

Homoarginin: ein neuer kardiovaskulärer Risikomarker bei Dialysepatienten

Homoarginine: a new cardiovascular risk marker in hemodialysis patients

Andreas Meinitzer^{1,*}, Christiane Drechsler²,
Andreas Tomaschitz³, Stefan Pilz³, Vera Krane²,
Christoph Wanner² und Winfried März^{1,4,5}

¹ Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Schwerpunkt Nephrologie, Universitätsklinik Würzburg, Würzburg

³ Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Klinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴ Synlab Akademie, Mannheim, Germany

⁵ Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Mannheim, Deutschland

Zusammenfassung

Homoarginin ist eine nicht essentielle kationische Aminosäure, die aus Lysin gebildet wird und in vitro und in vivo ähnliche Eigenschaften wie Arginin zeigt. Homoarginin wurde bis vor Kurzem wenig Bedeutung beigemessen. Es wurde in den letzten Jahrzehnten vor allem als interner Standard in der Aminosäureanalytik oder als Marker für die Nährstoffausbeute in der Intensivtierhaltung verwendet. Epidemiologische Untersuchungen in zwei großen unabhängigen Kohorten, nämlich der Deutschen Diabetes Dialyse (4D) – Studie und der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) – Studie haben Homoarginin als aussagekräftigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit identifiziert. Über die pathophysiologischen Mechanismen, die diesem Zusammenhang zugrunde liegen, ist bislang noch wenig bekannt. Dieser Artikel fasst die Bedeutung von Homoarginin als prognostischer Marker und die möglichen

Wirkungen des Homoarginin im menschlichen Organismus zusammen.

Schlüsselwörter: aminosäuren; dialyse; koronare arterienkrankheit; niere; überleben.

Abstract

Homoarginine is a non-essential cationic amino acid, which is formed from lysine. In vitro and in vivo, homoarginine shows characteristics similar to arginine. Until recently, homoarginine has attracted little scientific interest. During the last decades it has been particularly used as an internal standard in amino acid analytics or as a tracer compound for nutrient utilization in intensive animal husbandry. Epidemiological investigations in two large independent cohorts, namely the German diabetes dialysis (4D) – study and the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) – study have identified homoarginine as useful predictor of cardiovascular events and mortality. Yet, little is known about the pathophysiological mechanisms which may underlie this association. This article summarizes the importance of homoarginine as prognostic markers and the possible effects which homoarginine may exert on the human organism.

Keywords: amino acids; coronary artery disease; kidney; renal dialysis; survival.

Homoarginin

Homoarginin ist eine nicht essentielle kationische Aminosäure und unterscheidet sich von Arginin durch eine zusätzliche Methylgruppe in der Kohlenstoffseitenkette. In der Natur ist Homoarginin in hoher Konzentration in den Samen der Plattenerbse (*Lathyrus cicera* und *Lathyrus sativus*) [1, 2] und in geringer Konzentration in vielen Körperflüssigkeiten (Harn, Plasma, Liquor) und Organen (Niere, Leber, Gehirn) zu finden [3, 4]. Im Plasma liegt Homoarginin in Konzentrationen zwischen 0,4 µmol/L und 8 µmol/L vor [5]. Bei Stoffwechselerkrankungen, denen ein gestörter Lysinmetabolismus zu Grunde liegt oder bei denen die tubuläre Reabsorption von dibasischen Aminosäuren eingeschränkt ist, kommt es zu erhöhten Konzentrationen im Harn [6–8]. Es gibt nur

*Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. Andreas Meinitzer, Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 29, 8036 Graz, Österreich
Tel.: +43 316 385-83988
Fax: +43 316 385-13430
E-Mail: andreas.meinitzer@klinikum-graz.at

wenige Studien mit Homoarginin als zentrale Zielsubstanz. Forschungsgruppen in den 1970er- und den 1990er-Jahren untersuchten die inhibitorische Wirkung von Homoarginin auf die menschliche alkalische Phosphatase. Hierbei zeigte sich eine unkompetitive Hemmung spezifisch der Isoenzyme aus Knochen und Leber, während die Isoenzyme aus dem Intestinum und der Plazenta nicht gehemmt wurden [9]. Weitere Untersuchungen hatten die Hemmwirkung von Homoarginin auf den Lysintransport beim Menschen und bei der Ratte [10, 11] sowie den Einfluss von Homoarginin auf die exokrine Pankreasfunktion zum Gegenstand [12]. 1990 wurde herausgefunden, dass Homoarginin in geringem Ausmaß die Thrombozytenaggregation hemmt [13] und 1989 wurde erkannt, dass Homoarginin in intakten Inselzellen die Insulinsekretion induzieren kann [14].

Homoarginin als Analyt

In der Analytik von Aminosäuren, insbesondere bei der Bestimmung von Argininderivaten ist man bisher davon ausgegangen, dass der Homoargininspiegel durch pathologische Zustände nicht verändert wird. Aus diesem Grund ist Homoarginin als interner Standard in zahlreichen chromatographischen und massenspektrometrischen Analyseverfahren eingesetzt worden [15–19]. Daher wurden (und werden) konstante Mengen des Homoarginins der Matrix, in der beispielsweise die Konzentration von kationischen Aminosäuren oder Aminosäurederivaten bestimmt werden sollte, zugesetzt. Damit können allenfalls auftretende Extraktionsverluste in der Vorreinigung und im Analyseprozess rechnerisch ausgeglichen werden. Wenn aber die Homoargininkonzentration physiologischen Schwankungen unterworfen ist, übertragen sich diese Schwankungen auf das zu bestimmende Zielmolekül. Der auftretende Fehler ist umso größer je niedriger die Konzentration von Homoarginin als interner Standard gewählt wird bzw. je niedriger die Konzentration der zu analysierenden Substanz ist. Die Konzentrationsbestimmungen von asymmetrischen Dimethylarginin (ADMA), einem sehr effektiven NO Synthase Inhibitor ist davon besonders beeinflusst. Aminosäurebestimmungen im Konzentrationsbereich über 100 $\mu\text{mol/L}$, bei denen die zugefügte Homoargininkonzentration ähnlich hoch ist, sind von der individuellen Schwankung des Homoarginins, die zwischen 0,5 μM und 8 $\mu\text{mol/L}$ beträgt, hingegen nur in geringem Ausmaß betroffen.

Die Bestimmung des Homoarginins kommt auch in einem völlig anderen Bereich zur Anwendung, nämlich bei der Messung der Proteinverwertbarkeit in Futtermitteln für die Intensivtierhaltung. Proteingebundenes Lysin im Futtermittel wird mit Methylharnstoff in Homoarginin übergeführt und verfüttert. Durch Messung der Homoargininkonzentration im Ileum kann der Grad der Proteinaufspaltung berechnet werden [20, 21].

Homoarginin und Stickstoffmonoxid

Arginin ist das Hauptsubstrat der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS), die den mannigfaltig wirksamen Faktor

Stickstoffmonoxid (NO) freisetzt. Neben einigen anderen Argininderivaten wurde Homoarginin als weiterer Reaktionspartner der NOS identifiziert. Die Umsatzrate von Homoarginin in Zellversuchen erreichte dabei 75% des Arginins [22, 23]. Intravenös verabreichtes Homoarginin senkte signifikant den mittleren arteriellen Blutdruck bei Ratten von 145(\pm 3) auf 122(\pm 5). Die Ausscheidung von Nitrat im Harn als Ausdruck eines gesteigerten Stickstoffmonoxid-Umsatzes stieg parallel mit der Blutdrucksenkung an [24]. Arginin steht in der Endothelzelle zwei Enzymen als Substrat zur Verfügung. Zum einen der NOS, die Citrullin und Stickstoffmonoxid produziert, zum anderen der Arginase, die Arginin zu Ornithin und Harnstoff abbaut. Untersuchungen zeigten, dass Homoarginin zur Arginase nur eine sehr geringe Affinität besitzt [25]. Es besaß sogar einen geringen inhibitorischen Effekt [26]. In vivo-Experimente stützen diese Erkenntnis. Injektionen des Homoarginins senkten bei Ratten die Harnstoffausscheidung signifikant [27]. Die Harnstoffproduktion wird wahrscheinlich durch einen kombinierten inhibitorischen Effekt auf die Arginase gesenkt. Zum einen von Homoarginin selbst und zum anderen von Lysin, das aus Homoarginin entstehen kann. Lysin gilt neben Ornithin als effektiver Inhibitor der Arginase [28, 29]. Patienten mit persistierender Hyperlysinämie zeigen kein klinisches Anzeichen von Hyperammonämie. Ghadimi vermutete deshalb, dass hohe Zellkonzentration von Lysin und dessen Metaboliten (u.a. auch Homoarginin) in Kombination zur Hemmung der Arginase führen, und diesen Effekt hervorrufen [6]. Homoarginin könnte also auf zweifache Weise zur Verbesserung der Stickstoffmonoxid-Versorgung beitragen. Selbst als Substrat für die NO Synthase, und als Inhibitor der Arginase (Abbildung 1). Beide Wirkungen könnten die Bioverfügbarkeit des Arginin erhöhen.

Die Schwangerschaft ist mit tiefgreifenden hämodynamischen Veränderungen verbunden. Die FMD (Flow-Mediated Dilatation) als Messparameter für die NO vermittelte endotheliale Funktion ist erhöht [30, 31]. Eine finnische Forschergruppe hat 2008 erhöhte Plasmaspiegel von Homoarginin im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft gefunden, die signifikant mit einer gesteigerten FMD korrelierten [32]. Drei Monate nach der Geburt waren die Homoarginin und die FMD wieder auf den Ausgangswert abgesunken. Homoarginin scheint damit im direkten Zusammenhang mit einer verbesserten endothelialen Funktion zu stehen.

Bildung von Homoarginin

Homoarginin wird als Nebenprodukt bei enzymatischen Reaktionen gebildet, die Ornithin als Hauptreaktand umsetzen. Auf Grund mangelnder Spezifität der Enzyme wird bei diesen Reaktionen in kleinem Umfang auch Lysin als Substrat akzeptiert.

Zwei grundlegende Wege der Bildung von Homoarginin sind zu unterscheiden. Der erste besteht in einem alternativen Harnstoffzyklus [33] (Abbildung 1), in dem jedoch die primäre Funktion dieser Kaskade, die Abführung des überschüssigen Stickstoffs in nicht toxischen wasserlöslichen

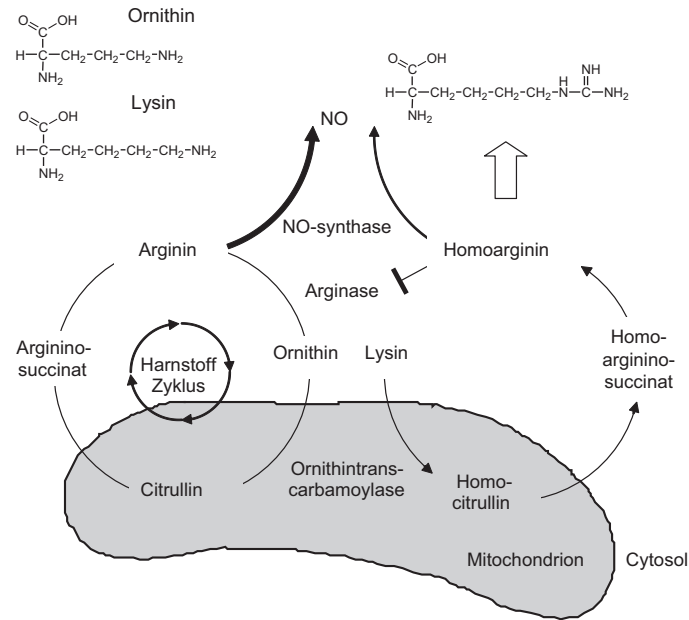


Abbildung 1 Möglicher Syntheseweg und Wirkungsweise von Homoarginin.

Lysin, ein Homolog zum Ornithin, wird von der Ornithintranscarbamoylase als Substrat akzeptiert und in einer Reaktionskaskade, analog zum klassischen Harnstoffzyklus, zum Homoarginin umgesetzt. Es kann nach Freisetzung selbst ein Substrat für die NO-Synthase sein oder durch seine schwach inhibitorische Wirkung auf die Arginase vermehrt Arginin der NO-Synthase zuführen. Damit kann Homoarginin zweifach zur Verbesserung der Stickstoffmonoxidversorgung beitragen.

Harnstoff, unterbleibt. Am Schritt der Ornithintranscarbamoylase beginnt die Homoarginin-Synthese. Lysin, eine homologe Aminosäure zu Ornithin, wird von der Ornithintranscarbamoylase als Reaktionspartner toleriert und dann analog zum Harnstoffkreislauf zu Homoarginin übergeführt.

Der zweite Mechanismus der Homoargininsynthese besteht in einer Amidinierungsreaktion, die überwiegend in der Niere abläuft. Die L-Arginin:Glycinamidinotransferase (EC 2.1.4.1), kurz AGAT oder auch GATM genannt, katalysiert einen wesentlichen Vorbereitungsschritt der Kreatinbiosynthese [34]. Sie setzt Arginin und Glycin zu Guanidinoacetat

und Ornithin um. Dieser reversible Prozess ist von der Konzentration seiner Reaktionspartner abhängig, wobei Ornithin eine starke inhibitorische Wirkung ausübt [35]. Glycin ist nicht der einzig mögliche Amidinakzeptor. Steht dem Reaktionsgemisch ausreichend Lysin zur Verfügung, erfolgt auch eine Amidinierung des Lysins zu Homoarginin, wobei die Amidinierungsgruppe sowohl vom Guanidinoacetat als auch vom Arginin stammen kann (Abbildung 2) [36].

Die Kreatinsynthese spielt eine wichtige Rolle in der Bereitstellung eines Energiereservoirs für die dynamischen Anforderungen von Muskel, Herz und Nervenzellen [37].

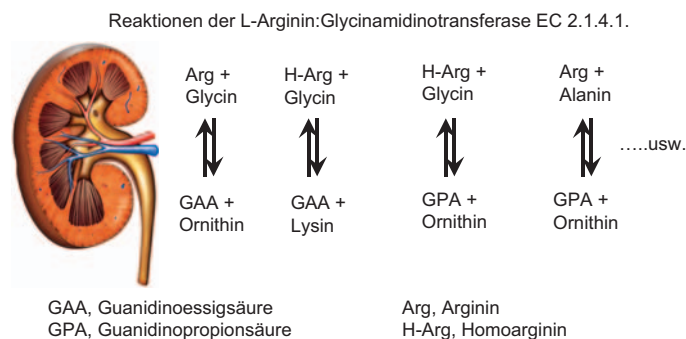


Abbildung 2 Organspezifischer Syntheseweg von Homoarginin.

Die L-Arginin:Glycinamidinotransferase (AGAT) ist zu einem hohen Anteil in der Niere lokalisiert und ist wesentlicher Bestandteil der Kreatinbiosynthese. Sie ist in der Lage, eine Reihe von Amidinierungsreaktionen zu katalysieren. Homoarginin wird von der AGAT in einem Mehrsubstrat Mechanismus (Ping-pong bi-bi Mechanismus) gebildet. Eine hohe Lysinkonzentration im Reaktionssystem führt zu hohen Bildungsraten von Homoarginin.

Stoffwechselerkrankungen des Kreatinmetabolismus betreffen vorwiegend den Zelltransport und die Methylierung von Guanidinoacetat zu Kreatin [38]. Genetische Störungen der AGAT sind selten und wurden erst im Jahr 2000 entdeckt. Sie gehen mit Verzögerung der geistigen Entwicklung, Muskelschwäche und einem geringem Gewicht der betroffenen Personen einher [39, 40]. Die Expression ist in den einzelnen Organen verschieden und kann durch pathologische Situationen unterschiedlich sein. Bei Patienten mit temporärer Herzinsuffizienz konnte eine erhöhte AGAT-Aktivität im Herzmuskel festgestellt werden, die sich nach einer funktionellen Verbesserung wieder reduzierte [41].

Homoarginin als kardiovaskulärer Risikomarker

Im Jahr 2010 [42] wurde gezeigt, dass niedrige Blutkonzentrationen von Homoarginin mit einer deutlich gesteigerten Sterblichkeit einhergehen. Untersucht wurden 1255 Patienten der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) und 3238 Teilnehmer der LURIC-Studie (Ludwigshafen Risk und Cardiovascular Health Study). Die 4D-Studie rekrutierte Dialysepatienten mit Typ 2 Diabetes, deren Dialysestart weniger als zwei Jahre zurücklag. LURIC ist eine prospektive Kohortenstudie zur Identifizierung von Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung, bei der klinisch stabile Patienten mit Symptomen, die eine Angiografie rechtfertigten, eingeschlossen wurden.

Die wesentlichen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. LURIC-Studienteilnehmer in der ersten Quartile (niedrige Homoargininwerte $<1,85 \mu\text{mol/L}$) hatten gegenüber Patienten in der vierten Quartile (hohe Homoargininwerte $>3,1 \mu\text{mol/L}$) ein dreifach höheres Mortalitätsrisiko, nachdem die Haupteinflussfaktoren wie Alter und Geschlecht (Modell 1) statistisch berücksichtigt wurden. Das Verhältnis ändert sich auf das 2,4-fache wenn zusätzliche koronare und andere Risikoparameter [Modell 2: Alter, Geschlecht, Rauchen, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Hämoglobin, Nierenstatus, koronare Herzerkrankung,

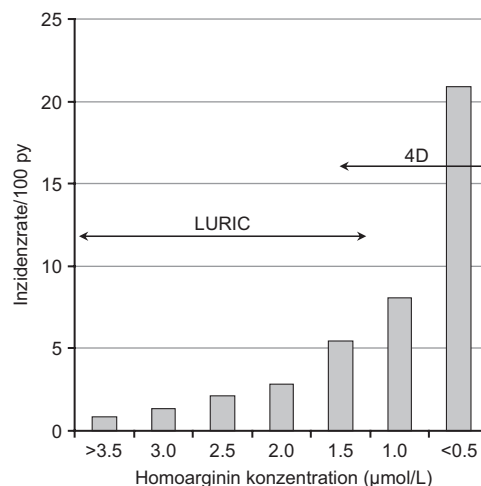


Abbildung 3 Absolute Mortalitätsraten kardialer Risikopatienten (LURIC) und Dialysepatienten (4D) in Abhängigkeit von der Homoarginin-Konzentration.

chronische Herzinsuffizienz, HbA1c, Body-Mass-Index (BMI), Hypertonie, Albumin, CRP] in die Berechnung mit einbezogen wurden. Wird analog nur das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko im Modell 1 betrachtet, ist die Mortalitätssteigerung 4,1-fach und sinkt im adjustierten Modell 2 auf das 3,3-fache ab. Selbst in der Hochrisikogruppe der Dialysepatienten ist ein konzentrationsabhängiger Mortalitätsverlauf sichtbar. Sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität verdoppeln sich bei sinkender Homoargininkonzentration. Die Quartilengrenzen in der Gruppe der Dialysepatienten liegen dabei deutlich tiefer als bei den Patienten der LURIC-Kohorte ($Q1 < 0,87$, $Q4 > 1,4 \text{ mol/L}$). Werden die Inzidenzraten beider Kohorten in Stufen von $0,5 \mu\text{mol/L}$ Homoarginin dargestellt, ergibt sich eine konsistent verlaufende Risikozunahme bei abnehmender Homoargininkonzentration (Abbildung 3).

Tabelle 1 Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität in Abhängigkeit von der Homoargininkonzentration in LURIC (kardiale Risikopatienten) und 4D (Dialysepatienten).

	Quartile	Gesamtmortalität		Kardiovaskuläre Mortalität	
		LURIC HR (95% CI)	4D HR (95% CI)	LURIC HR (95% CI)	4D HR (95% CI)
Modell 1	1	3,0 (2,3–3,8) ^a	2,0 (1,6–2,6) ^a	4,1 (3,0–5,7) ^a	2,0 (1,4–2,9) ^a
	2	1,7 (1,3–2,2) ^a	1,8 (1,4–2,3) ^a	2,2 (1,6–3,2) ^a	2,1 (1,5–3,0) ^a
	3	1,2 (0,9–3,4)	1,2 (1,0–1,6)	1,6 (1,1–2,2)	1,4 (1,0–2,0)
	4	1	1	1	1
Modell 2	1	2,4 (1,9–3,1) ^a	1,6 (1,2–2,0) ^a	3,3 (2,4–4,7) ^a	1,7 (1,1–2,4)
	2	1,5 (1,2–2,0) ^a	1,6 (1,3–2,1) ^a	2,1 (1,5–2,9) ^a	1,9 (1,4–2,8) ^a
	3	1,2 (0,9–1,6)	1,2 (0,9–1,6)	1,6 (1,1–2,3)	1,4 (1,0–2,0)
	4	1	1	1	1

Modell 1: adjustiert auf Alter und Geschlecht. Modell 2: adjustiert auf Alter, Geschlecht, Rauchen, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Hämoglobin, Nierenstatus, koronare Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, HbA1c, Body-Mass-Index (BMI), Hypertonie, Albumin, CRP. ^aStatistisch signifikant $p < 0,001$.

Tabelle 2 Selektive Auswertung der Todesursachen von Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in Abhängigkeit mit der Homoargininkonzentration im Plasma. Hazard Ratio (HR, 95% CI) pro $\mu\text{mol/L}$ Homoarginin-Erniedrigung; $n=1244$.

	Plötzlicher Herztod HR, 95% CI	Myokard- Infarkt HR, 95% CI	Schlaganfall HR, 95% CI	Tod durch Herzinsuffizienz HR, 95% CI
Homoarginin ohne Adjustierung	3,1 (2,0–4,9)	1,0 (0,8–1,4)	2,0 (1,1–3,0)	1,6 (0,8–3,5)
Homoarginin ^a	2,4 (1,5–3,9)	1,0 (0,7–1,3)	1,3 (0,8–2,1)	1,9 (0,8–4,4)
Homoarginin ^b	2,2 (1,4–3,5)	0,9 (0,6–1,2)	1,2 (0,7–1,9)	1,3 (0,5–2,9)

^aAdjustiert auf Alter, Geschlecht, Statinmedikation, Dialysedauer, Raucherstatus, Body mass index, LDL Cholesterin, Albumin, Hämoglobin, bestehende koronare Herzerkrankung. ^bZusätzlich zu 1 adjustiert auf Herzinsuffizienz, Arrhythmien, NT-proBNP, CRP, HbA1c, Calcium, Phosphat, systolischer und diastolischer Blutdruck.

Niedrige Homoarginin-Konzentrationen bei kardiovaskulären Risikopatienten sind signifikant mit der Rate fataler Schlaganfälle verknüpft. Dies ergab eine weitere statistische Auswertung der LURIC-Studie mit Fokus auf das Schlaganfallrisiko. Pro Homoarginin-Anstieg um eine Standardabweichung wurde letzteres fast um die Hälfte reduziert (Odds Ratio 0,52 [95% CI, 0,37–0,73; $p<0,001$]), wobei dieses Ergebnis auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant blieb (Odds Ratio auf 0,62 [96% CI, 0,42–0,91]; $p=0,014$) [43].

Assoziationen von Homoarginin mit anderen „vaskulären“ Biomarkern

Die Homoargininkonzentration ist eng mit der Nierenfunktion verknüpft. Die Korrelation von Homoarginin mit der glomerulären Filtrationsrate der LURIC-Studienteilnehmer lag bei $r=0,23$ ($p<0,001$). Diese Assoziation wird auch durch den Vergleich der Mittelwerte der beiden Kohorten unterstrichen. Im Plasma der Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (4D-Patienten) ist die Konzentration von Homoarginin um mehr als den Faktor 2 niedriger ($1,2 \mu\text{mol/L}$ [SD=0,5]) als bei den LURIC-Patienten ($2,6 \mu\text{mol/L}$ [SD=1,1]).

Eine signifikant inverse Korrelation wurde mit dem Fibrinogen ($r=-0,25$, $p<0,001$) und den D-Dimeren ($r=-0,28$, $p<0,001$) gefunden. Dazu passend ist in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Homoarginin und der Thrombozythenaggregation beschrieben [13]. Homoarginin scheint einen antithrombotischen Effekt durch Erhöhung der NO-Verfügbarkeit auszuüben. Auffällig ist auch die Korrelation mit dem vaskulären Adhäsionsmolekül 1 (VCAM-1, $r=-0,16$, $p<0,001$) und dem interzellulären Adhäsionsmolekül 1 ICAM-1 ($r=-0,23$, $p<0,001$). Ist ein niedriger Homoargininspiegel ein sehr frühes Zeichen für atherogene zelluläre Reaktionen?

Das Homoarginin korreliert invers mit der Aktivität der Alkalischen Phosphatase ($r=-0,22$, $p<0,001$). Dies könnte mit der Hemmwirkung des Homoarginins auf das Enzym zusammenhängen [9]. Weitere Korrelationen ergaben sich noch mit Entzündungsparametern (hsCRP, $r=-0,27$, $p<0,001$) und dem Body mass index ($r=0,19$, $p<0,001$). Die Assoziation mit dem NT-proBNP ($r=-0,33$, $p<0,001$) ist

besonders deutlich. Bei genauerer statistischer Auswertung wiesen Patienten mit Herzinsuffizienz besonders niedrige Homoargininspiegel auf. Das asymmetrische Dimethylarginin, ein gut untersuchter NO-Synthase Inhibitor, der mit gesteigerten kardiovaskulären Ereignissen einhergeht [44], ist dagegen nicht mit Homoarginin assoziiert ($r=0,031$, $p=0,077$).

Homoarginin und Risikoverteilung bei Dialysepatienten

Dialysepatienten sind von einem besonders hohen kardialen Risiko betroffen. In der bereits erwähnten 4D-Studie wurde deshalb eine differenzierte statistische Auswertung einzelner Ereignisse wie plötzlicher Herztod, Tod durch Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall durchgeführt (Drechsler C et al. Eur J Heart Failure 2011 im Druck). Niedrige Homoargininkonzentrationen steigern scheinbar besonders das Risiko des plötzlichen Herztods. Pro $1 \mu\text{mol/L}$ Homoarginin ergab sich eine Steigerung um das 3,1-fache im nicht adjustierten statistischen Modell. Unter Berücksichtigung klassischer Risikomarker (Tabelle 2) ist das Risiko immer noch mehr als doppelt so hoch. Auch das Risiko für Schlaganfall und Tod auf Grund von Herzinsuffizienz ist signifikant mit Homoarginin assoziiert, während für Tod durch Myokardinfarkt kein Zusammenhang gefunden wurde. Homoarginin könnte daher besonders für das Monitoring von Dialysepatienten nützlich sein. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich ein aussagefähiger, prognostischer Marker bei Personen mit mittlerem bis hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie sie in die LURIC-Studie eingeschlossen wurden.

Literatur

1. Bell EA. The isolation of L-homoarginine from seeds of *Lathyrus cicera*. *Biochem J* 1962;85:91–3.
2. Rao SL, Ramachandran LK, Adiga PR. The isolation and characterization of l-homoarginine from seeds of *Lathyrus sativus*. *Biochemistry* 1963;2:298–300.
3. Marescau B, Deshmukh DR, Kockx M, Possemiers I, Qureshi IA, Wiechert P, et al. Guanidino compounds in serum, urine, liver,

- kidney, and brain of man and some ureotelic animals. *Metabolism* 1992;41:526–32.
4. Mori A, Watanabe Y, Fujimoto N. Fluorometrical analysis of guanidino compounds in human cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 1982;38:448–50.
 5. Meinitzer A, Puchinger M, Winklhofer-Roob BM, Rock E, Ribalta J, Roob JM, et al. Reference values for plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and other arginine metabolites in men after validation of a chromatographic method. *Clin Chim Acta* 2007;384:141–8.
 6. Ghadimi H. The hyperlysinemias. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, Book Company, 1978:387.
 7. Kato T, Sano M, Mizutani N. Homocitrullinuria and homoargininuria in lysinuric protein intolerance. *J Inher Metab Dis* 1989;12:157–61.
 8. Kato T, Sano M, Mizutani N, Hayakawa C. Homocitrullinuria and homoargininuria in hyperargininaemia. *J Inher Metab Dis* 1988;11:261–5.
 9. Lin CW, Fishman WH. L-Homoarginine. An organ-specific, uncompetitive inhibitor of human liver and bone alkaline phosphohydrolases. *J Biol Chem* 1972;247:3082–7.
 10. Furesz TC, Moe AJ, Smith CH. Lysine uptake by human placental microvillous membrane: comparison of system y+ with basal membrane. *Am J Physiol* 1995;268:C755–61.
 11. Tews JK, Harper AE. Induction in rats of lysine imbalance by dietary homoarginine. *J Nutr* 1986;116:1910–21.
 12. Hira T, Ohyama S, Hara H. L-homoarginine suppresses exocrine pancreas in rats. *Amino Acids* 2003;24:389–96.
 13. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5193–7.
 14. Blachier F, Mourtada A, Sener A, Malaisse WJ. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release. Uptake of metabolized and nonmetabolized cationic amino acids by pancreatic islets. *Endocrinology* 1989;124:134–41.
 15. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1040–6.
 16. Boger RH, Lentz SR, Bode-Boger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)-inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:161–7.
 17. Pi J, Kumagai Y, Sun G, Shimojo N. Improved method for simultaneous determination of L-arginine and its mono- and dimethylated metabolites in biological samples by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;742:199–203.
 18. Wahbi N, Dalton RN, Turner C, Denton M, Abbs I, Swaminathan R. Dimethylarginines in chronic renal failure. *J Clin Pathol* 2001;54:470–3.
 19. Mittermayer F, Mayer BX, Meyer A, Winzer C, Pacini G, Wagner OF, et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1372–8.
 20. Schmitz M, Hagemeister H, Erbersdobler HF. Homoarginine labeling is suitable for determination of protein absorption in miniature pigs. *J Nutr* 1991;121:1575–80.
 21. Nyachoti CM, McNeilage-Van de Wiele EM, de Lange CF, Gabert VM. Evaluation of the homoarginine technique for measuring true ileal amino acid digestibilities in pigs fed a barley-canola meal-based diet. *J Anim Sci* 2002;80:440–8.
 22. Hrabak A, Antoni F, Csuka I. Evidence for the pre-synthesized state of secreted macrophage arginase: arginase activity cannot be modified in short-term cultures. *Acta Physiol Hung* 1993;81:45–57.
 23. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5159–62.
 24. Chen PY, Sanders PW. Role of nitric oxide synthesis in salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *Hypertension* 1993;22:812–8.
 25. Jyothi P, Pratap Rudra MP, Rao SLN. Sustained nitric oxide generation with L-homoarginine. *Res Commun Biochem Cell Mol Biol* 1999;3:223–32.
 26. Hrabak A, Bajor T, Temesi A. Comparison of substrate and inhibitor specificity of arginase and nitric oxide (NO) synthase for arginine analogues and related compounds in murine and rat macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:206–12.
 27. Prior RL, Milner JA, Vissek WJ. Urea, citrate and orotate excretion in growing rats fed amino acid-deficient diets. *J Nutr* 1975;105:141–6.
 28. Greenberg DM. Arginase. In: Boyer PD, Lardy H, Myerback K, editors. *The Enzymes*. New York: Academic Press, 1960:257–67.
 29. Hunter A, Downs CE. The inhibition of arginase by amino acids. *J Biol Chem* 1945;157:427–46.
 30. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. *Am J Physiol* 1999;276:H821–5.
 31. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997;30:247–51.
 32. Valtonen P, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS, et al. Serum L-homoarginine concentration is elevated during normal pregnancy and is related to flow-mediated vasodilatation. *Circ J* 2008;72:1879–84.
 33. Ryan WL, Wells IC. Homocitrulline and homoarginine synthesis from lysine. *Science* 1964;144:1122–7.
 34. Boorsook H, Dubnoff JW. The formation of glycocyamine in animal tissues. *J Biol Chem* 1941;138:389–403.
 35. Sipilä I. Inhibition of arginine-glycine amidinotransferase by ornithine. A possible mechanism for the muscular and chorio-retinal atrophies in gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Biochim Biophys Acta* 1980;613:79–84.
 36. Ryan WL, Johnson RJ, Dimari S. Homoarginine synthesis by rat kidney. *Arch Biochem Biophys* 1969;131:521–6.
 37. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107–213.
 38. Longo N, Ardon O, Vanzo R, Schwartz E, Pasquali M. Disorders of creatine transport and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:72–8.
 39. Item CB, Stockler-Ipsiroglu S, Stromberger C, Muhl A, Alessandri MG, Bianchi MC, et al. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 2001;69:1127–33.
 40. Edvardson S, Korman SH, Livne A, Shaag A, Saada A, Nalbandian R, et al. L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation. *Mol Genet Metab* 2010;101:228–32.
 41. Cullen ME, Yuen AH, Felkin LE, Smolenski RT, Hall JL, Grindler S, et al. Myocardial expression of the arginine: glycine amidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized

- after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation* 2006;114:116–20.
42. Marz W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Kleber ME, et al. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation* 2010;122:967–75.
43. Pilz S, Tomaschitz A, Meinitzer A, Drechsler C, Ritz E, Krane V, et al. Low serum homoarginine is a novel risk factor for fatal strokes in patients undergoing coronary angiography. *Stroke* 2011;42:1132–4.
44. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, 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;53:273–83.