

Aszimmetrikus dimetilarginin: a cardiovascularis betegségek prediktora?

Németh Balázs dr.¹ ■ Kustán Péter dr.² ■ Németh Ádám dr.³
 Lenkey Zsófia dr.³ ■ Cziráki Attila dr.³ ■ Kiss István dr.¹
 Sulyok Endre dr.⁵ ■ Ajtay Zénó dr.^{3, 4}

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Orvosi Népegészségtani Intézet,
²Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, ³Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs
⁴Zsigmond Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkörház, Harkány
⁵Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Pécs

A szív-ér rendszeri megbetegedések világszerte a leggyakrabban előforduló betegségek. Felelősek a globális halálozás egyharmadáért, vezető okai a rokkantságnak. A prevenció különböző szintjeinek hatékony kockázatbecsléssel együtt történő alkalmazása sokat javított a fent említett statisztikai adatokon. A klasszikus kockázati tényezőkön alapuló kockázatbecslés az utóbbi időben számos új markerrel egészült ki. Ilyen biomarker az aszimmetrikus dimetilarginin, amely a nitrogén-monoxid-szintáz endogén kompetitív inhibitora. Emelkedett szintjét leírták többek között elhízott, dohányos, hypercholesterinaemiás, hypertoniás, diabeteses betegcsoportokban. Irodalmi adatok szerint az aszimmetrikus dimetilarginin képes jelezni az atherosclerosis megelőző állapotának tartott endotheldiszfunkciót. Számos nagy betegszámú kutatás talált pozitív összefüggést a magasabb aszimmetrikus dimetilarginin koncentráció és a coronaria-betegségek kialakulása, illetve a már meglévő coronariabetegség progressziója között. Egy 3000 fős beteganyagot vizsgáló tanulmány szerint az aszimmetrikus dimetilarginin független kockázati faktorként önmagában is képes előre jelezni a cardiovascularis okokból bekövetkező halálozást a coronariabetegségben szenvedők körében. Jelen írásukban a szerzők összefoglalják az aszimmetrikus dimetilarginin cardiovascularis betegségek előrejelzésében betöltött szerepét, és hangsúlyozzák kiemelt fontosságát a cardiovascularis prevencióban. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(13), 483–487.

Kulcsszavak: oxidatív stressz, kockázatbecslés, aszimmetrikus dimetilarginin

Asymmetric dimethylarginine: predictor of cardiovascular diseases?

Cardiovascular diseases are the most common diseases worldwide. They are responsible for one third of global deaths and they are the leading cause of disability, too. The usage of different levels of prevention in combination with effective risk assessment improved these statistical data. Risk assessment based on classic risk factors has recently been supported with several new markers, such as asymmetric dimethylarginine, which is an endogenous competitive inhibitor of nitric oxide synthase. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine have been reported in obese, smoker, hypercholesterolemic, hypertensive and diabetic patients. According to previous studies, asymmetric dimethylarginine is a suitable indicator of endothelial dysfunction, which is held to be the previous state of atherosclerosis. Several researches found positive correlation between higher levels of asymmetric dimethylarginine and coronary artery disease onset, or progression of existing coronary disease. According to a study involving 3000 patients, asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor of cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease. This article summarizes the role of asymmetric dimethylarginine in prediction of cardiovascular diseases, and underlines its importance in cardiovascular prevention.

Keywords: oxidative stress, risk stratification, asymmetric dimethylarginine

Németh, B., Kustán, P., Németh, Á., Lenkey, Zs., Cziráki, A., Kiss, I., Sulyok, E., Ajtay, Z. [Asymmetric dimethylarginine: predictor of cardiovascular diseases?]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(13), 483–487.

(Beérkezett: 2016. január 18.; elfogadva: 2016. február 9.)

Rövidítések

ADMA = aszimmetrikus dimetilarginin; CARDIAC = coronary artery risk determination investigating the influence of ADMA concentration; DDAH = dimetilarginin-dimetilaminohidroláz; NO = nitrogén-monoxid; NOS = nitrogén-monoxid-szintáz; O²⁻ = szuperoxid szabad gyök; PRMT = protein-arginin metiltranszferáz; PROCAM = PROspective CARdiovascular Munster; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; SDMA = szimmetrikus dimetilarginin

Jól ismert tény, hogy a cardiovascularis betegségek és szövődményeik felelősek a globális halálozások egyharmadért [1]. Hazánkban a legfrissebb KSH-adatok szerint az összhálozás 46%-ért tehető felelőssé (1. ábra). Ezzel a fejlett országok egyik legnagyobb egészségügyi problémáját jelentik. Nagymértékben felelősek a csökkent munkaképesség, illetve a rokkantság kialakulásáért, és az ezekkel járó kórházi kezelés terheiert.

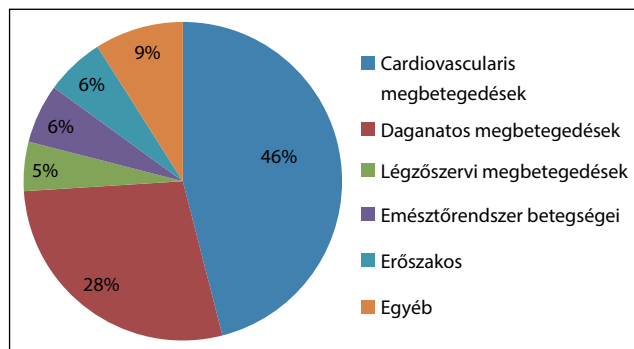
Habár a keringési rendszer betegségei a halálozási statisztikák élén állnak, az ezredforduló óta eltelt idő alatt számos új prevenció és terápiás eljárás bevezetésének köszönhetően csaknem harmadával csökkent a 40–59 éves – cardiovascularis betegségek szempontjából igen csak veszélyeztetett – populáció standardizált halálozási arányszáma (KSH-adatok) [2]. Magyarországon a 2012. évi halálozási adatokat az 1. ábra mutatja be [2].

Kockázatbecslés

A szív- és érbetegségek rizikófaktorainak jelentőségét a világgal első ízben az 1948-ban indított Framingham vizsgálat eredményei ismertették meg. A vizsgálat 246 rizikófaktorot azonosított 50 éves időtartama alatt [3]. Ennek a vizsgálatnak köszönhetjük azt az ismeretet, hogy a szív- és érbetegségek kialakulását bizonyos rizikófaktorok megléte előre jelezheti. A vizsgálat rávilágított továbbá a dohányzás, az akut myocardialis infarctus (AMI) és a hirtelen szívhalál közötti szoros kapcsolatra. A kutatás az orvostársadalmat arra sarkallta, hogy nagyobb figyelmet fordítson a betegségek korai felismerésére és megelőzésére. Emellett mérföldkövet jelentett a krónikus nem fertőző betegségek kutatásában is [4].

Nagy létszámú betegcsoportokat vizsgálva számos kockázatbecslő rendszert hoztak létre az ezzel foglalkozó kutatók. A legismertebbek ezek közül a „SCORE”, a „PROCAM” és „Raynolds” kockázatbecslő rendszerek [5].

A fent említett kalkulátorok olyan fő kockázati tényezőkön alapulnak, amelyek az ischaemiás elváltozásoknak csak 20–40%-át magyarázzák [6]. Az elmúlt 10–15 év fontos új kutatási területe a további független vascularis rizikófaktorok keresése. Ilyen rizikófaktor az ADMA, amely az emberi plazmában természetesen is megtalálható komponens. Emelkedett szintjét először 1992-ben írták le krónikus veseelégtelen betegeknél [7].



1. ábra | Magyarország halálozási adatai, 2012

Nitrogén-monoxid: a kétélű penge

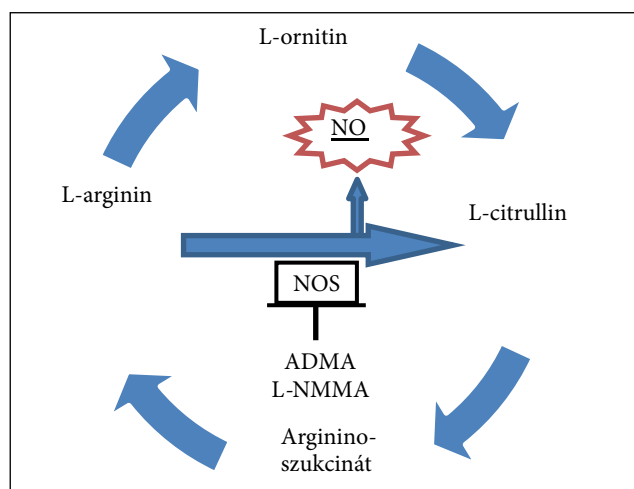
Számos kísérleti adat utal arra, hogy a vascularis endothel centrális szerepet tölt be a fiziológias értónus és struktúra fenntartásában. A NO, más néven „endogén antiaterogén molekula”, egyike az egészséges endothel által termelt mediátoroknak.

Közismert erélyes vasodilatator hatása mellett a thrombocytaaggregáció endogén gátlója, megakadályozza továbbá a monocyta- és leukocytaadhéziót, ezáltal a plakkképződés iniciálását.

Fontos funkciója ezenkívül a vascularis simaizom proliferációjának gátlása és a szuperoxid szabad gyökök felszabadulásának csökkentése, így az oxo-LDL képződésének csökkentése.

A megfelelő endothelfunkció hatékonyan gátolja az atherosclerosis kialakulását, illetve lassítja a progresszióját. A NO érrendszerben betöltött védőhatásának ismeretében belátható, hogy a NO mennyiségének abszolút vagy relatív csökkenése az atherosclerosis folyamatának iniciálásához vagy a már megkezdődött folyamat felgyorsulásához vezet.

A NO szintézisét az intracellulárisan megtalálható NOS enzim végzi, prekursora az L-arginin, a reakció során NO és citrullin képződik [8] (2. ábra).



2. ábra | A nitrogén-monoxid képződése és lebomlása

A „NO-rendszer” és regulációja napjainkban intenzíven kutatott terület. A NO-képzés feltételezett szabályozói a metilargininek, amelyek közül az ADMA jelentőségéről alább részletesen beszámolunk [9].

A sejtből diffundálva a NO a fent említett jótékony hatások mellett szabad gyökökkel lép reakcióba. Számos anyagcsereút melléktermékeként létrejöhet; forrása lehet többek között az érfalban lévő NAD(P)H oxidáz, a citokróm P450 enzimrendszer, a ciklooxygenáz, a lipooxygenáz, illetve az eNOS és iNOS – amennyiben az „szétkapcsolt” állapotban van. Cardiovascularis szempontból kiemelt fontosságú, hogy a NADPH-oxidáz számos sejt mellett megtalálható az endothelsejtek felszínén is. A NO és O²⁻-szabadgyök reakciójából peroxinitrit képződik, amely citotoxikus és oxidáló hatásával károsíthatja a fehérjéket, lipideket, sőt a DNS-t is [10]. Beckman és *mtsai* szerint ez a reakció diffúziólimitált módon zajlik, tehát minél több NO áll rendelkezésre, annál nagyobb mennyiségben termelődik a peroxinitrit [11]. Fontos, hogy a NO-on kívül nincs a szervezetben még egy olyan molekula, amely, ha megfelelő koncentrációban van jelen, felül tudja múlni a szuperoxid dizmutáz szabadgyök-semlegesítő kapacitását [12]. A szepszis, illetve a szepsztikus sokk mechanizmusában fontos szerepet tölt be a NO. A szepsztikus sokk során bekövetkező hypotensio egyik legfontosabb oka a NO túltermelése és az ennek következtében kialakuló nehezen uralható vasodilatatio [13, 14].

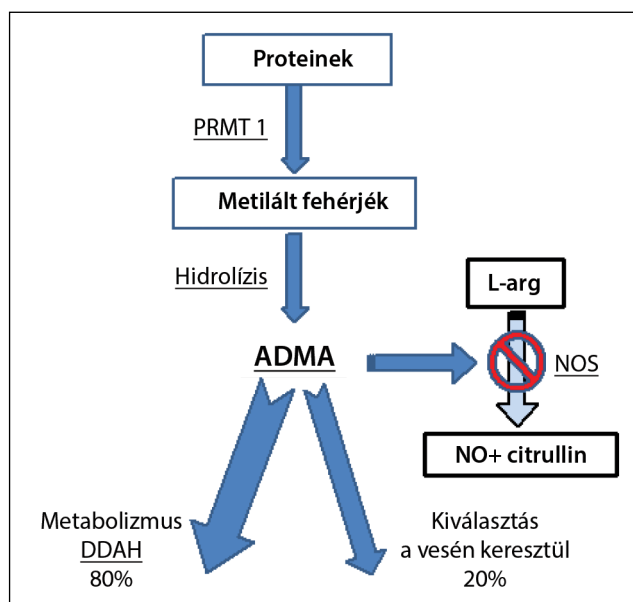
Az ADMA kémiaja

Kémiai szerkezet szempontjából a metilált argininszármazékok közé tartozik. Ebbe a csoportba sorolhatjuk még a szimmetrikus dimetilarginint (SDMA) és az L-N-monometilarginint is. Ezek a szerkezet összes sejtjében létrejönnek a poszttranszlációs metiláción átesett fehérjék proteolízise során. A poszttranszlációs metilációt a protein-arginin metiltranszferáz (PRMT) 1 és 2 végzi. A metilcsoport donora az S-adenozil-metionin, a reakció során ekvimolárisan homocisztein keletkezik [8].

A képződött ADMA 20%-a a vesén át ürül, 80%-a pedig intracellulárisan metabolizálódik. Ezt a metabolizmust a dimetilarginin-dimetilaminohidroláz (DDAH) enzim végzi, amely az ADMA-t dimetilaminra és citrullinra bontja [6, 8]. Az ADMA metabolizmusát a 3. ábra összefoglalóan szemlélteti.

Fontos megjegyezni, hogy ez a bontó enzim oxidatív stresszre nagymértékben érzékeny, tehát az oxidatív stressz ezzel a mechanizmussal indirekt módon is növeli az ADMA koncentrációját [8].

Az ADMA koncentrációjának meghatározására számos metodikájú tömegspektrométeres mérési eljárást fejlesztettek, és fejlesztenek jelenleg is. Továbbá rendelkezésre állnak különböző gyártók által előállított ELISA-kitek is az ADMA mennyiségi meghatározására.



3. ábra | Az ADMA metabolizmusa

Az ADMA és az endotheldiszfunkció

Az ADMA a NOS endogén kompetitív inhibitora, klinikailag legfontosabb hatása a NOS aktivitásának gátlása, így a nitrogén-monoxid koncentrációjának, ezzel jótékony hatásainak csökkentése.

A nemzetközi irodalomban az ADMA az endotheldiszfunkció egyik korai, klinikailag relevánsnak tartott markere. Az endotheldiszfunkcióra jellemző a vasoconstrictor túlsúly, az endotheldependens vasodilatatio zavara, illetve a csökkent NO-szintézis és -kínálat. Különböző faktorok járulnak hozzá az endotheldiszfunkció kialakulásához. Ilyen a NOS csökkent aktivitása és/vagy expressziója és az ezzel párhuzamosan megjelenő vasculáris szabad gyökök képződésének növekedése. A csökkent NO-szint legfőbb okai között szerepel az ADMA koncentrációjának növekedése [12]. Megfelelő koncentrációban az ADMA szétkapcsolja az elektrontranszportot a NOS és az L-arginin között. Ezáltal jelentős mértékben hozzájárul a szabad gyökök termelődéséhez, továbbá csökkenti a NO képzését és hozzáférhetőségét is [15].

A vasculáris státusz megítélésére használható eljárások közül az egyik legegyszerűbb és legköltséghatékonyabb az arteriográfós vizsgálat, amelynek során – egyéb értékek mellett – meghatározhatjuk az augmentációs indexet, amely érzékeny markere az artériás státusznak, előrejelzője számos cardiovascularis történésnek. Egy tanulmány szerint – amely frissen diagnosztizált hypertóniás betegek ADMA-koncentrációt hasonlított össze arteriográfós leletük által szolgáltatott adatokkal – az ADMA korrelált az augmentációs indexszel. Ebből következtethetünk az „arterial stiffness”, az endotheldiszfunkció és az ADMA közötti szoros kapcsolatra [16]. Ezt a feltételezést tovább erősíti az az eredmény, misze-

rint végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőknél statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak az intima-media megvastagodás és az ADMA koncentrációjának emelkedése között [17]. Továbbá egy nagy betegszámú, hatéves, prospektív vizsgálat tanulságai szerint az ADMA függetlenül képes előre jelezni a carotis intima-media megvastagodását [18].

Irodalmi adatok alapján a megnövekedett ADMA-koncentráció előmozdítja az atheroscleroticus plakk képződését és a már meglévő plakkok rupturáját, ezáltal a coronariabetegségek progresszióját. Az endotheldiszfunkció nem csak a coronariabetegségekben szenvedő betegekben gyakori, megfigyelhető a rizikófaktorokkal rendelkező, de tünet- és panaszmentes betegekben is. *Cooke és mtsai* szerint mind a coronaria, mind a perifériás endothel funkcionális állapota fontos prognosztikai információkat szolgáltat a jövőbeli CV-cseményekről [8].

ADMA és a cardiovascularis rizikó

Számos kutatás vizsgálta, hogy a klasszikus kockázati faktorokkal „rendelkező” betegek esetében a kontrollcsoporthoz képest magasabb-e az ADMA-szint. Ezek tanulsága szerint az elhízott, hypertoniás, diabeteses, hypercholesterinaemiás, illetve dohányzó betegeknél a kontrollcsoporthoz képest magasabb az ADMA koncentrációja. Jellemzően emelkedett az ADMA szintje stroke-on átesett betegekben, végstádiumú veseelégtelenségben és pangásos szívelégtelenségben szenvedőknél is [19–21].

Böger és mtsai 3320 – a Framingham Offspring Studyban részt vevő – beteg közel 11 évig tartó utánkövetéses vizsgálatának eredményeként szignifikáns pozitív összefüggést találtak az ADMA-koncentráció és az „all-case mortality” között [22].

A fenti eredményt megerősíti, hogy az ADMA független előre jelző markerként szolgált a stroke és a myocardialis infarctus tekintetében egy 24 évig tartó utánkövetéses vizsgálatban, ahol 880 nőbetegét vizsgáltak. Az ADMA 0,15 $\mu\text{mol/l}$ -es növekedése esetén körülbelül 30%-os MI- és stroke-incidencia-növekedést tapasztaltak [23].

Egy közel 2000, koronarográfián átesett beteget utánkövető vizsgálat eredménye összefüggést mutatott a magasabb ADMA-szint és a cardiovascularis halálozás, illetve a myocardialis infarctus fellépése között. A szerzők szerint kutatásuk eredményei arra engednek következtetni, hogy az ADMA koncentrációja a klasszikus rizikófaktorok által szolgáltatott információn túl önálló prognosztikai szereppel bír a cardiovascularis betegségek esetén [24].

A CARDIAC tanulmány, amely coronariabetegeket hasonlított össze egészséges kontrollokkal, szintén kimutatta, hogy a magasabb ADMA-koncentrációjú egészséges páciensek esetében nagyobb rizikóval kell számolnunk a coronariabetegségek kialakulásával. To-

vábbá a már coronariabetegségben szenvedők közül, akiknél magasabb ADMA-értékeket találtak, az eredmények szerint veszélyeztetettebbek a nem halálos kimenetelű szívinfarktusz, illetve a szíveredetű halálozás tekintetében [25].

Egy másik, több mint 3000 főt involváló, szintén coronariabetegeket és egészségeseket összehasonlító vizsgálat eredményei szerint az ADMA-koncentráció a többi rizikófaktorától függetlenül képes előre jelezni a cardiovascularis okokból bekövetkező halálozást a coronariabetegségben szenvedők körében [26].

A klasszikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél jellemzően magasabb az oxidatív stressz mértéke [26] és az ADMA szintje [12, 19]. Tehát az ilyen betegcsoportokban mért magasabb ADMA-koncentráció egyrészt az oxidatív stressz növelésével és a NOS gátlásával előidézője, másrészt a már meglévő oxidatív stressz jelzésével, indikátora a betegségeknek.

A hatékony kockázatbecslés és betegségmegelőzés szempontjából fontos, hogy a betegség vagy szövődmények kialakulása előtt, illetve annak korai stádiumában megjelenő markereket használjunk. A fent említett vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy az ADMA ilyen biomarker, hiszen önállóan képes jelezni az atherosclerosis „előszobájának” tartott klinikai tüneteket csak ritkán mutató endotheldiszfunkciót. Ezért még a klasszikus rizikófaktorok előtt alkalmas lehet a cardiovascularis betegségek előrejelzésére [21–27]. Továbbá számos nemzetközi vizsgálat szerint a már meglévő betegségek esetén – különösen a coronariabetegségekben – a többi rizikófaktorhoz hatékonyabban, önállóan is képes előre jelezni a cardiovascularis betegségek fő végpontjait. Az ADMA által nyújtott információ széles körűbb klinikai alkalmazása lehetővé tenné a magas rizikójú betegek megtalálását és a számukra legmegfelelőbb egyéni kezelés alkalmazását.

A klasszikus rizikófaktorokon alapuló pontrendszerek az ADMA-val kiegészítve még hatékonyabb eszközei lehetnének a cardiovascularis prevenciónak és rizikóbecslésnek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. P., L. Zs.: Irodalomkutatás, a kézirat előkészítése, megszövegezés, szerkesztés. N. B., N. Á.: Irodalomkutatás, a kézirat végső megszövegezése, végső szerkesztés elvégzése, ábrakészítés. K. I., C. A., S. E., A. Z.: A téma megválasztása, a kézirat szakmai véleményezése.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] WHO: Global status report on noncommunicable diseases 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
- [2] Central Statistical Office: Demographic Yearbook 2014. [Központi Statisztikai Hivatal: Demográfiai Évkönyv, 2014.] https://www.ksh.hu/epolc/2014/demo2014/pdf/demo2014_6.pdf [Hungarian]
- [3] Préda, I., Czuriiga, I., Édes, I., et al.: Cardiology fundamentals and guidelines. [Kardiológia – Alapok és irányelvek.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2010. [Hungarian]
- [4] O'Donnell, C. J., Elosua, R.: Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2008, 61(3), 299–310.
- [5] Manzoni, G. M., Castelnovo, G., Proietti, R.: Assessment of psychosocial risk factors is missing in the 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57(14), 1569–1570.
- [6] Maas, R., Böger, R. H.: Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atheroscler. Suppl.*, 2003, 4(4), 5–17.
- [7] Vallance, P., Leone, A., Calver, A., et al.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992, 339(8793), 572–575.
- [8] Cooke, J. P.: Asymmetrical dimethylarginine: the Über marker? *Circulation*, 2004, 109(15), 1813–1818.
- [9] Jin, R. C., Loscalzo, J.: Vascular nitric oxide: formation and function. *J. Blood Med.*, 2010, 2010(1), 147–162.
- [10] Sydom, K., Münzel, T.: ADMA and oxidative stress. *Atheroscler. Suppl.*, 2003, 4(4), 41–51.
- [11] Beckman, J. S., Koppenol, W. H.: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271(5 Pt 1), C1424–C1437.
- [12] Veselá, A., Wilhelm, J.: The role of carbon dioxide in free radical reactions of the organism. *Physiol. Res.*, 2002, 51(4), 335–339.
- [13] Lowenstein, C. J., Michel, T.: What's in a name? eNOS and anaphylactic shock. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116(8), 2075–2078.
- [14] Szabó, C., Thiemermann, C.: Invited opinion: role of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic, and anaphylactic shock and thermal injury. *Shock*, 1994, 2(2), 145–155.
- [15] Lu, T. M., Ding, Y. A., Lin, S. J., et al.: Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.*, 2003, 24(21), 1912–1919.
- [16] Cakar, M., Bulucu, F., Karaman, M., et al.: Asymmetric dimethylarginine and augmentation index in newly diagnosed patients with hypertension. *Angiology*, 2015, 66(1), 43–48.
- [17] Riccioni, G., Scotti, L., D'Orazio, N., et al.: ADMA/SDMA in elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: values and site-specific association. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, 15(4), 6391–6398.
- [18] Furuki, K., Adachi, H., Enomoto, M.: Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima-media thickness progression: Six-year prospective study using carotid ultrasonography. *Hypertens. Res.*, 2008, 31(6), 1185–1189.
- [19] Sydom, K., Fortmann, S. P., Fair, J. M., et al.: Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities. *Clin. Chem.*, 2010, 56(1), 111–120.
- [20] Sibál, L., Agarwal, S. C., Home, P. D., et al.: The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2010, 6(2), 82–90.
- [21] Vassiliadis, E., Barascuk, N., Didangelos, A., et al.: Novel cardiac-specific biomarkers and the cardiovascular continuum. *Biomark. Insights*, 2012, 7, 45–57.
- [22] Böger, R. H., Sullivan, L. M., Schwedhelm, E., et al.: Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. *Circulation*, 2009, 119(12), 1592–1600.
- [23] Leong, T., Zylberstein, D., Graham, I., et al.: Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28(5), 961–967.
- [24] Schnabel, R., Blankenberg, S., Lubos, E., et al.: Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ. Res.*, 2005, 97(5), e53–e59.
- [25] 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(3), 493.e1–493.e8.
- [26] Korkmaz, G. G., Altınoglu, E., Civelek, S., et al.: The association of oxidative stress markers with conventional risk factors in the metabolic syndrome. *Metabolism*, 2013, 62(6), 828–835.
- [27] Meinitzer, A., Seelhorst, U., Wellnitz, B., et al.: Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin. Chem.*, 2007, 53(2), 273–283.

(Németh Balázs dr.,
Pécs, Szigeti út 12., 7624
e-mail: balazs.nemeth@aok.pte.hu)