УДК 616.12–008.331.1–092:611–018.74:616.153.857
https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.08.037/0260818

Молодан Д. В., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 основ біоетики та біобезпеки
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Рівень асиметричного диметиларгініну та стан ендотелію судин у хворих з гіпертонічною хворобою з ожирінням і гіперурикемією

Резюме. Ендотелій є однією із ключових ланок регуляції діяльності судин. Його ушкодження передує розвитку численних патологічних станів, а порушена функція є основою формування судинної патології. Визначення та дослідження механізмів ушкодження ендотелію є важливим у запобіганні і лікуванні цілої низки захворювань. Найчастіше йдеться про гіпертонічну хворобу в поєднанні із метаболічними порушеннями, серед яких особливе місце займає безсимптомна гіперурикемія. Її роль у розвитку кардіоваскулярної патології, попри тривалу історію вивчення, залишається вкрай суперечливою. Існують численні спостереження про зв'язок такого стану з виникненням серцево-судинних захворювань. У літературі описані механізми, функціонуванням яких можна пояснити наявність зв'язку між рівнем сечової кислоти та пошкодженням судин [1]. Однак для остаточного встановлення ролі такого зв'язку необхідне проведення подальших досліджень.

У цьому контексті цікавим є вивчення нових перспективних маркерів пошкодження судинної стінки, зокрема асиметричного диметиларгініну. Встановлено, що ця речовина зумовлює порушення роботи ендотеліальної синтази оксиду азоту, а також може розглядатись як прогностичний маркер виникнення серцево-судинних катастроф. Ураховуючи це, метою дослідження стало вивчення активності асиметричного диметиларгініну у хворих з поліморбідною патологією – гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в умовах нормо- та гіперурикемії. Дослідження ендотелію проводили комплексно, з урахуванням стану ендотелій-залежної вазодилатації та динаміки мікроальбумінурії. Було встановлено, що розвиток гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням супроводжується достовірним підвищенням активності асиметричного диметиларгініну, зростанням мікроальбумінурії та зменшенням ендотелій-залежної вазодилатації. При цьому в групі осіб із безсимптомною гіперурикемією виявлено погіршення функціональних показників ендотелію порівняно з групою осіб, в яких відзначали нормоурикемію. Групи достовірно відрізнялися між собою. Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями асиметричного диметиларгініну, мікроальбумінурії та змінами ендотелій-залежної вазодилатації засвідчило, що між цими показниками існує достовірний кореляційний зв'язок, який був сильніший із мікроальбумінурією. Можливо, це пов'язано із тим, що зміни рівня асиметричного диметиларгініну у крові і величина мікроальбумінурії певною мірою можуть залежати від функціонального стану нирок.

© Молодан Д. В., 2019

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, функція ендотелію, ожиріння, безсимптомна гіперурикемія, асиметричний диметиларгінін, ендотелій-залежна вазодилатація, мікроальбумінурія.

Початковим етапом ураження судин є формування дисфункції ендотелію. З огляду на це важливим є дослідження механізмів, які лежать в основі цього процесу, подальший пошук та розробка способів її корекції. Така стратегія може запобігти розвитку судинних катастроф, найтяжчими з яких є розвиток інфаркту міокарда й інсульту. Одним з найважливіших показників, що характеризує стан ендотелію є рівень оксиду азоту – головного вазодилататора та вазопротектора, завдяки якому досягається дилатація судин і забезпечення адекватного кровотоку у відповідь на збільшення потреби тканин у кисні [2, 3]. Тому, оцінюючи функцію ендотелію, ми зазвичай звертаємо увагу на рівень цієї речовини у крові.

Порушення процесу синтезу оксиду азоту призводить до формування ішемії різної локалізації, насамперед серця, головного мозку, нирок та інших органів. Виявляючи збій механізмів повноцінного функціонування ендотелію, особливо на ранніх етапах, коли вони мають функціональній, а не структурний характер, ми можемо запобігти формуванню і розвитку кардіоваскулярних хвороб [4].

Найважливішим фактором підтримання синтезу оксиду азоту є ефективна функція ендотеліальної синтази оксиду азоту, яка забезпечує його утворення з L-аргініну [5].

Одним з вагомих чинників, що порушує цей процес, є збільшення у крові асиметричного диметиларгініну (АДМА), який може зв'язуватися з активним центром ендотеліальної синтази оксиду азоту та порушувати його діяльність [6].

Це призводить не тільки до порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) шляхом зниження продукції оксиду азоту, а й активує інші процеси, відповідальні за пошкодження судинної стінки, зокрема супроводжується активацією продукції активних форм кисню та процесів запалення. Таким чином, підвищення АДМА у контексті гіпертонічної хвороби (ГХ), ожиріння і гіперурикемії може зумовлювати підвищення артеріального тиску (АТ), збільшення активних форм кисню, активування процесів запалення [7, 8], прогресування метаболічних порушень, таких як дисліпідемія та інсулінорезистентність [9, 10].

На сьогодні збільшення АДМА розглядають як чинник, що ініціює виникнення системних порушень. Його можна використати як маркер підвищення ризику серцево-судинних катастроф [11].

Ураховуючи вищезазначене, перспективним є дослідження АДМА у пацієнтів з поліморбідною патологією, а саме у хворих з ГХ в поєднанні з ожирінням і підвищеним рівнем сечової кислоти. Вивчення

цього питання також важливе з огляду на те, що гіперурикемію визнано чинником, який підвищує серцево-судинний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією [12].

Разом із вивченням динаміки АДМА, для комплексного оцінювання стану судин у роботі було проведено аналіз змін показників, які на сьогодні визнано чинниками, що пов'язані зі станом ендотелію і характеризують його функціональні можливості. Для цього ми досліджували ЕЗВД та мікроальбумінурію. Рівень ЕЗВД є свідченням функціональних можливостей ендотелію синтезувати оксид азоту у відповідь на ішемію, мікроальбумінурія вказує на можливе ушкодження ендотелію гломерулярного апарату нирки і водночас на системні порушення ендотелію. Можливо, аналіз сукупності зазначених чинників надасть нам змогу точніше зрозуміти зміни стану ендотелію, які відбуваються у хворих з ГХ з ожирінням у поєднанні із безсимптомною гіперурикемією (БГУ) та буде сприяти розумінню змін АДМА в цієї категорії хворих.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 144 пацієнта, з них чоловіків – 49,3 %, жінок – 50,7 %. Середній вік обстежених становив 52,17 (45,41; 56,4) року. До основної групи (група 1) увійшло 78 хворих із ГХ II стадії, 2–3-го ступеня підвищення АТ у поєднанні з ожирінням II–III ступеня та БГУ. У групу порівняння (група 2) – 46 хворих із ГХ II стадії, 2–3-го ступеня підвищення АТ у поєднанні з ожирінням II–III ступеня і нормоурикемією. Групу контролю (група 3) становили 20 пацієнтів без ознак патології серцево-судинної системи. Групи досліджуваних пацієнтів були зіставними між собою за віком та гендерним складом ($p_{1-2-3} > 0,01$). У хворих із ГХ з ожирінням (група 1 і 2) показники АТ та індексу маси тіла (ІМТ) достовірно відрізнялись при порівнянні із групою контролю ($p_{1,2-3} < 0,01$) (таблиця 1).

Таблиця 1. Антропометричні показники, рівень АТ і сечової кислоти у хворих з ГХ з ожирінням і в групі контролю

Група / Показник	ГХ з ожирінням і БГУ (n = 78)	ГХ з ожирінням і нормоурикемією (n = 46)	Контрольна група (n = 20)
	1	2	3
Стать (ч/ж)	41/37 (53 % / 47 %)	20/26 (43,5 % / 56,5 %)	10/10 (50 % / 50 %)
Вік, років	54,50 (47,75; 59,00)	51,50 (43,75; 56,50)	50,50 (44,75; 53,75)
Систолічний АТ, мм рт. ст.	170,00 (160,00; 175,00)	162,00 (155,00; 175,00)	115,00 (110,00; 120,00)
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	100,00 (95,00; 107,75)	100,00 (95,00; 105,00)	75,00 (70,00; 80,00)
ІМТ, кг/м^2	36,46 (33,53; 39,79)	35,04 (33,01; 38,12)	22,56 (20,59; 24,65)

Усі хворі перебували на лікуванні у ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». Відбір хворих до дослідження здійснювали відповідно до критеріїв Української асоціації кардіологів з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (2012, 2019) та Європейської асоціації кардіологів (2007, 2018). Згідно з рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) нормальним вважався рівень сечової кислоти в чоловіків нижче 420 мкмоль/л, у жінок – нижче 360 мкмоль/л.

До дослідження не включали хворих із симптоматичною артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, стенокардією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю (III–IV функціонального класу за NYHA), у яких спостерігався активний запальний процес та які мали в анамнезі подагру, захворювання нирок, печінки, крові або зловживали алкоголем.

Згідно з національними протоколами усім досліджуваним проводили загальноприйняте клініко-лабораторне та інструментальне дослідження. Ступінь підвищення АТ визначався за результатами амбулаторного вимірювання у кабінеті лікаря. Тиск вимірювали тричі і вибирали найменше значення. Із антропометричних показників визначали зріст, вагу, розраховували ІМТ. Критерієм ожиріння вважалось перевищення ІМТ 30,0 кг/м^2.

Відповідно до мети роботи було проведено визначення АДМА, ЕЗВД і мікроальбумінурії.

Рівень АДМА визначали імуноферментним методом наборами фірми «Immunodiagnostika» (Німеччина). Для визначення ЕЗВД використовували ультразвуковий діагностичний комплекс «Vivid 3» (General Electric, США) та датчик із частотою 7,5 МГц. Ендотелій-залежну вазодилатацію оцінювали за результатами проведення проби на реактивну гіперемію, яку оцінювали під час сканування плечової артерії за методикою Celermajer D. S. (1992) [13]. Свідченням дисфункції ендотелію вважалась дилатація плечової артерії менша за 10 % від початкової. Показники мікроальбумінурії визначали у сечі імуноферментним методом за допомогою наборів «Гранум» (Україна).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм обробки даних загального призначення IBM SPSS 20.0 Statistics.

У роботі використовувалися методи непараметричної статистики: для визначення відмінностей між групами: дисперсійний аналіз і критерій Манна – Уїтні; для аналізу взаємозв'язків – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

Як уже зазначалося, хворі з ГХ з ожирінням були розподілені на 2 групи залежно від рівня сечової кислоти (БГУ та нормоурикемії).

У хворих з БГУ рівень сечової кислоти становив 456,50 (434,25; 551,00) мкмоль/л, у хворих з нормоурикемією – 298,00 (252,25; 320,50) мкмоль/л, у контрольній групі – 268,00 (212,75; 287,25) мкмоль/л. Між групою БГУ та групою нормоурикемії і контролю різниця величини сечової кислоти була достовірно вищою ($p_{1-2,3} < 0,01$) (рисунок 1).

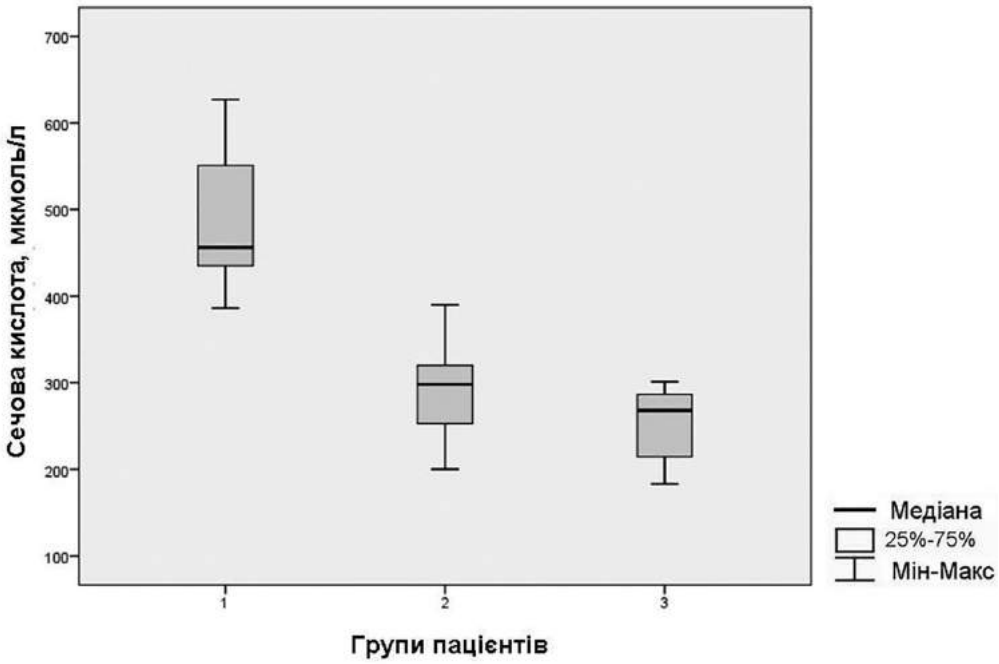

Рисунок 1. Рівень сечової кислоти в досліджуваних групах

Дослідження величини АДМА у групах показало, що його значення були найвищими серед хворих із ГХ з ожирінням і найбільші в групі БГУ. Так, величина АДМА у хворих з БГУ становила 0,73 (0,66; 0,82 мкмоль/л), у групі нормоурикемії – 0,65 (0,53; 0,69) мкмоль/л, у групі контролю – 0,36 мкмоль/л ($p < 0,01$) (рисунок 2).

Аналізуючи зміни ЕЗВД, ми бачимо, що відбувається зниження величини цього показника у хворих із ГХ. Так, у групі контролю він становив 12,04 %, у групі хворих із ГХ з ожирінням і нормоурикемією – 5,9 (4,72; 7,05) %, у пацієнтів з БГУ – 1,80 (1,25; 2,96) % ($p_{1-2,3} < 0,01$) (рисунок 3).

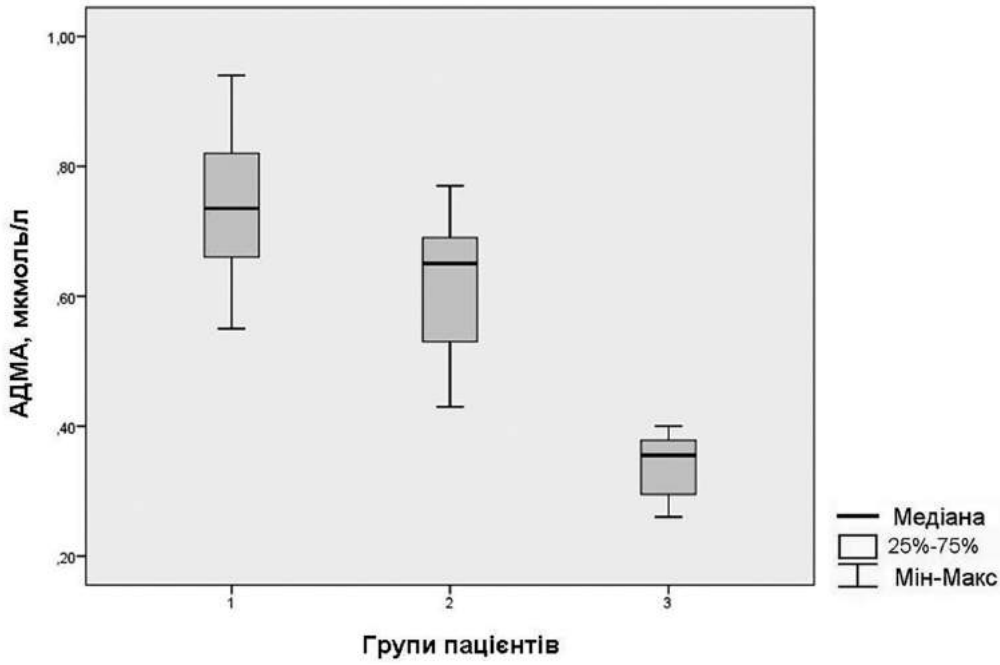

Рисунок 2. Рівень АДМА у досліджуваних групах

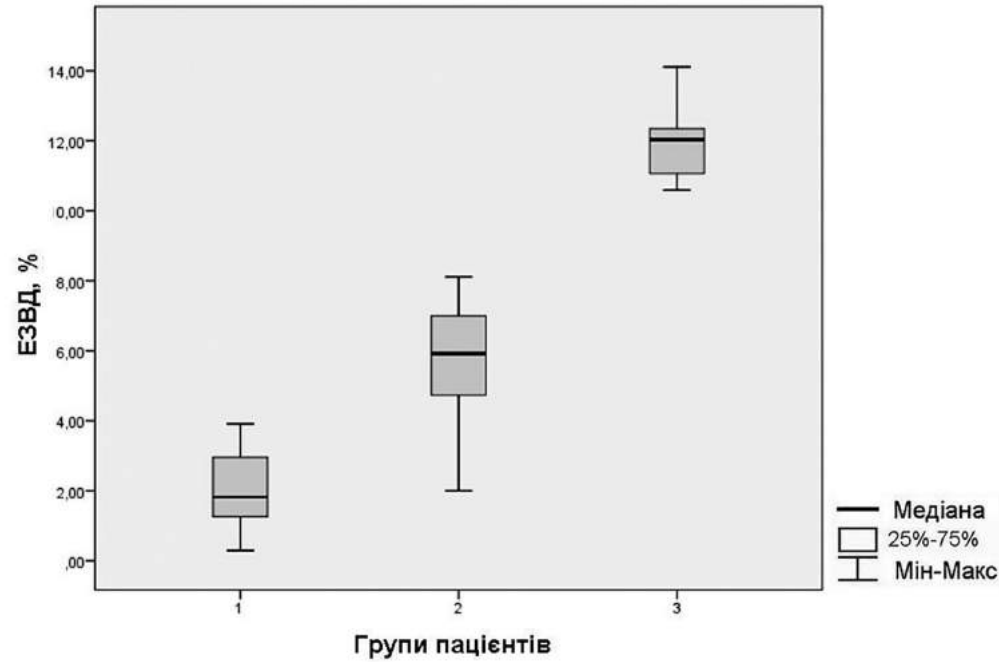

Рисунок 3. Рівень ЕЗВД у досліджуваних групах

Динаміка мікроальбумінурії характеризувалась зростанням величини цього показника у групі з БГУ порівняно з групою осіб з нормоурикемією та групою контролю. У групі контролю його значення досягало 8,93 мг/добу, у групі ГХ з ожирінням і нормоурикемією – 17,4 (15,62; 8,45), у групі ГХ з ожирінням і БГУ – 28,1 (19,09; 34,56) ($p_{1-2,3} < 0,01$) (рисунок 4).

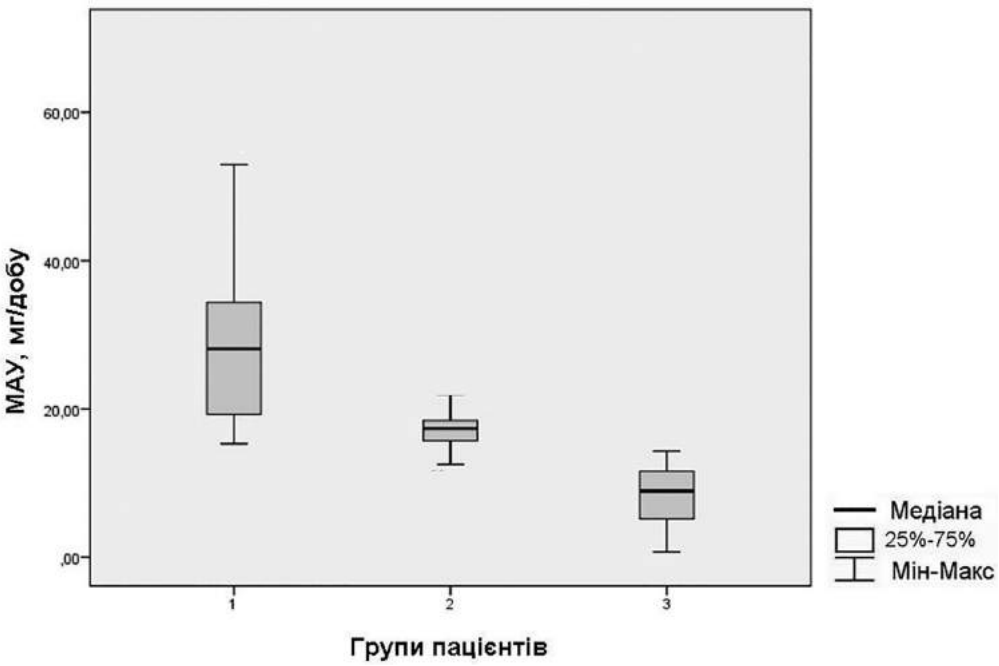

Рисунок 4. Рівень мікроальбумінурії (МАУ) у досліджуваних групах

Для детальнішого розуміння значення змін АДМА і його ролі в оцінюванні стану ендотелію ми провели кореляційний аналіз його рівня з показниками ЕЗВД і мікроальбумінурії. Було встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між рівнем АДМА та показниками ЕЗВД і мікроальбумінурії. При цьому коефіцієнт кореляції був більшим між АДМА та мікроальбумінурією (0,668, $p < 0,01$) та дещо менший з ЕЗВД (–0,488, $p < 0,01$).

Отримані в нашому дослідженні результати свідчать, що у хворих із ГХ з ожирінням як у групі нормоурикемії, так і БГУ спостерігаються достовірні зміни досліджуваних показників, що характеризують стан ендотелію (АДМА, ЕЗВД, мікроальбумінурія). Ці зміни свідчать про

прогресивне погіршення ендотеліальної функції при збільшенні рівня сечової кислоти у крові. Група БГУ характеризувалася суттєво гіршим профілем усіх досліджуваних показників (мікроальбумінурія, ЕЗВД, АДМА), що відображають стан ендотелію порівняно з групою нормоурикемії. Описані відмінності були достовірними. Ураховуючи той факт, що групи БГУ та нормоурикемії були зіставними між собою та достовірно відрізнялися лише рівнем сечової кислоти у крові, ми можемо припустити, що рівень сечової кислоти є чинником, який пов'язаний із несприятливими змінами судин. Однак встановлення причинно-наслідкової природи такого зв'язку потребує подальших досліджень. Такий висновок певною мірою співзвучний із твердженням, що гіперурикемія є фактором підвищеного серцево-судинного ризику у хворих з артеріальною гіпертензією, що зафіксовано у рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2018 року. Що стосується змін АДМА, то цей чинник, як уже зазначалося, взаємодіє із синтазою оксиду азоту, зумовлюючи тим самим порушення синтезу оксиду азоту і погіршення вазодилатації судин [5].

Було встановлено, що зростання цього чинника пов'язане із розвитком атеросклеротичного процесу, активацією перекисного окиснення ліпідів, збільшенням рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності [7–10].

Підвищення АДМА пов'язують із ризиком формування ішемічної хвороби серця, прогресування атеросклерозу, ниркової недостатності. Є дослідження, що вказують на зв'язок із метаболічними порушеннями [14, 15]. Збільшення АДМА свідчить про зростання ризику серцево-судинних катастроф [11].

Таким чином, можна розглядати АДМА як важливий чинник комплексного оцінювання стану пацієнта.

У нашому дослідженні ми спостерігали зростання АДМА у хворих із ГХ з ожирінням, причому достовірно вищі значення були у хворих з БГУ. Нами виявлено, що рівень АДМА достовірно корелює як з ЕЗВД, так і з мікроальбумінурією. При цьому міцнішим був кореляційний зв'язок цього показника з МАУ. Можливим поясненням цьому є те, що рівні АДМА і мікроальбумінурії тісно пов'язані зі станом гломерулярного апарату нирок. Тому, аналізуючи взаємозв'язок АДМА і мікроальбумінурії як маркерів, які характеризують стан ендотелію, не слід забувати, що їх зміни багато в чому пов'язані із нирковою функцією [16, 17]. Це потрібно враховувати під час планування наступних досліджень.

Отже, ми бачимо, що у хворих із ГХ з ожирінням має місце порушення функціонального стану ендотелію, яке проявляється зростанням АДМА, мікроальбумінурії та зниженням ЕЗВД. Ці зміни найбільш виражені у хворих з БГУ, що вказує на поєднання низки несприятливих чинників, що сумарно порушують функцію ендотелію в

цієї категорії хворих. Підтвердженням цьому є виявлення достовірно гірших показників ЕЗВД у групі БГУ.

Якщо говорити про подальші перспективи продовження дослідження, то слід їх розглядати в площині вивчення залежності виявлених змін з урахуванням функції нирок.

Висновки

1. Аналізуючи зміни АДМА у хворих із ГХ з ожирінням, ми спостерігаємо його зростання в цієї групи порівняно з групою контролю. Це можна розглядати як свідчення порушення синтезу оксиду азоту і, відповідно, стану ендотелію. Більш вираженими ці зміни були у групі хворих із ГХ з ожирінням і БГУ порівняно із групою пацієнтів з нормоурикемією.

2. Поряд зі змінами АДМА у хворих із ГХ з ожирінням відбувалося зменшення ЕЗВД і зростання мікроальбумінурії. Ці порушення були найбільші у групі хворих з БГУ, що є ще одним підтвердженням погіршення стану ендотелію в групі осіб з вищими рівнями сечової кислоти – з БГУ.

3. Дослідження кореляційних зв'язків АДМА із ЕЗВД і мікроальбумінурією показало, що між ними є достовірний кореляційний зв'язок. При цьому сила виявленого зв'язку була сильнішою між АДМА і мікроальбумінурією, ніж між АДМА та ЕЗВД. Можливо, це пов'язано із тим, що динаміка обох показників залежить від функціонального стану нирок, однак показник мікроальбумінурії більшою мірою відображає стан нирок, ніж рівень АДМА, що потрібно враховувати під час планування та проведення подальших досліджень.

Molodan D. V.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The level of Asymmetric Dimethylarginine and the State of Vascular Endothelium in Hypertensive Patients with Obesity and Hyperuricemia

Abstract

Asymmetric dimethylarginine is a new promising marker reflecting the state of vessels. The role of uric acid in the occurrence of cardiovascular diseases, despite the long history of its study, remains highly controversial. Numerous results of studies have proved the association of uric acid and cardiovascular diseases. At the same time, other studies involving large populations dismiss the presence of such a relationship.

Objective. To investigate the state of vascular endothelium in patients with asymptomatic hyperuricemia combined with obesity and hypertension.

Materials and methods. The study included 144 patients. The main group included 78 patients with stage 2, degree 2–3 hypertension combined with degree 2–3 obesity and asymptomatic hyperuricemia. The comparison group consisted of 46 patients with stage II, degree 2–3 hypertension combined with degree II–III obesity and normouricemia; the control group included 20 patients without any signs of pathology. The groups were gender- and age-matched.

Results. The level of asymmetric dimethylarginine was the highest in the group with asymptomatic hyperuricemia: 73 (0.66; 0.82) μmol/l versus 0.65 (0.53; 0.69) μmol/l in the group with normouricemia and 0.36 μmol/l in the control group ($p < 0.01$). Endothelium-dependent vasodilation also worsened with the increase in the level of uricemia: its level was 12.04% in the control group, 5.9% (4.72; 7.05) in the group of patients with normouricemia, and 1.80% (1.25; 2.96) in patients with hyperuricemia ($p_{1-2,3} < 0.01$). The measurements of microalbuminuria also showed a similar trend towards deterioration with uricemia increase: 8.93 mg/day in the control group, 17.4 (15.62; 8.45) in the normouricemia group, 28.1 (19.09; 34.56) in the asymptomatic hyperuricemia group ($p_{1-2,3} < 0.01$).

Conclusions. In hypertensive and obese patients with asymptomatic hyperuricemia, the indexes of the functional state of the endothelium were significantly worse compared to those with normal levels of uric acid and comparable body weight and blood pressure.

Keywords: hypertension, endothelial function, obesity, asymptomatic hyperuricemia, asymmetric dimethylarginine, endothelium-dependent vasodilation, microalbuminuria.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Синиця ЮП. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на гіперурикемію (подагру) та методи сучасного лікування. Кардиология: от науки к практике. 2016;5–6(24):69–88.

Synytsia YuP. [Peculiarities of arterial hypertension in patients with hyperuricemia (gout) and modern methods of treatment]. Kardiologiia: vid nauky do praktyky. 2016;5–6(24):69–88. (in Ukrainian).

2. Bernatova I, Andriantsitohaina R, Arribas SM, Matchkov VV. Endothelium in diseased states. Biomed Res Int. 2014;2014:810436. https://doi.org/10.1155/2014/810436

3. Dashwood MR. Editorial: Endothelium: A Target for Therapeutic Intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(2):126–9.

4. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2015;17(11):85. https://doi.org/10.1007/s11906-015-0596-3

5. Persson PB. The multiple functions of the endothelium: more than just wallpaper. Acta Physiol (Oxf). 2015;213(4):747–9. https://doi.org/10.1111/apha.12464

6. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. Current Cardiology Reviews. 2010;6(2):82–90.

7. Wang H, Liu J. Plasma asymmetric dimethylarginine and L-arginine levels in Chinese patients with essential hypertension without coronary artery disease. J Cardiovasc Dis Res. 2011 Jul;2(3):177–80. https://doi.org/10.4103/0975-3583.85265

8. Hsu CP, Zhao JF, Lin SJ, Shyue SK, Guo BC, Lu TM, Lee TS. Asymmetric Dimethylarginine Limits the Efficacy of Simvastatin Activating Endothelial Nitric Oxide Synthase. J Am Heart Assoc. 2016 Apr 18;5(4):e003327. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003327

9. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano Leone G, Bruni R, Di Cello S, Pascale A, Talarico G, Greco L, Andreozzi F, Sesti G. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. Int J Cardiol. 2010 Jul 23;142(3):236–41. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.131
10. Brinkmann SJ, Wörner EA, Buijs N, Richir M, Cynober L, van Leeuwen PA, Couderc R. The Arginine/ADMA Ratio Is Related to the Prevention of Atherosclerotic Plaques in Hypercholesterolemic Rabbits When Giving a Combined Therapy with Atorvastatine and Arginine. Int J Mol Sci. 2015 May 29;16(6):12230–42. https://doi.org/10.3390/ijms160612230
11. Zelzer S, Enko D, Pilz S, Tomaschitz A, März W, Meinitzer A. Myeloperoxidase, asymmetric dimethylarginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: Cross-sectional findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Biochem. 2017;50(13–14):739–745. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.013
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018;39(33):3021–3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
13. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. The Lancet. 1992;340:1111–5. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f
14. Ghayour-Mobarhan M, Ayati N, Sahebkar A, Moohebati M, Ayati N, Elyasi S, Mohammadpour AH. Evaluation of serum Asymmetric Dimethyl Arginine concentrations in coronary artery disease patients without traditional cardiovascular risk factors. Acta Biomed. 2018 Jun 7;89(2):203–8. https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.5335
15. Arlouskaya Y, Sawicka A, Głowala M, Giebułtowicz J, Korytowska N, Tałałaj M, Nowicka G, Wrzosek M. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). J Clin Med. 2019 Jun 23;8(6). pii: E897. https://doi.org/10.3390/jcm8060897
16. Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, Rios DR, Dusse LM. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. Clin Chim Acta. 2015 Feb 2;440:36–9. https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.002
17. Souweine JS, Corbel A, Rigothier C, Roque CD, Hadjadj S, Cristol JP, Combe C, Bigot-Corbel E, Beauvieux MC; groupe de travail SFBC, SFNDT, SNP. Interest of albuminuria in nephrology, diabetology and as a marker of cardiovascular risk. Ann Biol Clin (Paris). 2019 Feb 1;77(1):26–35. https://doi.org/10.1684/abc.2018.1402

Стаття надійшла в редакцію 16.07.2019 р.