



Review Article

## The Effects of L-arginine Supplementation on Athletic Performance and Risk Factors of Cardiovascular Disease: Review of Current Evidence

Naseh Pahlavani<sup>1,\*</sup> , Omid Sadeghi<sup>2</sup>, Fatemeh Ebrahimi<sup>3</sup>, Seyedeh Shabnam Mazloumi Kiapey<sup>1</sup>, Maryam Nurany<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Nutrition, School of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> School of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

\* **Corresponding author:** Naseh Pahlavani, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: PahlavaniN951@mums.ac.ir

DOI: [10.29252/nkjmd-110202](https://doi.org/10.29252/nkjmd-110202)

### How to Cite this Article:

Pahlavani N, Sadeghi O, Ebrahimi F, Mazloumi Kiapey SS, Nurany M. The Effects of L-arginine Supplementation on Athletic Performance and Risk Factors of Cardiovascular Disease: Review of Current Evidence. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2019; **11**(2):8-16. DOI: [10.29252/nkjmd-110202](https://doi.org/10.29252/nkjmd-110202)

Received: 05 Nov 2018

Accepted: 30 Jan 2018

### Keywords:

L-arginine  
Athletic Performance  
Body Composition  
Cardiovascular Disease  
Hypertension

### Abstract

**Introduction:** Due to controversies in different studies about the effects of L-arginine supplementation on athletic performance and cardiovascular risk factors, this study aimed to review the current evidence on the effects of L-arginine supplementation on athletic performance and cardiovascular risk factors.

**Methods:** This study was done to summarize findings from earlier evidence on the effect of L-arginine supplementation on the risk of cardiovascular disease. We searched in PubMed, Scopus and Google Scholar through 1975 till 2017 using the following keywords: cardiovascular OR athletic performance OR hypertension OR blood pressure OR sports performance OR lipid profile in combination with L-arginine OR arginine. After reviewing title and abstracts, all clinical trials and cross-sectional studies conducted on healthy people or those suffering from the disease were included.

**Results:** In most studies, consumption of L-arginine supplementation improves athletic performance and body composition in athletes, although there are some contradictions in this field. Most studies confirmed the effect of L-arginine on decrease cardiovascular risk factors, and most of the work considered that this effects as a result of increased levels of nitric oxide (NO) in serum.

**Conclusions:** Most of the clinical trials indicated favorable effects of L-arginine supplementation on athletic performance and cardiovascular risk factors and taking this supplement at a dose of 2-5 grams per day has no side effects and promotes the health. Due to controversies in some study for giving high doses of this supplement more research is needed to identify the complete related mechanisms of this effect.



## تأثیر مصرف مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی و عوامل خطر قلبی عروقی مروری بر شواهد موجود

ناصح پهلوانی<sup>۱\*</sup>، امید صادقی<sup>۲</sup>، فاطمه ابراهیمی<sup>۳</sup>، سیده‌شبنم مظلومی‌کیایی<sup>۱</sup>، مریم نورانی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup> گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

\* نویسنده مسئول ناصح پهلوانی، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل:

PahlavaniN951@mums.ac.ir

DOI: 10.29252/nkjms-110202

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۴
مقدمه: با توجه به وجود تناقضات موجود در مطالعات مختلف در مورد تأثیر مصرف مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی و شاخص‌های بیماری‌های قلبی عروقی، هدف پژوهش حاضر مروری تخصصی بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه تأثیر مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی و ترکیب بدنی و همچنین ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی عروقی در افراد سالم و بیمار بود.	تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۱۰
روش کار: جست و جو در PubMed، Scopus و Google Scholar با کلید واژه‌های Cardiovascular، L-arginine، Oxidative stress و Lipid profile، Sport performance، Blood pressure، hypertension، Athletic performance	واژگان کلیدی:
بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۷ انجام شد و تمام مطالعات انسانی وارد این بررسی شدند.	ال-آرژینین
یافته‌ها: در اکثر مطالعات مصرف مکمل ال-آرژینین موجب بهبود عملکرد ورزشی و ترکیب بدنی در ورزشکاران شده بود هر چند تناقضاتی در این زمینه ضمیمه وجود داشت. همچنین اغلب مطالعات تأثیر ال-آرژینین را بر کاهش ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی عروقی تأیید کرده‌اند و اکثراً این اثر را مرتبط به افزایش تولید نیتریک اکسید در خون دانسته‌اند.	عملکرد ورزشی
نتیجه‌گیری: اکثر کارآزمایی‌های بالینی اثرات مثبت مصرف مکمل ال-آرژینین را بر عملکرد ورزشی و کاهش ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند و مصرف این مکمل در دوز ۲-۵ گرم در روز فاقد اثرات جانبی و موجب ارتقای سلامتی می‌شود، هرچند به علت هم سو نبودن برخی مطالعات برای دادن دوزهای بالای این مکمل و همچنین برای روشن شدن مکانیسم کامل این اثرات، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.	ترکیب بدنی
	بیماری‌های قلبی عروقی
	فشارخون

### مقدمه

طبیعی انسان را تشکیل می‌دهد، زیست دسترسی ال-آرژینین از منابع غذایی ۶۰ درصد است [۶]. ژنوم و اپیتوم بخش‌هایی از روده کوچک است که این اسید آمینه جذب می‌شود و برای اهدافی مانند سنتز پروتئین، ترمیم بافت‌ها و تأمین ایمنی سلولهای بدن استفاده می‌شود [۷]. این اسید آمینه نقش حیاتی را در سیتوپلاسم و ساخت پروتئین در هسته، ساخت دیگر اسیدهای آمینه و چرخه اوره (ساخت اوره از آرژینین و قادر ساختن بدن برای برداشت آمونیم که برای سلول‌ها سمی است) برعهده دارد، ال-آرژینین جزء اسیدهای آمینه گلوکوژنیک (قندساز) طبقه بندی می‌شود زیرا در نهایت به آلفاکتوگلاتارات متابولیزه شده و وارد سیکل اسیدسیتریک می‌شود، به علاوه بیان شده که ال-آرژینین باعث بهبود پاسخ ایمنی و افزایش رهاسازی هورمون رشد و انسولین می‌شود [۸]. از اعمال مربوط به ال-آرژینین می‌توان به افزایش تولید نیتریک اکسید که به عنوان گشادکننده عروق شناخته شده است

در حال حاضر فشار خون بالا یکی از مهمترین چالش‌های فراروی انسان و از اصلی‌ترین علت‌های بیماری‌های قلبی عروقی است [۱]. پیش بینی می‌شود شیوع بیماری‌های قلبی عروقی تا سال ۲۰۲۵ به حدود ۳۰ درصد از کل جمعیت جهان برسد [۲]. مکانیسم اصلی بروز بیماری‌های قلبی عروقی اختلال در عملکرد آندوتلیوم عروق است که می‌تواند باعث افزایش نفوذپذیری آن به لیپیدهای پلازما و رسوب آنها در دیواره آندوتلیوم و نهایتاً ایجاد آترواسکلروز شود [۳]. با توجه به شیوع بالای فشار خون و بیماری‌های قلبی که موجب تحمیل هزینه‌های زیاد بر جوامع می‌شود، یافتن راهکارهای نو برای پیشگیری و کنترل این بیماری‌ها و همچنین پیدا کردن درمان‌های کم عارضه و مکمل از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد [۴]. ال-آرژینین اسید آمینه نیمه ضروری است که به وسیله همه سلول‌ها استفاده می‌شوند [۵]. ال-آرژینین به طور معمول ۷-۵٪ از مقدار کل اسیدهای آمینه رژیم غذایی

مقالاتی که دارای معیارهای مورد نظر بوده و از کیفیت لازم از نظر اجرای مداخله برخوردار بودند وارد مطالعه شدند.

### ال-آرژنین و عملکرد ورزشی

با افزایش سن ظرفیت و عملکرد ورزشی کاهش می‌یابد و تمایل بسیاری از افراد برای شرکت در فعالیت‌های ورزشی منظم از کاهش می‌یابد، این تغییرات معمولاً در نتیجه عدم تطابق فیزیکی با افزایش سن اتفاق می‌افتد، مکمل‌های غذایی که باعث افزایش توانایی ورزشی می‌شوند ممکن است موجب حفظ آمادگی فیزیکی و بهبود سلامتی در افراد ورزشکار شوند [۱۷]. مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای به صورت محسوسی در دهه گذشته افزایش یافته است [۱۸]. ترکیبات رژیم غذایی می‌تواند بر عملکرد ورزشی تأثیر بگذارد به عنوان مثال در مطالعات بالینی نشان داده شده است که استفاده از مکمل‌های بتا آلانین به مدت شش هفته در ورزشکاران VO2max را افزایش و زمان رسیدن به خستگی را کاهش می‌دهد [۱۹]. مکمل‌های اسیدهای آمینه از لحاظ تئوری برای افزایش عملکرد ورزشی با چند هدف به کار می‌روند از جمله افزایش ترشح هورمون‌های آنابولیک، بهبود مصرف سوخت در طی ورزش، جلوگیری از اثرات نامطلوب تمرین بیش از حد، و جلوگیری از خستگی ذهنی [۲۰]. مکمل غذایی که ظرفیت ورزشی را افزایش می‌دهند ممکن است باعث حفظ آمادگی جسمانی و بهتر شدن سلامت عمومی و تندرستی در افراد مسن شود [۱۸].

ال-آرژنین تولیدکننده نیتریک اکسید می‌باشد که با داشتن مزایای بالقوه‌ای مانند افزایش قدرت و استقامت عضلانی توسط مصرف کنندگان مصرف می‌شود [۲۱، ۲۲] و افزایش نیتریک اکسید باعث افزایش جریان خون می‌شود [۲۳، ۲۴] و این به طور بالقوه می‌تواند برای افرادی که تمرینات مقاومتی انجام می‌دهند مفید باشد، علاوه بر این، افزایش جریان خون از لحاظ تئوری می‌تواند در بهبود عملکرد ورزشی با افزایش تحویل مواد مغذی و یا حذف مواد زائد از خون در طول ورزش سهیم باشد [۲۵-۲۷]. این اسید آمینه نقش اساسی در سنتز پروتئین در سیتوپلاسم و هسته بازی می‌کند، و مسئول چرخه اوره و سایر اسیدهای آمینه (آرژنین بدن را قادر به تولید اوره جذب آمونیم که برای سلول‌ها سمی است می‌سازد)، در برخی موارد نشان داده شده است که دریافت آرژنین خارجی به عنوان مکمل غذایی می‌تواند باعث حفظ توده بدون چربی بدن و بهبود ظرفیت عملکردی شود [۲۸]. ال-آرژنین باعث بهبود پاسخ ایمنی و افزایش آزاد شدن هورمون رشد و انسولین می‌شود [۲۹].

در یک مطالعه نشان داده شد که آرژنین برای اصلاح متغیرهای مرتبط با عملکرد ورزشی اثر دارد، در طول یک برنامه ۵ هفته تمرین قدرتی پیشرفته، افراد دارونما و یا مکمل حاوی ۱ گرم آرژنین و ۱ گرم اورنیتین در روز داده شد نتایج مطالعه نشان داد که آرژنین و اورنیتین می‌تواند در تمرینات قدرتی با شدت بالا به طور قابل توجهی قدرت عضلانی و توده بدون چربی بدن را افزایش می‌دهد [۳۰]. در مطالعه Stevens و همکاران استفاده از اسیدهای آمینه و کتواسیدها به صورت مخلوط توانست توده عضلانی و عملکرد را طول ورزش ارتقاء بخشد، نویسندگان این مطالعه نشان دادند که مخلوط اسیدهای آمینه گلیسین، آرژنین و ایزوکاپروات (GAKIC) به طور معنی داری می‌تواند باعث افزایش عملکرد و

[۹، ۱۰]، کاهش التهاب [۱۱] و اینترلوکین [۱۲، ۱۳]، افزایش تولید و حساسیت به انسولین، کاهش فشارخون و سطوح هموسیستین [۹]، افزایش توده بدون چربی و آدیپونکتین، کاهش توده چربی، آندوتلین و کاهش نسبت لپتین به آدیپونکتین [۱۲] اشاره کرد. از دیگر اثرات ال-آرژنین می‌توان به نقش آن در سنتز کراتین به همراه اسید آمینه‌های متیونین و گلیسین اشاره کرد که کراتین می‌تواند باعث افزایش قدرت عضلانی و افزایش اندازه فیبرهای عضلانی شود [۱۴].

ورزشکاران و به ویژه بدنسازان از بسیاری از مواد انرژی زا با هدف دستیابی به مقدار توده عضلانی-اسکلتی بیشتر و بهبود عملکرد ورزشی خود استفاده می‌کنند که یکی از رایج‌ترین آنها اسیدهای آمینه هستند که نشان داده شده که دارای اثرات مثبتی بر متابولیسم پروتئین عضلات هستند [۱۵]. با وجود این که شرکت کنندگان در یک مسابقه از منظر انگیزش، تاکتیک‌ها و تمرین با یکدیگر متفاوت هستند ولی تغذیه عامل بسیار مهمی در رسیدن به هدف مطلوب به شمار می‌رود، با این حال مصرف مکمل‌های غذایی در ورزش زیاد بوده و کمتر ورزشکاری را می‌توان دید که حداقل در پاره‌ای از مراحل ورزشی خود یک یا چند مکمل غذایی را مصرف نکرده باشد [۱۶]. حال این سؤال مطرح می‌شود که آیا مصرف مکمل ال-آرژنین می‌تواند موجب کاهش خطر فاکتورهای مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین ارتقای عملکرد قلب و عروق شود یا خیر؟

هدف از مطالعه حاضر مروری تخصصی در قالب روش جست و جوی نظام مند بر اثرات مکمل ال آرژنین بر عملکرد ورزشی و نقش آن در پیشگیری یا درمان بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد.

### روش‌های جست و جو

برای دستیابی به مطالعات موجود در زمینه موضوع مورد بررسی با توجه به دسترسی به متن کامل مقالات موجود در پایگاه‌های جست و جوی PubMed، Scopus و Google Scholar از این سه پایگاه برای جست و جوی مقالات بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۷ با کلید واژه‌های Cardiovascular یا Athletic performance یا hypertension یا Blood pressure یا Sport performance یا Lipid profile یا Oxidative stress در ترکیب با L-arginine یا Arginine استفاده شد و در روش جستجوی از عملگرهای «و=AND» و «یا=OR» استفاده گردید. در مجموع ۸۷۶۳ مقاله یافت شد که پس از کنار گذاشتن مقالات مروری، گزارش مورد، حیوانی، مورد-شاهدی و کوهورت ۳۲۱ مقاله باقی ماند. در نهایت ۵۴ مقاله که به صورت کارآزمایی بالینی و مقطعی به بررسی ارتباط مصرف مکمل ال-آرژنین با سطوح ال-آرژنین بر فاکتورهای فوق‌الذکر پرداخته بود، بررسی گردید. معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل مطالعات کارآزمایی بالینی بودند که به بررسی اثرات مکمل ال-آرژنین بر فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی مانند فاکتورهای التهابی، پروفایل لیپیدی، شاخص‌های گلیسمیک، فشارخون و استرس اکسیداتیو و مطالعات مقطعی انسانی که ارتباط سطوح سرمی آرژنین و عملکرد بدنی و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی را بررسی کرده بودند، همچنین مطالعاتی که به بررسی اثرات مکمل ال-آرژنین بر عملکرد ورزشی در ورزش‌های مختلف پرداخته بودند وارد مطالعه شدند، سپس مطالعات حیوانی از مطالعه حاضر کنار گذاشته شدند و در نهایت

میزان ۳ گرم در روز به مدت ۱۵ روز توانست باعث کاهش خستگی عضلانی شود هرچند این مطالعه دوسوکور نبود و گروه کنترل نداشت [۳۵]. هرچند اثر نیتریک اکسید بر عملکرد ورزشی به طور کامل روشن نشده است اما در مطالعه‌ای که در آن ورزشکاران به مدت ۵ هفته مکمل ال-آرژنین و اورنیتین هر کدام به مقدار ۱ گرم در روز در مقایسه با دارونما دریافت کردند نیروی عضلانی و توده بدون چربی بدن به طور معنی داری افزایش یافت [۱۷، ۳۶].

تأخیر خستگی عضلانی در طول فعالیت بدنی شود [۳۱، ۳۲]. در یک بررسی دادن مکمل ال-آرژنین به مدت ۴۵ روز به ورزشکاران موجب ارتقای عملکرد ورزشی گردید اما بر توده بدنی ورزشکاران تأثیر معنی داری نداشت [۳۳]. در یک مطالعه انجام شده بر روی مردانی که مکمل ال-آرژنین به همراه رژیم کم کالری دریافت کردند هیچ تأثیری در عملکرد عضله و ترکیب بدن مشاهده نشد [۳۴]. در مطالعه‌ای دیگر مصرف مکمل آل آرژنین در مردان به

جدول ۱: تأثیر مصرف مکمل ال-آرژنین بر عملکرد ورزشی و ترکیب بدنی در ورزشکاران

نویسنده (سال انجام مطالعه)	تعداد شرکت کنندگان	وضعیت سلامت (میانگین سن)	مدت مطالعه	طراحی مطالعه	مداخله	مارکر مورد بررسی
Paul Flakoll و همکاران (۲۰۰۴) [۳۷]	۵۰ (آمریکا)	زنان مسن (۷۶ سال)	۱۲ هفته	موازی	۱. ترکیب ۵ گرم ال-آرژنین، ۱/۵ گرم لیزین و ۲ گرم بتاهدروکسی متیل بوتیرات، ۲. مالتودکسترین	افزایش معنی دار در FFM و عملکرد جسمی و کاهش معنی دار در درصد چربی بدن در گروه مداخله
Piatti و همکاران (۲۰۰۱) [۳۸]	۱۰ (ایتالیا)	بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (۵۶ سال)	۴ هفته	موازی	۹ گرم ال-آرژنین در روز	عدم تأثیر بر وزن بدن
Tsai و همکاران (۲۰۰۹) [۳۹]	۱۲ (تایوان)	مردان جودوکار (۲۰ سال)	۲ هفته	موازی	۰.۱ g/kg-wt آرژنین؛ ۰.۱ g/kg-wt متیل سلولز	کاهش معنی دار در FFM
Guilherme M. Puga و همکاران (۲۰۱۶) [۴۰]	۱۶ (برزیل)	زنان یائسه سالم (۵۷ سال)	۴ روز	مقاطع	۹ گرم آرژنین روزانه	کاهش فشارخون، عدم تأثیر معنادار بر فاکتورهای التهابی
Chen و همکاران (۲۰۱۰) [۱۷]	۱۶ (آمریکا)	مردان دوچرخه سوار (۵۸ سال)	۳ هفته	موازی	ترکیب ۲/۵ گرم آرژنین، ۳۰۰ میلی گرم تورین و ۴۰۰ میکروگرم فولات	بهبود معنی دار در عملکرد ورزشی
Andreo Fernando Aguiar و همکاران (۲۰۱۶) [۴۰]	۲۰ (برزیل)	زنان سالمند سالم (۷۱/۴ سال)	۲ هفته	موازی	۸ گرم ال-آرژنین در گروه مداخله؛ ۸ گرم نشاسته ذرت در گروه دارونما	عدم تأثیر مکمل ال-آرژنین بر بهبود خونرسانی و عملکرد عضلانی
Pahlavani و همکاران (۲۰۱۷) [۳۳]	۵۶ (ایران)	ورزشکاران جوان (۱۸-۳۵ سال)	۴۵ روز	موازی	۲ گرم ال-آرژنین در گروه مداخله؛ ۲ گرم مالتودکسترین در گروه دارونما	افزایش عملکرد ورزشی، عدم تأثیر بر ترکیب بدنی
Thiago Silveira و همکاران (۲۰۱۴) [۴۱]	۱۵ (برزیل)	دونداگان حرفه‌ای	۲ هفته	موازی	۶ گرم ال-آرژنین در گروه مداخله؛ ۶ گرم نشاسته ذرت در گروه دارونما	عدم تأثیر معنی دار بر شاخص‌های متابولیک و هورمونی

FFM: Fat Free Mass \*

## مکمل ال-آرژنین و پاسخ هورمونی در ورزش

در نتیجه ممکن است موجب کاهش اثرات کاتابولیک کورتیزول و به تبع آن افزایش بازتوانی ورزشی و کاهش خستگی عضلانی شود [۵۰، ۵۱].

## مکمل ال-آرژنین و سطوح لاکتات و آمونیاک پلاسما

در بسیاری از مطالعات بعد از دادن مکمل ال-آرژنین تغییرات معنی داری در سطوح آمونیاک و لاکتات پلاسما مشاهده نشد [۵۰-۵۲، ۱۷]. در دو مطالعه نشان داده شد که مکمل ال-آرژنین موجب کاهش معنی داری در سطوح پلاسمایی لاکتات بعد از ۳ هفته مداخله در مقایسه با گروه کنترل شد [۵۳، ۵۴]. کاهش سطوح لاکتات در برخی مطالعات در نتیجه دادن مکمل ال-آرژنین ممکن است مرتبط با نقش این مکمل در تولید نیتریک اکسید باشد [۵۳] و این فرضیه بر این اساس است که نیتریک اکسید تولیدی در اثر مصرف ال-آرژنین ممکن است موجب جذب گلوکز و مهار گلیکولیز شود [۵۵]. در یک مطالعه دادن

افزایش سطح پلاسمایی هورمون رشد بعد از ورزش سنگین تقریباً اثبات شده است [۴۲] و اسیدوز عضلانی اولین مکانیسمی است که افزایش سطح پلاسمایی هورمون رشد را بعد از ورزش سنگین توجیه می‌کند [۴۳]. اگرچه در یک مطالعه بعد از ۴ هفته مداخله با مکمل ال-آرژنین تفاوت معنی داری در سطوح هورمون رشد سرم مشاهده نشد [۴۴]. Giugliano و همکاران در یک مطالعه مشاهده کردند که انفوزیون ال-آرژنین به میزان ۱ گرم در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در افراد سالم موجب افزایش جریان خون پا در نتیجه افزایش تولید انسولین اندوزن می‌شود [۴۵]. در پاسخ به افزایش شدت ورزش غلظت خونی کورتیزول نسبت به زمان استراحت افزایش می‌یابد [۴۶]. این پاسخ‌های هورمونی با کاهش حاد در سنتز پروتئین و همچنین افزایش تخریب پروتئین در حین ورزش مرتبط هستند [۴۷]. پیشنهاد شده است که ال-آرژنین موجب کاهش سطوح سرمی کورتیزول در افراد سالم می‌شود [۴۸، ۴۹]. علاوه بر این می‌توان اینطور فرض کرد که مکمل ال-آرژنین ممکن است موجب کاهش القای افزایش کورتیزول در ورزش شود که

بهبود متابولیسم گلوکز شد [۶۸]. در یک بررسی دادن مکمل ال-آرژینین به میزان ۲ گرم در روز باعث بهبود سطوح چربی‌های پلاسما و قندخون ناشتا در افراد سالم شد اما بر سطوح فشارخون تأثیری نداشت [۶۹]. در یک مطالعه Lucotti و همکاران نشان دادند که درمان طولانی مدت با ال-آرژینین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ باعث کاهش معنی داری در قندخون ناشتا شد [۱۲]. به طور کلی تعدادی از مطالعات اثرات مثبت ال-آرژینین را در کاهش فشارخون نشان داده‌اند [۷۰]. اما در بعضی دیگر از مطالعات ال-آرژینین بر فشارخون اثر نداشته است [۷۱، ۷۲]. در جدول ۲ مطالعاتی که به بررسی تأثیر مصرف مکمل ال-آرژینین بر شاخص‌های مؤثر در بیماری‌های قلبی عروقی پرداخته‌اند آورده شده است. نیتریک اکسید که یک واسطه عصبی پاراکرین است که توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز از ال-آرژینین تولید می‌شود اصلی‌ترین تنظیم کننده عملکرد عروقی است و این واسطه پاراکرین توسط آندوتلیوم برای تنظیم تون وازوموتور ترشح می‌شود، تصور می‌شود که اختلال در عملکرد آندوتلیوم که در واقع عامل خطر اصلی برای آترواسکلروز است با کاهش زیست دسترسی نیتریک اکسید در ارتباط باشد [۷۳]. در یک بررسی نشان داده شد که ترکیب ال-آرژینین و ال-سیترولین هرکدام به میزان ۱ گرم در افزایش سطح پلاسمایی آرژینین مؤثرتر از مکمل خوراکی ال-آرژینین به تنهایی و با دوز ۲ گرم در افراد است [۷۴]. در یک مطالعه کوهورت که افراد به میزان ۴/۷ سال پیگیری شده بودند نشان داده شد که افرادی که میزان بالای ال-آرژینین را در رژیم غذایی خود مصرف کرده بودند ریسک کمتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و فشارخون در مقایسه با گروه با دریافت کم ال-آرژینین داشتند [۷۵].

## بحث

در این مطالعه مروری که به صورت مرور تخصصی بر اثرات مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی انجام شد پس از جستجو در پایگاه‌های علمی معتبر نهایتاً از ۵۴ مقاله انتخابی ۱۹ مقاله کاملاً مرتبط بودند و به بررسی مستقیم تأثیر مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی و فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی در شرایط مختلف سلامتی و بیماری پرداخته بودند و نتایج آنها در جداول این مقاله ذکر گردید. در مطالعات انجام شده پیرامون تأثیر مصرف مکمل ال-آرژینین بر عملکرد ورزشی نتایج تا حدودی متناقض است به عنوان مثال در مطالعه‌ای اثر مکمل ال-آرژینین به مدت ۳ روز بر عملکرد ورزشی در جودکاران سنجیده شد که نتایج این مطالعه اثر معنی داری در بهبود عملکرد ورزشی نشان نداد [۷۶]. در مطالعه‌ای مشابه نشان داده شد که مصرف مکمل ال-آرژینین اسپاراتات به مدت ۱۴ روز در دوندگان ماراتون تأثیر معنی داری بر عملکرد ورزشی نداشت [۵۰]. اما در اکثر مطالعات ذکر شده در این مقاله مروری مکمل ال-آرژینین باعث بهبود عملکرد ورزشی شده است [۱۷، ۳۳]. بنابراین احتمالاً تأثیرات متفاوت این مکمل به دلیل نوع ورزشی بوده که افراد انجام داده‌اند یا به شرایط مختلف وجود بیماری در آنها اتفاق افتاده است. اما به طور کلی می‌توان گفت که مصرف این مکمل به صورت خوراکی و به میزان ۲-۵ گرم در روز علاوه بر نداشتن اثرات سوء بر سلامتی بلکه موجب ارتقای عملکرد و سطح سلامت می‌شود. همچنین مصرف این مکمل با توجه به اینکه سطح استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و موجب افزایش سطوح نیتریک اکسید در خون می‌شود [۷۷].

مکمل ال-آرژینین موجب افزایش اکسیداسیون کربوهیدرات در حین ورزش استقامتی شد [۵۶] هرچند مکانسیم خاصی برای این امر پیشنهاد نشد اما در اکثر مطالعات مورد بررسی میزان نیتریک اکسید تولیدی را اندازه گیری نکرده بودند، بنابراین نمی‌توان به طور قطع نتیجه گیری کرد که بین کاهش تولید لاکتات و افزایش تولید نیتریک اکسید در پاسخ به دادن مکمل ال-آرژینین ارتباط وجود دارد.

## تأثیر ال-آرژینین بر سیستم قلبی عروقی

فشارخون بالا در حال حاضر به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های فراروی سلامت بشر و از مهم‌ترین عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی است [۱] پیش بینی می‌شود شیوع بیماری‌های قلبی عروقی و فشارخون تا سال ۲۰۲۵ میلادی به حدود ۳۰ درصد کل جمعیت جهان برسد، ایران دارای رتبه پنجم در جهان از لحاظ شیوع بیماری‌های مرتبط با فشارخون بالا می‌باشد تقریباً ۶/۶ میلیون ایرانی با رنج سنی ۶۴-۲۵ سال مبتلا به فشارخون و حدود ۱۲ میلیون نفر در همان رنج سنی در معرض ابتلا به فشارخون و بیماری‌های قلبی عروقی هستند [۲، ۵۷]. یکی از مکانسیم‌های اصلی بروز بیماری‌های قلبی عروقی اختلال در عملکرد آندوتلیوم عروق است، بنابراین اختلال عملکرد آن می‌تواند باعث افزایش نفوذپذیری آن در برابر اجزای پلاسما و به خصوص لیپو پروتئین‌های با دانسیته پایین (LDL) و رسوب آن در فضای زیر آندوتلیال شود و می‌تواند به عنوان یکی از ابتدایی‌ترین وقایعی باشد که در روند ایجاد آترواسکلروز رخ می‌دهد [۵۸، ۵۹]. اختلال در لیپوپروتئین‌های پلاسما قند خون ناشتا از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای اختلالات متابولیک و قلبی می‌باشند [۶۰]. با توجه به شیوع بالای فشارخون و بیماری‌های قلبی عروقی و عوارض متعدد و هزینه‌های زیادی که بر جوامع تحمیل می‌کنند ارائه راهکارهای جدید برای پیشگیری و کنترل این بیماری‌ها و همچنین یافتن درمان‌های مکمل و مؤثر با کفایت و کم عارضه از اهمیت قابل توجهی برخوردار است [۶۱].

اخیراً نشان داده شده است که ترکیب غنی شده آرژینین (HeartBar<sup>®</sup>; Unither Pharma, Silver Spring, MD, USA) ارتباط معکوسی با نقض عملکرد آندوتلیال در بیماران مبتلا هیپرکلسترومیک داشته است [۶۲]. همچنین تجویز ال-آرژینین به مدت طولانی باعث کاهش عوارض در بیماران قلبی عروقی شده است [۶۳]. البته هنوز به طور کامل مشخص نیست که دوز پایین ال-آرژینین دارای چنین اثرات مثبتی باشد، نیتریک اکسید دارای عملکرد مهمی در متابولیسم چربی است [۶۴]. سطوح فیزیولوژیک نیتریک اکسید (۲۵ تا ۳۵ میکرو مول بر لیتر) باعث افزایش اکسیداسیون گلوکز و چربی می‌شود، همچنین موجب پیشگیری از سنتز گلوکز و تری گلیسرید می‌شود [۶۵]. چندین اسید آمینه به ویژه: آرژینین، گلوتامین، لوسین و فنیل آلانین به طور مستقیم باعث تولید انسولین از سلولهای بتای پانکراس می‌شوند [۶۶]. سایر اعمال احتمالی مرتبط با ال-آرژینین شامل: کاهش فشارخون و سطوح هموسیستئین، افزایش توده خالص بدن و آدیپونکتین و کاهش توده چربی و آندوتلین است [۹]. در مطالعه Sato و همکاران انفوزیون ال-آرژینین باعث کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به فشارخون اساسی شد اما در افراد با داشتن تاریخچه فشارخون خطرناک مؤثر نبود [۶۷]. در یک مطالعه که در افراد سالم انجام شد دادن مکمل ال-آرژینین به مدت ۳ روز در یک هفته باعث

جدول ۲: تأثیر مصرف مکمل ال-آرژنین بر شاخص‌های قلبی عروقی

نویسنده (سال انجام مطالعه)	تعداد شرکت کنندگان و (محل انجام)	وضعیت سلامت (میانگین سن)	مدت مطالعه	طراحی مطالعه	مداخله	مارکر مورد بررسی
Lucotti و همکاران (۲۰۰۶) [۱۲]	۳۳ (ایتالیا)	افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (۵۶ سال)	۲۱ روز	موازی	۳/۸ گرم روز ال-آرژنین؛ ۳/۸ گرم دارونما	کاهش معنی دار سطح FBS، فشارخون TG، کاهش معنی دار در فشارخون سیستولی و دیاستولی، قندخون ناشتا و افزایش HDL و کاهش معنی دار سطوح TC، TG، LDL-C
Siani و همکاران (۲۰۰۰) [۷۸]	۲۲ (ایتالیا)	افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲	۳ هفته	موازی	۴ گرم روز ال-آرژنین؛ ۴ گرم روز دارونما	افزایش HDL و کاهش معنی دار سطوح Total TG، LDL-C
I. Skrypnik و همکاران (۲۰۱۷) [۷۹]	۸۱ (اوکراین)	بیماران مبتلا به لوهمی حاد (۱۶ تا ۵۹ سال)	۳ روز	موازی	ال-آرژنین هیدروکلراید؛ به میزان ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلیگرم/مترمربع سطح بدن	بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش عدم تعادل پرواکسیدان-آنتی اکسیدانی
Nascimento, M. و همکاران (۲۰۱۴) [۸۰]	۷ (برزیل)	مردان چاق (۴۶ سال)	۷ روز	موازی	۶ گرم روز ال-آرژنین یا دارونما	افزایش HDL و کاهش معنی دار سطوح، LDL-C، و عدم تأثیر بر Total TG، Cholesterol
Pahlavani و همکاران (۲۰۱۴) [۶۹]	۵۶ (ایران)	افراد جوان سالم (۲۴ سال)	۴۵ روز	موازی	۲ گرم ال-آرژنین در گروه مداخله؛ ۲ گرم مالتودکسترین در گروه دارونما	افزایش HDL و کاهش معنی دار سطوح، LDL-C، Total Cholesterol، و عدم تأثیر معنی دار بر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک
Kashyap و همکاران (۲۰۱۷) [۸۱]	۲۲ (آمریکا)	افراد مبتلا به بیماری شریان محیطی (۶۲ سال)	۱ دوز طی یک روز	-	تزریق داخل شریانی ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی گرمی ال-آرژنین در یک دوز	بهبود عملکرد اندوتلیال با شل کردن دیواره عضلات صاف عروق با افزایش دوز ال-آرژنین
Faldetta و همکاران (۲۰۰۲) [۹]	۳۵ (ایتالیا)	ترکیب افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم (۴۹ سال)	۴ روز	مقاطع	۳ گرم روزانه ال-آرژنین داخل وریدی	کاهش معنی دار در فشارخون سیستولیک و دیاستولیک
Deveaux و همکاران (۲۰۱۶) [۸۲]	۳۳ (فرانسه)	افراد دچار اضافه وزن و مبتلا به هیپرترگلیسریدمی (۴۵ سال)	۴ هفته	مقاطع	۴۵۰۰ میلی گرم ال-آرژنین بصورت روزانه	عدم تأثیر معنی دار بر عملکرد اندوتلیال و شاخص‌های متابولیک
Lucilla D. Monti و همکاران (۲۰۱۳) [۸۳]	۱۵ (ایتالیا)	افراد چاق مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک (۳۶ سال)	۱۴ روز	مقاطع	۶/۶ گرم بیسکویت حاوی ال-آرژنین و ۶/۶ گرم دارونما	بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین و افزایش ترشح انسولین و بهبود عملکرد اندوتلیال
Claudia و همکاران (۲۰۱۷) [۸۴]	۲۵ (آلمان)	افراد مبتلا به فشار خون بالا و هیپرهموسیستینمی (۴۵ تا ۶۵ سال)	۴ هفته	مقاطع	۲۴۰۰ میلیگرم ال-آرژنین + ۸۰ میلیگرم پیکنوزنول همراه با مقادیر ۶۰۰ میکروگرم اسیدفولیک، ۵۰۰ میکروگرم B12، ۱۰ میلیگرم آلفا لیپونیک اسید و ۴۵ میکروگرم ویتامین K	کاهش سطوح هموسیستین، کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی و بهبود عملکرد اندوتلیال
A. JABLECKA و همکاران (۲۰۱۲) [۷۷]	۵۴ (لهستان)	افراد مبتلا به فشار خون (۳۹ سال)	۲۸ روز	موازی	۴ گرم ال-آرژنین در روز؛ ۴ گرم دارونما در روز	کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطح آرژنین و نیتریک اکسید در خون

## نتیجه گیری

مکمل ارتقا دهنده سلامت می تواند موجب کمک به بهبود عملکرد ورزشی و همچنین باعث کاهش فاکتورهای خطر بیماری های قلبی عروقی مانند فشارخون بالا، چربی و قند خون نامتعادل و استرس اکسیداتیو شود.

## سپاسگزاری

نویسندگان از گروه تغذیه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت در نگارش این مقاله کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند

## References

- Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J*. 2001;94(11):1112-7. doi: 10.1097/00007611-200111000-00015 pmid: 11780680
- Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension*. 2010;56(2):274-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.153536 pmid: 20585108
- Marx N, Grant PJ. *Endothelial dysfunction and cardiovascular disease-the lull before the storm*. London, England: SAGE Publications Sage UK; 2007.
- Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis



- of the clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2007;21(4):297-306. doi: 10.1038/sj.jhh.1002138 pmid: 17287847
5. Wu G, Morris SM, Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*. 1998;336 ( Pt 1)(1):1-17. doi: 10.1042/bj3360001 pmid: 9806879
  6. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 2):F331-46. doi: 10.1152/ajprenal.1994.267.3.F331 pmid: 8092248
  7. White MF. The transport of cationic amino acids across the plasma membrane of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*. 1985;822(3-4):355-74. doi: 10.1016/0304-4157(85)90015-2 pmid: 2933076
  8. Nidhi B, Baskaran V. Acute and subacute toxicity assessment of lutein in lutein-deficient mice. *J Food Sci*. 2013;78(10):T1636-T42. doi: 10.1111/1750-3841.12256 pmid: 24024482
  9. Cassone Faldetta M, Laurenti O, Desideri G, Bravi MC, De Luca O, Marinucci MC, et al. L-arginine infusion decreases plasma total homocysteine concentrations through increased nitric oxide production and decreased oxidative status in Type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45(8):1120-7. doi: 10.1007/s00125-002-0854-1 pmid: 12189442
  10. Wascher TC, Graier WF, Ditttrich P, Hussain MA, Bahadori B, Wallner S, et al. Effects of low-dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(8):690-5. pmid: 9279534
  11. Huynh NT, Tayek JA. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: its potential role in nitric oxide generation. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(5):422-7. pmid: 12356784
  12. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):E906-12. doi: 10.1152/ajpendo.00002.2006 pmid: 16772327
  13. West MB, Ramana KV, Kaiserova K, Srivastava SK, Bhatnagar A. L-Arginine prevents metabolic effects of high glucose in diabetic mice. *FEBS Lett*. 2008;582(17):2609-14. doi: 10.1016/j.febslet.2008.06.039 pmid: 18586034
  14. Vandenbergh K, Goris M, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vangerven L, Hespel P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(6):2055-63. doi: 10.1152/jappl.1997.83.6.2055 pmid: 9390981
  15. Antonio J, Sanders MS, Ehler LA, Uelmen J, Raether JB, Stout JR. Effects of exercise training and amino-acid supplementation on body composition and physical performance in untrained women. *Nutrition*. 2000;16(11-12):1043-6. pmid: 11118822
  16. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition*. 2004;20(7-8):709-15. doi: 10.1016/j.nut.2004.04.003 pmid: 15212755
  17. Chen S, Kim W, Henning SM, Carpenter CL, Li Z. Arginine and antioxidant supplement on performance in elderly male cyclists: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010;7(1):13. doi: 10.1186/1550-2783-7-13 pmid: 20331847
  18. Gahche J, Bailey R, Burt V, Hughes J, Yetley E, Dwyer J, et al. Dietary supplement use among US adults has increased since NHANES III (1988-1994). *NCHS Data Brief*. 2011(61):1-8.
  19. Ghiasvand R, Askari G, Malekzadeh J, Hajishafiee M, Daneshvar P, Akbari F, et al. Effects of Six Weeks of [beta]-alanine Administration on VO2 max, Time to Exhaustion and Lactate Concentrations in Physical Education Students. *Int J Prev Med*. 2012;3(8).
  20. Williams M. Dietary supplements and sports performance: amino acids. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2):63-7. doi: 10.1186/1550-2783-2-2-63 pmid: 18500957
  21. Alvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VM, Gomes PS. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med*. 2011;41(3):233-48. doi: 10.2165/11538590-000000000-00000 pmid: 21395365
  22. Mendes-Ribeiro AC, Mann GE, de Meirelles LR, Moss MB, Matsuura C, Brunini TM. The role of exercise on L-arginine nitric oxide pathway in chronic heart failure. *Open Biochem J*. 2009;3:55-65. doi: 10.2174/1874091X00903010055 pmid: 19911071
  23. Preli RB, Klein KP, Herrington DM. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis*. 2002;162(1):1-15. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00717-1 pmid: 11947892
  24. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(2):227-38. doi: 10.1177/0148607186010002227 pmid: 3514981
  25. Little JP, Forbes SC, Candow DG, Cornish SM, Chilibeck PD. Creatine, arginine alpha-ketoglutarate, amino acids, and medium-chain triglycerides and endurance and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2008;18(5):493-508. pmid: 19033611
  26. Wilcock IM, Cronin JB, Hing WA. Physiological response to water immersion: a method for sport recovery? *Sports Med*. 2006;36(9):747-65. doi: 10.2165/00007256-200636090-00003 pmid: 16937951
  27. Clark MG, Rattigan S, Clerk LH, Vincent MA, Clark AD, Youd JM, et al. Nutritive and non-nutritive blood flow: rest and exercise. *Acta Physiol Scand*. 2000;168(4):S19-30. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00704.x pmid: 10759589
  28. Paddon-Jones D, Borsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl):2888S-94S; discussion 95S. pmid: 15465806
  29. Muir AD, Westcott ND. 16 Current regulatory status of flaxseed and commercial products. *Flax Gen Lin*. 2003:292.
  30. Elam RP, Hardin DH, Sutton RA, Hagen L. Effects of arginine and ornithine on strength, lean body mass and urinary hydroxyproline in adult males. *J Sports Med Phys Fitness*. 1989;29(1):52-6. pmid: 2770269
  31. Stevens BR, Godfrey MD, Kaminski TW, Braith RW. High-intensity dynamic human muscle performance enhanced by a metabolic intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(12):2102-8. pmid: 11128858
  32. Buford BN, Koch AJ. Glycine-arginine-alpha-ketoisocaproic acid improves performance of repeated cycling sprints. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(4):583-7. pmid: 15064584
  33. Pahlavani N, Entezari MH, Nasiri M, Miri A, Rezaie M, Bagheri-Bidakhvidi M, et al. The effect of l-arginine supplementation on body composition and performance in male athletes: a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(4):544-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.266 pmid: 28120856
  34. Walberg-Rankin J, Hawkins CE, Fild DS, Sebolt DR. The Effect of Oral Arginine During Energy Restriction in Male Weight Trainers. *J Strength Cond Res*. 1994;8(3):170-7.
  35. Santos R, Pacheco M, Martins R, Villaverde A, Giana H, Baptista F, et al. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: an isokinetic study. *Isokinet Exerc Sci*. 2002;10(3):153-8.
  36. Guerrero JM, Pablos MI, Ortiz GG, Agapito MT, Reiter RJ. Nocturnal decreases in nitric oxide and cyclic GMP contents in the chick brain and their prevention by light. *Neurochem Int*. 1996;29(4):417-21. pmid: 8939451
  37. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. 2004;20(5):445-51. doi: 10.1016/j.nut.2004.01.009 pmid: 15105032
  38. Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G, Magni F, Setola E, Marchesi F, et al. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24(5):875-80. doi: 10.2337/diacare.24.5.875 pmid: 11347747
  39. Tsai PH, Tang TK, Juang CL, Chen KW, Chi CA, Hsu MC. Effects of arginine supplementation on post-exercise metabolic responses. *Chin J Physiol*. 2009;52(3):136-42. pmid: 19777799
  40. Aguiar AF, Balvedi MCW, Buzzachera CF, Altissimi LR, Lozovoy MAB, Bigliassi M, et al. L-Arginine supplementation does not enhance blood flow and muscle performance in healthy and physically active older women. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2053-62.

41. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VMF. L-arginine does not improve biochemical and hormonal response in trained runners after 4 weeks of supplementation. *Nutr Res.* 2014;34(1):31-9.
42. Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutgesell ME, Hartman ML, et al. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(2):498-504. doi: 10.1152/jappl.1999.87.2.498 pmid: 10444604
43. Gordon SE, Kraemer WJ, Vos NH, Lynch JM, Knuttgen HG. Effect of acid-base balance on the growth hormone response to acute high-intensity cycle exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76(2):821-9. doi: 10.1152/jappl.1994.76.2.821 pmid: 8175595
44. Forbes SC, Bell GJ. The acute effects of a low and high dose of oral L-arginine supplementation in young active males at rest. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(3):405-11. doi: 10.1139/h11-035 pmid: 21574873
45. Matsumoto K, Mizuno M, Mizuno T, Dilling-Hansen B, Lahoz A, Bertelsen V, et al. Branched-chain amino acids and arginine supplementation attenuates skeletal muscle proteolysis induced by moderate exercise in young individuals. *Int J Sports Med.* 2007;28(6):531-8. doi: 10.1055/s-2007-964940 pmid: 17497593
46. Karkoulias K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, et al. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):598-601. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.032 pmid: 19046725
47. Dohm GL, Kasperek GJ, Tapscott EB, Beecher GR. Effect of exercise on synthesis and degradation of muscle protein. *Biochem J.* 1980;188(1):255-62. doi: 10.1042/bj1880255 pmid: 6996678
48. Smriga M, Ando T, Akutsu M, Furukawa Y, Miwa K, Morinaga Y. Oral treatment with L-lysine and L-arginine reduces anxiety and basal cortisol levels in healthy humans. *Biomed Res.* 2007;28(2):85-90. pmid: 17510493
49. Eto B, Le Moel G, Porquet D, Peres G. Glutamate-arginine salts and hormonal responses to exercise. *Arch Physiol Biochem.* 1995;103(2):160-4. doi: 10.3109/13813459508996129 pmid: 9338087
50. Colombani PC, Bitzi R, Frey-Rindova P, Frey W, Arnold M, Langhans W, et al. Chronic arginine aspartate supplementation in runners reduces total plasma amino acid level at rest and during a marathon run. *Eur J Nutr.* 1999;38(6):263-70. pmid: 10784382
51. Abel T, Knechtle B, Perret C, Eser P, von Arx P, Knecht H. Influence of chronic supplementation of arginine aspartate in endurance athletes on performance and substrate metabolism - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Sports Med.* 2005;26(5):344-9. doi: 10.1055/s-2004-821111 pmid: 15895316
52. Forbes SC, Harber V, Bell GJ. The acute effects of L-arginine on hormonal and metabolic responses during submaximal exercise in trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2013;23(4):369-77. pmid: 23319437
53. Burtcher M, Brunner F, Faulhaber M, Hotter B, Likar R. The prolonged intake of L-arginine-L-aspartate reduces blood lactate accumulation and oxygen consumption during submaximal exercise. *J Sports Sci Med.* 2005;4(3):314-22. pmid: 24453536
54. Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, Chalimoniuk M, Langfort J. Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. *J Strength Cond Res.* 2010;24(4):1082-90. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d321ff pmid: 20300016
55. Mohr S, Stamler JS, Brune B. Posttranslational modification of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase by S-nitrosylation and subsequent NADH attachment. *J Biol Chem.* 1996;271(8):4209-14. doi: 10.1074/jbc.271.8.4209 pmid: 8626764
56. Rowlands DS, Clarke J, Green JG, Shi X. L-Arginine but not L-glutamine likely increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(7):2443-53.
57. Esteghamati A, Abbasi M, Alikhani S, Gouya MM, Delavari A, Shishehbor MH, et al. Prevalence, awareness, treatment, and risk factors associated with hypertension in the Iranian population: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Am J Hypertens.* 2008;21(6):620-6. doi: 10.1038/ajh.2008.154 pmid: 18451810
58. Marx N, Grant PJ. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease--the lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(2):82-3. doi: 10.3132/dvdr.2007.024 pmid: 17654440
59. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98. pmid: 17319104
60. Soleiman FA, Pahlavani N, Rasad H, Sadeghi O, Gohari MR. The Relationship between Inflammation, Oxidative Stress, and Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Diab Obes.* 2013;5(4).
61. Rosenfeldt F, Haas S, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2007;21(4):297-306.
62. Maxwell AJ, Anderson B, Zapien MP, Cooke JP. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000;14(3):309-16. pmid: 10935153
63. Sozykin AV, Noeva EA, Balakhonova TV, Pogorelova OA, Men'shikov M. [Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function and exercise tolerance in patients with stable angina pectoris]. *Ter Arkh.* 2000;72(8):24-7. pmid: 11019421
64. Garcia-Villafraña J, Guillen A, Castro J. Involvement of nitric oxide/cyclic GMP signaling pathway in the regulation of fatty acid metabolism in rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2003;65(5):807-12. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01623-4 pmid: 12632570
65. Jobgen WS, Fried SK, Fu WJ, Meininger CJ, Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem.* 2006;17(9):571-88. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.12.001 pmid: 16524713
66. Menge BA, Schrader H, Ritter PR, Ellrichmann M, Uhl W, Schmidt WE, et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul Pept.* 2010;160(1-3):75-80. doi: 10.1016/j.regpep.2009.08.001 pmid: 19695292
67. Sato K, Kinoshita M, Kojima M, Miyagawa K, Takase H, Suzuki S, et al. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14(8):485-8. pmid: 10962515
68. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):933-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.12.040 pmid: 15050504
69. Pahlavani N, Jafari M, Sadeghi O, Rezaei M, Rasad H, Rahdar HA, et al. L-arginine supplementation and risk factors of cardiovascular diseases in healthy men: a double-blind randomized clinical trial. *F1000Res.* 2014;3:306. doi: 10.12688/f1000research.5877.2 pmid: 28751963
70. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):706-13. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00602-6 pmid: 10716474
71. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2002;86(2-3):317-23. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8 pmid: 12419572
72. Ast J, Cieslewicz A, Korzeniowska K, Bogdanski P, Kazmierczak E, Olszewski J, et al. Supplementation with L-arginine does not influence arterial blood pressure in healthy people: a randomized,



- double blind, trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(12):1375-84.
73. Gornik HL, Creager MA. Arginine and endothelial and vascular health. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl):2880S-7S; discussion 95S. doi: 10.1093/jn/134.10.2880S pmid: 15465805
  74. Suzuki T, Morita M, Hayashi T, Kamimura A. The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(2):372-5. doi: 10.1080/09168451.2016.1230007 pmid: 27667025
  75. Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13(1):23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z pmid: 26985233
  76. Liu TH, Wu CL, Chiang CW, Lo YW, Tseng HF, Chang CK. No effect of short-term arginine supplementation on nitric oxide production, metabolism and performance in intermittent exercise in athletes. *J Nutr Biochem*. 2009;20(6):462-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.05.005 pmid: 18708287
  77. Jabecka A, Ast J, Bogdaski P, Drozdowski M, Pawlak-Lemaska K, Cielewicz AR, et al. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citrulline, L-arginine and antioxidant status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1665-74. pmid: 23161038
  78. Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *Am J Hypertens*. 2000;13(5 Pt 1):547-51. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00233-2 pmid: 10826408
  79. Skrypnyk I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol*. 2017;39(4):308-11. pmid: 29284775
  80. Nascimento M, Higa E, de Mello M, Tufik S, Oyama L, Santos R, et al. Effects of short-term l-arginine supplementation on lipid profile and inflammatory proteins after acute resistance exercise in overweight men. *e-SPEN J*. 2014;9(3):e141-e5.
  81. Kashyap VS, Lakin RO, Campos P, Allemang M, Kim A, Sarac TP, et al. The LArgPAD Trial: Phase IIA evaluation of l-arginine infusion in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2017;66(1):187-94. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.127 pmid: 28366306
  82. Deveaux A, Pham I, West SG, André E, Lantoin-Adam F, Bunouf P, et al. L-Arginine Supplementation Alleviates Postprandial Endothelial Dysfunction When Baseline Fasting Plasma Arginine Concentration Is Low: A Randomized Controlled Trial in Healthy Overweight Adults with Cardiometabolic Risk Factors-3. *J Nutr*. 2016;146(7):1330-40.
  83. Monti LD, Casiraghi MC, Setola E, Galluccio E, Pagani MA, Quaglia L, et al. L-arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: a pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2013;62(2):255-64. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.004 pmid: 23040413
  84. Reule CA, Goyvaerts B, Schoen C. Effects of an L-arginine-based multi ingredient product on endothelial function in subjects with mild to moderate hypertension and hyperhomocysteinemia - a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):92. doi: 10.1186/s12906-017-1603-9 pmid: 28153005