

# Zastosowanie L-argininy w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej u osób otyłych

## L-arginine in the treatment of carbohydrate and lipid disorders in patients with obesity

### STRESZCZENIE

Otyłość to przewlekła choroba, która charakteryzuje się większą ilością tkanki tłuszczowej. Problem otyłości dotyczy całego świata, a w szczególności krajów wysokorozwiniętych. W jej rozwoju biorą udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Otyłość stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia i życia. Predisponuje do występowania wielu chorób określanych mianem cywilizacyjnych: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, miażdżycy, choroby wieńcowej i wiele innych. Poszukiwane są skuteczne metody interwencji zmierzające do zahamowania rozwoju insulinooporności i zaburzeń gospodarki lipidowej u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej. Badania oceniające zastosowanie L-argininy u chorych z zaburzeniami metabolicznymi dostarczają obiecujących wyników. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 4, 167–172)

**Słowa kluczowe:** L-arginina, otyłość, glukoza, insulina, lipidy

### ABSTRACT

Obesity is a chronic disease which is characterized by the increased amount of adipose tissue. The problem of obesity concerns the whole world but in particular the highly-developed countries. There are both genetic and environmental factors that take part in its development. Obesity constitutes a serious threat to health and life. It predisposes to many diseases commonly known as diseases of affluence: diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, atherosclerosis, coronary heart disease and many others. There have been sought effective ways of intervention aiming at the inhibition of development of the insulin resistance and lipid disorders in people with the increased adipose tissue. The studies assessing the application of L-arginine in patients with lipid disorders bring promising results. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, vol. 3, nr 4, 167–172)

**Key words:** L-arginine, obesity, glucose, insulin, lipids

Anna Glapa<sup>1</sup>,  
Marta Mendak<sup>1</sup>,  
Joanna Suliburska<sup>1</sup>,  
Paweł Bogdański<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Higieny Żywności Człowieka,  
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia  
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Adres do korespondencji:

dr n. farm. Joanna Suliburska  
Katedra Higieny Żywności Człowieka,  
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu  
ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań  
tel.: (61) 848 73 34,  
e-mail: jsulibur@up.poznan.pl

Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 2081-2450

## WSTĘP

L-arginina to aminokwas spełniający wiele ważnych funkcji w organizmie. Poznanie i zrozumienie jego metabolizmu pozwala na możliwość klinicznego zastosowania argininy w leczeniu wielu chorób. Wyniki badań klinicznych wskazują, że arginina może być wykorzystana zarówno w terapii, jak i profilaktyce chorób metabolicznych.

Arginina jest dostarczana organizmowi w wyniku endogennej syntezy oraz wewnątrzkomórkowej degradacji białek. Z kolei wraz z pokarmem przyjmuje się ją głównie poprzez spożywanie białka roślinnego i zwierzęcego. Dobrym źródłem tego aminokwasu są orzechy (zwłaszcza ziemne), soja, produkty pełnoziarniste, szpinak, soczewica, jaja, mięso i owoce morza [1].

▶ Wyniki badań klinicznych wskazują, że arginina może być wykorzystana zarówno w terapii, jak i profilaktyce chorób metabolicznych ◀◀

## ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ U PACJENTÓW Z OTYŁOŚCIĄ

Z roku na rok zwiększa się liczba osób chorujących na cukrzycę oraz pozostałych w istotny sposób zagrożonych rozwojem tej poważnej choroby. Bez wątpienia obserwowane tendencje są ściśle związane z epidemiologią otyłości. W dużym stopniu zwiększa ona ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wynik badania epidemiologicznego przeprowadzonego w grupie 100 000 osób, wykazał, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, które dotyczy osób z BMI (*body mass index*) powyżej 35 jest 30–40 razy większe niż u osób z BMI poniżej 22 [2].

W *Nurses Health Study* nadwaga i otyłość stanowią najsilniejsze czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy. Ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 było 38,8 raza większe dla kobiet z BMI co najmniej 35 niż u kobiet z BMI poniżej 23. U osób z prawidłową masą ciała (BMI 18,5–25) wyższa masa ciała (BMI > 23) zwiększała ryzyko wystąpienia cukrzycy w stosunku do niższej masy ciała (BMI < 22). Silnym czynnikiem predysponującym

do rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość wisceralna [3].

Nadmierna masa ciała prowadzi do rozwoju oporności tkanek na insulinę, która jest elementem centralnym zespołu metabolicznego [4]. W swojej pracy Szulińska i wsp., oceniali insulinooporność u pacjentów z otyłością prostą. Wykazali oni, że otyłości towarzyszy wyższe stężenie insuliny, a także zmniejszona insulinooporność, a jej nasilenie zależy od zawartości tkanki tłuszczowej i stopnia otyłości brzusznej [5].

Ocenia się, że insulinooporność występuje u 25% populacji społeczeństw zachodnich [6]. Insulinooporność jest ściśle związana z zespołem metabolicznym i zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [7–9]. Patogeneza insulinooporności jest bardzo złożona i nie w pełni wyjaśniona. Prawdopodobnie jest wynikiem predyspozycji genetycznych i/lub następstwem defektu genetycznego. Na czynniki genetyczne nakłada się wpływ środowiska zewnętrznego (zwiększone dostarczanie kalorii, których głównym źródłem są tłuszcze zwierzęce i łatwo przyswajalne węglowodany), a także nieprawidłowych zachowań (mała aktywność fizyczna). W rozwoju insulinooporności istotną rolę odgrywa również nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego (SNS, *sympathetic nervous system*) [10].

## ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ U PACJENTÓW Z OTYŁOŚCIĄ

Jedną z konsekwencji otyłości, szczególnie brzusznej, jest występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej powiązanych z insulinoopornością. Mechanizmy prowadzące do zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych z otyłością są dobrze znane. Podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi skutkuje wzmożoną produkcją lipoprotein zawierających apo-B (VLDL, *very low density lipoproteins*) oraz zmniejszeniem ich

▶ Insulinooporność jest ściśle związana z zespołem metabolicznym i zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego ◀◀

degradacji. W otyłości androidalnej obserwuje się również obniżoną aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL), co prowadzi do katabolizmu lipoprotein zawierających triglicerydy (TG, *triglicerydes*) oraz wzrostem stężenia TG w surowicy krwi. Wzrost stężenia TG powoduje wzmożony transfer lipidów pomiędzy cząsteczki VLDL a LDL i HDL (*high-density lipoproteins*). W wyniku tej wymiany powstają cząsteczki HDL i LDL zawierające duże liczby triglicerydów, które ulegają hydrolizie pod wpływem lipazy wątrobowej i powstają małe, gęste LDL, które wykazują wzmożoną filtrację do ściany naczyń i zwiększoną podatność na oksydację. Ich powstanie prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwłaszcza frakcji HDL<sub>2</sub>. Zatem do typowych zaburzeń lipidowych w otyłości brzusznej zalicza się podwyższone stężenie TG i apo-B przy jednoczesnym spadku cholesterolu frakcji HDL, zmniejszony stosunek HDL<sub>2</sub> do HDL<sub>3</sub> oraz zwiększenie małych, gęstych cząsteczek LDL i zawartości apo-B w cząsteczkach LDL. Zaburzenia te tworzą aterogeny profil lipidowy. Otyłość wiąże się zatem ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej indukowanej insulinoopornością oraz cukrzycy typu 2 i zaburzeń lipidowych [11].

W badaniu eksperymentalnym przeprowadzonym w ramach pracy magisterskiej zaburzenia gospodarki lipidowej u otyłych szczurów przejawiały się w postaci wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL oraz spadku frakcji HDL w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie obserwowano tendencję do wyższych stężeń TG w grupie otyłych szczurów w porównaniu z grupą kontrolną [12]. Z kolei Brown i wsp., badając grupę 18 000 chorych wykazali, że wzrost BMI nie wpływa na wartość cholesterolu całkowitego, ale koreluje z wartością frakcji HDL, która maleje zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, niezależnie od wieku i rasy [13]. Heitmann i wsp. w swoim eksperymen-

cie potwierdzają znamienne wyższe wartości TG u osób otyłych w wieku 33–55 lat [14]. Otyłość brzuszna wiąże się przeważnie ze zwiększeniem liczby oraz wielkości adipocytów, które wykazują większą aktywność lipolityczną, w wyniku czego do układu wrotnego i wątroby są transportowane nadmierne ilości wolnych kwasów tłuszczowych. Prowadzi to do powstawania proaterogennych lipoprotein. Wszystkie te procesy prowadzą do osłabienia prawidłowych funkcji śródbłonna, a w konsekwencji wzrostu jego przepuszczalności, aktywacji płytek krwi i komórek układu odpornościowego, co pozwala na migrację makrofagów w głąb ściany naczyń [15].

#### **SUPLEMENTACJA L-ARGININĄ A ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ**

W badaniach własnych oceniano wpływ suplementacji L-argininą na wybrane parametry gospodarki węglowodanowej u szczurów z otyłością indukowaną dietą wysokotłuszczową. L-argininę podawano doustnie w dawce 20 g/kg diety/dobę przez 6 tygodni. Grupę otyłych szczurów cechowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które ujawniały się wzrostem oporności tkanek na insulinę krążącą w surowicy, o czym świadczyły istotnie statystycznie wyższe stężenia insuliny i wartości wskaźnika insulinooporności w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki pracy potwierdziły istnienie silnego związku między stosowaniem diety wysokotłuszczowej u szczurów, a stanem insulinooporności. Sześciotygodniowa suplementacja L-argininą zmniejszyła istotnie oporność tkanek na insulinę [16].

Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania L-argininy jako skutecznej terapii do poprawy insulinooporności. Szczególne znaczenie tej obserwacji wynika z faktu kluczowej roli oporności na insulinę w patogenezie powikłań związanych z nadmierną masą ciała. Konieczne są dalsze badania z dłuższym okresem obserwacji

►► Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne możliwości wykorzystania L-argininy jako skutecznej terapii do poprawy insulinooporności ◀◀

i różnymi dawkami L-argininy. Jednoznaczne rozstrzygnięcie celowości suplementacji L-argininą wśród otyłych pacjentów wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych zaprojektowanych zgodnie z zasadą medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*) [16].

Piatti i wsp. przeprowadzili badania nad wpływem długotrwałego stosowania L-argininy na poprawę insulinowrażliwości obwodowej i wątrobowej u osób chorych na cukrzycę typu 2. Wynik badania wykazał, że wzrost dostępności NO (*nitric oxide*), wywołany podawaniem L-argininy, może zwiększać insulinowrażliwość, nawet jeśli nie prowadzi do osiągnięcia stanu prawidłowego, co sugeruje, że patogenezą insulinoporności jest wieloskładnikowa i należy brać pod uwagę różne czynniki: genetyczne, środowiskowe i metaboliczne. Uważa się, że między NO a rozpuszczalną formą cyklicznej guanylowej zachodzi reakcja powodująca wzrost cGMP [17–20]. Piatti i wsp. zauważyli też, że stężenie krążącego cGMP jest znacznie niższe u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z osobami zdrowymi, a stosowanie L-argininy je normalizuje [21].

Wyżej wymienieni autorzy sugerują, że na uzyskane wyniki ma wpływ związek insulinoporności ze zmniejszoną zdolnością NO do pobudzania tworzenia jego przekaźników, to powoduje zmniejszenie syntezy cGMP i względnego zmniejszenia zdolności insuliny do rozszerzania naczyń krwionośnych [17]. Albert i wsp. wykazali istotny wpływ NO na cGMP; NO podawany wżewnie powodował 3-krotny wzrost stężenia cGMP. Stężenie krążącego cGMP jest znacznie niższe u osób chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu ze zdrowymi, a stosowanie L-argininy je normalizuje [22].

Ahrén z kolei oceniał sekrecję insuliny i insulinowrażliwość u zdrowych ochotników z prawidłową glikemią na czczo za pomocą testu stymulacji argininą. W pracy wykazał, że u osób z wysokim prawidłowym stęże-

niem glukozy występuje zmniejszona insulinowrażliwość, a wydzielanie insuliny zależy od wartości stężenia glukozy na czczo. U osób ze stężeniem glukozy powyżej 5,6 mmol/l dochodzi do większego wydzielania insuliny w odpowiedzi na podaż argininy i glukozy. Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, że na zwiększoną sekrecję insuliny wpływa obniżona insulinowrażliwość, a także przyczynia się do tego wysokie (ale nadal pozostające w zakresie normy) stężenie glukozy na czczo [23].

### SUPLEMENTACJA L-ARGININY A ZABURZENIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ

Istnieją również dowody wskazujące na potencjalny wpływ L-argininy na zaburzenia gospodarki lipidowej. Mechanizm działania L-argininy w przypadku hipercholesterolemii nie został jeszcze dokładnie poznany. Wysunięto hipotezę, że podanie egzogennej L-argininy powoduje hamowanie inhibitora syntazy tlenu azotu. Jak wykazał Boger i wsp. [19] w 1998 roku, stężenie tego inhibitora jest podwyższone w przypadku osób z hipercholesterolemią. Obserwowano również, że w hiperlipidemii zwiększa się wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, które hamują aktywność syntezy NO. Doświadczenia przeprowadzone przez Clarksona i wsp. [24] wykazały, że podanie dożylnie lub doustnie L-argininy młodym osobom z hipercholesterolemią bez objawów chorobowych wpływa na poprawę funkcji śródbłonna naczyń obwodowych, uniemożliwiając w ten sposób odkładanie się złogów miażdżycowych [24].

W badaniach własnych przeprowadzonych na otyłych szczurach oceniano również wpływ L-argininy na profil lipidowy u tych osobników. Suplementacja L-argininą w istotny sposób chroniła przed wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi otyłych szczurów. Obserwowano również tendencję do pozytywnego wpływu L-argininy na stężenie TG w surowicy krwi

▶▶ Na zwiększoną sekrecję insuliny wpływa obniżona insulinowrażliwość, a także przyczynia się do tego wysokie (ale nadal pozostające w zakresie normy) stężenie glukozy na czczo ◀◀

[12]. Korzystne działanie L-argininy u osób z hiperlipidemią potwierdzili Clarkson i wsp. [24]. Również Goudarz i wsp. obserwowali zmniejszenie stężenia TG i cholesterolu całkowitego we krwi przy jednoczesnym zwiększeniu stosunku cholesterolu frakcji HDL do cholesterolu całkowitego [25].

Istnieje jednak wiele doniesień, które nie potwierdzają korzystnego efektu suplementacji L-argininą na profil lipidowy u osób otyłych. Khazei i jego zespół, mając na uwadze, że istnieje wiele badań potwierdzających korzystne skutki krótkoterminowego podawania L-argininy w procesie miażdżycy, prowadzili eksperymenty na zwierzętach i próbowali dowieść, że długotrwała suplementacja L-argininą poprawia profil lipidowy u królików z hipercholesterolemią. Nieoczekiwanie, długotrwałe podawanie L-argininy nie wykazało korzystnego efektu na profil lipidowy u tych zwierząt. Z kolei wpływ długoterminowego podawania L-argininy ograniczał tworzenie się blaszki miażdżycowej u zwierząt z hipercholesterolemią. Niektóre z ostatnich badań, podobnie jak badanie Khazei, nie wykazały korzystnych skutków długotrwałej suplementacji L-argininą na funkcje endotelium oraz postęp uszkodzeń spowodowanych przez miażdżycę. U królików, które przez 36 tygodni były żywione dietą obfitującą w cholesterol, a także przez 12 tygodni podawano im L-argininę, nie zaobserwowano zmian w tworzeniu się tych uszkodzeń. W kolejnym badaniu wykazano, że długotrwała suplementacja L-argininą przyczynia się do powstawania uszkodzeń miażdżycowych [26]. Ponadto, Marra potwierdził, że oprócz obniżenia stężenia całkowitego cholesterolu we krwi, podawanie L-argininy powodowało jednoczesny spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL [25].

## PODSUMOWANIE

Wyniki badań klinicznych wskazują, że arginina może być stosowana w terapii oraz profilaktyce wielu chorób metabolicznych [27–30]

i wydaje się związkiem bezpiecznym. Działanie niepożądane dużych dawek L-argininy wiąże się z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (nudności, biegunki). Niezbędne są jednak dalsze badania potwierdzające bezpieczeństwo jej stosowania oraz potencjał terapeutyczny.

## PISMIENNICTWO

1. Wu G., Meininger C.J., Knabe D.A., Bazer F.W., Rhoads J.M. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2000; 3: 59–66.
2. Field A.E., Coakley E.H., Must A. i wsp. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1581–1586.
3. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 790–797.
4. Robertson M., Bickerton A., Dennis A., Vidal H., Frayn K. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 559–567.
5. Szuszińska M., Pupek-Musialik D., Bogdański P., Miczke A., Bryl W. Ocena insulinooporności metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u pacjentów z otyłością prostą. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2006; 2: 5–11.
6. O'Doherty R., Stein D., Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40 (supl. 3): B10–B15.
7. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrom X): An expanded definition. *Ann. Rev. Med.* 1993; 44: 121–131.
8. Cranford L.S. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (supl.): 35i–42i
9. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. i wsp. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
10. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of insulin resistance syndrome. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 892: 84–90.
11. Strączkowski M., Kowalska I., Dzienis-Strączkowska S. Metaboliczne powikłania otyłości. *Terapia* 2000; 6–7: 8–10.
12. Głapa A. Wpływ suplementacji L-argininą na gospodarkę lipidową u szczurów z indukowaną otyłością. Praca magisterska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2012.
13. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. i wsp. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes. Res.* 2000; 8: 605–619.
14. Heitmann B.L. The effects of gender and age on associations between blood lipids levels and

►► Działanie niepożądane dużych dawek L-argininy wiąże się z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ◀◀



- obesity in Danish men and women aged 35–65 years. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45: 693–702.
15. Berek K., Bobiński R. Miażdżycza — choroba wieloczynnikowa. *Probl. Pielęg.* 2009; 17: 257–262.
  16. Mendak M. Ocena wpływu suplementacji L-argininą na wybrane parametry gospodarki węglowodanowej u szczurów z indukowaną otyłością. Praca magisterska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2012.
  17. Piatti P., Monti L.D., Valsecchi G. i wsp. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 875–880.
  18. Pueyo M.E., Gonzales W., Pussard E., Arnal J.F. Insulin secretion in rats with chronic nitric oxide synthase blockade. *Diabetologia* 1994; 37: 879–884.
  19. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Frolich J.C. The L-arginine/nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications, *Atherosclerosis* 1996; 127: 1–11.
  20. Trovati M., Anfossi G., Masucco P. i wsp. Insulin stimulates NO synthesis in human platelets and, through nitric oxide, increases platelet concentrations of both guanosine-3',5'-cyclic monophosphate and adenosin-3',5'-cyclic monophosphate. *Diabetes* 1997; 46: 742–749.
  21. Piatti P.M., Monti L.D., Zavaroni I. i wsp. Alterations in nitric oxide/cGMP Pathway in non diabetic siblings of patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2416–2420.
  22. Albert J., Wallen.H., Li N., Frostell C., Hjendahl P. Neither endogenous nor inhaled nitric oxide influences the function of circulating platelets in healthy volunteers. *Clin. Sci.* 1999; 97: 345–353.
  23. Ahrén B. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to fasting glucose in healthy subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 644–648.
  24. Clarkson P., Adams M., Powe A. i wsp. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1989–1994.
  25. Goudarz S., Mohaddeseh A., Siamak A.R. Role of nitric oxide in the plasma lipid profile in the rabbits. *Arch. Med. Sci.* 2009; 5: 308–312.
  26. Khazaei M., Mobarakeh J.I., Rahimi A.A., Razavi M.R. Effect of chronic L-Arginine supplementation on aortic fatty streak formation and serum nitric oxide concentration in normal and high-cholesterol fed rabbits. *Acta Physiol. Hung.* 2012; 99: 87–93.
  27. Flynn N.E., Meininger C.J., Haynes T.E., Wu G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56: 427–438.
  28. Boger R.H., Bode-Boger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 79–99.
  29. Preli R.B., Klein K.P., Herrington D.M. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis* 2002; 162: 1–15.
  30. Tousoulis D., Antoniadis C., Tentolouris C., Goumas G., Stefanadis C., Toutouzas P. L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc. Med.* 2002; 7: 203–211.