

# Arginina – właściwości farmakologiczne, metabolizm oraz zastosowanie w medycynie

Arginine – pharmacological properties, metabolism and medical usage

Filip Charuk<sup>1</sup>, Kinga Byk<sup>1</sup>, dr hab. n. farm. Ewa Olędzka<sup>2</sup>, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak<sup>2</sup>,  
dr hab. n. farm. Marcin Sobczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów,

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  [www.lekwpolisce.pl](http://www.lekwpolisce.pl)

**Streszczenie:** Arginina (Arg) jest naturalnym, względnie endogennym,  $\alpha$ -aminokwasem wykorzystywanym przez organizm do budowy białek. Arg odgrywa ważną rolę w usuwaniu z organizmu amoniaku, gojeniu się ran, funkcjonowaniu układu odpornościowego oraz uwalnianiu hormonów. Ponadto jest także prekursorem w syntezie tlenku azotu, co nadaje jej szczególną rolę w utrzymywaniu fizjologicznego ciśnienia krwi. Aminokwas ten ze względu na swoją obecność w wielu szlakach metabolicznych znalazł zastosowanie w leczeniu, m.in. choroby wieńcowej, cukrzycy, niewydolności serca, jaskry, czy hipercholesterolemii. W niniejszym artykule opisano rolę biologiczną Arg, jej metabolizm oraz zastosowanie w leczeniu różnych jednostek chorobowych. **Słowa kluczowe:** arginina, tlenek azotu(II), nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa, hipercholesterolemia.

**Abstract:** Arginine is a natural, relatively endogenous  $\alpha$ -amino acid, which is used in the biosynthesis of proteins. Arg plays an important role in removing ammonia from the body, wound healing, immune system functioning and the release of hormones. Moreover, Arg is a precursor of nitric oxide, which gives Arg a role in the maintenance of normal blood pressure. In view of presence in many metabolic pathways, this amino acid is used for the treatment of: coronary disease, diabetes, heart failure, glaucoma or hypercholesterolemia. In this article, the biological role of Arg, its metabolism and use in the treatment of various diseases are presented. **Keywords:** arginine, nitric oxide(II), hypertension, diabetes, coronary heart disease, hypercholesterolemia.

## » Wprowadzenie

Arginina (Arg, kwas 2-amino-5-guanidynopentanowy) należy do względnie egzogennych aminokwasów białkowych (rys. 1). Stwierdzono, że jej podaż z dietą jest niezbędna u osób młodych; organizmy osób dorosłych zazwyczaj są w stanie syntetyzować wystarczającą ilość Arg endogennie. Wraz z wiekiem zdolność organizmu człowieka do syntezy Arg zaczyna spadać, co może prowadzić do wielu stanów chorobowych. Ponadto zapotrzebowanie na Arg wzrasta w wielu stanach związanych ze znacznym obciążeniem fizjologicznym organizmu, prowadzącym do zwiększenia poziomu przemian katabolicznych [1-4].

Badania nad Arg rozpoczęły się w 1886 r., kiedy to wspomniany aminokwas został wyizolowany

po raz pierwszy z kielków łubinu. W 1895 r. aminokwas ten został zidentyfikowany jako składnik białek zwierzęcych, a dwa lata później poznano jego strukturę chemiczną.

W 1904 r. w wątrobie zidentyfikowano arginazę, enzym hydrolizujący Arg do ornityny i mocznika. Wtedy też rozpoczęto badania, których celem było poznanie fizjologicznych funkcji Arg w organizmie [4].

Aminokwas ten jest od dawna stosowany jako lek w takich przypadkach klinicznych, jak zaburzenia czynności wątroby związane z nieprawidłowym przebiegiem cyklu mocznikowego czy zatrucie ustroju amoniakiem. Stosuje się go także w celu zwiększenia odporności mię-

śni na zmęczenie w trakcie długotrwałego wysiłku. Zwraca się też uwagę na zastosowanie tego aminokwasu w prewencji restenozy po zabiegach angioplastyki naczyń wieńcowych, jak również w prewencji udarów mózgu i zakrzepowych incydentów naczyniowych. Obecnie jako potencjalne kierunki klinicznego zastosowania Arg wymienia się m.in.: nadciśnienie tętnicze samoistne, nadciśnienie indukowane ciążą, nadciśnienie płucne i wiele innych [3,4].

## » Rola biologiczna i metabolizm argininy

Głównymi źródłami Arg w organizmie są: pokarm, endogenna synteza, a także wewnątrzkomórkowa degradacja białek. Arg występuje w produktach białkowych pochodzenia roślinnego (głównie orzechy), a także zwierzęcego (czerwone mięso, skorupiaki) [2,5]. Dorosły człowiek spożywa prawie 5,4 g Arg na dobę [5,6]. Zawartość Arg w wybranych produktach spożywczych przedstawia tabela nr 1.

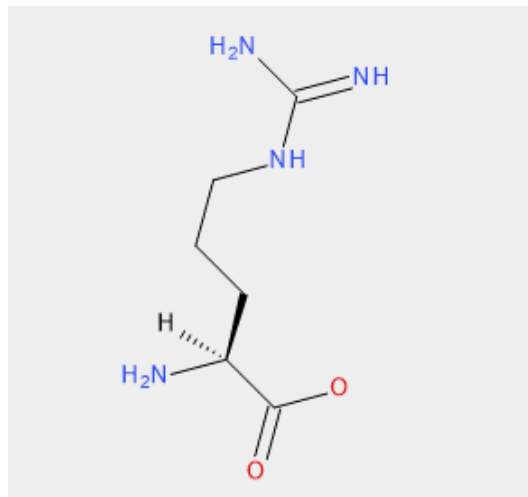
**Tabela 1.** Zawartość argininy w 100 g wybranych produktów spożywczych

Nazwa produktu	Arginina [mg]
Żelatyna	7125
Pestki dyni	3504
Orzechy włoskie	2431
Kasza gryczana	1719
Kakao 16%, proszek	1287
Łosoś	1147
Jaja kurze	768
Ryż brązowy	579
Chleb pszenny	371
Pietruszka, liście	196

Omawiany aminokwas wchłania się w jelicie cienkim, a głównym miejscem jego absorpcji jest jelito czcze i kręte. W jelicie cienkim ok. 40% Arg ulega degradacji pod wpływem działania arginazy, a pozostała część żyłą wrotną dostaje się do wątroby. Do krwiobiegu dociera ok. połowa dostarczanej Arg. Arg zsyntetyzowana

endogennie z cytruliny stanowi ok. 5-15% puli tego aminokwasu występującej w osoczu krwi dorosłego człowieka [2,6].

Całkowite stężenie omawianego aminokwasu w osoczu ludzi i zwierząt waha się od 95 do 250  $\mu\text{moli/l}$  i zależy od etapu rozwojowego oraz stanu odżywienia organizmu. U noworodków synteza Arg *de novo* stanowi ok. 30% całkowitej ilości tego aminokwasu. Zawartość Arg w białkach mleka jest mała i nie zawsze pokrywa zapotrzebowanie na ten aminokwas młodych, szybko rosnących organizmów; w takich przypadkach synteza endogennej Arg odgrywa ważną rolę w utrzymaniu jej homeostazy [5,7,8].

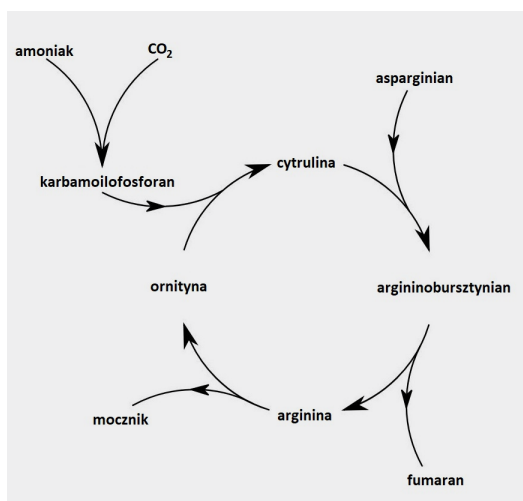


**Rycina 1.** Wzór półstrukturalny enancjomeru L-argininy

W syntezie Arg w jelicie cienkim mają swój udział enterocyty, które wytwarzają prekursor Arg – cytrulinę. Z kolei substratami do syntezy cytruliny w jelicie cienkim są pochodzące z diety glutamina i glutaminian [9-11,12]. W mitochondriach hepatocytów, w trakcie cyklu mocznikowego dochodzi do połączenia amoniaku z dwutlenkiem węgla i powstania karbamoilofosforanu. Synteza karbamoilofosforanu, która katalizuje tę kluczową reakcję, wymaga obecności N-acetyloglutaminianu, którego stężenie jest z kolei regulowane dostępnością aminokwasów.

W kolejnych reakcjach cyklu mocznikowego tworzona jest cytrulina, zużywany asparginian,

a uwalniany fumaran i Arg, będąca substratem dla arginazy, w wyniku działania której powstaje mocznik [13,14]. Opisany cykl zilustrowano na rys. 2 [14]. Enzymy cyklu mocznikowego stanowią kompleks, a produkt każdej reakcji enzymatycznej jest jednocześnie substratem następnej reakcji w cyklu [15,16]. Ekspresja enzymów wątrobowych cyklu mocznikowego zaczyna się już podczas rozwoju płodowego. W trakcie dalszego rozwoju organizmu poziom aktywności enzymów cyklu mocznikowego w wątrobie jest regulowany przez takie czynniki jak: ilość białka w diecie, katabolizm aminokwasów, zmiany w poziomie glikokortykoidów, czy stosunek stężenia glukagonu i insuliny [15,16,17,18].



**Rycina 2.** Cykl mocznikowy [14]

Nerki są głównymi organami odpowiedzialnymi za regulację stężenia Arg w osoczu. Ilość powstającego aminokwasu zależy również od ilości dostarczonej cytruliny, zsyntetyzowanej w jelicie cienkim. Ok. 80% powstającej tam cytruliny trafia do nerek, gdzie jest ona przekształcana w Arg, która jest następnie uwalniana do krwi i dostarczana do tkanek obwodowych. Pozostała ilość omawianego aminokwasu wychwytywana jest przez wątrobę [9,17-20]. Komórki śródbłonna naczyń krwionośnych wykorzystują Arg do syntezy tlenku azotu(II), znanego również jako EDRF (ang. *endothelium-de-*

*rived relaxing factor*). Wspomniany związek pełni wiele istotnych funkcji w organizmie człowieka, takich jak np.: obniżanie napięcia naczyń krwionośnych, czy udział w przewodzeniu nerwowym (jako neurotransmitter w mózgu i obwodowym układzie nerwowym) [21-22].

Arg metabolizowana jest w wielu różnych tkankach i narządach organizmu:

- w cyklu mocznikowym jest przekształcana do ornityny i mocznika;
- w mózgu, wątrobie, nerkach, nadnerczach i jelicie cienkim – do agmatyny (2-(4-amino-butylo)guanidyny) i dwutlenku węgla;
- w nerkach i trzustce Arg jest również substratem w syntezie guanidynoocetanu, który w wątrobie przekształcany jest do kreatyny;
- a w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych – do tlenku azotu(II) [2].

Komórki śródbłonna naczyń krwionośnych i wiele innych typów komórek organizmu wykorzystuje Arg do syntezy tlenku azotu(II), który pełni w organizmie człowieka wiele istotnych funkcji, m.in. wpływa na regulację ciśnienia krwi. Mechanizm reakcji przekształcenia Arg w tlenek azotu(II) polega na utlenieniu z udziałem tlenu cząsteczkowego grupy iminowej reszty guanidynowej Arg. Omawiana reakcja zachodzi dwuetapowo. W pierwszym etapie Arg jest hydroksylowana z udziałem tlenu i NADPH do N-hydroksyargininy, która następnie jest utleniana do cytruliny i tlenku azotu(II). Wspomniany proces w komórkach regulowany jest poprzez dostępność wewnątrzkomórkowej Arg i kofaktorów reakcji [3,6,19,20,30,31].

Jak wspomniano powyżej, z Arg w reakcji dekarboksylacji katalizowanej przez ADC (dekarboksylaza argininy) powstaje dwutlenek węgla i agmantyna, znana jako ligand receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym. Mimo iż biologiczne funkcje agmantyny nie są do końca poznane, to istnieje wiele badań wskazujących na to, że metabolit ten pełni ważne funkcje w sygnalizacji komórkowej jako ligand receptorów ad-

renergicznych i imidazolowych. Wykazano, iż agmantina może hamować syntezę tlenu azotu(II), czy poliamin [6,23-26].

Arg jest również prekursorem w biosyntezie kreatyny, gdzie pełni funkcję donora grupy guanidynowej. Powstawanie kreatyny jest zapoczątkowywane przez enzym mitochondrialny – amidynotransferazę argininoglicynową – który przenosi grupę guanidynową z argininy na glicynę, z wytworzeniem guanidynoocetanu i ornityny. W wątrobie guanidynoocetan jest metylowany przez N-metylotransferazę guanidynoocetanową i powstaje kreatyna, która z krwią trafia do mięśni szkieletowych, gdzie jest fosforylowana do fosfokreatyny [6,27-30].

### » Potencjalne zastosowanie argininy w terapii

Odkrycie szlaku metabolicznego Arg – tlenek azotu(II) ujawniło nowe, szerokie spektrum terapeutycznego zastosowania omawianego aminokwasu. Wiadomo bowiem, że w przypadku wielu chorób występują istotne niedobory tlenu azotu(II); odnotowano je m.in. w hipercholesterolemii, miażdżycy [21,32], nadciśnieniu płucnym [33], cukrzycy [1,4,34,35] i przewlekłej niewydolności nerek [36].

### Choroby sercowo-naczyniowe – nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa i niewydolność serca

Występujące w wielu chorobach układu krążenia uszkodzenie śródbłonka naczyniowego prowadzi do skurczu naczyń, wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego, wzrostu aktywności agregacyjnej trombocytów, a także do przebudowy ścian naczyń krwionośnych, zwanej remodelingiem. Obecnie wiadomo, iż dysfunkcja śródbłonka naczyniowego wynika z zaburzonej syntezy tlenu azotu(II). We wczesnym stadium rozwoju nadciśnienia i miażdżycy tętnic obserwuje się zmniejszenie aktywności cykazy guanylanowej zależnej od tlenu azotu(II). Zastosowanie Arg jako substratu do syntezy tlenu azotu(II) powodu-

je zwiększoną jego produkcję, a co za tym idzie rozluźnienie mięśniówki naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia [37,38].

Podstawą hipotezy, iż tlenek azotu(II) lub jego substrat Arg mają ścisły związek z patogenezą chorób serca i naczyń, była obserwacja, iż rozkurcz naczyń zależny od śródbłonka jest poważnie ograniczony w miażdżycy, nadciśnieniu, hipercholesterolemii, chorobie wieńcowej. Ludmer i wsp. opisali efekt kurczenia się naczyń łożyska wieńcowego u pacjentów z angiograficznie rozpoznaną chorobą wieńcową [42]. Długotrwałe stosowanie Arg u wspomnianych chorych zmniejszało objawy bólowe i poprawiało przepływ wieńcowy [35,36,39,40].

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań nad efektami dożylniej infuzji Arg u chorych z zastoinową niewydolnością serca ujawniły, iż powoduje ona rozszerzenie naczyń obwodowych, poprawia wyrzut serca i pobudza produkcję tlenu azotu(II) [34,41].

### Schorzenia narządu wzroku – jaskra

Pierwsze doniesienia o obecności tlenu azotu(II) w gałce ocznej opublikował Neufeld i wsp. w 1997 r. Wspomniani autorzy wykazali ponadto obecność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu(II) (NOS-3, ang. *endothelial nitric oxide synthase*) w endotelium naczyń tarczy nerwu wzrokowego [48]. Rozszerzający efekt działania tlenu azotu(II) na naczynia tarczy nerwu wzrokowego udowodniono w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach. Również u chorych na jaskrę stwierdzono obecność NOS-3 w obrębie śródbłonka dużych i małych naczyń. Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe, którego wzrost jest głównym objawem jaskry, badali Kojima i wsp., podając zwierzętom laboratoryjnym do ciała szklatego donor tlenu azotu(II) (SNAP, ang. *S-nitroso-N-acetylpenicillamine*) [47]. Zaobserwowali oni proporcjonalny do podanej dawki spadek ciśnienia śródgałkowego. Wyniki tego doświadczenia stanowiły podstawę do podjęcia klinicznych prób wprowadzenia Arg do terapii jaskry [34,41-43].

## **Powikłania cukrzycy – trudno gojące się rany, stopa cukrzycowa, chromanie przestankowe**

W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji dotyczących zastosowania Arg w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy [44]. Jedną z charakterystycznych cech źle wyrównanej metabolicznie cukrzycy jest tendencja do trudnego gojenia się ran. Shi i wsp. wykazali znacznie zmniejszone stężenie tlenu azotu(II) w miejscach uszkodzenia naskórka [52]. Podawanie Arg przyspieszało gojenie się ran i zwiększało siłę zrostu zarówno u szczurów zdrowych, jak i u szczurów chorych na cukrzycę. Potwierdzenie wspomnianych właściwości Arg uzyskano u pacjentów z zespołem stopy cukrzycowej – schorzenia wymagającego bardzo długiego i kompleksowego leczenia, często zakończonego niepowodzeniem.

Istnieją dane kliniczne wskazujące, iż podawanie Arg poprawia rokowanie i gojenie owrzodzeń w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej mieszanej [45].

Sławiński i wsp. zaobserwowali, że u diabetyków z miażdżycą tętnic kończyn dolnych już po tygodniu dożylnego podawania Arg nastąpiło wydłużenie dystansu chromania przestankowego, zwiększenie przepływu krwi w podudziach oraz prężności tlenu w obrębie tętnic niedokrwionej kończyny [45,46].

## **Wpływ argininy na potencję**

Badania przeprowadzone w latach 40. ubiegłego wieku wykazały, że stosowanie diety ubogiej w Arg u dorosłych mężczyzn przez 9 dni zmniejszyło liczbę plemników aż o ok. 90%, natomiast ich ruchliwość zmalała ponad 10-krotnie [54]. Badania przeprowadzone przez Chen i in. wykazały znaczną subiektywną poprawę czynności seksualnych u ponad 30% mężczyzn z ograniczonym zaburzeniem erekcji po doustnym przyjmowaniu 5 g Arg przez 6 tygodni, ale tylko u pacjentów z dysfunkcją wytwarzania lub wydzielania tlenu azotu(II) [55]. Poprawa erekcji w od-

powiedzi na doustne podawanie farmakologicznych dawek Arg została wykazana także w badaniach prowadzonych przez grupy naukowców pod kierownictwem Melman i Moody [56,57]. Istnieją jednak badania kliniczne, w których podawanie doustnie Arg w dawce 3 x 500 mg/dobę nie przyniosło efektów lepszych niż placebo [58,59]. Z tego względu potrzebne są kolejne analizy, ze szczególnym uwzględnieniem długotrwałego stosowania Arg, tak by wskazać grupę pacjentów, którzy najbardziej skorzystają na suplementacji tego aminokwasu [54-59].

## **» Rola argininy w procesie wspomaganie sportowego**

Arg występująca osobno lub w kombinacji z innymi aminokwasami i ich pochodnymi jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych przez sportowców suplementów diety. Wydaje się, że duża popularność tych produktów spowodowana jest kampaniami reklamowymi producentów odżywek sportowych, którzy sugerują, iż przyjmowanie Arg prowadzi do zwiększenia zdolności wysiłkowych poprzez stymulację syntezy tlenu azotu(II), hormonu wzrostu i kreatyny. Związek między Arg a tlenkiem azotu(II) i kreatyną oraz – jak wydają się wskazywać niektóre badania – również hormonem wzrostu dowodzi ergogenicznego działania omawianego aminokwasu.

Jednakże badanie wpływu suplementacji preparatami zawierającymi Arg u sportowców prowadziło do niejednoznacznych wyników. Z powodu zróżnicowania wysiłku w różnych dyscyplinach sportowych wpływ argininy należy rozważać w zależności od ich specyfiki, a przede wszystkim od tego, czy opierają się one na procesach anaerobowych czy aerobowych.

Badania wykazują, że w przypadku stosowania Arg w sportach siłowych zmniejsza się poziom indeksu zmęczenia oraz następuje zwiększenie całkowitej masy mięśniowej.

W przypadku sportów wytrzymałościowych nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach pomiędzy grupą kontrolną a badaną. Auto-

rzy badań wykazali, iż suplementacja Arg tylko w niewielkim stopniu wpłynęła na wytrzymałość i wydolność biegaczy, natomiast doprowadziła do znacznego wzrostu poziomu, m.in. mocznika w osoczu. Mimo iż część badań dowodzi wpływu Arg na wzrost wydolności fizycznej oraz korzystną regulację parametrów endokrynologicznych, wciąż jednak brakuje jednoznacznych badań, które wskazywałyby na celowość podaży Arg w diecie sportowców [49-53].

## » Podsumowanie

Arg od lat budzi bardzo duże zainteresowanie. Rozwój badań nad omawianym aminokwasem pozwolił na dokonanie wielu odkryć ujawniających związek pomiędzy podażą Arg a funkcją układu krążenia, cukrzycą czy wzrostem masy mięśniowej.

W niniejszym artykule opisano źródła, znaczenie oraz jedne z najważniejszych zastosowań Arg w terapii. Na szczególną uwagę zasługuje możliwość wykorzystania Arg do leczenia, m.in. nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej czy cukrzycy.

Pomimo ogromnej liczby opublikowanych do tej pory prac i artykułów nie zbadano wciąż wszystkich możliwości zastosowania tego niezwykłego aminokwasu. ©



### Pismienictwo:

- Hassa R, Mrzigod J, Nowakowska J. Podręczny słownik chemiczny. 2004; 40.
- Balcer-Dymel N, Korzeniowska K, Jabłeczka A. L-arginina w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Art Hyperten.* 2012;16(3):179-185.
- Ścibior D, Czeczot H. Arginina – metabolizm i funkcje w układzie sercowo-naczyniowym. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005;14:1041-1050.
- Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr. Opin. Clin Nutr. Metab. Care.* 2000;3:59-66.
- Ramirez I, DeSantiago S, Tovar AR, Torres N. Amino acid intake during lactation and amino acids of plasma and human milk. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001;501:415-421.
- Ścibior D, Czeczot H. Arginina – metabolizm i funkcje w organizmie człowieka. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004;8:321-332.
- Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SM. Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem. Physiol.* 1996;114:107-132.
- Morris SM Jr. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 2002;22:87-105.
- Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. Glutamine and glutamate. *2002;56:446-457.*
- Closs EL, Mann GE. Membrane transport of arginine and cationic amino acids analogs. Nitric oxide in physiology and pathology, Academic Press. New York 2000; 225-241.
- Baumgartner MR, Hu CA, Almashanu S, Steel G, Obie C, Aral B,

- Rabier D, Kamoun P, Saudubray JM, Valle D. Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: neurodegeneration, cataracts and connective tissue manifestations combined with hyperammonaemia and reduced ornithine, citrulline, arginine and proline. *Hum. Mol. Genet.* 2000;9(19):2853-2858.
- Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr.* 2000;130:2626-2629.
- Dembińska-Kieć A. Pamięć metaboliczna – epigenetyczne modyfikacje materiału jądrowego jako przyczyna powikłań cukrzycy. *Diagn. Lab.* 2011;47(3):263-268.
- <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12535304>
- Wu G. Urea synthesis in enterocytes of developing pigs. *Biochem. J.* 1995;312:717-723.
- Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterol.* 2000;119:1496-1505.
- Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. *J. Nutr.* 2000;130:978-982.
- Baumgartner MR, Hu CA, Almashanu S, Steel G, Obie C, Aral B., et al. Hyperammonemia with reduced ornithine, citrulline, arginine and proline: a new inborn error caused by a mutation in the gene encoding pyrroline-5-carboxylate synthase. *Hum. Mol. Genet.* 2000;9:2853-2855.
- Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. *Circ Res.* 2002;90(1):21-28.
- Raghavan S.A.V, Dikshit M., Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol. Res.* 2004;49:397-414.
- Maxwell AJ, Cooke JP. Cardiovascular effects of L-arginine. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998;7:63-70.
- Matuszak M, Suliburska J. Rola argininy w prewencji i leczeniu chorób metabolicznych. *Forum Zaburzeń Metabol.* 2012;3(2):50-53.
- Blantz RC, Satriano J, Gabbai F, Kelly C. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol. Scand.* 2000;168:21-25.
- Raasch W, Schafer U, Chun J, Dominiak P. Biological significance of agmatine, an endogenous ligand at imidazole binding site. *Br. J. Pharmacol.* 2001;133:755-780.
- Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazole receptors is a novel neurotransmitter. *Annu. N. Y. Acad. Sci.* 1999;881:65-80.
- Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol. Sci.* 2000;21:187-193.
- Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE, Wu G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2002;56:427-438.
- Pepping J, Creatine. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999;56(16):1608-1610.
- McCullough PA. Beyond serum creatinine: defining the patient with renal insufficiency and why? *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003;4(1):2-6.
- Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(4):281-7.
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signalling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999;34:879-886.
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001;357:593-615.
- Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev. Med. Chem.* 2004;4:823-832.
- Gryglewski RJ. Nitric oxide in atherosclerosis. *Thromb. Haemorrh. Disorders.* 1990;2:1-9.
- Domenico R. Pharmacology of nitric oxide: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Pharm Des.* 2004;10(14):1667-1676.
- Kostka-Trąbka E. Arginina – znany aminokwas o nowych możliwościach zastosowań klinicznych. *Ordyn. Lek.* 2002;3:15-21.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(4):214-221.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.  
Autor korespondujący:  
dr n.farm. Monika Pisklak-Zielińska  
mpisklak@wum.edu.pl