

PRODUIT DE SANTÉ NATUREL

L-ARGININE

La présente monographie vise à servir de guide à l'industrie pour la préparation de demandes de licence de mise en marché (DLMM) et d'étiquettes dans le but d'obtenir une autorisation de mise en marché d'un produit de santé naturel. Elle ne vise pas à être une étude approfondie de l'ingrédient médicinal.

Notes

- Les parenthèses contiennent des éléments d'information additionnels (facultatifs) qui peuvent être inclus dans la DLMM ou sur l'étiquette du produit à la discrétion du demandeur.
- La barre oblique (/) indique que les termes et/ou énoncés sont synonymes. Le demandeur peut utiliser n'importe lequel des termes ou énoncés indiqués.

Date

28 mars 2024

Nom(s) propre(s), Nom(s) commun(s), Information(s) d'origine

Tableau 1. Nom(s) propre(s), Nom(s) commun(s), Information(s) d'origine

Nom(s) propre(s)	Nom(s) commun(s)	Information(s) d'origine	
		Matière(s) d'origine	Préparation
• Acide (S)-2-amino-5-[(aminoiminométhyl) amino] pentanoïque • L-Arginine	L-Arginine	• Acide cétoisocaproïque de L-arginine • Alpha-cétoglutarate de L-arginine • DL-Arginine • L-Arginine • Monochlorhydrate de L-arginine	Synthétique

Références : Noms propres : NIH 2023, RSC 2023; Nom commun : NIH 2023, RSC 2023; Informations d'origine : NIH 2023, BP 2009, USP 32 2009, Ph. Eur. 2007.

Voie d'administration

Orale

Forme(s) posologique(s)

Cette monographie exclut les aliments et les formes posologiques semblables aux aliments tel qu'indiqué dans le document de référence Compendium des monographies.

Les formes posologiques acceptables pour la voie d'administration orale sont indiquées dans la liste déroulante dans le formulaire web de demande de licence de mise en marché pour les demandes officinales.

Usages(s) ou fin(s)

- Pourrait aider à contribuer à une légère amélioration de la capacité à faire de l'exercice physique chez les individus atteints d'une maladie cardiovasculaire (MCV) stable (Doutreleau et al. 2010; Doutreleau et al. 2006; Lim et al. 2004; Palloshi et al. 2004; Bode-Böger et al. 2003; Lekakis et al. 2002; Sydow et al. 2002; Nagaya et al. 2001; Bednarz et al. 2000; Hambrecht et al. 2000; Tangphao et al. 1999; Lerman et al. 1998; Clarkson et al. 1996; Rector et al. 1996).
- La L-arginine (est un acide aminé non essentiel qui) contribue à la synthèse des protéines (Shils et al. 2006; IOM 2005; Groff et Gropper 2000).

Dose(s)

Sous-population(s)

Adultes 18 ans et plus

Quantité(s)

Amélioration de la capacité à faire de l'exercice physique chez les individus atteints d'une MCV stable

6 à 21 grammes de L-arginine, par jour; Ne pas dépasser 8 grammes par dose unique (Doutreleau et al. 2010; Shao et Hathcock 2008; Doutreleau et al. 2006; Evans et al. 2004; Lim et al. 2004; Palloshi et al. 2004; Bode-Böger et al. 2003; Bednarz et al. 2000; Hambrecht et al. 2000; Lerman et al. 1998; Adams et al. 1997; Ceremużyński et al. 1997; Clarkson et al. 1996; Rector et al. 1996)

Synthèse des protéines

0,21 à 21 grammes de L-arginine, par jour; Ne pas dépasser 8 grammes par dose unique (Shao et Hathcock 2008; IOM 2005; Evans et al. 2004; Bode-Böger et al. 2003; Sydow et al. 2002)

Mode(s) d'emploi

Énoncé non requis.



Durée(s) d'utilisation

Produits fournissant de 3 g à 9 g de L-arginine, par jour

Consulter un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si l'usage se prolonge au-delà de 6 semaines si vous avez une maladie cardiovasculaire (Salmani et al. 2021; Shao et Hathcock 2008; Sydow et al. 2002; Hambrecht et al. 2000; Clarkson et al. 1996; Rector et al. 1996).

Produits fournissant plus de 9 g et jusqu'à 14 g de L-arginine, par jour

Consulter un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si l'usage se prolonge au-delà de 6 mois pour les personnes en santé (Alexander et al. 2005; De Nicola et al. 1999).

Produits fournissant plus de 14 g de L-arginine, par jour

Consulter un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si l'usage se prolonge au-delà de 12 semaines pour les personnes en santé (Tangphao et al. 1999).

Mention(s) de risque

Précaution(s) et mise(s) en garde

Tous les produits

Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin avant l'utilisation si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Amélioration de la capacité à faire de l'exercice physique chez les individus atteints d'une MCV stable

Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin si les symptômes s'aggravent.

Produits fournissant plus de 0,42 g de L-arginine, par jour

- **Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la santé/docteur/médecin avant l'utilisation si** vous avez une maladie cardiovasculaire et voulez augmenter votre niveau d'activité physique (Doutreleau et al. 2010; Doutreleau et al. 2006; Schulman et al. 2006; Nagaya et al. 2001; Bednarz et al. 2000; Ceremużyński et al. 1997; Rector et al. 1996).
- **Consultez un praticien de soins de santé/fournisseur de soins de santé/professionnel de la**

santé/docteur/médecin avant l'utilisation si vous prenez des médicaments pour traiter une maladie cardiovasculaire, des médicaments contre la dysfonction érectile, et/ou des anticoagulants (Huynh et al. 2002; Parker et al. 2002; Siani et al. 2000; Adams et al. 1995).

Contre-indication(s)

Produits fournissant plus de 9 g de L-arginine, par jour

Ne pas utiliser si vous avez subi une crise cardiaque/un infarctus du myocarde (Sun et al. 2009; Schulman et al. 2006; Bednarz et al. 2005).

Réaction(s) indésirable(s) connue(s)

Produits fournissant plus de 9 g de L-arginine, par jour

Lorsque vous utilisez ce produit, vous pourriez souffrir d'inconfort gastro-intestinal/de troubles gastro-intestinaux (Grimble 2007; Evans et al. 2004; IOM 2005; Clarkson et al. 1996).

Ingrédients non médicinaux

Doivent être choisis parmi ceux de la version actuelle de la Base de données des ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN) et respecter les restrictions mentionnées dans cette base de données.

Conditions d'entreposage

Doivent être établies conformément aux exigences décrites dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Spécifications

- Les spécifications du produit fini doivent être établies conformément aux exigences décrites dans le Guide de référence sur la qualité des produits de santé naturels de la Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO).
- L'ingrédient médicinal doit être conforme aux exigences mentionnées dans la BDIPSN.



EXEMPLE D'INFO-PRODUIT :

Veillez consulter la ligne directrice, [Étiquetage des produits de santé naturels](#) pour plus de détails.

Info-Produit
Ingrédient médicinal dans chaque capsule L-Arginine (monochlorhydrate de L-arginine) XX mg
Usages • Pourrait aider à contribuer à une légère amélioration de la capacité à faire de l'exercice physique chez les individus atteints d'une maladie cardiovasculaire (MCV) stable. • La L-arginine est un acide aminé non essentiel qui contribue à la synthèse des protéines.
Mises en garde
Si applicable¹ : Allergènes: allergène alimentaire, gluten (source de gluten), sulfites Contient de l'aspartame
Ne pas utiliser si vous avez subi une crise cardiaque ² .
Consultez un praticien de soins de santé avant l'utilisation si • vous êtes enceinte ou si vous allaitez • vous avez une maladie cardiovasculaire et voulez augmenter votre niveau d'activité physique ³ • vous prenez des médicaments pour traiter une maladie cardiovasculaire, des médicaments contre la dysfonction érectile, et/ou des anticoagulants ³ .
Lorsque vous utilisez ce produit, vous pourriez souffrir d'inconfort gastro-intestinal ² .
Consultez un praticien de soins de santé si les symptômes s'aggravent ⁴ .
Mode d'emploi Adultes 18 ans et plus : • Prendre X capsule(s), X fois par jour • Consulter un praticien de soins de santé si l'usage se prolonge au-delà de 6 semaines si vous avez une maladie cardiovasculaire ⁵ • si l'usage se prolonge au-delà de 6 mois pour les personnes en santé ⁶ • si l'usage se prolonge au-delà de 12 semaines pour les personnes en santé ⁷ .
Autres renseignements (Ajoutez les informations d'entreposage)
Ingrédients non-médicinaux Énumérez tous les INM
Questions? (Appelez) 1-XXX-XXX-XXXX

¹ Cette section peut être retirée du tableau si le produit ne contient pas d'allergène ou d'aspartame.

² Produits fournissant plus de 9 g de L-arginine, par jour.

³ Produits fournissant plus de 0,42 g de L-arginine, par jour.

⁴ Le qualificatif 'Pour l'amélioration de la capacité à faire de l'exercice physique chez les individus atteints d'une MCV stable :' peut être ajouté sur l'étiquette pour informer les consommateurs.

⁵ Produits fournissant de 3 g à 9 g de L-arginine, par jour.

⁶ Produits fournissant plus de 9 g et jusqu'à 14 g de L-arginine, par jour.

⁷ Produits fournissant plus de 14 g de L-arginine, par jour.

Références citées

Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer DS. 1997. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to the

endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 129(2):261-269.

Adams MR, Forsyth CJ, Jessup W, Robinson J, Celermajer DS. 1995. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *Journal of the American College of Cardiology* 26(4):1054-1061.

Alexander JW, Metze TJ, McIntosh MJ, Goodman HR, First MR, Munda R, Cardi MA, Austin JN, Goel S, Safdar S, Greenberg N, Chen X, Woodle ES. 2005. The influence of immunomodulatory diets on transplant success and complications. *Transplantation* 79:460-465.

Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, Kawka-Urbaneck T, Drozdowska D, Gessek J, Laskowski H. 2005. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiologia Polska* 62(5):421-7.

Bednarz B, Wolk R, Chamiec T, Herbaczyńska-Cedro K, Winek D, Ceremużyński L. 2000. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris. *International Journal of Cardiology* 75(2-3):205-210.

Bode-Böger SM, Muke J, Surdacki A, Brobant G, Böger RH, Frölich J. 2003. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vascular Medicine* 8(2):77-81.

BP 2009: British Pharmacopoeia Commission. 2008. British Pharmacopoeia 2009, Volume II. London (GB): The Stationary Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Ceremużyński L, Chamiec T, Herbaczyńska-Cedro K. 1997. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *The American Journal of Cardiology* 80(3):331-333.

Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J, McCarthy SN, Keech A, Celermajer DS, Deanfield JE. 1996. Oral L-arginine endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *Journal of Clinical Investigation* 97(8):1989-1994.

De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R, Andreucci M, Capuano A, Garibotto G, Corso G, Andreucci VE, Cianciaruso B. 1999. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of arginine supplementation in chronic renal failure. *Kidney International* 56:674-684.

Doutreleau S, Rouyer O, Di Marco P, Lonsdorfer E, Richard R, Piquard F, Geny B. 2010. L-Arginine supplementation improves exercise capacity after a heart transplant. *American Journal of Clinical Nutrition*. Doi: 10.3945/ajcn.2009.27881.

Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Rouyer O, Schaefer A, Lonsdorfer J., Beny B. 2006. Chronic L-Arginine Supplementation Enhances Endurance Exercise Tolerance in Heart Failure Patients. *International Journal of Sports Medicine* 27(7):567-572.

Evans WR, Fernstrom JD, Thompson J, Morris SM Jr, Kuller LH. 2004. Biochemical responses of healthy subjects during dietary supplementation with L-arginine. *Journal of Nutritional Biochemistry* 15(9):534-539.

Grimble GK. 2007. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *The Journal of Nutrition* 137(6 Suppl 2):1693S-1701S

Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler. 2000. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *Journal of the American College of Cardiology* 35(3):706-713.

Huynh NT, Tayek JA. 2002. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: Its potential role in nitric oxide generation. *American College of Nutrition* 21(5):422-427.

IOM 2006: Otten JJ, Pitz Hellwig J, Meyers LD, editors. 2006. Institute of Medicine Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington (DC): National Academies Press.

IOM 2005: Institute of Medicine. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2005. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington (DC): National Academies Press.

Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, Dagher AG, Stamatelopoulos K, Protogerou A, Stamatelopoulos SF. 2002. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *International Journal of Cardiology* 86(2-3):317-323.

Lerman A, Burnett JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes Jr DR. 1998. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 97(21):2123-2128.

Lim SD, Mooradian SJ, Goldberg CS, Gomez C, Crowley DC, Rocchini AP, Charpie JR. 2004. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *The American Journal of Cardiology* 94(6):828-831.

Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Miyatake K. 2001. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163(4):887-891.

NIH 2023: National Institutes of Health. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine, US Department of Health & Human Services. [Consulté le 23 octobre 2023]. Disponible à : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Morgonato A. 2004. 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. *The American Journal of Cardiology* 93(7):933-935.

Parker JO, Parker JD, Caldwell RW, Farrell B, Kaesemeyer WH. 2002. The effect of supplemental L-arginine on tolerance development during continuous transdermal nitroglycerin therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 39(7):1199-1203.

Ph. Eur. 2007: European Pharmacopoeia Commission. 2007. European Pharmacopoeia, 6^e édition, Volume 1. Strasbourg (FR): Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare of the Council of Europe (EDQM).

Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, Tschumperlin LK, Sih R, Pillai K, Kubo SH. 1996. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 93(12):2135-2141.

RSC 2023: Royal Society of Chemistry: The Merck Index Online [Accessed 2023 August 14]. Available from: <https://merckindex.rsc.org/>

Salmani M, Alipoor E, Navid H, Farahbakhsh P, Yasari M, Imani H. 2021. Effect of L-arginine on cardiac reverse remodeling and quality of life in patients with heart failure. *Clin Nutr.* 40(5):3037-3044.

Shao A, Hathcock JN. 2008. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 50:376-399.

Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10^e édition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Shulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, Ernst KV, Kelemen MD, Townsend SN, Capriotti A, Hare JM, Gerstenblith G. 2006. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomised clinical trial. *Journal of American Medical Association* 295(1):58-64.

Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. 2000. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *American Journal of Hypertension* 13(5):547-551.

Sun T, Zhou WB, Luo XP, Tang YL, Shi HM. 2009. Oral L-arginine supplementation in acute myocardial infarction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 32(11):649-52.

Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, Frölich, Böger RH. 2002. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovascular Research*

57(1):244-252.

Tangphao O, Chalon S, Moreno HJr, Hoffman BB, Blaschke TF. Pharmacokinetics of L-arginine during chronic administration to patients with hypercholesterolaemia. *Clinical Science* 96:199-207.

USP-NF 2023: United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia and the National Formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2023.

Wilson AM, Harada R, Nair N, Balasubramanian N, Cooke JP. 2007. L-Arginine supplementation in peripheral arterial disease: No benefit and possible harm. *Circulation* 116(2):188-195.

Références consultées

Abel T, Knechtle B, Perret C, Eser P, von Arx P, Knecht H. 2007. Influence of chronic supplementation of arginine aspartate in endurance athletes on performance and substrate metabolism: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Sports Medicine* 26(5):344-349.

Andrés A, Morales JM, Prega M, Campo C, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL, Ruilope LM. 1997. L-arginine reverses the antinatriuretic effect of cyclosporine in renal transplant patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 12(7):1437-1440.

Becker Y, Olshevsky U, Levitt J. 1967. The role of arginine in the replication of Herpes simplex virus. *The Journal of General Virology* 1(4):471-478.

Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, Kawka-Urbaneck T, Drozdowska D, Gessek J, Laskowski H. 2005. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiologia Polska* 62(5):421-427.

Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Gębalska J, Herbaczyńska-Cedro K, Ceremużyński L. 2004. L-Arginine supplementation prolongs duration of exercise in congestive heart failure. *Kardiologia Polska* 60(4):348-353.

Blum A, Cannon III RO, Costello R, Schenke WH, Csako G. 2000. Endocrine and lipid effects of oral L-arginine treatment in healthy postmenopausal women. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 135(3):231-237.

Blum A, Porat R, Rosenchein Uri, Keren G, Roth A, Laniado S, Miller H. 1999. Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 83(10):1488-1490.

Blum A, Hathaway L, Mincemoyer RN, Schenke WH Kirby M, Csako G, Wacławski MA, Panza

JA, Cannon III RO. 1999. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 101(18):2160-2464.

Cannon RA III. 2002. Oral L-arginine (and other active ingredients) for ischemic heart disease?*. *Journal of the American College of Cardiology* 39(1):46-48.

Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Bouchard D, Pagé P, Searle N, Lavoie J. 2002. Cardioplegic arrest with L-arginine improves myocardial protection: results of a prospective randomized clinical trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 73(3):837-842.

Carrier M, Pellerin M, Pagé PL, Searle NR, Martineau R, Caron C, Solymoss C, Pelletier LC. 1998. Can L-arginine improve myocardial protection during cardioplegic arrest? Results of phase I pilot study. *The Annals of Thoracic Surgery* 66(1):108-112.

Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. 2000. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU International* 85(4):421-426.

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 International* 83(3):269-273.

Coman D, Yapfite-Lee J, Boneh A. 2008. New indications and controversies in arginine therapy. *27(4): 489-496.*

Dangas G, Kuepper F. 2002. Restenosis: Repeat narrowing of a coronary artery. *Circulation* 105(22):2586-2587.

Dinh H, Nathan L. 2002. Medroxyprogesterone acetate does not antagonize estrogen-induced increases in endothelium-dependent vasodilation: potential clinical implications. *American Society for Reproductive Medicine* 78(1):122-127.

Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. 2007. L-Arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertension in Pregnancy* 26(1):121-130.

Fahs CA, Heffernan KS, Fernhall B. 2009. Hemodynamic and vascular response to resistance exercise with L-arginine. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 41(4):773-779.

Faldetta MC, Laurenti O, Desideri G, Bravi MC, De Luca O, Marinucci MC, De Mattai G, Ferri C. 2002. L-Arginine infusion decreases plasma total homocysteine concentrations through increased nitric oxide production and decreased oxidative status in type II diabetic patients. *Diabetologia* 45(8):1120-1127.

Fricke O, Baecker N, Heer M, Tutlewski B, Schoenau E. 2008. The effect of L-arginine

administration on muscle force and power in postmenopausal women. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 28(5):307-311.

Garhöfer G, Resh H, Lung S, Weigert G, Schmetterer L. 2005. Intravenous administration of L-arginine increases retinal and choroidal blood flow. *American Journal of Ophthalmology* 140(1):69-76.

Gornik HL, Creaher MA. 2004. Arginine and endothelial and vascular health. *Journal of Nutrition* 134(10 Suppl):2880S-2887S.

Griffith RS, DeLong DC, Nelson JD. 1981. Relation of arginine-lysine antagonism to herpes simplex growth in tissue culture. *Chemotherapy* 27(3):209-213.

Inglis VBM. 1968. Requirement of arginine for the replication of herpes virus. *The Journal of General Virology* 3(1):9-17.

Jahangir E, Handy D, Palmisano J, Loscalzo J. 2009. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vascular Medicine* 14(3): 239-248.

Kiziltepe U, Tunçtan B, Eyileten ZB, Sirlak M, Arikbuku M, Tasoz R, Uysalel A, Ozyurda U. 2004. Efficiency of L-arginine enriched cardioplegia and non-cardioplegic reperfusion in ischemic hearts. *International Journal of Cardiology* 97(1):93-100.

Klotz T, Mathers MJ, Braun M, Bloch W, Engelmann U. 1999. Effectiveness of Oral L-Arginine in First-Line Treatment of Erectile Dysfunction in a Controlled Crossover Study. *Urologia Internationalis* 63(4):220-223.

Lauer T, Kleinbongart P, Rath J, Schultz R, Kelm M, Rassaf T. 2008. L-Arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow. *Journal of Internal Medicine* 264(3):237-244.

Lebret T, Hervé JM, Gorny P, Worcel M, Botto H. 2002. Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *European Urology* 41(6):608-613.

Lee J, Ryu H, Farrante RJ, Morris SM Jr, Ratan RR. 2003. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. *Neuroscience* 100(8):4843-4848.

Loï C, Zazzo JF, Delpierre E, Niddam C, Neveux N, Curis E, Arnaud-Bettandier F, Cynober L. 2009. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet-A pharmacokinetic randomized controlled study. *Critical Care Medicine* 37(2):501-509.

Loscalzo J. 2003. Adverse effects of supplemental L-arginine in atherosclerosis: Consequences of methylation stress in a complex catabolism? *Arteriosclerosis & thrombosis and Vascular*

Biology 23(1):3-5.

Loscalzo J. 2000. What we know and don't know about L-arginine and NO. *Circulation* 101(18):2126-2129.

Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaiotti G, Gatti R, Piatti PM. 2006. Beneficial effects of long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 291(5):906-912.

Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Roscini AR, Vaudo G, Sinzinger H, Monnarino E. 2001. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 26(5):343-349.

Mariotti F, Huneau JF, Szczepanski I, Petzke KJ, Aggoun Y, Tomé D, Bonnet D. 2007. Meal amino acids with varied levels of arginine do not affect postprandial vascular endothelial function in healthy young men. *The Journal of Nutrition* 137(6):1383-1389.

Martina V, Masha A, Gigliardi RV, Brocato L, Manzato E, Berchio A, Massarenti P, Settanni F, Casa LD, Bergamini S, Iannone A. 2008. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31(5):940-944.

Maxwell AJ, Zapien MP, Pearce GL, MacCallum G, Stone PH. 2002. Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic stable angina. *Journal of American College of Cardiology* 39(1):37-45.

Mikami T, Onuma M, Hayashi TTA. 1974. Requirement of arginine for the replication of Marek's Disease herpes virus. *The Journal of General Virology* 22(1):115-128.

Morris CR, Morris SM, Hagar W, van Warmerdam J, Claster SKepka-Lenhardt D, Machado L, Kuypers FA, Vichinsky EP. 2003. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168(1):63-69.

Morris CR, Kuypers FA, Larkin S, Sweeters N, Simon J, Vichinsky EP, Styles LA. 2000. Arginine therapy: a novel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 111(2):498-500.

Naito T, Irei H, Tsujimoto K, Ikeda K, Arakawa T, Koyama AH. 2009. Antiviral effect of arginine against herpes simplex virus type 1. *International Journal of Molecular Medicine* 23(4):495-499.

Napoli C, Farzati B, Sica V, Iannuzzi E, Coppola G, Silvestroni A, Balestrieri ML, Florio A, Matarazzo A. 2008. Beneficial effects of autologous bone marrow cell infusion and antioxidants/L-arginine in patients with chronic critical limb ischemia. *European Journal of*

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 15(6):709-718.

Oka RK, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. 2005. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vascular Medicine* 10:265-274.

Oomen CM, van Erk J, Feskens EJM, Kok FJ, Kromhout D. 2007. Arginine intake and risk of coronary heart disease mortality in elderly men. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 20(9):2134-2139.

Palloschi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Morgonato A. 2004. 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. *The American Journal of Cardiology* 93(7):933-935.

Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. 2005. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clinical Science* 109(6):523-530.

Peters N, Freilinger T, Opherck C, Pfefferkorn T, Dichgans M. 2008. Enhanced L-arginine-induced vasoreactivity suggests endothelial dysfunction in CADASIL. *Journal of Neurology* 255(8):1203-1208.

Perusquía M, Villalón, Navarrete E, García GA, Pérez-Palacios G, Lemus AE. 2003. Vasodilating effect of norethisterone and its 5 α metabolites: a novel nongenomic action. *European Journal of Pharmacology* 475(1-3):161-169.

Polan ML, Hochberg RB, Trant AS, Wuh HCK. 2004. Estrogen bioassay of ginseng extract and Arginmax, a nutritional supplement for the enhancement of female sexual function. *Journal of Women's Health* 13(4):427-430.

Preli RB, Potvin Klein K, Herrington DM. 2002. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis* 162(1):1-15.

Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zaletel M. 2007. Associations between systemic and cerebral endothelial impairment determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Endothelium* 14(2):73-80.

Rajapakse NW, Mattson DL. 2009. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 36(3):249-255.

Ruel M, Beanlands RS, Lortie M, Chan V, Camack N, deKemp RA, Suuronen EJ, Rubens FD, DeSilva JN, Sellke FW, Steward DJ, Mesana TG. 2008. Concomitant treatment with oral Larginine improves the efficacy of surgical angiogenesis in patients with severe diffuse coronary artery disease: The Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy randomized clinical trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135(4):762-770.



- Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec, Basta A. 2008. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 138(1):23-28.
- Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. 2006. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: A preliminary study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 99(2):146-152.
- Santos RS, Pacheco MTT, Martins RABL, Vilaverde AB, Giana HE, Baptista F, Zângaro RA. 2002. Study of the effect of oral administration of L-arginine on muscular performance in healthy volunteers: An isokinetic study. *Isokinetics and Exercise Science* 10(3):153-158.
- Shiraki T, Takamura T, Kajiyama A, Oka T, Saito D. 2004. Effect of short-term administration of high dose L-arginine on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of Cardiology* 44(1):13-20.
- Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniades C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, Zisimos K, Siasou Z, Papavassiliou AG, Stefanadis C. 2009. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. *American Journal of Hypertension* 22(6):586-592.
- Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniades C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, Andreou I, Papavassiliou AG, Stefanadis C. 2008. Short-term treatment with L-arginine prevents smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. *International Journal of Cardiology* 126(3):394-399.
- Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. 2008. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *International Journal of Impotence Research* 20(2):173-180.
- Stanislavov R, Nikolova V. 2003. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *Journal of Sex & Marital Therapy* 29(3):207-213.
- Stein S, Todd P, Mahoney J. 1970. The arginine requirement for nucleocapsid maturation in Herpes simplex virus development. *Canadian Journal of Microbiology* 16(9):851-854.
- Swanson B, Keithley JK, Zeller JM, Sha BE. 2002. A pilot study of the safety and efficacy of supplemental arginine to enhance immune function in persons with HIV/AIDS. *Nutrition* 18(78):688-690.
- Tankersley RW Jr. 1963. Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells. *Journal of Bacteriology* 87(3):609-613.
- Tausoulis D, Antoniades C, Tentolouris C, Goumas G, Stefanadis C, Toutouzas P. 2002. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vascular Medicine* 7(3):203-211.

Watanabe G, Tomiyama H, Doba N. 2000. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *Journal of hypertension* 18(2):229-234.

Yin W-H, Chen J-W, Tsai C, Chiang M-C, Young MS, Lin S-J. 2005. L-Arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Nutrition* 24(6):988-997.