پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال هفدهم، شماره ۲، پی در پی ۸۶، صفحات ۸۷ تا ۹۰
خرداد و تیر ۱۳۹۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۶/۱۵

بررسی رابطه دی متیل آرژینین نامتقارن (ADMA) با آترواسکلروز کرونری و شدت تنگی کرونر

دکتر محمد اسدپور پیرانفر[1]، دکتر امیرحمزه پردال[2]، دکتر مرتضی عبداللهی[2]، دکتر مهدی پیشگاهی[3]*

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دستیار تخصصی قلب و عروق، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع آتروسکلروز کرونری و عوارض شناخته شده ناشی از آن و اهمیت اتیولوژی بیماری و به منظور بررسی نقش دی متیل آرژینین نامتقارن (ADMA) در ارتباط با آتروسکلروز و تنگی عروق کرونر، این پژوهش بر روی بیماران مبتلا به تنگی شرایین کرونری و گروه شاهد انجام شد.

مواد و روشها: در این پژوهش مورد- شاهدی،۷۰ بیمار مبتلا به تنگی سرخرگ کرونر که بیماری آنها با آنژیوگرافی کرونری تأیید شده بود و ۷۰ شاهد که بر اساس آنژیوگرافی یا اسکن قلب، بیماری کرونر نداشتند و از لحاظ سن، جنس، همزمانی و شرایط اقتصادی و اجتماعی (مراجعین به یک مرکز) همسان سازی شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. میزان ADMA در سرم نمونه‌ها با استفاده از کیت الایزا Cusabio Brand ELISA Kits, Wuhan Huamei Biotech, Inc, China، اندازه‌گیری شد. بر مبنای میانگین مقدار ADMA، میزان مواجهه افراد دو گروه با این میزان به وسیله آزمون کای دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت و odd's ratio (OR) محاسبه گردید. همچنین مقدار کمی ADMA در سه گروه بیماران خفیف، متوسط و شدید با آزمون ANOVA مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تحقیق بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به تنگی شرایین کرونر در سنین ۴۰ تا ۷۵ سال و ۷۰ نفر شاهد واجد شرایط آنها انجام گرفت. میزان ADMA در گروه شاهد ۳۳/۶±۵۱/۵ و در گروه مورد ۳۷±۹۴/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که در گروه مورد بطور متوسط ۸۳/۳٪ بیشتر از گروه شاهد بود (p< ۰/۰۰۱). میزان ADMA در بیماران با بیماری خفیف، متوسط و شدید، به ترتیب برابر با ۳/۳±۵۵/۶، ۹/۲±۷۹/۵، و ۳۵/۷±۱۰۸/۹ بود (p< ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که میانگین میزان دی متیل آرژینین نامتقارن سرم در گروه بیمارن آترواسکلروز بالاتر بود و دگرگونی‌های این عامل در تنگی رگهای کرونر و شدت آن نقش دارد.

واژگان کلیدی: آتروسکلروز، تنگی عروق کرونر، دی متیل آرژینین نامتقارن (ADMA)، دی متیل آرژینین

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Asadpour Piranfar M, Pordal AH, Abdolahi M, Pishgahi M Correlation between Assymetric Dimethyl Arginine (ADMA) and coronary atherosclerosis and severity of coronary artery stenosis. Pejouhandeh 2012;17(2):87-90.

مقدمه

از آنجا که بیماریهای قلب و عروق، بویژه بیماریهای رگهای کرونری به عنوان مشکل بزرگ بهداشت انسانها و عامل مهم مرگ و میر است، بررسی عوامل وابسته با آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یکی از مواردی که در سالهای گذشته مطرح شده، وابستگی دی متیل آرژینین نامتقارن (ADMA) با بیماریهای قلبی عروقی، بویژه بیماریهای رگهای کرونر و آترواسکلروز است (۱). دی متیل آرژینین که از متابولیسم آرژینین بوجود می‌آید و محصول جانبی آن است، مهارگر درونی رقابتی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NO synthase) است که با آترواسکلروز فراگیر همبستگی دارد. NO نقش مهمی در تنظیم تونیسیته رگها دارد (۲) و نیز مهارگر چسبندگی و گرد آمدن پلاکتی، و چسبندگی لکوسیت‌ها و سد کننده تکثیر زیاد یاخته ماهیچه صاف است. نارسایی در فراهمی NO، ممکن است به گسترش اختلال اندوتلیال منجر شود، که در آغاز و پیشرفت آترواسکلروز نقش مهمی دارد و با عوامل خطر گوناگون بیماری سرخرگ کرونر (CAD) وابسته است، مانند هیپرکلسترولمی (۳)، افزایش فشار خون اساسی (۴)،

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر محمد اسدپور پیرانفر؛ تهران، بزرگراه چمران، اوین، بیمارستان طالقانی، بخش قلب و عروق؛ تلفن: ۲۳۰۳۱۳۴۳-۲۱-۹۸+؛
پست الکترونیک: drpiranfar@yahoo.com

دیابت، پیری (۵) و سیگار (۶). همچنین NO با تونیسیته رگی در حال استراحت و گشاد شدن رگی برانگیخته شده توسط استیل کولین در رگهای کرونری طبیعی و آتروماتوز وابسته است (۱۰-۷). ساز و کارهای اختلال مسیر ال آرژینین- NO که منجر به اختلال کارکرد اندوتلیال می‌شود، چندان روشن نیست. به تازگی ADMA به عنوان یک عامل مهم مطرح شده است (۱۳-۱۱). این عامل ممکن است با ال- آرژینین به عنوان سوبسترای NO سنتاز رقابت کند و استرس اکسیداتیو را افزایش دهد. در بررسیهای دیگر نیز افزایش ADMA در ادرار رت‌های با فشار خون بالا (۱۴)، کاهش L-Arginine در نوسازی سلول‌های اندوتلیال (۱۵)، ارتباط CRP با گسترش تنگی کرونر و شدت آن (۱۶)، افزایش ADMA در مردان با فشار خون اساسی بالا (۱۷) و ارتباط NO با L-Arginine در بیماران با تنگی شریان محیطی (۱۸) دیده شده است. این بررسیها نشان داده‌اند که افزایش ADMA ممکن است در پاتوژتر آترواسکلروز دخالت داشته باشد. به هر حال وابستگی میان ADMA و CAD بخوبی بررسی نشده است. پژوهشهایی نشان داده‌اند که میزان ADMA یک عامل خطر غیر وابسته مرگ و میر قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی و عامل پیشگویی کننده رخدادهای کرونری در مردان میانسال است (۱۹ و ۲۰).

در این طرح پژوهشی هدف این بود که میزان دی متیل آرژینین نامتقارن و متقارن در بیماران آترواسکلروز کرونری و شاهدان همسان‌سازی شده اندازه‌گیری شود و در صورت وجود ارتباط معنی‌دار میان میزان ADMA و شدت تنگی کرونر، وابستگی احتمالی مورد بررسی قرار گیرد؛ به ویژه اینکه این موضوع در بررسیهای پیشین کمتر مورد توجه قرار گرفته است. در صورت وجود این همبستگی، میزان بالای ADMA می‌تواند به عنوان یک پیشگویی کننده خوب برای وجود آترواسکلروز و تنگی کرونر مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روشها

در یک طرح مورد-شاهدی، ۷۰ بیمار مبتلا به تنگی سرخرگ کرونر که بیماری آنها با آنژیوگرافی کرونر تایید شده بود و نیز ۷۰ بیمار شاهد که از لحاظ سن، جنس، همزمانی و شرایط اقتصادی و اجتماعی (مراجعین به یک مرکز) همسان‌سازی شده بودند و بر اساس آنژیوگرافی کرونری یا اسکن قلب، بیماری کرونر نداشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با تنگی شرایین کرونر بر اساس شدت تنگی به سه گروه خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند (۲۱). افراد شرکت کننده در طرح همگی از میان مراجعه کنندگان به بیمارستان طالقانی انتخاب شدند و با هماهنگی بخش قلب، پس از پر کردن فرم رضایت‌نامه، از هرکدام ۵ سی‌سی خون سیاهرگی گرفته شد و به آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون ریز فرستاده شد تا پس از جدا کردن سرم، نمونه‌ها در ۷۰°C- فریز و نگهداری شوند. پس از کامل شدن نمونه‌گیری، میزان ADMA سرم نمونه‌ها با استفاده از کیت الایزا Cusabio Brand ELISA Kits, Wuhan Huamei Biotech, Inc, China اندازه‌گیری شد. داده‌های بیماران وارد فایل شد و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از t-test انجام شد. همچنین میزان مواجهه بیماران با ADMA (بیشتر و یا کمتر بودن از میانگین گروه شاهد) با آزمون کای دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت و میزان odd's ratio (OR) محاسبه گردید.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به تنگی شرایین کرونر در سنین ۴۰ تا ۷۵ سال و ۷۰ نفر شاهد واجد شرایط آنها انجام گرفت. افراد دو گروه از لحاظ همزمانی، سن و جنس همسان بودند. میزان ADMA گروه شاهد ۵۱/۵±۳۳/۶ و گروه مورد ۹۴/۴±۳۷ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که در گروه مورد بطور متوسط ۴۲/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر و یا ۸۳/۳٪ بیشتر از گروه شاهد بود (p< ۰/۰۰۱). جدول شماره یک نیز نشاندهنده توزیع افراد مورد مطالعه بر حسب ابتلا به تنگی عروق کرونر و میزان ADMA می‌باشد. همچنین، میزان ADMA در بیماران با بیماری خفیف (۷ بیمار)، متوسط (۱۵ بیمار) و شدید (۴۲ بیمار)، به ترتیب برابر با ۵۵/۶±۳/۳، ۷۹/۵±۹/۲، و ۱۰۸/۹±۳۵/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. آزمون آنالیز واریانس (ANOVA)، نشان داد که این اختلاف میزان ADMA از نظر آماری معنی‌دار است و در تست تکمیلی مقایسات چندگانه نیز اختلاف ما بین سه گروه وجود دارد (p< ۰/۰۰۱).

در این مطالعه، نقطه برش یا cut of point برای میزان ADMA برابر با ۵۲ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. بر این اساس، چنانچه در جدول ۱ نیز مشاهده می‌شود، میزان ADMA در ۳۲/۹٪ افراد گروه شاهد و ۹۴/۳٪ بیماران بیشتر از نقطه برش بود؛ آزمون کای دو نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است (p< ۰/۰۰۱) و افراد مبتلا به تنگی عروق کرونر ۳۳ برابر بیشتر از گروه شاهد در مواجهه با ADMA بالا می‌باشند. ضمناً میزان ADMA در افراد مبتلا به تنگی کرونر در جدول شماره ۲ ارائه شده است و نشان می‌دهد که بیماران با شدت تنگی کرونر متوسط حدود ۲۳/۹ ng/ml و یا ۴۳٪ بیشتر از بیماران با تنگی خفیف، و در گروه بیماران با تنگی شدید کرونر نسبت به تنگی خفیف، میزان ADMA حدود دو برابر افزایش نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب شدت تنگی عروق کرونر به تفکیک میزان ADMA

میزان ADMA	تنگی کرونر ندارد (گروه شاهد)	تنگی کرونر دارد (گروه مورد)
طبیعی (کمتر از ۵۲ ng/ml)	۴۷ نفر (۶۷/۱٪)	۴ نفر (۵/۷٪)
غیر طبیعی (بیشتر از ۵۲ ng/ml)	۲۳ نفر (۳۲/۹٪)	۶۶ نفر (۹۴/۳٪)
جمع	۷۰ نفر (۱۰۰٪)	۷۰ نفر (۱۰۰٪)

با توجه به جدول شماره ۱، p< ۰/۰۰۰۰۱ و OR= ۳۳ می‌باشد، یعنی بیماران ۳۳ برابر بیشتر از افراد سالم در مواجهه بیشتری با افزایش ADMA بوده‌اند.

جدول شماره ۲- میزان ADMA در افراد مبتلا به تنگی کرونر

گروه آزمون	میانگین (ng/ml)	انحراف معیار (ng/ml)	نتیجه
خفیف	۵۵/۶	۳/۳	
متوسط	۷۹/۵	۹/۲	
شدید	۱۰۸/۵	۳۵/۷	p< ۰/۰۰۱

بحث

بررسیهای گوناگونی درباره دگرگونی و اثرگذاری میزان ADMA در بیماریهای قلبی عروقی، بویژه آترواسکلروز انجام شده است. برخی پژوهشها نشان داده‌اند که میزان ADMA با آتروسکلروز وابستگی دارد ولی درباره این وابستگی با شدت تنگی کرونر بررسیهای کمتری انجام شده است. پژوهش حاضر این وابستگی را مورد بررسی قرار داده است. بر پایه یافته‌های این پژوهش، میانگین ADMA سرم در گروه بیماران بالاتر از گروه شاهد بود (p< ۰/۰۰۱). همچنین از دیدگاه وابستگی میزان ADMA با شدت تنگی رگهای کرونر، یافته‌ها نشان داد که در سه گروه با شدت تنگی خفیف، متوسط و شدید، اختلاف معنی‌دار است (p< ۰/۰۰۱). این یافته‌ها (افزایش میزان دی متیل آرژینین سرم در بیماران آتروسکلروزی) با یافته‌های Böger و همکاران و Kielstein و همکاران هماهنگ است (۲۲ و ۲۳). این پژوهشگران نشان دادند که میزان ADMA در بیماران آترواسکروزی ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد. این یافته‌ها همچنین با یافته‌های Lu هماهنگ است که نشان داد میزان دی متیل آرژینین پلاسمایی بیماران در پیش‌بینی رخداد بیماری رگهای کرونر شدید کاربرد دارد و همبستگی زیادی با شدت آترواسکلروز کرونری دارد (۱).

Dooley و همکاران در پژوهش خود نشان دادند که در ۸۹ بیمار با آتروسکلروز گسترده، مقادیر ADMA افزایش یافته است (۲۴). یافته‌های پژوهش کنونی نیز با این پژوهش هماهنگ است. Nijveldt و همکاران و Zeller و همکاران نیز نشان دادند که مقادیر زیاد ADMA با افزایش رخدادهای قلبی و عروقی مهم و مرگ و میر همراه است (۲۵ و ۲۶). در بررسی Valkonen و همکاران و Maas و همکاران هم، همبستگی بالایی میان رخداد بیماریهای قلبی عروقی و ADMA بالا در مردان نشان داده شد (۱۹ و ۲۷). Böger و همکاران در یک پژوهش کوهورت بر روی ۸۸۰ زن در بررسی ۲۴ ساله، همبستگی زیادی میان ADMA با مرگ و میر کلی و رخدادهای بیماری قلب و عروق نشان داده‌اند (۲۸).

Meimtzer و همکاران در بررسی ۳۲۲۹ بیمار نشان دادند که مقادیر سرمی ADMA به طور ناوابسته با مرگ و میر قلبی و عروقی همراه است (۲۹). همچنین بر پایه بررسیهای تازه در سال ۲۰۱۱، Bai همبستگی نیرومندی میان میزان ADMA و شدت تنگی رگها نشان داد (۳۰). نیز Lu و همکاران مقادیر ADMA را به عنوان عامل خطر بیماریهای شدید رگهای کرونر، مطرح کردند (۳۱).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که میانگین میزان دی متیل آرژینین نامتقارن سرم در گروه بیماران آترواسکلروز بالاتر بود و دگرگونیهای این عامل با شدت تنگی رگهای کرونر دارای همبستگی معنی‌دار است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از جناب آقای دکتر مرتضی صافی ریاست محترم مرکز تحقیقات قلب و عروق تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Lu TM, Ding YA, Charng MJ, Lin SJ. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease. Clin Cardiol 2003;26(10):458-64.

2. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993;329(27):2002-12.

3. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest 1990;86(1):228-34.

4. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323(1):22-7.

5. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990;81(2):491-7.

6. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996;334(3):150-4.

7. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. Circulation 1993;88(1):43-54.

8. Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P, Davies G. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1997;29(6):1256-62.

9. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. J Clin Invest 1995;95(4):1747-55.

10. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986;315(17):1046-51.

11. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998;98(18):1842-7.

12. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2068-74.

13. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 1999;99(9):1141-6.

14. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. Hypertension 1997;29(1 Pt 2):242-7.

15. Azuma H, Sato J, Hamasaki H, Sugimoto A, Isotani E, Obayashi S. Accumulation of endogenous inhibitors for nitric oxide synthesis and decreased content of L-arginine in regenerated endothelial cells. Br J Pharmacol 1995;115(6):1001-4.

16. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AH, Kiernan FJ. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests. Am J Cardiol 2000;86(2):205-7.

17. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33(4):652-8.

18. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC: 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(5):1336-44.

19. Valkonen VP, Päivä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. Lancet 2001;358(9299):2127-8.

20. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. Lancet 2001;358(9299):2113-7.

21. Lilly LS, Braunwald's heart disease. 9th ed. Saunders; 2012.

22. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. Circulation 1997;95(8):2068-74.

23. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Böger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. Kidney Int Suppl 2001;78:S9-13.

24. Dooley A, Gao B, Bradley N, Abraham DJ, Black CM, Jacobs M, et al. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. Rheumatology (Oxford) 2006;45(6):676-84.

25. Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, Siroen MP, Kuik DJ, Rauwerda JA, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. Clin Nutr 2003;22(1):23-30.

26. Zeller M, Korandji C, Guilland JC, Sicard P, Vergely C, Lorgis L, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(5):954-60.

27. Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. Clin Chem 2007;53(4):693-701.

28. Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, Wang TJ, Maas R, Benjamin EJ, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community. Circulation 2009;119(12):1592-600.

29. Meinitzer A, Kielstein JT, Pilz S, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, et al. Symmetrical and asymmetrical dimethylarginine as predictors for mortality in patients referred for coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. Clin Chem 2011;57(1):112-21.

30. Bai Y, Sun L, Du L, Zhang T, Xin W, Lan X, et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: Evidence from 6168 participants. Ageing Res Rev 2012.(Epub ahead of print)

31. Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. Int J Cardiol 2011;153(2):135-40.