

ARJİNİN ve EGZERSİZ

Hasan Ulaş YAVUZ

Yakın Doğu Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu
Lefkoşe K.K.T.C.

ÖZET

Performans sporcuları ve rekreasyonel spor yapan bireyler arasında ergojenik destek maddelerinin kullanımı her geçen gün daha da yaygınlaşmaktadır. Aminoasitler ve bunların içinde de L-arjinin suplemleri sıklıkla başvurulan ergojenik destek maddelerindedir. L-arjinin normal besin maddeleri içinde bolca bulunan şartlı bir esansiyel aminoasit olup nitrik oksit, kreatin, agmatin, poliaminler, ornitin ve sitrülin oluşumu gibi birçok önemli metabolik yolda rol oynar. L-arjininin özellikle kardiyovasküler kökenli olmak üzere çeşitli hastalıklarda fiziksel performansını geliştirdiğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle, nitrik oksit sentezi ve büyüme hormonu sekresyonu üzerine etkilerinden dolayı sporcular tarafından tercih edilen bir suplemdir ve esansiyel aminoasitler ile birlikte alındığında protein sentezini artırdığı da bilinmektedir. Bütün bu özellikleri göz önüne alındığında sportif performansın gelişmesinde potansiyel etkilerinin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu derleme yazısının amacı L-arjinin suplemlasyonunun egzersiz performansını üzerindeki olası etkileri ile ilgili literatürün incelenmesidir.

Anahtar Sözcükler: Arjinin, Suplemlent, Nitrik oksit

ARGININE SUPPLEMENTATION AND ITS EFFECTS ON EXERCISE

ABSTRACT

The usage of ergogenic supplements among performance athletes and recreational athletes is getting more and more common everyday. Amino acids, particularly arginine supplements, are used very often. L-arginine is a semi-essential amino acid which can widely be found in many foods and plays roles in many important metabolic pathways like nitric oxide, creatine, agmatine, polyamines, ornithine and citrulline synthesis. Studies have shown that it improves exercise performance in different patient populations particularly in cardiovascular patients. Due to its role in nitric oxide synthesis and growth hormone secretion arginine is preferred by the athletes as an ergogenic supplement. It is also known that it increases protein synthesis when it is taken with essential amino acids. Considering all these features it may be suggested to have potential effects on improving sportive performance. The aim of this paper is to review the literature related to possible effects of L-arginine supplementation on exercise performance.

Key Words: Arginine, Supplement, Nitric oxide

GİRİŞ

Ergojenik yardımcıları, enerji üretimini ve kullanımını artıran ya da toparlanmayı hızlandıran ve sporculara yarışma avantajı kazandıran maddeler ya da yöntemlerdir (Ahrendt, 2001). Birçok suplementin iddia edilen ergojenik etkileri olası metabolik yollara dayanmakta olup, egzersiz performansı üzerine belirgin değişiklik yaratıp yaratmayacağı tartışmalıdır (Paddon-Jones, Borsheim ve Wolfe, 2004).

Aminoasitler sporcular arasında en sık kullanılan 5 suplement arasında yer almaktadır. Aminoasitler içinde potansiyel ergojenik özelliklerinden dolayı tüm dünyada sporcular tarafından yaygın olarak kullanılmakta olan L-arjininin önemli bir yeri vardır (Lawrence ve Kirby, 2002). Ancak, gerçek etkinliği üzerinde yapılmış kontrollü araştırma sayısı ve bilgiler sınırlıdır. Burtcher, Brunner, Faulhaber, Hotter ve Rudolf'un (2005) bildirdiğine göre uzun süreli L-arjinin ve L-aspartat kullanımının dayanıklılık performansı üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar çok öncelere dayanmakla birlikte (Schmid ve ark., 1980; Sellier, 1979) bu çalışmalarda standart test protokollerinin kullanılmamış oluşu sonuçları tartışmalı kılmaktadır. Bu derlemede arjinin metabolizması, arjinin suplementasyonunun olası ergojenik etki mekanizmaları, performans üzerine etkileri, güvenilirlik ve yan etkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

1. Arjinin Metabolizması: Arjinin, protein sentezine ve amonyak detoksifikasyonuna katılan şartlı bir esansiyel aminoasit olarak tanımlanır. Ayrıca glikojenik bir aminoasit olduğundan glukozaya çevrilebilir ve enerji oluşturmak için katabolize edilebilir (Visek, 1986). Vücuttaki arjinin, besinler ile dışarıdan alınabileceği gibi tüm vücut protein döngüsünden, barsaklardaki sentezden veya de novo sentezinden endojen kaynaklı olarak da sağlanabilmektedir

Plazma arjinininin büyük bir kısmı protein metabolizmasından ve döngüsünden gelir. Böbrekler net arjinin sentezinin ana organı olup sentezin yaklaşık %60'ından sorumludur. Glutamat, glutamin ve prolin gibi diyet ile alınan aminoasitlerin metabolizasyonu sonucu ince barsaklarda üretilen sitrülün, arjinin sentezinde birincil substrat olarak görev alır. Sitrülün, ince barsaklardan arjinine dönüştürüldüğü proksimal tübüllere taşınır (Barbul, 1986; Champe ve Harvey, 1994). Günlük arjinin alımı için belirli bir besinsel yönerge yoktur. Arjinin besin maddelerinde (özellikle et, balık ve diğer deniz ürünleri ile kahvaltılık tahıllarda) bolca bulunan bir aminoasittir ve normal Amerikan diyetinde günlük ortalama arjinin alımı 5.4 gramdır (Visek, 1986). Amerika Birleşik Devletleri genelinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada katılımcıların yaklaşık %50'sinin günde ortalama 2.5-5 gram, %20'sinin ise günde 5-7.5 gram arjinin aldığı belirlenmiştir (Wells, Mainous ve Everett, 2005). Hollanda'da yaşlı nüfus üzerinde yapılan bir çalışmada (ortalama 70 yaş) ortalama günlük arjinin alımının 4.4 gram olduğu ve bu miktarın çoğunun başta et olmak üzere ekmek ve süt ürünlerinden alındığı görülmüştür (Oomen, van Erk, Feskens, Kok ve Kromhout, 2000).

Arjininin çok sayıda metabolik işlemlerde kullanılıyor olması farklı fizyolojik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Arjininin, alveolar makrofajlarda fagositik aktiviteyi (Tachibana ve ark., 1985), doğal katil (katil T hücreleri) ve lökosit hücre aktivasyonunu (Green, Mellouk ve Hoffman, 1990) veya nötrofil sayısını artırarak (Muhling ve ark., 2002) immün cevabı artırdığı gösterilmiştir. Çalışmalar, arjininin gastrik ülserler, kemik kırıkları, diyabetik ayak ülserleri, ikinci derece yanıklar, radyasyon enteritleri ve ince barsağın ülseratif lezyonları gibi birçok farklı yara iyileşmesinde de olumlu etkilerinin oldu-

Arjinin ve Egzersiz

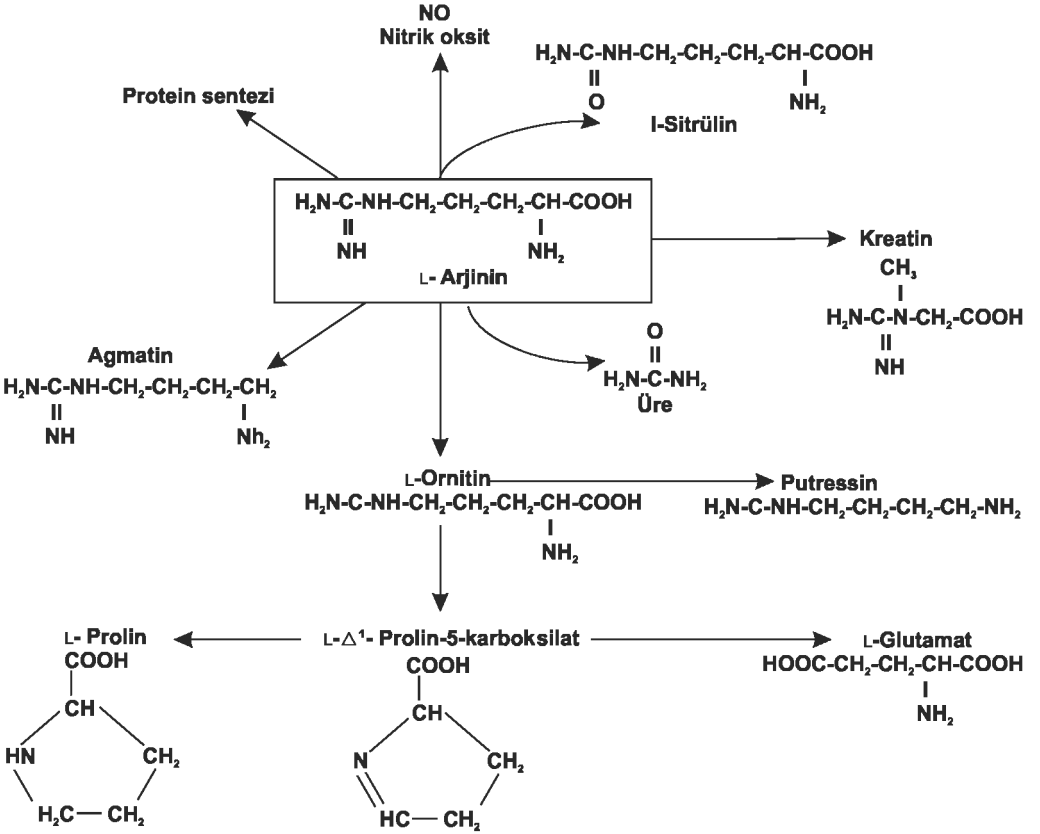
ğunu göstermiştir (Kirk ve ark., 1993).

Arjinaz enzimi, arjininin üre, ornitin, prolin, poliaminler, glutamat ve glutamin dönüşümünü kolaylaştırarak arjinin yıkımında önemli bir rol alır. Arjinin, üre döngüsü yolu ile amonyak detoksifikasyonu için nitrojenin taşınmasında, depolanmasında ve atılımında elzem bir aminoasittir (Tong ve Barbul, 2004). Şekil 1'de arjininin protein sentezi, nitrik oksit (NO) oluşumu, agmatin, ornitin, sitrülün ve kreatin sentezine doğrudan, prolin, glutamat

ve putreskin sentezine de ornitin üzerinden katılımı görülmektedir.

2.Arjininin Olası Ergojenik Etki Mekanizmaları:

Arjininin potansiyel ergojenik etkileri: a) Arjinin alımı sonrası egzersiz kapasitesinde artışa yol açan akut etkileri ve b) Kas protein sentezinin uyarılmasıyla kas protein anabolizmasına yol açan kronik etkileri olmak üzere genel olarak ikiye ayrılabilir (Volpi., Kobayashi, Sheffield-Moore, Mittendorfer ve Wolfe, 2003). Arjininin sağlıklı bireylerde egzersiz



Şekil 1. Arjininin katıldığı metabolik yollar (Wu ve Morris, 1998'den alınmıştır).

üzerine etkisi belirsiz olsa da hasta popülasyonunda etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır (Paddon-Jones ve ark., 2004).

Arjininin lipid metabolizmasını inhibe etmeden kan glukoz seviyesini kontrol eden hormonları modüle ettiği ve egzersiz sırasında glikojenin tükenmesini geciktirdiği rapor edilmiştir (Palmer, Walter ve Ensinnck, 1975; Saitoh ve Suzuki, 1986). Bu nedenle, sitrat ve arjininin karbonhidratlar ile birlikte alınmasıyla egzersiz öncesi ve egzersiz sırasında insülin ve büyüme hormonu salınımının uyarılması, enerji metabolizmasının gelişmesinde ve uzun süreli egzersizler için gerekli enerji kaynaklarının sağlanmasında etkili olabilir (Maccario ve ark.,1994; Van Haeften, Voetberg, Gerich ve van der Veen, 1989). Keza üre döngüsü yolu ile amonyağın uzaklaştırılmasında oynadığı rol, egzersize bağlı periferik yorgunluğun azaltılmasını beraberinde getirebilir (Giugliano ve ark., 1997; Schaefer ve ark., 2002).

a) Büyüme Hormonu ile İlişkili

Etkileri: Arjininin ergojenik destek maddesi olarak sporcular tarafından kullanılmasının en önemli sebeplerinden biri büyüme hormonu sentezi üzerine olan olası etkisidir (Paddon-Jones ve ark., 2004). Arjinin ile ilgili çalışmalar 60'ların sonu ve 70'lerin başına kadar uzanır. Bu dönemdeki çalışmalar, arjininin büyüme hormonu salınımı için potansiyel bir uyarıcı olduğunu vurgulamaktadır (Bucci, 1993). Sağlıklı bireylerde 2 haftalık arjinin suplementinin serum büyüme hormonunda önemli bir artışa ve pozitif nitrojen dengesine yol açtığı gösterilmiştir (Bucci, 1993; Hurson, Regan, Kirk, Wasserkrug ve Barbul, 1995).

Klinik çalışmalarda, arjinin ve lizin kombinasyonunun büyüme hormonu üzerine etkisinin arjininin tek başına gösterdiği etkiden daha fazla olduğu görülmüştür (Isidori, Monaco ve Kappa, 1981; Swanson, Keithley, Zeller ve Sha; 2002; Wolinsky ve

Hickson, 1998). Arjininin büyüme hormonu sekresyonunu artırmasındaki ana mekanizmanın somatostatinerjik tonda azalmaya bağlı olduğu sanılmaktadır. Somatostatin büyüme hormonu salınımını inhibe eden bir peptittir. Arjinin somatostatinerjik tonu inhibe ederek somatostatinin büyüme hormonu salınımını inhibe etme yeteneğini azaltır ve böylece büyüme hormonu salınımının artmasına neden olur (Alba-Roth, Muller, Schopohl ve Von Werder, 1998; Barbul, 1986; Fisker ve ark., 1999a, 1999b; Merimee ve ark., 1967). Colombani ve arkadaşları (1999) maraton koşucularında günde 16 gram arjinin alımının, maraton koşusu sırasında büyüme hormonu seviyelerini tek başına egzersize göre daha fazla artırdığını belirlemişlerdir.

Arjinin suplementasyonunun büyüme hormonu salınımını artırdığını gösteren birçok çalışmanın yanı sıra aksi sonuçlara ulaşmış çalışmalar da bulunmaktadır. Merimee, Rabinowitz ve Fineberg (1969) arjininin büyüme hormonu ve insülin salınımında artışa neden olduğunu gösterdikleri çalışmada, büyüme hormonundaki artışın yüksek şiddette egzersiz ile oluşan artışa göre daha düşük ve kısa süreli olduğu, yağsız kas kitlesi ya da kas fonksiyonuna da bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Marcell ve arkadaşları (1999) genç ve yaşlılarda dinlenme ya da kuvvet egzersizleri ile birlikte arjinin suplementasyonunun büyüme hormonu salınımında arjinin kaynaklı herhangi bir artışa yol açmadığını ifade etmişlerdir. Kuvvet antrenmanı yapan erkek deneklere 17 gün boyunca günde 8 gram arjinin verildiğinde büyüme hormonu seviyelerinde herhangi bir değişim olmamıştır (Walberg -Rankin, Hawkins, Fild ve Sebolt, 1994). Benzer şekilde, Lambert, Hefer, Millar ve Macfarlane (1993) erkek vücut geliştiricilere 1.2 gram arjinin ve 1.2 gram lizin verilmesinin, serum büyüme hormonu seviyelerinde herhangi bir artışa neden olmadığını bildir-

mişlerdir. Arjinin ve lizinin birlikte verildiği çalışmalarda büyüme hormonu sekresyonunun arttığı gözlenmişken (Isidori ve ark., 1981; Suminski, 1997) ayrı ayrı verildiklerinde herhangi bir artış tespit edilmemiştir (Isidori ve ark., 1981).

b) Protein Sentezi Üzerine Etkisi:

Oral arjininin protein sentezine etkisi belirsiz olsa da, çalışmalar diğer bazı aminoasitler ile birlikte alınmasının egzersiz performansını artırabileceğini göstermiştir (Flakoll ve ark., 2004; Paddon-Jones ve ark., 2004).

Arjinin suplementasyonu ile diğer aminoasitlerin potansiyel etkileşimini incelemek amacı ile yapılmış bir çalışmada, bir grup tavşana doğada var olan 20 aminoasitin tamamının bulunduğu ticari bir karışım verilirken, diğer gruba aynı karışımın yarısı verilmiş ve aminoasit nitrojeni arjinin ile dengelenerek, her iki gruba da aynı miktarda amino nitrojen verilmesi sağlanmıştır.

Dengeli aminoasit karışımına arjinin eklendiğinde kas protein sentezinin ve net protein dengesinin sadece dengeli aminoasit karışımına kıyasla önemli ölçüde arttığı görülmüştür (Paddon-Jones ve ark., 2004).

İnsülin ya da büyüme hormonu konsantrasyonlarının etkilenmediği bu çalışmada yalnızca arjinin suplementasyonu kas protein sentezini uyuracakmış gibi görünmezken, diğer aminoasitlerle veya yemekle beraber alınmasının etkili olabileceği vurgulanmıştır. Bunun nedeni, NO sentezinin artmasıyla kaslara aminoasit dağılımının artması olabilir (Campbell, La Bounty ve Roberts, 2004).

İskelet kası metabolizmasında NO'nun ana etkilerinden biri vazodilatör etkiyle yakıt substratlarının dağılımı ve alımının artırılmasıdır (Wolin, Hintze, Shen, Mohazzab ve Xie, 1997). NO sentezinin artması çalışan kaslara kan akımını artıracaktır. Bununla birlikte kas kan akımıyla

protein sentezi arasındaki ilişki karmaşıktır. Paddon-Jones ve arkadaşlarının bildirdiğine göre (2004) alt ekstremite kuvvet egzersizini takiben femoral arterdeki kan akımı %40 azaltıldığında protein sentezinde azalma değil artış olduğu kaydedilmiştir (Durham ve ark. 2001).

Bu durum esansiyel aminoasitlerin plazma konsantrasyonları artmadan kas kan akımındaki artışın protein sentezinde artış değil azalmaya yol açtığını düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylere kas proteinlerinde görüldüğü oranlarda dengeli aminoasit karışımı verilmiş, daha sonra aynı bireylere aynı oranda esansiyel aminoasitler verilirken, arjinin de dahil olmak üzere esansiyel olmayan aminoasitlerin tümü çıkarılmış ve protein sentezi takip edilmiştir. Protein sentezinde herhangi bir azalma tespit edilmemiştir (Volpi ve ark., 2003).

d) Arjinin ve Nitrik Oksit: Arjininin en önemli fizyolojik yollarından bir tanesi NO oluşumunda nitrik oksit sentaz enziminin tek substratı olmasıdır. Bir nörotransmitter ve sitotoksik etkili bir molekül olarak bilinen NO aynı zamanda endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da adlandırılır ve kan damarlarında vazodilatasyona yol açar (Palmer, Ferrige ve Moncada, 1987). Bu etkisinden dolayı konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve impotans gibi endotelial disfonksiyon ve sınırlı kan akımından kaynaklanan birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanımı önerilmiştir (Cooke ve Tsao, 1997).

NO, sitokrom p450'ye benzeyen bir deoksijenaz olan nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından arjinden sentezlenir. Reaksiyon kosubstratlar olarak moleküler oksijen ve NADPH'ye gereksinim duyar. Reaksiyon sonucunda NO ile beraber sitrülün de oluşur. Şekil 2'de arjinden NOS yardımıyla nitrik oksit ve sitrülün oluşumu görülmektedir.

NOS enziminin 3 farklı izoformu vardır: Tip 1, nöronal NOS (nNOS); tip 2, indüklenebilir NOS (iNOS) ve tip 3 endotelial NOS (eNOS).

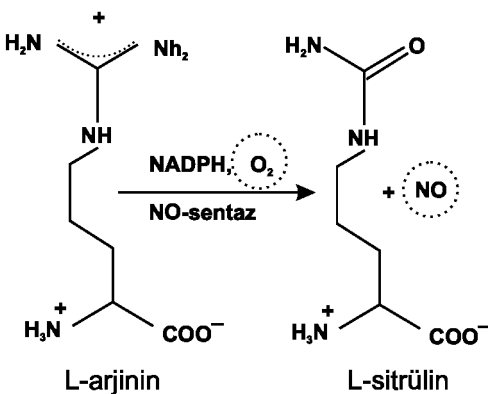
İskelet kasları nNOS baskın olmak üzere her üç tür NOS'yi de içerir. nNOS daha çok hızlı liflerde bulunur. Tip 1 ve tip 3 NOS indüksiyonu egzersiz tarafından uyarılabilirken, tip 2 indüksiyonu daha çok sitokinler tarafından uyarılır. Tip 1 ve tip 3 de enzim aktivitesinin regülasyonu Cakal-modülün sistemi ile sağlanırken, tip 2'de transkripsiyonla regüle olur (Reid, 1998).

Diğer kalsiyum bağımlı işlemler gibi yapısal NO üretimi de kassal aktivite sırasında artar. Tekrarlayan izometrik kasılmalar sırasında %50-200 arasında yükselir (Balon ve Nadler, 1994). Hem tip 1 hem de tip 3 NOS dayanıklılık antrenmanı ile artırılabilir. Balon ve Nadler (1997) kronik egzersizin farelerde hem nNOS hem de eNOS'nin ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Reiser, Kline ve Vaghy (1997) de farelerde kronik elektrik stimülasyonunun (tibialis anterior ve ekstensör digito-

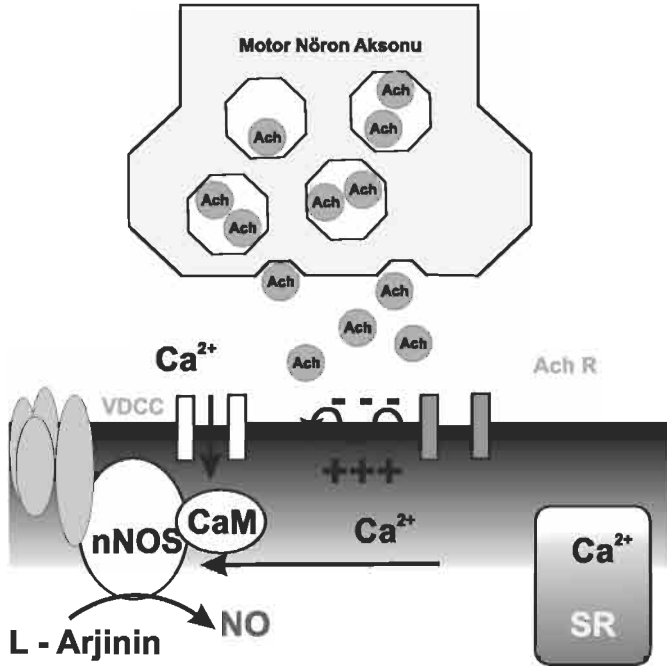
rum longus kaslarında) nNOS ekspresyonunu artırdığını ve NOS aktivitesini kabaca 2 katına çıkardığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar en azından farelerde nNOS ekspresyonunun kassal aktivite ile ayarlanabildiğini ortaya koymaktadır. Şekil 3'te sinir uçlarından asetil kolin salınımı ve reseptörlerinin uyarılması ile kas hücresinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum akışı, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ile nNOS'nin aktivasyonu görülmektedir.

Thomas ve Victor (1998) iskelet kası nNOS aktivitesinin dinlenmekte olan iskelet kaslarındaki sempatik vazokonstriksiyonun metabolik inhibisyonunu düzenlediğini göstermişlerdir. NO veya onunla ilişkili moleküller tarafından düzenlenen kas fonksiyonları kuvvet üretimi (uyarılma-kasılma kenetlenmesi), kan akımının otoregülasyonu, miyosit farklılaşması, respirasyon ve glukoz homeostazını içerir (Stamler ve Meissner, 2001). Kontraktil aktivite kasta NO üretimini önemli ölçüde artırır. NO üretiminde kontraktil aktiviteye bağlı bu artış hücre içi kalsiyum seviyelerindeki artış ile ilişkili görünmektedir. İskelet kası metabolizmasında NO'nun ana etkilerinden biri vazodilatör etkisi ile yakıt substratların dağılımını ve alınımını artırmasıdır (Wolin ve ark., 1997).

Nitrik oksidin bir öncülü olan L-arjininin egzersiz ile tetiklenen kan laktat konsantrasyonunda azalmaya yol açtığı (Gremion, Palud ve Gobelet, 1989), endotelial disfonksiyonu düzelterek birçok kardiyovasküler hastalıkta olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Ceremuzynski, Chamiec ve Herbacynska-Cedro, 1997; Cheng ve Balwin, 2001). Yakın zamanda yayınlanmış bir hayvan çalışmasında, L-arjinin suplementasyonunun özellikle nitrik oksit aktivitesinin azaltıldığı koşullarda aerobik kapasiteyi geliştirdiği gösterilmiştir (Maxwell ve ark., 2001). Aynı çalışmada,



Şekil 2. L-arjinden NOS yardımı ile nitrik oksit ve sitrülün sentezi (Wu & Morris, 1998'den alınmıştır).



Şekil 3. İskelet kasında nNOS aktivasyonu (Esplugues, 2002'den alınmıştır).

sağlıklı hayvanlarda L-arjinin suplementasyonu sonrası egzersiz ile tetiklenen nitrik oksit sentezinin ve aerobik kapasitenin arttığı gösterilmiştir.

Atlar üzerinde yapılan ve egzersiz sırasında oksijen alımının incelendiği bir çalışmada NO'nun anaerobik metabolizmadan ziyade aerobik metabolizma lehine olduğu, NG-nitro-L-arjinin metil ester L-NAME ile NOS inhibisyonu sırasında daha yüksek plazma laktat seviyeleri görüldüğü bildirilmiştir (Mills, Marlin, Scott ve Smith, 1999). Bu durumun insanlar için de geçerli olması durumunda sporcular için de uygulanabilir olan önemli sonuçlar doğuracaktır. Ayrıca Reid (1998) egzersiz ile artan NO'nun glukoz alımı, glikoliz ve mitokondrial oksijen alımını da içeren kas metabolizmasını düzenlediğini göstermiş-

tir. NO glukoz alımını artırırken glikoliz inhibe eder (Balon ve Nadler, 1994; Mohr, Stamler ve Brune, 1996). Bu yüzden glikolizin NO ile inhibisyonu gözlenen düşük laktat seviyelerini en azından kısmen açıklayabilir. Schaefer ve arkadaşları (2002) egzersizin tetiklediği plazma laktat seviyelerindeki artışta, intravenöz L-arjinin uygulamasının laktat seviyelerinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Laktat seviyelerindeki değişim ve L-sirtulin arasında ise yakın bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu durum, azalmış laktat konsantrasyonunun L-arjinin-nitrik oksit yolu ile etkilendiğini düşündürmektedir. Diğer bazı araştırmacılar (Mills ve ark., 1999) egzersiz sırasında NO sentez inhibisyonu yapıldığında plazma laktat seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir.

NO mitokondrial fonksiyonu, elektron transport zincirinde, özellikle sitokrom c oksidaz'da oksijen kullanımının kompetitif inhibisyonu yolu ile düzenliyor gibi görünmektedir (Kindig, McDonough, Erickson ve Poole, 2001). Bu durumun performans ta bir kısıtlama mı, yoksa oksijenin daha ekonomik kullanımını mı gösterdiği açık değildir (örneğin, submaksimal iş yükünde L-arjinin suplementasyonu sonrasında oksijen tüketiminde azalma gözlenmiştir).

3. L-arjinin ve Performansa Etkisi:

Nagaya ve arkadaşları (2001) pulmoner hipertansiyonlu hastalarda oral arjinin suplementasyonunun egzersiz kapasitesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Zirve oksijen tüketimini ölçmek için kardiyorespiratuar egzersiz testleri uygulanmıştır. Suplementasyon protokolüne göre deneklere 1.5 gram/10 kilogram vücut ağırlığı olacak şekilde 7 gün boyunca arjinin verilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre tepe oksijen tüketiminde önemli bir artış gözlenmiştir. Bu etkilerin oluşmasından sorumlu olabilecek olası yapı NO olarak görünmektedir. NO'daki artış koroner damarlarda vazodilatasyona neden olarak koroner perfüzyonu olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Doutreleau ve arkadaşları arjinin suplementasyonunun kalp yetmezliği görülen hastalarda egzersiz sırasında solunum eşiğini geciktirdiğini ve dayanıklılık egzersizine toleransı geliştirdiğini (2005), egzersiz sonrası ve dinlenme kalp hızlarında ve dolaşımdaki laktat miktarlarında azalmaya yol açtığını rapor etmişlerdir (2006).

L-arjinin kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda egzersiz toleransı ve performansını geliştirirken (Ceremuzynski ve ark., 1997; Creager ve ark., 1992), sağlıklı bireylerde ya da sporcularda yararlı etkilerini gösteren çalışma sayısı oldukça azdır. Arjinin nitrik oksit üretimini

artırmasına rağmen (Bednarz ve ark., 2005; Chen ve ark., 1999; Huynh ve Tayek, 2002), bu artışın sağlıklı bireylerde egzersiz performansında gelişmeye yol açacağına dair açık deliller yoktur ve var olan bilgiler de birbirleriyle çelişmektedir. Hipokalorik diyet uygulayan erkek halterciler günlük 8 gram arjinin aldıklarında kas fonksiyonunda (biceps/kuadriseps izokinetik değerlendirme) ya da vücut kompozisyonunda olumlu bir etki gözlenmemiştir (Walberg-Rankin ve ark., 1994). Bunun aksine antrene olmayan erkeklere 15 gün boyunca günde 3 gram arjinin verilir, test-tekrar testi protokolü ile kas yorgunluğuna direnç değerlendirildiğinde (kuadriseps izokinetik dinamometri ile) dirençte önemli bir artış tespit edilmiştir (Santos ve ark., 2002). Ne yazık ki araştırmacılar bu çalışmalarda çift kör protokol uygulamamış, plasebo ya da kontrol grubu kullanmamışlardır. Sağlıklı bireylerde L-arjinin suplementasyonunun etkilerini araştıran bu çalışmalar yanında kardiyovasküler problemleri olanlar üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Konjestif kalp yetmezliği olan bireylere günde 9 gram 7 gün oral arjinin suplementasyonu uygulanmıştır. Suplementasyon periyodunun sonunda orta doz arjinin suplementasyonunun plaseboya oranla egzersiz sürelerinde uzamaya neden olduğu görülmüştür (Bednarz, Jaxa-Chamiec, Gebalska, Herbaczynska-Cedro ve Ceremuzynski., 2004). Düzelmiş miyokard infarktüsü olan hastalarla yapılan bir çalışmada (Ceremuzynski ve ark., 1997) hastalara 3 gün boyunca günde 6 gram arjinin verilmiş, sadece 3 günlük suplementasyon sonrası stabil anjinalı hastalarda egzersiz kapasitesinde artış tespit edilmiştir.

Farelerde akut tüketici egzersizi takiben L-arjininin kalp kasında oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada egzersiz yapan

grupta kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, laktat, ürik asit, nitrit ve nitrat seviyelerinin plazmada sedanterlere oranla önemli ölçüde arttığı; egzersiz yapıp L-arjinin suplementasyonu uygulanan grupta ise plazma kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz seviyelerinin sadece egzersiz yapanlara göre önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Lin, Yang, Tsai, Huang ve Lee, 2006). Nitrik oksit ve norepinefrinin portal kan akımı üzerine olan vazoaaktif etkilerini incelemek amacı ile yapılmış bir çalışmada, norepinefrin varlığında karaciğer ve safra kesesi kan akımı ve safra sekresyonunda azalma ve glukoz ve laktat çıkışında eşzamanlı bir artış tespit edilmiştir. Perfüzate arjinin eklendiğinde, portal kan akımı üzerinde norepinefrinin etkisini inhibe ettiği görülmüştür. Endojen nitrik oksit oluşumunun intrahepatik dirençteki alfa-katekolaminerjik artışı önlediği sonucuna ulaşılmıştır (Weidenbach, Nussler, Shu, Adler ve Beckh, 1997). Yoğun egzersiz sırasında kan laktat seviyelerinin hepatosplanik kan akımından etkilenip etkilenmediğinin incelenmesi için yapılan bir çalışmada, kan akımının azalması ile kan glukoz hemostazının bozulmadığı, ancak kori döngüsünün etkinliğinin azalması nedeni ile kan laktat birikiminin arttığı gözlenmiştir (Nielsen, Clemmesen, Skak, Ott ve Scher, 2002).

L-arjinin suplementasyonunun egzersiz sırasındaki fizyolojik ve metabolik değişiklikler üzerine etkisinin incelendiği çift-kör yöntemli bir çalışmada maksimal egzersizde kalp atım hızı, oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve metabolik yanıtlar (laktat ve amonyak) incelenmiştir. Bu amaçla, 8 sağlıklı deneğe maksimal egzersiz öncesi intra-venöz L-arjinin hidroklorid veya plasebo uygulanmıştır. Kalp atım hızı, VO_2 ve VCO_2 'de egzersiz ile oluşan artışlarda arjinin verilen grup ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Ancak, plazma amonyak ve

laktik asit seviyelerinin arjinin verilen grupta önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. Plazma L-sitrülin seviyelerinin egzersiz sırasında sadece arjinin verilen grupta yüksek olduğu tespit edilmiştir. L-sitrülin seviyeleri yükselirken buna L-arjinin seviyelerinde düşme eşlik etmiştir. Bunun da ötesinde, L-arjinin yüklemesi sonrasında L-sitrülin ve laktat konsantrasyonlarındaki değişim arasında önemli ters ilişki gözlenmiştir. Bu sonuçlar, L-arjinin suplementasyonunun egzersiz sırasında L-arjinin-NO yolunu tetiklediğini desteklemektedir (Schaefer ve ark., 2002).

Santos ve arkadaşları (2002), günde 3 gram 15 gün oral arjinin uyguladıkları sağlıklı sedanter erkeklerde yorgunluğa karşı kas direnç kapasitesinin artırılabilirdiğini göstermişlerdir. Buford ve Koch (2004) tekrarlayıcı bisiklet sprint egzersizlerinden 45 dakika önce 11.2 gram glisin-arjinin-ketoizokaproik asit (GAKIC) verdiklerinde ilk 2 sprintte ortalama güç çıktısındaki düşüşün önemli ölçüde azaldığını görmüşlerdir. Araştırmacılar, tekrarlayan supramaksimal bisiklet egzersizleri sırasında oluşan ortalama güç kaybının GAKIC ile azaltılabileceği sonucuna ulaşmışlardır (Buford ve Koch, 2004).

Üç hafta boyunca günde 3 gram arjinin aspartat verilen antrene kişilerde submaksimal bisiklet egzersizi sırasında 100 ve 150 watt iş yüklerindeki laktat düzeyleri plasebo grubunun değerlerinden farklı bulunmuş ve toplam oksijen alımının da azaldığı görülmüştür. Ayrıca glukoz yıkımı azalırken yağ oksidasyonunun arttığı, kalp atım hızının ve ventilasyonunun ise azaldığı tespit edilmiştir (Burtscher, Brunner, Faulhaber, Hotter ve Rudolf, 2005). Bu çalışmada, submaksimal fiziksel iş kapasitesindeki artış ve laktat performans ilişkisindeki sağa kayma aerobik performanstaki artışın göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Öte yandan, antrene bireylerde 4.5

gram tek doz arjinin aspartat uygulaması egzersiz sonrası laktat, kreatinin, üre, glikoz, egzersiz süresi, egzersiz yükü veya maksimal kalp atım hızında değişikliğe yol açmamıştır (Sales, César Miné, Franco ve Rodrigues,2005). Ancak, bu çalışmada kullanılan dozların diyetle normal günlük alımın altında olduğu göz ardı edilmemelidir (Visek, 1986).

Arjinin alfa-ketogluterat (AAKG) suplementasyonunun direnç egzersizi yapan antrene bireylerde etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada (Campbell, Roberts, Kerkick ve Wilborn, 2006), 8 hafta boyunca günde 12 gram AAKG'nin iyi tolere edildiği yani sporcularda herhangi gastro intestinal yada sistemik şikayete neden olmadığı ve karaciğer enzimleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları veya hematolojik profilde hiçbir önemli değişim yaratmadığı görülmüştür. AAKG suplementasyonunun güvenilir olduğu, iyi tolere edilebildiği ve tek tekrar maksimum bench pres ile wingate anaerobik güç performansını olumlu etkilediği bildirilmiştir (Campbell ve ark., 2006). AAKG suplementasyonu vücut kompozisyonu ya da aerobik kapasiteyi etkilememiş ve AAKG uygulanan bireylerde hiçbir ciddi yan etki görülmemiştir (Campbell ve ark., 2006). Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Boger ve Bode-Boger, 2001).

4. Güvenirlilik ve Yan Ekiler: Arjinin suplementasyonunun güvenli, iyi tolere edilebilir ve minimum düzeylerde yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Tong ve Barbul, 2004). Değişik gruplarda L-arjinin suplementasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Miyokard enfarktüsü geçirmiş (Bernarz ve ark., 2005), orak hücreli anemisi olan (Morris ve ark., 2003), AIDS'li (Swanson ve ark., 2002) ve kalp yetmezliği olan hastalar (Doutreleau ve ark., 2006) ile sağlıklı antrene bireylerde (Campbell ve

ark., 2006) farklı dozlarda ve sürelerde arjinin suplementasyonu uygulanmış ve hiçbir çalışmada ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Oral arjininin genel olarak tanımlanan yan etkileri kramp ve diyareyi de içeren gastrointestinal sistem problemleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Anderson ve Raiten, 1992).

SONUÇ

Sonuç olarak, L-arjinin suplementasyonu potansiyel ergojenik etkilere sahip görünmektedir. Sağlıklı bireylerde ve sporcularda kesin etkileri tam olarak anlaşılabilmiş olmakla birlikte, farklı hasta popülasyonlarında egzersiz performansı üzerine belirgin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Büyüme hormonu sentezi, laktat metabolizması ve NO metabolizması üzerindeki olası etkileri ve genel olarak iyi tolere edilebilir olması ve bilinen ciddi bir yan etki göstermemesi nedeni ile sporcular tarafından oldukça sık kullanılması anlaşılabilir bir durumdur. Ancak, sağlıklı bireylerde egzersiz performansı üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için arjinin ve egzersiz performansına ilişkin daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Hasan Ulaş YAVUZ

Yakın Doğu Üniversitesi

Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu

Lefkoşa, KKTC

e-posta: ulasyavuz@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Ahrendt, D. (2001). Ergogenic Aids: Counseling the Athlete. **Am Fam Physician**, 63,913-22.
- Alba-Roth, J., Muller, O.A., Schopohl, J. & Von Werder, K. (1998). Arginine stimulates growth hormone secretion

- by suppressing endogenous somatostatin secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, 67(6), 1186-9.
- Anderson, S. & Raiten, D. (1992). Safety of amino acids used as dietary supplements: **Life Sciences Research Office, FDA Contract No. 223-88-2124**. 117-125.
- Balon, T. & Nadler, J. (1994). Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. **J Appl Physiol**, 77, 2519-21.
- Balon, T. & Nadler, J. (1997). Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. **J Appl Physiol**, 82, 359-363.
- Barbul, A. (1986). "Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications." **J Parenter Enteral Nutr**, 10(2), 227-38.
- Bednarz, B., Jaxa-Chamiec, T., Gebalska, J., Herbaczynska-Cedro, K. & Ceremuzynski, L. (2004). L-arginine supplementation prolongs duration of exercise in congestive heart failure. **Pol Heart J**, 60(4), 348-53.
- Bednarz, B., Jaxa-Chamiec, T., Maciejewski, P., Szpajer, M., Janik, K., Gniot, J., Kawka-Urbanek, T., Drozdowska, D., Gessek, J. & Laskowski, H. (2005). Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. **Kardiol Pol**, 62, 421-6
- Boger, R.H. & Bode-Boger, S.M. (2001). **The clinical pharmacology of L-arginine**. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 79-99.
- Bucci, L. (1993). Nutrients as Ergogenic Aids for Sports and Exercise. Wolinsky, I. & Hickson, J.F (eds). *Nutrition and the Strength Athlete*, Boca Raton, **CRC Press**.
- Buford, B.N. & Koch, A.J. (2004) Glycine-arginine-alpha-ketoglutarate improves performance of repeated cycling sprints. **Med Sci Sports Exerc**, 36, 583-587.
- Burtscher, M., Brunner, F., Faulhaber, M., Hotter, B. & Rudolf, L. (2005). The prolonged intake of L-arginine L-aspartate reduces blood lactate accumulation and oxygen consumption during submaximal exercise. **J Sport Sci Med**, 4, 314-322.
- Campbell, B., La Bounty, P. & Roberts, M. (2004). The Ergogenic Potential of Arginine. **J Int Soc Sport Nut**, 1(2), 35-38.
- Campbell, B., Roberts, M., B.S., Kerksick, C. & Wilborn, C. (2006). Pharmacokinetics, safety, and effects on exercise performance of L-arginine alfa-ketoglutarate in trained adult men. **Nutrition**, 22, 872-881.
- Ceremuzynski, L., Chamiec, T. & Herbaczynska-Cedro, K. (1997). Effect on supplemental oral L-arginine exercise capacity in patients with stable angina pectoris. **Am J Cardiol**, 80, 331-333.
- Champe, P.C. & Harvey, R.A. (1994). *Biochemistry*, J.B. Lippincott Company: Philadelphia, Chen, J., Wollman, Y., Chernichovsky, T., Iaina, A., Sofer, M. & Matzkin, H. (1999). Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **BJU Int**, 83(3), 269-73.
- Cheng, J.W. & Balwin, S.N. (2001). L-arginine in the management of cardiovascular diseases. **Ann Pharmacother**, 35, 755-64.
- Colombani, P.C., Bitzi, R., Frey-Rindova, P., Frey, W., Arnold, M., Langhans, W. & Wenk, C. (1999). Chronic arginine aspartate supplementation in

- runners reduces total plasma amino acid level at rest and during a marathon run. **Eur J Nutr**, 38,263-70.
- Cooke, J.P.& Tsao, P.S. (1997). Arginine: A new therapy for atherosclerosis? **Circulation**, 95,311-312.
- Creager, M.A., Gallagher, S.J., Gierd, X.J., Coleman, S.M., Dzau, V.J. & Cooke, J.P. (1992). L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. **J Clin Invest**, 90, 1248-53.
- Doutreleau, S., Mettauer, B., Piquard, F., Schaefer, A., Lonsdorfer, E., Richard, R. & Geny, B. (2005). Chronic but not acute oral L-arginine supplementation delays the ventilatory threshold during exercise in heart failure patients. **Can J Appl Physiol**, 30(4),419-432.
- Doutreleau, S., Mettauer, B., Piquard, F., Rouyer, O., Schaefer, A., Lonsdorfer, J. & Geny, B. (2006). Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. **Int J Sports Med**, 27(7),567-72.
- Esplugues, J.V. (2002). NO as a signalling molecule in the nervous system. **Brit J Pharmacol**, 135, 1079 - 1095.
- Fisker, S., Nielsen, S., Ebdrup, L., Bech, J.N., Christiansen, J.S., Pedersen, E.B. & Jorgensen, J.O. (1999a). The role of nitric oxide in L-arginine stimulated growth hormone release. **J Endocrinol Invest**, 22, 89-93.
- Fisker, S., Nielsen, S., Ebdrup, L., Bech, J.N., Christiansen, J.S., Pedersen, E. B. & Jorgensen, J.O. (1999 b). L-arginine-induced growth hormone secretion is not influenced by coinfusion of the nitric oxide synthase inhibitor N-monomethyl-L-arginine in healthy men. **Growth Horm IGF Res** 9, 69-73.
- Flakoll, P., Sharp, R., Baier, S., Levenhagen, D., Carr, C. & Nissen, S. (2004). Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. **Nutrition**, 20,445-51.
- Giugliano, D., Marfella, R., Verrazzo, G., Acampora, R., Coppola, L. & Cozzolino D. (1997). The vascular effects of L-arginine in humans. **J Clin Invest**, 99, 433-438.
- Green, S.J., Mellouk, S. & Hoffman, S.L. (1990). Cellular mechanisms of non-specific immunity to intracellular infection: cytokine induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. **Immunol Lett**, 25(1-3), 15-9.
- Gremion, G., Palud, P. & Gobelet, C. (1989). Arginine aspartate and muscular activity. Part II. **Schweizer Zeitschrift für Sportmedizin**, 37, 241-246.
- Hurson, M., Regan M.C., Kirk, S.J., Wasserkrug, H.L. & Barbul, A. (1995). Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. **J parenter Enteral Nutr**, 19(3), 227-30.
- Huynh, N.T. & Tayek, J.A. (2002). Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: Its potential role in nitric oxide generation. **J Am Coll Nutri**, 21(5),422-7.
- Isidori, A., Monaco A.L. & Cappa, M. (1981). A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids. **Curr Med Research and Opinion**, 7(7), 475 - 481.
- Juhn, M.S. & Tarnopolsky, M. (1998). Oral creatine supplementation and athletic performance: A critical review. **Clin J Sport Med**, 8, 286 - 297.
- Kindig, C.A., McDonough, P., Erickson, H. H. & Poole, D.C. (2001). Effect of L-NAME on oxygen uptake kinetics during heavy-intensity exercise in the horse. **J Appl Physiol**, 91, 891-96.
- Kirk, S.J, Hurson, M., Regan, M.C., Holt,

- D.R., Wasserkrug, H.L. & Barbul, A. (1993). Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. **Surgery**, 114(2), 155-9.
- Lambert, M.I., Hefer, J.A., Millar, R.P. & Macfarlane, P.W. (1993). Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders. **Int J Sport Nutr**, 3, 298-305.
- Lawrence, M., & Kirby, D. (2002). Nutrition and sports supplements: Fact or fiction. **J Clin Gastro**, 35, 299-306.
- Lin, W.T., Yang, S.C., Tsai, S.C., Huang, C.C. & Lee, N.Y. (2006). L-Arginine attenuates xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in hearts of rats during exhaustive exercise. **Brit J Nut**, 95(1), 67-75.
- Maccario, M., Procopio, M., Loche, S., Cappa, M., Martina, V., Camanni, F. & Ghigo, E. (1994). Interaction of free fatty acids and arginine on growth hormone secretion in man. **Metabolism**, 43, 223 - 226.
- Marcell, T.J., Taaffe, D.R., Hawkins, S.A., Tarpenning, K.M., Pyka, G., Kohlmeier, L., Wiswell, R.A. & Marcus, R. (1999). Oral arginine does not stimulate basal or augment exercise - induced GH secretion in either young or old adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 54, 395 - 399.
- Maxwell, A.J., Ho, H.V., Le, C.Q., Lin, P.S., Bernstein, D. & Cooke, J.P. (2001). L-arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. **J Appl Physiol**, 90, 933 - 938.
- Merimee, T.J., Rabinowitz, D., Riggs, L., Burgess, J.A., Rimoin, D. L. & Mc Kusick, V.A. (1967). Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences. **N Engl J Med**, 276, 434 - 439.
- Merimee, T.J., Rabinowitz, D. & Fineberg, S.E. (1969). Arginine-initiated release of human growth hormone: factors modifying the response in normal man. **N Engl J Med**, 280, 1434-1438.
- Mills, P.C., Marlin, D.J., Scott, C.M. & Smith, N.C. (1999). Metabolic effects of nitric oxide synthase inhibition during exercise in the horse. **Res Vet Sci**, 66, 135 - 138.
- Mohr, S., Stamler, J.S. & Brune, B. (1996). Posttranslational modification of glyceraldehyde- 3 -phosphate dehydrogenase by S-nitrosylation and subsequent NADH attachment. **J Biol Chem**, 271, 4209 - 4214.
- Morris, C. R., Morris, S.M., Hagar, W., Van Warmerdam J., Claster, S., Kepka - Lenhart, D., Machado, L., Kuypers, F. A. & Vichinsky, E.P. (2003). Arginine therapy: A new therapy for pulmonary hypertension in sickle cell disease? **Am J Respir Crit Care Med**, 168(1), 63-69.
- Mühling, J., Fuchs, M., Fleck, C., Sablotzki, A., Krüll, M., Dehne, M.G., Gonter, J., Weiss, S., Engel, J. & Hempelmann, G. (2002). Effects of arginine, L- alanyl L- glutamine or taurine on neutrophil (PMN) free amino acid profiles and immune functions in vitro. **Amino Acids**, 22(1), 39-53.
- Nagaya, N., Uematsu, M., Oya, H., Sato N, Sakamaki, F., Kyotani, S., Ueno, K., Nakanishi, N., Ymagishi, M. & Miyatake, K. (2001). Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. **Am J Res-pir Crit Care Med**, 163, 887-91.
- Nielsen, H.B., Clemmesen, J.O., Skak, C., Ott, P. & Scher, N.H. (2002). Attenuated hepatosplanchnic uptake of lactate during intense exercise in humans. **J Appl Physiol**, 92(4), 1677-1683.

- Oomen, C.M., van Erk, M.J., Feskens, E.J., Kok, F.J. & Kromhout, D. (2000). Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 20(9), 2134-2139.
- Paddon-Jones, D., Borsheim, E. & Wolfe, R.R. (2004). Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. **J Nutr**, 134, 2888S-2894S.
- Palmer, J.P., Walter, R.M. & Ensink, J.W. (1975). Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion. I. in normal man. **Diabetes**, 24, 735-740.
- Palmer, R.M., Ferrige, A.G. & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, 327(6122), 524-526.
- Reid, M.B. (1998). Role of nitric oxide in skeletal muscle: synthesis, distribution and functional importance. **Acta Physiol Scand**, 162, 401-409.
- Reiser, P.J., Kline, W.O. & Vaghy, P.L. (1997). Induction of neuronal type nitric oxide synthase in skeletal muscle by chronic electrical stimulation in vivo. **J Appl Physiol**, 82, 1250-1255
- Saitoh, S., & Suzuki, M. (1986). Nutritional design for repletion of liver and muscle glycogen during endurance exercise without inhibiting lipolysis. **J Nutr Sci Vitaminol**, 32, 343-353.
- Sales, R.P., César Miné, C.E., Franco, A. D. & Rodrigues, E.L. (2005). Effects of the acute arginine aspartate supplement on the muscular fatigue in trained volunteers, **Rev Bras Med Esporte**, 11(6), 347-351.
- Santos, R.S., Pacheco, M.T., Martins, R., Villaverde, A.B., Giana, H.E., Baptista, F. & Zangaro, R.A. (2002). Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: an isokinetic study. **Isokinet Exerc Sci**, 10, 153-8.
- Schaefer, A., Piquard, F., Geny, B., Doutreleau, S., Lampert, E., Mettauer, B. & Lonsdorfer, J. (2002). L-Arginine reduces exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. **Int J Sports Med**, 23, 403-407.
- Stamler, J.S. & Meissner, G. (2001). Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. **Physiol Rev**, 81(1), 209-237.
- Stead, L.M., Au, K.P., Jacobs, R.L., Brosnan, M.E. & Brosnan, J.T. (2001). Methylation demand and homocysteine metabolism: effects of dietary provision of creatine and guanidinoacetate. **Am J Physiol**, 281, E1095-E1100.
- Suminski, R.R. (1997). Acute effect of amino acid ingestion and resistance exercise on plasma growth hormone concentrations in young men. **Int J Sport Nutr**, 7(1), 48-60.
- Swanson, B., Keithley, J.K., Zeller, J.M. & Sha, B.E. (2002). A pilot study of the safety and efficacy of supplemental arginine to enhance immune function in persons with HIV/AIDS. **Nutrition**, 18(7-8), 688-690.
- Tachibana, K., Mukai, K. Hiraoka, I., Moriguchi, S., Takama, S. & Kishino, Y. (1985). Evaluation of the effect of arginine-enriched amino acid solution on tumor growth. **J Parenter Enteral Nutr**, 9(4), 428-434.
- Thomas, G.D. & Victor, R.G. (1998). Nitric oxide mediates contraction-induced attenuation of sympathetic vasoconstriction in rat skeletal muscle. **J Physiol**, 506, 817-826.
- Tong, B. & Barbul, A. (2004). Cellular and Physiological Effects of Arginine. **Mini-Rev Med Chem**, 4, 823-832.
- Vandenberghe, K., Goris, M., Van Hecke, P., Van Leemputte, M., Vangerven, L.

- & Hespel, P. (1997). Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance and pharmacokinetic considerations. **J Appl Physiol**, 83, 2055-2063.
- Van Haefen, T.W., Voetberg, G.A., Gerich, J.E. & van der Veen, E.A. (1989). Dose response characteristics for arginine-stimulated insulin secretion in man and influence of hyperglycemia. **J Clin Endocrinol Metab**, 69, 1059-64.
- Visek, W.J. (1986). Arginine needs physiological state and usual diets: A reevaluation. **J Nutr**, 116, 36-46.
- Volek J.S., Duncan N.D., Mazzetti S. A. & Putukian M.(1999). Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. **Med Sci Sports Exerc**, 31,1147-1156.
- Volpi, E., Kobayashi, H., Sheffield-Moore, M., Mittendorfer, B. & Wolfe, R.R. (2003) Essential amino acids stimulate muscle protein anabolism in healthy older adults regardless of the presence of non-essential amino acids. **Am J Clin Nutr**, 78, 250-258.
- Walberg-Rankin, J., Hawkins, C., Fild, D. & Sebolt, D. (1994). The effect of oral arginine during energy restriction in male weight trainers. **J Strength Cond Res**, 8(3), 170-177.
- Walker, J.B. (1979). Creatine: biosynthesis, regulation, and function. **Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol**, 50, 177-242.
- Weidenbach, H., Nussler, A.K., Shu, Z., Adler, G. & Beckh, K. (1997). Nitric oxide formation lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance without major effects on the metabolism in the perfused rat liver. **Hepatology**, 26(1), 147-54.
- Wells, B.J., Mainous, A.G. & Everett, C.J. (2005) Association between dietary arginine and C-reactive protein. **Nutrition**, 121(2), 125-130.
- Wolin, M.S., Hintze, T.H., Shen, W., Mohazzab-H, K.M.& Xie, Y.W. (1997). Involvement of reactive oxygen and nitrogen species in signaling mechanisms that control tissue respiration in muscle. **Biochemical Society Transactions**, 25(3), 934-39.
- Wolinsky, I. & Hickson, J.F. (1998). Nutrition in Exercise and Sport, Second Edition. **Nutrition and the Strength Athlete**,
- Wolinsky I. & Hickson J. F.. Boca Raton, CRC Press. Wu, G. & Morris, S.M. (1998). Arginine metabolism: **Nitric oxide and beyond**. **Biochem J**, 336(1), 1-17.