliwiającym uzyskanie redukcji stężenia ADMA powstała na podstawie potwierdzonej w wielu badaniach dodatniej korelacji stężenia cholesterolu i trójglicerydów z ADMA. W małych badaniach klinicznych nie potwierdzono jednak przydatności tej terapii w redukowaniu stężenia ADMA. Potencjalnym punktem uchwytu takiego działania statyn mogłoby być niwelowanie wpływu stresu oksydacyjnego na DDAH, w większości badań klinicznych nie potwierdzono jednak występowania tego efektu w praktyce. Fakt ten może być tłumaczony obniżaniem przez statyny aktywności paraoksonazy-1 (PON-1) degradującej tiolakton homocysteiny, który może z kolei wchodzić w interakcje z innymi elementami ząbwiącymi się szlaków biotransformacji homocysteiny i ADMA. Homocysteina jest ponadto bezpośrednim inhibitorem DDAH [109].

Dotychczas jedynie rosuwastatyna wykazała znamienne wpływy na redukcję stężenia ADMA [110].

Ciekawe spostrzeżenie poczynili Janatuinen i wsp., wykazując istnienie wpływu wyjściowych wartości ADMA na poprawę perfuzji miokardium po zastosowaniu prawastatyny — efekt ten obserwowany był jedynie w przypadku niskiego wyjściowego stężenia ADMA w surowicy. Najprawdopodobniej spowodowane było to supresyjnym wpływem ADMA na syntezę NO. Autorzy uważają ponadto, że suplementacja argininy w grupie osób z wysokim wyjściowo stężeniem ADMA zniwelowałaby obserwowane różnice w działaniu prawastatyny [111].

Badania na zwierzętach wykazały korzystny wpływ fibratów na stężenie ADMA [112]. Fibraty niwelują negatywne oddziaływanie oksydowanych LDL na aktywność DDAH, ponadto obecność PPRE (*peroxisome proliferator response element*) wykazano w rejonie promotora DDAH-2, co może sugerować istnienie bezpośredniego wpływu fibra-

tów (agonistów PPAR- α) na poziom ekspresji DDAH [85]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie potwierdzają znaczenia tych założeń.

W badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność niacyny w obniżaniu stężenia ADMA, co tłumaczone jest zmniejszeniem produkcji metyloargininy wskutek utylizacji grup metylowych na szlaku biotransformacji niacyny [113]. Natomiast dotychczas nie ma jednoznacznych danych dotyczących roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w redukcji stężenia ADMA w surowicy [114, 115].

Kwas acetylosalicylowy był także rozpatrywany jako potencjalny modulator stężenia ADMA, głównie ze względu na jego antyoksydacyjne właściwości. Wykazano w badaniach *in vitro*, że zapobiega on hamowaniu aktywności DDAH przez wolne rodniki, a także spowalnia indukowane przez ADMA procesy starzenia się śródbłonka, przejawiające się zmniejszeniem potencjału proliferacyjnego, spadkiem aktywności telomerazy i nasileniem poziomu stresu oksydacyjnego [116–123]. Znamienna poprawa funkcji śródbłonka była obserwowana u osób z nadciśnieniem, u których stosowano kwas acetylosalicylowy w połączeniu ze statyną. Efekt był znacząco bardziej korzystny niż w grupie, która stosowała wyłącznie statynę, natomiast w ogóle nie wystąpił u pacjentów przyjmujących jedynie kwas acetylosalicylowy. Takie wyniki mogą wskazywać na istnienie hiperaddycyjnego synergizmu w zakresie poprawy funkcji śródbłonka przez te leki [124–128].

Teerlink i wsp. [69] stwierdzili korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na redukcję stężenia ADMA. Okres postmenopauzalny wiąże się ze wzrostem wartości ADMA do stężenia odnotowywanego u mężczyzn [125, 129].

Ciąża, jako stan hiperestrogenizmu, jest związana ze spadkiem stężenia ADMA. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, jakkolwiek powodowało spadek stężenia ADMA, jednak bezwzględna jego wartość zależała od schematu hormonalnej terapii zastępczej [130].

Terapia metforminą osób z cukrzycą typu 2 wiązała się także z obniżeniem stężenia ADMA [130, 131], przy czym badaczom nie udało się jednoznacznie ustalić, na ile redukcja stężenia ADMA była bezpośrednim rezultatem zastosowania metforminy, a na ile stanowiła wtórny efekt optymalizacji kontroli glikemii. W badaniu Stuehlingera i wsp. [132] przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników wykazano istnienie znamiennej zależności między insulinoopornością a stężeniem ADMA.

Jakkolwiek w dużych badaniach klinicznych nie potwierdzono skuteczności stosowania antyoksy-

dantów w ramach prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, wykazano jednak istnienie ich wpływu na aktywność DDAH i ich redukcję stężenia ADMA [5].

Hemodializa z zastosowaniem błon polisulfonowych pokrytych witaminą E powoduje ponad 25-procentową redukcję stężenia ADMA w surowicy, co wiąże się ze znamiennej redukcją stężenia oksydowanego LDL [133].

Farmakologiczna blokada układu RAA poprawia funkcję śródbłonka [133]. W randomizowanym badaniu klinicznym, kontrolowanym podwójnie ślepią próbą [71] wykazano redukcję stężenia ADMA w surowicy po zastosowaniu zarówno enalaprilu, jak i eprosartanu, przy czym efekt ten był obserwowany niezależnie od ich działania hipotensyjnego.

Wyniki innego badania klinicznego [134] z zastosowaniem perindoprilu w grupie chorych na cukrzycę typu 2 bez rozwiniętych powikłań naczyniowych wskazują także na znamiennej redukcję wartości ADMA w surowicy przez leki z tej grupy. Bezpośrednie mechanizmy powodujące obniżenie stężenia ADMA po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny nie są jasne. Jedną z hipotez przyjmuje, że jest to efekt zmniejszenia produkcji reaktywnych form tlenu w odpowiedzi na ATII, czego skutkiem jest zapobieganie inaktywacji DDAH [82]. Spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny najbardziej skutecznym w redukcji stężenia ADMA okazał się być zofenopril, posiadający w swojej cząsteczce wolne, zredukowane grupy sulfhydrylowe [135].

Obserwowany przez niektórych jednoczesny spadek stężenia ADMA i SDMA tłumaczony zmniejszeniem ich syntezy jest zjawiskiem wtórnym do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Jednak sama redukcja ciśnienia może być niewystarczająca do uzyskania tego efektu, co tłumaczy utrzymywanie się podwyższonego stężenia ADMA u niektórych pacjentów optymalnie leczonych hipotensyjnie, lecz z zastosowaniem innych grup leków. Efekt ten autorzy wyjaśniają supresją syntezy reaktywnych form tlenu przez oksydazę NADPH, aktywowaną między innymi przez ATII [113, 134, 136, 137].

Bezpośredni wpływ ADMA na układ sercowo-naczyniowy był przedmiotem badania przeprowadzonego przez Malaki i wsp. [138]. Autorzy w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z podwójnie ślepią próbą dokonali oceny wpływu dożylnego podawania małych dawek ADMA na wybrane parametry funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego (częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, rzut serca, opór krążenia systemowego w spoczynku i podczas wysiłku). Wykazano istotną staty-

stycznie redukcję akcji serca, rzutu serca i znamienny wzrost ciśnienia i oporu systemowego zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. Oszacowano także, że w ciągu doby w ustroju powstaje około 300 μmol ADMA, z czego 250 μm jest biotransformowane przy udziale DDAH.

Podsumowanie

Wykazano istnienie związku podwyższonego stężenia ADMA i zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego, jednak pełne zrozumienie tych złożonych zależności wymaga dalszych badań.

Dysfunkcja śródbłonna jest jednym z najwcześniej występujących zaburzeń prowadzących w konsekwencji do wystąpienia poważnych schorzeń sercowo-naczyniowych. Dokładne poznanie złożonych mechanizmów odpowiedzialnych za jej wystąpienie i wdrożenie leczenia przyczyn zjawiska w konsekwencji umożliwiają wdrażanie skutecznej farmakoprophylaktyki chorób, które z epidemiologicznego punktu widzenia, stanowią jeden z największych problemów naszych czasów.

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie jeden z najistotniejszych problemów zdrowotnych populacji światowej. Istotnym elementem patologii obserwowanej w tej grupie schorzeń jest dysfunkcja śródbłonna. Jednym z najsilniejszych śródbłonkowych czynników wazodylatacyjnych jest tlenek azotu (NO), wykazujący także właściwości przeciwzapalne i antyagregacyjne. Pośredniczony przez NO, zależny od śródbłonna rozkurcz naczyń odgrywa istotną rolę w regulacji napięcia ściany naczyń. Dysfunkcja śródbłonkowych szlaków metabolicznych zależnych od NO może istotnie zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, stanowiąc jednocześnie istotne ogniwo patogeny nadciśnienia tętniczego. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) jest endogennym inhibitorem kompetywnym syntazy NO, który poprzez zmniejszenie biodostępności NO, może prowadzić do dysfunkcji śródbłonna. ADMA jest nie tylko markerem, lecz także istotnym czynnikiem biorącym udział w patogenezie dysfunkcji śródbłonna, a jej podwyższone stężenie stwierdzano w przebiegu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym również w nadciśnieniu tętniczym. Niniejsza praca jest przeglądem bieżących informacji dotyczących dysfunkcji śródbłonna i ADMA w powiązaniu z patogenezą nadciśnienia tętniczego, a także

możliwości interwencji farmakologicznych prowadzących do zmiany stężenia ADMA.

słowa kluczowe: dysfunkcja śródbłonna, ADMA, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 3, strony 224–237.

Piśmiennictwo

1. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P. i wsp. Myocardial infarction and coronary deaths in the WHO MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583–612.
2. Chan N.N., Valance P., Colhoun H.M. Nitric oxide and vascular responses in type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 137–147.
3. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. i wsp. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 963–974.
4. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 27–36.
5. Böger R.H., Bode-Böger S.M., Szuba A. i wsp. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842–1847.
6. Chen X., Touyz R.M., Park J.B. i wsp. Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR. *Hypertension* 2001; 38: 606–611.
7. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. i wsp. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 2222–2229.
8. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. i wsp. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673–2678.
9. Hattenbach L.O., Allers A., Klais C. i wsp. L-Arginine-nitric oxide pathway-related metabolites in the aqueous humor of diabetic patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 213–217.
10. Laufs U., La Fata V., Plutzky J. i wsp. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129–1135.
11. Khan B.V., Harrison D.G., Olbrych M.T. i wsp. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 9114–9119.
12. Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. i wsp. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917–1923.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
14. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 4651–4655.
15. Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray-Utz B. i wsp. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res.* 1995; 76: 980–986.
16. Yoshida H., Kondratenko N., Green S. i wsp. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem. J.* 1998; 334: 9–13.

17. Mehta J.L., Li D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1429–1435.
18. Yoshizumi M., Perreila M.A., Burnett J.C. i wsp. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ. Res.* 1993; 73: 205–209.
19. Wever R., Boer P., Hjemering M. i wsp. Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1168–1172.
20. Vallance P., Leone A., Calver A. i wsp. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 358: 2096–2097.
21. Leiper J., Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43: 542–548.
22. Lehrman A., Edwards B.S., Hallett J.W. i wsp. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 997–1001.
23. Pacher R., Stanek B., Hulsmann M. i wsp. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll. Cardiol.* 1996; 27: 633–641.
24. Cernacek P., Stewart D.J. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 161: 562–567.
25. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. i wsp. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 464–469.
26. Schneider J.G., Tilly N., Hierl T. i wsp. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 967–972.
27. Deray G., Carayon A., Maistre G. i wsp. Endothelin in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992; 7: 300–305.
28. Schiffrin E.L., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 303–308.
29. Endemann D. H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1983–1992.
30. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F. i wsp. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1466–1471.
31. Mizuyaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. i wsp. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.
32. Goonasekera C.D., Rees D.D., Woolard P. i wsp. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J. Hypertens.* 1997; 15: 901–909.
33. Surdacki A., Nowicki M., Sandman J. i wsp. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 33: 652–658.
34. Wascher T.C., Schmoelzer I., Wiegatz A. i wsp. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (9): 551–557.
35. Vallance P., Leone A., Calver A. i wsp. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–575.
36. Gorenflo M., Zheng C., Werle E. i wsp. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 37: 489–492.
37. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D. i wsp. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511–1517.
38. Hermenegildo C., Medina P., Peiró M. i wsp. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (12): 5636–5640.
39. Bode-Böger S.M., Thiele W., Junker W. i wsp. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1336–1344.
40. Lehrman A., Burnett J.C., Higano S.T. i wsp. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123–2128.
41. Wascher T.C., Graier W.F., Dittrich P. i wsp. Effects of low dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 690–695.
42. Campisi R., Czernin J., Schöder H. i wsp. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long term smokers. *Circulation* 1999; 99: 491–497.
43. Adams M.R., Forsyth C.J., Jessup W. i wsp. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilatation in healthy young men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1054–1061.
44. Smith C. L., Shelagh A., Hubank M. i wsp. Effects of ADMA upon Gene Expression: An Insight into the Pathophysiological Significance of Raised Plasma ADMA. *PLoS Med.* 2005; 2 (10): 264.
45. Suda O., Tsutsui M., Morishita T. i wsp. Asymmetric dimethylarginine causes arteriosclerotic lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: Involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1682–1688.
46. Böger R.H., Sydow K., Borlak J. i wsp. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ. Res.* 2000; 87: 99–105.
47. Takiuchi S., Fujii H., Kamide K. i wsp. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 802–808.
48. Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F. 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.
49. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2032–2037.
50. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001; 358: 2096–2097.
51. Kielstein J.T., Frolich J.C., Haller H. i wsp. ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1742–1745.
52. Leiper J.M., Santa Maria J., Chubb A. i wsp. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem. J.* 1999; 343: 209–214.
53. MacAlister R.J., Rambausek M.H., Vallance P. i wsp. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2449–2452.

54. Stuehlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H. i wsp. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–2575.
55. Tojo A., Welch W.J., Bremer V. i wsp. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int.* 1997; 52: 1593–1601.
56. Bode-Böger S.M., Scalera F., Ignarro L.J. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio. *Pharmacol. Ther.* 2007; 114 (3): 295–306. Epub 2007 Apr 1.
57. Knipp M., Braun O., Gehrig P.M. i wsp. Zn(II)-free dimethylargininase-1 (DDAH-1) is inhibited upon specific Cys-S-nitrosylation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 3410–3416.
58. Kielstein J.T., Boger R.H., Bode-Boger S.M. i wsp. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 170–176.
59. Sofola O.A., Knill, A., Hainsworth R. i wsp. Change in endothelial function in mesenteric arteries of sprague-dawley rats fed a high salt diet. *Journal of Physiology* 2002; 543: 255–260.
60. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3591–3605.
61. Deng L.Y., Li J.S., Schiffrin E.L. Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients: mechanisms and comparison with normotensive subjects and with responses of vessels from spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci.* 1995; 88: 611–622.
62. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. i wsp. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785–790.
63. Rizzoni D., Muiasani M.L., Porteri E. i wsp. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 985–992.
64. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298–1303.
65. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Aging and endothelial function in normotensive subjects and essential hypertensive patients. *Circulation* 1995; 91: 1981–1987.
66. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension* 1997; 29: 736–743.
67. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. i wsp. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc. Med.* 2003; 8 (2): 77–81.
68. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. i wsp. Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients. *Circulation* 2001; 104: 191.
69. Terlink T., Neele S.J., Netelbos J.C. i wsp. Oestrogen replacement therapy lowers plasma levels of ADMA in healthy postmenopausal women. *Clin. Sci.* 2003; 105: 67–71.
70. Kielstein J.T., Bode-Böger S.M., Frolich J.C. i wsp. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891–1895.
71. Delles C., Schneider M.P., John S. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetric N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 590–593.
72. Holden D.P., Fickling S.A., Whitley G.S. i wsp. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 551–556.
73. Goonasekera C.D., Rees D.D., Woolard P. i wsp. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *J. Hypertens.* 1997; 15:901–909.
74. Schlaich M.P., Parnell M.M., Ahlers B.A. i wsp. Impaired L-Arginine Transport and Endothelial Function in Hypertensive and Genetically Predisposed Normotensive Subjects; *Circulation* 2004; 110: 3680–3686.
75. McDonald K.K., Zharikov S., Block E.R. i wsp. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the „arginine paradox”. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 31213–31216.
76. Tsikas D., Boger R.H., Sandmann J. i wsp. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett.* 2000; 478: 1–3.
77. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. i wsp. Endothelial Dysfunction in Hypertension Is Independent From the Etiology and From Vascular Structure. *Hypertension* 1998; 31: 335.
78. Perticone F., Sciacqua A., Maio R., Asymmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 518–523.
79. Brunini T., Moss M., Siqueira M. i wsp. Inhibition of L-arginine transport in platelets by asymmetric dimethylarginine and N-monomethyl-L-arginine: effects of arterial hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31: 738–740.
80. Yoo J.H., Lee S.C. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425–430.
81. Bode-Böger S.M., Scalera F., Kielstein J.T. i wsp. Symmetrical Dimethylarginine: A New Combined Parameter for Renal Function and Extent of Coronary Artery Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1128–1134.
82. Ito A., Egashira K., Narishige T., Muramatsu K. i wsp. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65: 775–778.
83. Kielstein J.T., Simmel S., Bode-Böger S.M. i wsp. Subpressor dose of asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood Press. Res.*, 2004; 27: 143–147.
84. Matsuoka H., Itoh S., Kimoto M. i wsp. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 242–247.
85. Beltowski J., Kędra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 159–178.
86. Fard A., Tuck C.H., Donis J.A. i wsp. 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 (9): 2039–2044.
87. Chabrier P.E., Demerle-Pallardy C., Auguet M. Nitric oxide synthases: targets for therapeutic strategies in neurological diseases. *Cell. Mol. Life. Sci.* 1999; 55: 1029–1035.
88. Kostourou V., Robinson S.P., Whitley G.S. i wsp. Effects of overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase on tumor angiogenesis assessed by susceptibility magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* 2003; 63: 4960–4966.
89. Böger R.H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 824–833.
90. Hornig B., Arakawa N., Boger R.H. i wsp. Plasma levels of ADMA are increased and inversely related to endothelium-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure: a new predictor of endothelial dysfunction? *Circulation* 1998; 98: I–318.

91. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2000; 18: 229–234.
92. Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2135–2141.
93. Walker H.A., McGing E., Fisher I. i wsp. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 499–505.
94. Bednarz B., Wolk R., Chamiec T. i wsp. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2000; 75: 205–210.
95. Lim D.S., Mooradian S.J., Goldberg C.S. i wsp. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 828–831.
96. Mehta S., Stewart D.J., Langleben D. i wsp. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 92: 1539–1545.
97. Vosatka R.J., Kashyap S., Trifiletti R.R. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol. Neonate.* 1994; 66: 65–70.
98. Pearson D.L., Dawling S., Walsh W.F. i wsp. Neonatal pulmonary hypertension — urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1832–1838.
99. McCaffrey M.J., Bose C.C., Reiter P.D. i wsp. Effect of L-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol. Neonate.* 1995; 67: 240–243.
100. Arrigoni F.I., Vallance P., Haworth S.G. i wsp. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation* 2003; 107: 1195–1201.
101. Millatt L.J., Whitley G.S., Li D. i wsp. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 1493–1498.
102. Deng Z., Morse J.H., Slager S.L. i wsp. Familial primary pulmonary hypertension (gene *PPH1*) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 737–744.
103. Hruska K.A., Saab G., Chaudhary L.R. i wsp. Kidney-bone, bone-kidney, and cell-cell communications in renal osteodystrophy. *Semin. Nephrol.* 2004; 24: 25–38.
104. Xiao Z.S., Quarles L.D., Chen Q.Q. i wsp. Effect of asymmetric dimethylarginine on osteoblastic differentiation. *Kidney Int.* 2001; 60: 1699–1704.
105. Kearns A.E., Donohue M.M., Sanyal B. i wsp. Cloning and characterization of a novel protein kinase that impairs osteoblast differentiation in vitro. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 42213–42218.
106. Sydow K., Schwedhelm E., Arakawa N. i wsp. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocysteinemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 244–252.
107. Ziegler S., Mittermayer F., Plank C. i wsp. Homocysteine-lowering therapy does not affect plasma asymmetrical dimethylarginine concentrations in patients with peripheral artery disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2175–2178.
108. Smith D.G., Ebrahim S. Folate supplementation and cardiovascular disease. *Lancet* 2005; 366: 1679–1681.
109. Beltowski J. Why statins have no effect on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level? The possible role of paraoxonase and protein homocysteinylation. *Med. Hypotheses. Res.* 2004; 1: 187–206.
110. Lu T.M., Ding Y.A., Leu H.B. i wsp. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 157–161.
111. Janatuinen T., Laakso J., Laaksonen R. i wsp. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. *Vasc. Med.* 2003; 8: 185–189.
112. Yang T.L., Chen M.F., Luo B.L. i wsp. Effect of fenofibrate on LDL-induced endothelial dysfunction in rats. *Nanyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2004; 370: 79–83.
113. Schiffrin E.L., Park J.B., Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J. Hypertens.* 2002; 20: 71–78.
114. Eid H.M., Arnesen H., Hjerkin E.M. i wsp. Effect of diet and omega-3 fatty acid intervention on asymmetric dimethylarginine. A randomized controlled trial. *Nutr. Metab.* 2006; 3: 4.
115. Raimondi L., Lodovici M., Visioli F. i wsp. N-3 Polyunsaturated fatty acids supplementation decreases asymmetric dimethyl arginine and arachidonate accumulation in aging spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Nutr.* 2005; 44: 327–333.
116. Bode-Böger S.M., Martens-Lobenhoffer J., Tager M. i wsp. Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334: 1226–1232.
117. Deng S., Deng P.Y., Jiang J.L. i wsp. Aspirin protected against endothelial damage induced by LDL: role of endogenous NO synthase inhibitors in rats. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2004; 25: 1633–1639.
118. Scalera F., Borlak J., Beckmann B. i wsp. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1816–1822.
119. Podhaisky H.P., Abate A., Polte T. i wsp. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress — possible synergism with vitamin E. *FEBS Lett.* 1997; 417: 349–351.
120. Steer K.A., Wallace T.M., Bolton C.H. i wsp. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997; 77: 333–337.
121. Kharbanda R.K., Walton B., Allen M. i wsp. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation* 2002; 105: 2600–2604.
122. Husain S., Andrews N.P., Mulcahy D. i wsp. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716–720.
123. Grosser N., Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1345–1351.
124. Magen E., Viskoper J.R., Mishal J. i wsp. Effects of low-dose aspirin on blood pressure and endothelial function in hypertensive hypercholesterolemic subjects. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 667–673.
125. Felmeden D., Nadar S.K., Lip G.Y. Aspirin and endothelial function in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19 (9): 663–665.
126. Varughese G.I., Lip G.Y. Hypertension in patients with type-II diabetes: relation to urinary albumin excretion, endo-

- thelial function and inflammation. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19 (6): 421–424.
127. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. i wsp. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19 (5): 413–420.
128. Schram M.T., van Ittersum F.J., Spoelstra-de Man A. i wsp. Aggressive antihypertensive therapy based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril as initial choice in hypertensive type II diabetic individuals: effects on albumin excretion, endothelial function and inflammation in a double-blind, randomized clinical trial. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19 (6): 429–437.
129. Schulze F., Maas R., Freese R. i wsp. Determination of a reference value for N(G), N(G)-dimethyl-L-arginine in 500 subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 622–626.
130. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc. Med.* 2005; 10 (supl. 1): 49–57.
131. Asagami T., Abbasi F., Stuehlinger M.C. i wsp. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 843–846.
132. Stuehlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. i wsp. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420–1426.
133. Blann A.D., Lip G.Y. Antihypertensive therapy and endothelial function. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3607–3614.
134. Ito A., Egashira K., Narishige T. i wsp. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65: 775–778.
135. Napoli C., Sica V., de Nigris F. i wsp. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* 2004; 148.
136. Chen J.W., Hsu N.W., Wu T.C. i wsp. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 974–982.
137. Schiffrin E.L. Correction of remodeling and function of small arteries in human hypertension by cilazapril, an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27 (supl. 2): 13–18.
138. Malaki M., Whitley G., Leiper J. i wsp. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1455.