

L-arginina w chorobach układu sercowo-naczyniowego

L-arginine in diseases of the cardiovascular system

Summary

L-arginine is an aminoacid which has many functions in human organism. It is the precursor for the synthesis of molecules of great biological importance e.g nitric oxide or creatine. The discovery of the metabolic route L-arginine–nitrogen oxide disclosed new, wide possibilities of the therapeutic use of the L-arginine especially in diseases with the dysfunction of the endothelium, eg. arterial hypertension.

key words: L-arginine, metabolism, nitric oxide, endothelium, arterial hypertension

Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 3, pages 179–185.

L-arginina (kwas 2-amino-5-guanidynowalerianowy) jako aminokwas wpływający na wiele funkcji organizmu oraz związek potencjalnie możliwy do zastosowania w wielu jednostkach chorobowych cieszy się od wielu lat dużym zainteresowaniem naukowców.

Badania nad nią rozpoczęły się już ponad 100 lat temu, kiedy w 1886 roku arginina została wyizolowana po raz pierwszy z kielków łubinu. W 1895 roku aminokwas ten został zidentyfikowany jako składnik białek zwierzęcych, a 2 lata później poznano jego strukturę chemiczną.

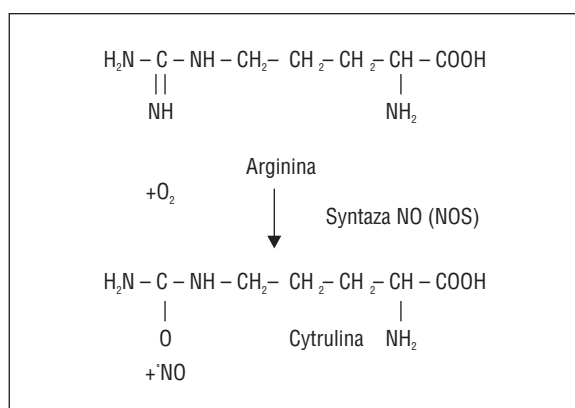
W 1904 roku w wątrobie zidentyfikowano arginazę, enzym hydrolizujący argininę do ornityny i mocznika. Odkrycie to zakończyło się opisaniem przez Krebsa i Henseleita w 1932 roku cyklu ornitynowego zwanego także mocznikowym. Wtedy też rozpoczęto badania, których celem było poznanie

biochemicznych i fizjologicznych funkcji L-argininy w organizmie. To już wiele lat temu wskazano, że L-arginina wpływa na prawidłowe funkcjonowanie wątroby (udział w cyklu mocznikowym, istotnym dla usuwania z ustroju toksycznego amoniaku), a także, że jest ona substratem w syntezie kreatyny, prekursora wskaźnika funkcjonowania nerek — kreatyniny.

Kluczowym momentem w badaniach nad L-argininą było jednak odkrycie, że powstaje z niej działający wazodylatacyjnie tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) (ryc. 1) [1, 2].

Obecnie L-argininę uważa się za aminokwas niezbędny do prawidłowego wzrostu i rozwoju dzieci. U dorosłych zapotrzebowanie na ten aminokwas „czynnościowo” niezbędny pokrywa jego endogenna synteza, która jest jednak zbyt mała w pewnych stanach patologicznych, jak na przykład chorobach przebiegających z nasilonym katabolizmem, urazach czy oparzeniach [4].

Fizjologiczne stężenia L-argininy we krwi dorosłego człowieka wahają się między 95–250 $\mu\text{mol/l}$ i zależą od wieku oraz stanu odżywienia organizmu.



Rycina 1. Synteza NO z argininy [3]

Figure 1. NO synthesis from L-arginine [3]

Autor do korespondencji: dr n. med. Natasza Balcer-Dymel
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (+48) 609-801-273

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428-5851

Möller i wsp. zbadali średnie stężenia L-argininy u osób młodych i w podeszłym wieku. Wynosiły one odpowiednio: u młodych mężczyzn $81,6 \pm 7,3 \mu\text{mol/l}$ i kobiet $72,4 \pm 6,7 \mu\text{mol/l}$, a u starszych mężczyzn $113,7 \pm 19,8 \mu\text{mol/l}$ i kobiet $88,0 \pm 7,8 \mu\text{mol/l}$ [5, 6].

L-arginina obecna w organizmie może pochodzić z pokarmu, wewnątrzkomórkowej degradacji białek oraz endogennej syntezy. Ocenia się, że dorosły człowiek spożywa z pokarmem ponad 5 gramów L-argininy na dobę. Aminokwas ten występuje w dużej ilości w białkach roślinnych, natomiast białka zwierzęce są zdecydowanie uboższe w ten związek.

Produktami roślinnymi bogatymi w L-argininę są orzechy, zawierające od około 1 do 3 g argininy na 100 g. Najlepszym zwierzęcym źródłem L-argininy poza czerwonym mięsem są skorupiaki [7].

Po uwalnianiu z białek L-arginina wchłania się w jelicie cienkim, w którym duża aktywność arginazy powoduje, że około 40% aminokwasu ulega degradacji, a pozostała ilość trafia do żyły wrotnej. Do układu krążenia dociera około 50% L-argininy dostarczanej z pokarmem. L-arginina zsyntetyzowana endogennie z cytruliny stanowi 5–15% L-argininy w osoczu krwi dorosłego człowieka [4].

Przemiany metaboliczne L-argininy zachodzą w różnych tkankach i narządach organizmu:

— w wątrobie w cyklu mocznikowym do ornityny i mocznika;

— w mózgu, wątrobie, nerkach, nadnerczach i jelicie cienkim do agmatyny i CO_2 ;

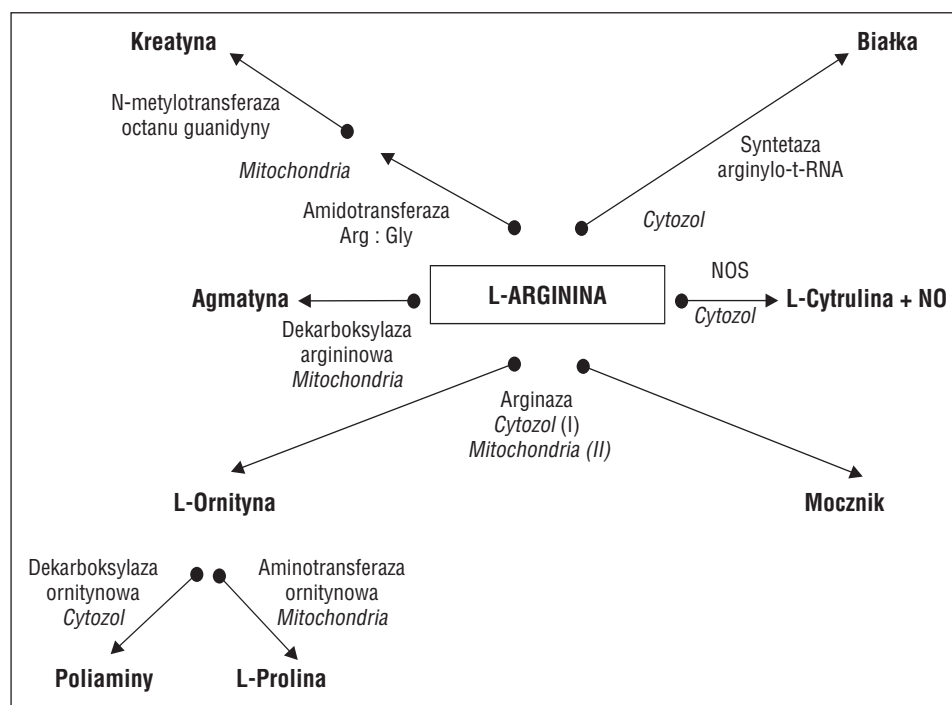
— w nerkach i trzustce L-arginina jest substratem w syntezie guanidynooctanu, który następnie w wątrobie jest przekształcany do kreatyny (główny metabolit);

— w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych (głównie) do NO (ryc. 2).

W warunkach fizjologicznych wydalanie nerkowe nie pełni istotnej roli w eliminacji L-argininy. L-arginina jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych (> 99%) i ulega prawie całkowitej reabsorpcji w części proksymalnej kanalików nerkowych oraz w cienkiej wstępującej gałęzi pętli (kłębuszka) Henlego [9].

Paradoks L-argininy

Syntaza eNOS jest jedną z trzech izoform enzymu odpowiedzialnego za wytwarzanie NO podczas przemiany L-argininy w L-cytrulinę, w obecności licznych kofaktorów reakcji. Syntazy: NOS-1 i NOS-3 określa się mianem konstytutywnej NOS (cNOS). Obie formy są stale obecnymi składnikami komórek. Formy konstytutywne wytwarzają w sposób pulsacyjny niewielkie ilości NO, natomiast indukowalna NOS-2 (iNOS), do której zalicza się także eNOS, syntetyzuje duże ilości NO w sposób ciągły, aż do wyczerpania substratu [10–12].



Rycina 2. Przemiany metaboliczne L-argininy w komórkach ssaków [8]

Figure 2. L-arginine metabolism in mammalian cells [8]

Badania dowodzą, iż ilość wytwarzanego NO zależy wyłącznie od aktywności syntaz tlenku azotu. W warunkach fizjologicznych eNOS jest wysyciona L-argininą, ponieważ K_m tego enzymu dla L-argininy wynosi $2,9 \mu\text{mol/l}$, a stężenie L-argininy w komórkach śródbłonka waha się w granicach 1–2 mmol/l. Zatem zwiększona podaż substratu nie indukuje enzymu i nie powinna zwiększać syntezy NO. Jednak liczne doniesienia naukowe wskazują na zwiększoną syntezę NO po egzogennym podaniu L-argininy. Zjawisko to zostało nazwane „paradoksem L-argininy”. Jak dotąd istnieje kilka hipotez próbujących wyjaśnić tę niezgodność [13–16].

Jedna z teorii zakłada udział układu przenośnikowego y^+ , odpowiedzialnego u ssaków za wychwytywanie i przenoszenie do komórek aminokwasów. Najbardziej efektywne działanie w komórkach organizmu przenośnika y^+ jest możliwe dzięki istnieniu rodziny białek przenośnikowych CAT (CAT-1, CAT-2, CAT-3). Wykazano, że białko nośnikowe CAT-1, odpowiedzialne za transport argininy, występuje bardzo często na powierzchni błony łącznie z eNOS. Razem tworzą kompleks odpowiedzialny za dostarczanie substratu — L-argininy — dla eNOS. Taki mechanizm bezpośredniego kierowania pozakomórkowej L-argininy do syntezy NO optymalizuje jego wytwarzanie w komórkach śródbłonka. Jest to również przykład mechanizmu, w którym substrat reguluje aktywność związanego z jego przemianą enzymu [17, 18].

Kolejną próbą wyjaśnienia paradoksu argininy jest uznanie roli ADMA w tym zjawisku [19]. Aktywność NOS może być hamowana przez kompetycyjny inhibitor tego enzymu — asymetryczną dwumetyloargininę (ADMA). Jest ona tworzona po metylacji reszt argininowych uwalnianych z białek po ich hydrolizie. Najważniejszym enzymem metabolizującym ADMA jest dwumetyloaminohydrolaza dwumetyloargininy (DDAH). Zmiany jej aktywności wydają się odpowiadać za podwyższone stężenia ADMA. ADMA, konkurując z L-argininą o wiązanie z eNOS, kompetycyjnie hamuje jego aktywność. Pozwala to przypuszczać, iż działanie L-argininy może być korzystniejsze u pacjentów z podwyższonymi stężeniami ADMA, natomiast aminokwas ten może nie wywoływać efektu u pacjentów z niskimi stężeniami tego związku (ryc. 3).

W badaniach wykazano, że fizjologiczne stężenia L-argininy pozwalają na całkowite wysycenie enzymu NOS i jego pełną aktywność w obecności fizjologicznie niskiego stężenia ADMA (ryc. 3A).

W przypadku podwyższonego stężenia ADMA następuje inhibicja enzymu skutkująca upośledzonym wydzielaniem NO (ryc. 3B).

W takim przypadku dostarczenie nawet niewielkich ilości L-argininy może skutkować przywróceniem wytwarzania NO do pierwotnego poziomu (ryc. 3C).

Innym wyjaśnieniem paradoksu L-argininy jest przypuszczenie, że istnieją do tej pory nieodkryte inhibitory NOS upośledzające transport L-argininy do/lub między komórkami śródbłonka, bądź też upośledzające otrzymywanie L-argininy z L-cytruliny.

Kliniczne zastosowanie L-argininy

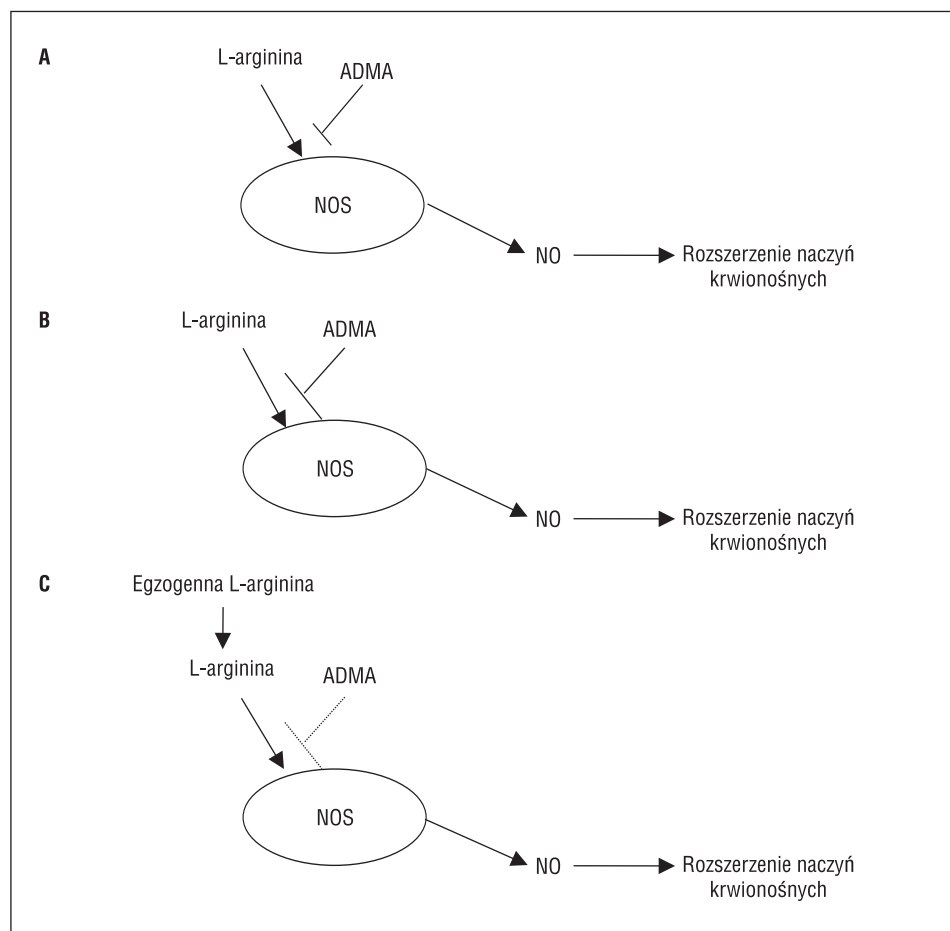
Poznanie metabolizmu L-argininy w cyklu moczynikowym umożliwiło zastosowanie jej w następujących przypadkach klinicznych:

- zaburzenia czynności wątroby związane z nieprawidłowym przebiegiem cyklu moczynikowego;
- zatrucie ustroju amoniakiem;
- stany asteniczne, niedożywienie;
- w celu zwiększenia odporności mięśni na zmęczenie w trakcie długotrwałego wysiłku;
- alkalozja hipochloremiczna;
- próby czynnościowe podwzgórza, przysadki, akromegalia, niedobory hormonu wzrostu u dorosłych oraz wykrywanie niedoboru tego hormonu w różnych schorzeniach, np. uogólnionym niedoborze hormonów przysadki, karłowatości przysadkowej, gruczolaku barwnikoopornym, pochirurgicznym czaszkogardłaku, wycięciu przysadki, urazie przysadki i innych problemach związanych z hormonem wzrostu [3, 21, 22].

W latach 80. XX wieku udowodniono, że L-arginina odgrywa istotną rolę w fizjologii śródbłonka naczyniowego. Śródbłonek naczyniowy traktowany jest dzisiaj nie tylko jako narząd endokryny warunkujący homeostazę organizmu, ale także jako bariera między krwią i mięśniami gładkimi naczyń. Uczestniczy on w regulacji wazomotoryki, hemostazy i angiogenezy, a także procesów zapalnych i immunologicznych.

Jedną z najistotniejszych funkcji śródbłonka jest utrzymywanie prawidłowego napięcia ściany naczyniowej poprzez syntezę i uwalnianie zarówno czynników naczyniorozkurczowych [m.in. śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia (EDRF) zidentyfikowanego chemicznie jako NO, prostacykliny PGI_2 , prostaglandyny PGE_2 , śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego (EDHF)], jak i czynników naczynioskurczowych (m.in. prostaglandyny H_2 , tromboksanu TXA_2 , endoteliny-1 ET-1, śródbłonkowego czynnika kurczącego).

Jednym z wymienionych czynników rozkurczających naczyń jest NO powstający w komórkach



Rycina 3. Paradoks L-argininy [20]

Figure 3. L-arginine paradox [20]

śródbłonna na drodze przemiany L-argininy w L-cytrulinę. Tlenek azotu poza działaniem wazodylatacyjnym hamuje także adhezję i agregację leukocytów i płytek krwi. Redukując napięcie ściany naczyniowej NO, zmniejsza jej przepuszczalność dla wielu związków, tj. składników pokarmowych, hormonów, monocytów i granulocytów. Korzystne działanie NO wynika również z jego właściwości antyproliferacyjnych oraz antyoksydacyjnych (m.in. zdolności do zapobiegania utlenianiu cząsteczek cholesterolu frakcji LDL) [23, 24].

Poznanie korzystnych mechanizmów działania NO na organizm oraz wielu chorób przebiegających z niedoborem tego związku zapoczątkowało badania nad możliwością wykorzystania L-argininy jako substratu do syntezy NO.

W 1991 roku Harima i wsp. opublikowali wyniki badania z zastosowaniem L-argininy w terapii pacjentów z bólami o różnej etiologii. Podawany doustnie w dawce 30 g/dobę aminokwas zwiększał uwalnianie substancji o działaniu analgetycznym. Badacze zaobserwowali również, że stosowanie

L-argininy u chorych z bólami chronicznymi poza efektem analgetycznym skutkuje pojawieniem się uczucia ciepła w kończynach dolnych i górnych oraz w klatce piersiowej, co najprawdopodobniej wynika z uwalniania NO [25].

Obserwacje te skłoniły wielu badaczy do podjęcia prób suplementacji tego aminokwasu w różnych chorobach układu sercowo-naczyniowego związanych ze zmniejszeniem ilości syntetyzowanego NO, np. w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej czy miażdżycy kończyn dolnych. Micker i wsp. ocenili wpływ 28-dniowej doustnej suplementacji L-argininą w dawce 6 i 12 g/dobę na dystans przejścia bez bólu u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych w II stopniu wg skali Fontaine'a. Po 28 dniach stosowania tego aminokwasu u wszystkich pacjentów nastąpiła poprawa subiektywna. W grupie chorych przyjmującej 6 g L-argininy na dobę dystans przejścia bezbólowego wydłużył się z około 150 m do około 500 m, podczas gdy w grupie pacjentów suplementowanych L-argininą w dawce 12 g na dobę dystans przejścia bezbólowego w tym

samym czasie wydłużył się z około 200 m do około 1500 m. W czasie trwania badania nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych [26]. W innych badaniach u pacjentów z pierwotnym i wtórnym łagodnym nadciśnieniem tętniczym oraz nadciśnieniem płucnym stwierdzono, że stosowanie L-argininy prowadzi do nieznacznego obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, przyspieszenia pracy serca oraz wzrostu minutowego rzutu serca. Stwierdzono także, że suplementacja L-argininą u chorych z niewydolnością serca prowadziła do obniżenia ciśnienia tętniczego [27].

W badaniu chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym, stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego i poprawę funkcji śródbłonka po pierwszym tygodniu leczenia L-argininą w dawce 6 g/dobę [28].

Wykazano także, że u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym dożylnie podanie L-argininy (500 mg/kg przez 30 min) obniża średnie ciśnienie tętnicze o 8% [29] oraz dodatkowo prowadzi do obniżenia osoczowego stężenia ET-1 i angiotensyny II [30, 31]. Z drugiej strony, stwierdzono także, że L-arginina nie wywiera działania hipotensyjnego u dorosłych chorych z nadciśnieniem złośliwym, co sugeruje, że czas trwania choroby, jej nasilenie oraz stopień dysfunkcji śródbłonka leżące u jej podłoża mogą być istotnymi czynnikami warunkującymi oporność na leczenie tym aminokwasem [32].

Podsumowując, według Gokce [33] mechanizmy odpowiedzialne za działanie L-argininy w nadciśnieniu tętniczym to: poprawa funkcji wazomotorycznych śródbłonka, wzrost syntezy NO w naczyniach, obniżenie aktywności ET-1 i angiotensyny II, poprawa współczynnika L-arginina:ADMA, modulowanie zmian hemodynamicznych w nerkach, obniżenie stresu oksydacyjnego oraz poprawa wrażliwości na insulinę.

Z kolei Loscalzo [34] wskazuje na potencjalne mechanizmy, poprzez które L-arginina poprawia funkcje śródbłonka naczyniowego. Są nimi: zwiększony transport do komórki i zwiększone stężenia argininy w komórce, kompetytywny antagonizm wobec ADMA, działanie antyoksydacyjne, stymulowanie uwalniania histaminy przez komórki tuczne, obniżenie aktywności noradrenaliny, zwiększona sekrecja insuliny, zmiany wewnątrzkomórkowego pH oraz przekąźnictwa zależnego od pH.

Rezultaty innych badań potwierdzają korzystny wpływ L-argininy na układ krążenia nie tylko jako prekursora NO. Aminokwas ten, wykorzystując swoje właściwości zasadowe, może regulować pH wewnątrzkomórkowe oraz pH krwi, a także wpływać na polaryzację błon komórek śródbłonka. Istnieją

również dowody potwierdzające pośrednie właściwości antyoksydacyjne L-argininy oraz jej wpływ na syntezę angiotensyny II (regulacja napięcia naczyń krwionośnych) oraz zdolność do aktywowania układu fibrynolitycznego i hamowania adhezji leukocytów [4].

W ostatnich latach pojawiły się również prace sugerujące znaczenie tego aminokwasu w innych dziedzinach medycyny, np. w onkologii.

Badania Caso i wsp. wykazały, że hydrolizowana przez arginazę L-arginina jest aminokwasem niezbędnym do wzrostu komórek nowotworowych [35].

Cendana i wsp. zaobserwowali w guzach pierwotnych i przerzutowych raka jelita grubego wzrost syntezy transporterów L-argininy, co sugeruje zwiększone zapotrzebowanie komórek nowotworowych na ten aminokwas [36, 37].

Rezultaty tych prac skłoniły Mielczarek-Puta i wsp. do porównania aktywności arginazy oraz stężenia L-argininy w surowicy chorych na pierwotnego raka jelita grubego i z przerzutami tego nowotworu do wątroby oraz do określenia przydatności diagnostycznej badanych parametrów. Autorzy wskazali, że równoczesne oznaczanie aktywności arginazy i stężenia L-argininy może podnieść skuteczność oznaczania samej arginazy jako markera nowotworu jelita grubego i/lub jego przerzutów do wątroby. Może też być pomocne w różnicowaniu tych nowotworów z procesami o charakterze nienowotworowym. Nie wykluczone, że odkrycie znaczących różnic między aktywnością arginazy w surowicy chorych na raka pierwotnego jelita grubego i chorych z przerzutami do wątroby może zostać wykorzystane w określaniu stopnia klinicznego zaawansowania tego procesu [38].

Podsumowanie

Coraz szersza wiedza o chorobach, w których występuje niedobór NO, ważnego mediatora śródbłonkowego, skutkuje badaniami klinicznymi, w których stosowany jest jego substrat — L-arginina. Zastosowania kliniczne L-argininy obejmują coraz więcej schorzeń, w których aminokwas ten może być stosowany zarówno w ich terapii, jak i w profilaktyce. Nie bez znaczenia jest również bezpieczeństwo takiej terapii — jak dotąd nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

Potencjalne kierunki klinicznego zastosowania L-argininy jako donora NO:

- nadciśnienie tętnicze samoistne;
- nadciśnienie indukowane ciążą;
- nadciśnienie płucne;
- miażdżycę tętnic kończyn dolnych;

- fenomen Raynauda;
- hipercholesterolemia;
- stabilna choroba niedokrwienna serca;
- niewydolność krążenia;
- jaskra;
- cukrzyca;
- przewlekła niewydolność nerek;
- prewencja restenozy po przeszłach naczyń wieńcowych;
- po angioplastyce przezskórnej PTCA;
- prewencja udarów mózgu i zakrzepowych incydentów naczyniowych.

Streszczenie

L-arginina to aminokwas pełniący wiele funkcji w organizmie człowieka. Jest prekursorem syntezy wielu ważnych związków, np. tlenu azotu czy kreatyny. Odkrycie szlaku metabolicznego L-arginina–NO ujawniło nowe, szerokie możliwości terapeutycznego zastosowania L-argininy zwłaszcza w chorobach przebiegających z dysfunkcją śródbłonna, m.in. nadciśnieniu tętniczym.

słowa kluczowe: L-arginina, metabolizm, tlenek azotu, śródbłonek, nadciśnienie tętnicze
Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 3, strony 179–185.

Piśmiennictwo

1. Ścibior D., Czeczot H. Arginina — metabolizm i funkcje w organizmie człowieka. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004; 58: 321–332.
2. Graboń W. Arginina — podstawowy aminokwas w procesie nowotworzenia. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2006; 60: 483–489.
3. Kostka-Trąbka E. Arginina — znany aminokwas o nowych możliwościach zastosowań klinicznych. *Ordynator Leków* 2002; 3: 15–19.
4. Ścibior D., Czeczot H. Arginina — metabolizm i funkcje w układzie sercowo-naczyniowym. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005; 14: 1041–1050.
5. Möller P., Bergström J., Eriksson S. i wsp. Effect of aging on free amino acids and electrolytes in leg skeletal muscle. *Clin. Sci.* 1979; 56: 427–432.
6. Möller P., Alvestrand A., Bergström J. i wsp. Electrolytes and free amino acids in leg skeletal muscle of young and elderly women. *Gerontology* 1983; 29: 1–8.
7. Wu G., Meininger C.J., Knabe D.A. i wsp. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2000; 3: 59–66.
8. Raghavan S.A., Dikshit M. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol. Res.* 2004; 49: 397–414.
9. Dantzer W.H., Silbernagl S. Basic amino acid transport in renal papilla: microinfusion of Henle's loops and vasa recta. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1993; 265: F830–838.

10. Weiner C.P., Lizasoain I., Moncada S. i wsp. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1994; 91: 5212–5216.
11. Tracey W.R., Xue C., Klinghofer V. i wsp. Immunochemical detection of inducible NO synthase in human lung. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 722–727.
12. Marletta M.A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 12 231–12 234.
13. Loscazo J. What we know and don't know about L-arginine and NO. *Circulation* 2000; 101: 2126–2129.
14. McDonald K.K., Zharikov S., Block E.R., Kilberg M.S. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the "arginine paradox". *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 31 213–31 216.
15. Nakaki T., Hishikawa P. The arginine paradox. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2002; 119: 7–14.
16. Boger R.H. The Pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137: 1650–1655.
17. Li C., Huang W., Harris M.B. i wsp. Interaction of the endothelial nitric oxide synthase with the CAT-1 arginine transporter enhances NO release by a mechanism not involving arginine transport. *Biochem J.* 2005; 386: 567–574.
18. Shin S., Mohan S., Fung H.L. Intracellular L-arginine concentration does not determine NO production in endothelial cells: implications on the "L-arginine paradox". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 414: 660–663.
19. Boger R.H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J. Nutr.* 2004; 134: 2842–2847.
20. Boger R.H. L-arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11: 55–61.
21. Maher T.J. L-arginine. Continuing education module. *New Hope Institute of Retailing* 2000; 1–8.
22. Merimee T.J., Rabinowitz D., Riggs L. i wsp. Plasma growth hormone after arginine infusion. *Clinical experiences.* *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 434–439.
23. Zozulińska D., Majchrzak A. Znaczenie argininy w patologii przewlekłych powikłań cukrzycy. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2004; 4: 331.
24. Wnuczko K., Szczepański M. Śródbłonek — charakterystyka i funkcje. *Pol. Merk. Lek.* 2007; XXIII (133): 60–65.
25. Harima A., Shimizu H., Takagi H. Analgesic effect of L-arginine in patients with persistent pain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1991; 1: 529–533.
26. Micker M., Krauss H., Ast J., Chęciński P., Jablecka A. Wpływ doustnej suplementacji L-argininy na chromanie przestankowe u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych. *Acta Angiol.* 2007; 13: 1–14.
27. Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2135–2141.
28. Pagnotta P., Germano G., Grutter G. i wsp. Oral L-arginine supplementation improves essential arterial hypertension. *Circulation* 1997; 96: 538–540.
29. Higashi Y., Oshima T., Ozono R. i wsp. Effects of L-Arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 898–902.
30. Piatti P., Fragasso G., Monti L.D. i wsp. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and

normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. *Circulation* 2003; 107: 429–436.

31. Higashi Y., Oshima T., Ono N. i wsp. Intravenous administration of L-arginine inhibits angiotensin-converting enzyme in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 2198–2202.

32. Sato K., Kinoshita M., Kojima M. i wsp. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 485–488.

33. Gokce N. L-Arginine and Hypertension. *J. Nutr.* 2004; 134: S2807–2811.

34. Loscalzo J. L-Arginine and Atherothrombosis. *J. Nutr.* 2004; 134: S2798–2800.

35. Caso G., McNurlan M.A., McMillan N.D. i wsp. Tumour cell growth in culture: dependence on arginine. *Clin. Sci.* 2004; 107: 371–379.

36. Cendan J.C., Souba W.W., Copeland E.M. i wsp. Characterization and growth factor stimulation of L-arginine transport in a human colon cancer cell line. *Ann. Surg. Oncol.* 1995; 2: 257–265.

37. Cendan J.C., Souba W.W., Copeland E.M. i wsp. Increased L-arginine transport in a nitric oxide-producing metastatic colon cancer cell line. *Ann. Surg. Oncol.* 1996; 3: 501–508.

38. Mielczarek-Puta M., Graboń W., Alicja Chrzanowska A. i wsp. Arginaza i arginina w diagnostyce chorych na raka jelita grubego i chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. *Współczesna Onkologia* 2008; 12: 51–55.