



01 > Використання L- аргініну при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих

02 > Характеристика когнітивної сфери у пацієнтів на цукровий діабет 1 типу молодого віку в залежності від перенесених гіпоглікемічних

03 > Лекція тематичного удосконалення з рефлексотерапії «Діагностика і лікування больового синдрому в традиційній китайській медицині»

04 > Нові можливості комбінованої ноотропної терапії у хворих з хронічними порушеннями мозкового кровообігу на тлі кардіоваскулярної патології

ВАЛАРГІН

L-аргінін

ДЛЯ ЗАХИСТУ СЕРЦЯ ТА СУДИН

- Тільки **вільний L-аргінін**
- **3000мг** у одній таблетці
- **Зручна форма** розчинних таблеток



Розраховано для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Склад:** 1 таблетка розчинна містить L-Аргінін (вільна форма) – 3000мг. **Рекомендації щодо застосування:** за рекомендацією лікаря в якості добавки дієвочинної до раціону харчування для відновлення рівня вмісту аргініну - важливого компоненту системи енергозабезпечення організму та системи синтезу оксиду азоту, а також важливого компоненту антигіпоксичного, цитопротекторного, антиоксидантного, дезінтоксикаційного, мембраностабілізуючого захисту. Як донатор оксиду азоту, L-Аргінін бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, включається в процеси фібринолізу, сперматогенезу. Валаргін проявляє помірну анаболічну дію, стимулює діяльність вилочкової залози, сприяє синтезу інсуліну і регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги, помірно розширює судини та сприяє відновленню кровообігу, порушеного атеросклерозом. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим під час їжі по 1 таблетці 1-2 рази на добу, попередньо розчинивши у склянці води. Тривалість застосування 8-15 днів. За необхідності курс можна повторити. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, тяжкі порушення функції нирок, дитячий вік (до 18 років), період вагітності або лактації.
Гігієнічний висновок № 05.03.02-03/21761 від 21.05.2015 **Виробник:** Kendy Ltd, Bulgaria, Bozhurishte 2227, Gormazovsko shoes 8.

Розробник: Novelty Pharma GDD SA, Switzerland, 6928 Manno, Via Cantonale 35/A. **Заявник:** ТОВ «ВАЛАРГІН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60;

Valartin
pharma

УДК: 616.831-005+616.831-005.4

Використання L- аргініну при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих

Свиридова Н.К.

д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Жгільова Н.О.

Аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

Амінокислоти є структурними хімічними одиницями, які утворюють білки. Особлива важливість амінокислот полягає в тому, що деякі з них - попередники нейромедіаторів, які необхідні для нормального функціонування головного мозку. Відсутність однієї незамінної амінокислоти призупиняє утворення білка. Корекція недостатності незамінних і замінних амінокислот здійснюється за допомогою різних препаратів. Останнім часом, інтерес до препаратів, які містять L-аргінін значно зріс. Дана зацікавленість обумовлена важливістю L-аргініну в функціонуванні організму, оскільки так як L- аргінін -єще попередником оксиду азоту (NO). Аргінін (Валаргін) вважається поширеною посттрансляційною модифікацією цитоплазматических білків, та який має унікальні транскрипційні регуляторні шляхи. L-аргінін показав свою захисну дію при ішемії/реперфузії, тому що може широко використовуватися при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих. різних захворюваннях серцево-судинної системи та метаболічних порушеннях.

Ключові слова: амінокислоти, метаболічні порушення, L-аргінін, серцево-судинні захворювання, Валаргін.

L-аргінін є однією із самих універсальних метаболічних амінокислот, яка є попередником синтезу поліамінів, проліну, глутамату, креатину, агматину і сечовини і важливим компонентом обмінних процесів підтримки оптимального азотного балансу в організмі, так як є попередником NO та приймає участь у транспортуванні і знешкодженні надлишкового NO в організмі. На сьогодні опубліковано більше 200 тисяч досліджень по NO та L-аргініну. Частина L-аргініну, що не підлягла метаболізму використовується як субстрат для продукції NO. У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферментів NO-синтаз, а основним постачальником ендогенного аргініну є обмін білка в організмі. NO в головному мозку діє як нейротрансмітер, в роботі імунної системи – як посередник імунної відповіді, а в роботі серцево-судинної системи функціонує як вазодилататор та ендогенна антиатерогенна молекула. Внутрішньосудинна доступність NO обумовлена рівновагою між ендотеліальним синтезом NO і інактивацією еритроцитами. NO, що виробляється в судинному ендотелії, перш ніж досягти гемоглобіну в еритроцитах, долає такі бар'єри, як: мембрана ендотеліальних клітин, безклітинна зона на судинному краю мігруючого «стовпчика» еритроцитів, швидкість кровотоку, мембрана еритроцитів. Дана молекула впливає в організмі на різноманітні фізіологічні процеси, які реалізуються на рівні серцево-судинної системи, ангиогенезу [8], ЦНС [9], прооксидантно-антиоксидантного балансу [10]. Виявлено, що ендотеліальні клітини є основним джерелом продукції NO, який бере участь в регуляції судинного тону та ендотелій-залежних вазодилататорів (ацетилхоліну, брадікініну, гістаміну). Крім того, NO, що продукується ендотелієм, впливає на мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, кількісний і якісний склад еритроцитів, що визначає в'язкість крові [11].

Важливо, що NO є головним з'єднанням в регуляції судинного тону та мікроциркуляції. При наявності достатнього рівня L-аргініну покращується

робота серця. L-аргінін, як і інші донатори NO може не тільки попередити, але й купіювати напад стенокардії. За рахунок розслаблення судин збільшується притік крові і відповідно збільшується надходження кисню до серцевого м'язу.

Враховуючи широкий спектр дії аргініну у функціонуванні різних систем, цілком обґрунтованим є той факт, що останнім часом зросла зацікавленість у призначенні препаратів з L-аргініном при різних захворюваннях. Найчастіше, призначення препаратів, що містять L-аргінін обґрунтоване при таких захворюваннях та метаболічних порушеннях, як ішемічна хвороба серця (стенокардія напруги); захворювання периферичних судин; когнітивні порушення на фоні захворювань ЦНС; еректильна дисфункція; артеріальна гіпертензія; гіперхолестеринемія; інтоксикація різного генезу; фізичне та розумове перенавантаження та ін.

Значна частина даних свідчить про гіпотензивний та гіпохолестеринемічний ефект L-аргініну. NO має важливу роль в регуляції функцій різних органів, що залежить від типу клітин і тканин, а також відповідної ізоформи NO. Як вільний радикал – NO синтезується в усіх клітинах з L-аргініну при активності NO-синтази, але при наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперхолестеринемії і запальних процесах судин відбувається порушення метаболічного процесу синтезу NO. Наслідком даних процесів є зміни, що виникають в кровоносних судинах. Експериментальні результати, отримані на тваринах, а також клінічні дослідження, показали що L-аргінін впливає на тромбоцити, процес коагуляції та на фібринолітичну систему загалом. Деякі механізми дії L-аргініну вказують на вазодилатуючий ефект амінокислоти. Дані клінічних досліджень свідчать про те, що L-аргінін може бути однією з можливих терапевтичних молекул для покращення терапії серцево-судинних захворювань [1]

З огляду на те, що деякі дослідження були проведені з обмеженим числом пацієнтів з артеріальною гіпертензією, то за Кокранівським центральним реєстром контрольованих клінічних досліджень [8] в аналіз увійшли 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 учасників при використанні L- аргініну, починаючи від 3 до 24 г/добу. У порівнянні з плацебо, використання L- аргініну значно знижувало систолічний АТ на 5,39 мм рт.ст. (95% ДІ -8,54 до -2,25, $p = 0,001$) і діастолічний АТ на 2,66 мм рт.ст. (95% ДІ -3,77 до -1,54, $P < 0,001$). При аналізі досліджень з тривалістю 4 тижні або довше, і в дослідженнях, в яких учасники не використовують антигіпертензивні препарати - отримані аналогічні результати. Мета-регресійний аналіз показав зворотну, хоча недостовірну ($p = 0,13$), різницю між «базовим» та «після лікування» систолічним АТ. Цей мета-аналіз є ще одним доказом, що L- аргінін значно знижує, як систолічний, так і діастолічний тиск, що можна враховувати при лікуванні хворих з АГ.

Низькі дози L-аргініну продемонстрували захисний ефект при ішемії/ реперфузії, нижчу частоту періопераційних інфарктів міокарда та зменшення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії та стаціонару [8].

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу, при додаванні до загального лікування препарату L-аргінін 1200 мг/добу, достовірно доведено поліпшення ендотеліальної функції. Зокрема, комбінований прийом (з урахуванням використання препарату L-аргінін) призводить до зниження систолічного АТ ($p < 0,05$) і діастолічного АТ ($p < 0,05$), загального холестерину ($p < 0,01$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p < 0,005$) і високочутливого С-реактивного білка ($p < 0,05$), зниження товщини інтими-медіа ендотелію судин ($p < 0,02$) і збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,05$) [11]. Доведено, що комбінація симвастатину 40 мг /добу і L-аргініну 3 г/добу позитивно впливає на ендотелій-залежну вазодилатацію.

Доведено, що куріння збільшує адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що пов'язано з порушеннями функції ендотелію. В одному з досліджень, збільшення моноцитів / ендотеліальної адгезії клітин було відзначено у курців в порівнянні з некурящими ($46,4 \pm 4,5\%$ проти $27 \pm 5,2\%$, $p < 0,001$). Після введення 7 г L-аргініну, моноцити/ ендотеліальна адгезія клітин достовірно знизилася до $35,1 \pm 4\%$ (в порівнянні з $46,4 \pm 4,5\%$, $p = 0,002$) [12].

L-аргінін стимулює секрецію інсуліну і підвищує інсулін-опосередковане зниження глюкози. Тривале вивчення впливу L-аргініну (9 г/добу протягом 1 місяця) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу призводить до поліпшення стану. Не було достовірних змін за такими показниками, як зниження маси тіла, глікозильованого гемоглобіну, сироваткового калію, діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Однак, достовірно знизився систолічний артеріальний тиск [11,13]. Доведено також зниження мікросудинних ускладнень (розвиток діабетичної полінейропатії), пов'язаних з діабетом. Проведені клінічні дослідження показали, що у 73% при розвитку ускладнень (розвиток діабетичної стопи), при введенні L-аргініну сприяло більш швидкому загоєнню ран.

Більшість експериментальних і клінічних досліджень переконливо показують позитивний вплив L-аргініну на ендотелій в умовах його дисфункції. За сучасними уявленнями, ендотелій - не просто напівпроникна мембрана, що вистилає внутрішню поверхню серця і судин, а дифузно розсіяний по всіх тканинах активний ендокринний орган. Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. NO присутній у всіх ендотеліальних клітинах незалежно від розміру та функції судин. У нормально функціонуючому

ендотелію низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин в стані дилатації і забезпечення неадгезивності ендотелію по відношенню до формених елементів крові.

Позитивний ефект L-аргініну також був доведений у експериментальному дослідженні на тваринах, результати якого опубліковані в квітні 2016 року. Оцінювався ефект L-аргініну при фізичному навантаженні та оксидативному стресі у щурів з інфарктом міокарда (ІМ). Для оцінки діяльності серця вимірювали ударний об'єм (УО), серцевий викид (СВ) та фракція викиду (ФВ). Показники УО, СВ, ФВ значно збільшилися у групах, що отримували L-аргінін за рахунок зменшення окислювального стресу і підвищення системи антиоксидантного захисту. Також було доведено адитивний ефект L-аргініну на серцеву функцію [2].

Вплив L-аргініну на антропометричні та біохімічні показники, асоційовані з серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів з ожирінням було досліджено у рандомізованому контрольованому дослідженні, опублікованому в лютому 2016 року. Потенціал L-аргініну в якості нової та ефективної стратегії для зниження ваги і покращення біохімічних показників у пацієнтів з ожиріння ще донедавна перебував на стадії дослідження. Для рандомізованого контрольованого дослідження було відібрано 90 пацієнтів, що страждали ожирінням. Пацієнти були розділені на дві групи: перша група приймала L-аргінін (3 г/добу або 6 г/добу), друга група отримувала плацебо. Дослідження проводилось протягом 8 тижнів. В обох групах оцінювався індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, товщина шкірної складки, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, рівень глюкози крові, рівень глікозильованого гемоглобіну, (HbA1c), тригліцериди (ТГ), загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ). Порівнювали початкові значення та дані, отримані через 8 тижнів. Значне зниження антропометричних параметрів та позитивні зміни біохімічних показників було зареєстровано у групі, що отримувала L-аргінін. Було встановлено значне зниження САД та ДАТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні прийому L-аргініну. Враховуючи розвиток резистентності до інсуліну і підвищення рівня HbA1c на фоні ожиріння також було проведено оцінку впливу L-аргініну та отримано позитивні результати [4].

Роль аргініну також досліджувалась у пацієток з артеріальною гіпертензією, що виникла на фоні вагітності. Проводилось визначення концентрації L-аргініну в плазмі крові за допомогою іонообмінної хроматографії у 210 вагітних з артеріальною гіпертензією (на 25-му та 41-му тижні вагітності). Концентрація L-аргініну виражене в мкмоль/см3. Результати дослідження показали, що концентрація L-аргініну у плазмі крові була значно вища у групі

пацієток з фізіологічним перебігом вагітності ніж у пацієток з артеріальною гіпертензією що виникла на фоні вагітності. Аналіз концентрації L-аргініну у третьому триместрі вагітності показав, що рівень L-аргініну в групі з артеріальною гіпертензією зменшується зі збільшенням терміну вагітності. Тобто L-аргінін може мати певну роль в профілактиці та лікуванні артеріальної гіпертензії викликаній вагітністю [6].

L-аргінін має важливу роль у регуляції імунної системи, впливаючи на імунну реакцію і запалення. NO, що синтезується в макрофагах та моноцитах, забезпечує цитотоксичну та цитостатичну активність по відношенню до чужорідних клітин. Так, наприклад, аргінін підвищує захист організму проти раку шлунку за рахунок збільшення IgA, IgM, CD4+ і співвідношення CD4/CD8. Широкомасштабний мета-аналіз був проведений з метою оцінки впливу аргініну на активність імунної відповіді та безпеку амінокислоти. Аналізувались дані 11-ох рандомізованих досліджень баз PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane Library та включали 321 пацієнта. Мета-аналіз показав що група яка отримувала L-аргінін мала значно вищий рівень CD4 клітин та реакцію проліферації Т-клітин. Також було встановлено, що частота інфекційних ускладнень була нижчою ніж у контрольній групі [3].

Роль L-аргініну також досліджувалась на пацієнтах з остеопорозом. 100 пацієнтів були рандомізовані у дві групи. Всі пацієнти отримували препарати кальцію та вітамін Д. Половина досліджуваних отримувала L-аргінін, інша частина отримувала золедронову кислоту (інгібітор резорбції кісткової тканини). Пацієнти проходили регулярний клінічний та біохімічний контроль протягом року. Щільність кісткової тканини оцінювали за допомогою денситометрії. Результати показали підвищення щільності кісткової тканини у обох групах та відсутність статистично-значимої різниці.

Пероральне введення L-аргініну в фармакологічних дозах викликає вивільнення гормону росту і інсуліноподібного фактору росту-1 та стимулює синтез оксиду азоту. Гормон росту і інсуліноподібний фактор росту-1 є важливим медіатором метаболізму кісткової тканини і формування остеобластів кісткової тканини.

В той же час - оксид азоту є потужним інгібітором резорбції кісткової тканини через подвійний ефект на фізіологічну регуляцію ремоделювання кісток. L-аргінін може потенційно збільшити утворення кісткової тканини в протизагу її резорбції, тим самим збільшуючи кісткову масу. Пероральне застосування L-аргініну може бути новою стратегією в профілактиці і лікуванні остеопорозу [5].

На сьогоднішній день ряд питань, що стосуються патогенетичного зв'язку закономірностей зміни в умовах порушень функцій ендотелію з виникненням

і прогресуванням ускладнень атеросклеротичного процесу, зокрема ішемії мозку, вимагає рішення на основі поглибленого вивчення взаємодії різноманітних та різноспрямованих процесів. Зниження синтезу NO, підвищений ризик утворення тромбів, порушення тону судин та хронічна ішемія так само зустрічаються і в неврологічних хворих.

Саме тому найчастіше неврологічна патологія є поєднаною з серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, метаболічними порушеннями тощо. З огляду на те, що в основі подібної поєднаної патології лежить, так звана судинна коморбідність та враховуючи, спосіб корекції ендотеліальної дисфункції, на наш погляд, використання властивостей L-аргініну при лікуванні неврологічних пацієнтів є доцільним. Велика кількість доствірних даних сприяє удосконаленню стратегії лікування та зниженню ризику подальшого стану пацієнтів, оскільки L-аргінін проявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе, як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. Зниження синтезу NO, підвищений ризик утворення тромбів, антиоксидантне пошкодження клітин ЦНС, порушення тону судин та хронічна ішемія так само зустрічаються і в неврологічних хворих. А те що NO безпосередньо приймає участь у проведенні імпульсів клітинами ЦНС, ще раз доводить про необхідність застосування препаратів L-аргініну в лікуванні неврологічної патології. Щодо вимог до препаратів L-аргініну, дуже важливо щоб вони містили достатню дозу діючої речовини. та були зручними в застосуванні, в тому числі на амбулаторному етапі. Саме таким вимогам відповідає пероральна форма L-аргініну що представлена на ринку України препаратом ВАЛАРГІН компанії Валарин Фарма у вигляді шипучих таблеток. Одна таблетка ВАЛАРГІНу містить: L-аргінін - 3000 мг. Валаргін може бути рекомендований з метою:

- 1) нормалізації підвищеного артеріального тиску (за рахунок розширення і регуляції тону коронарних і периферичних судин);
- 2) запобігання утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок і нормалізації підвищеного рівня холестерину; зниження ризику тромбоутворення;
- 3) захисту серця і судин в умовах оксидативного стресу;
- 4) підтримання нормального кровообігу і надходження кисню до різних органів і тканин (серцевому м'язі, головному мозку, печінки, нирок, легким, статевих залоз і іншим);
- 5) підтримання оптимального азотистого балансу в організмі, виведення кінцевого азоту, зниження утворення шкідливих для клітин печінки вільних радикалів при станах, пов'язаних з

порушенням білкового обміну (стреси, астения, травми, вірусні інфекції, голодування, фізичні та психоемоційні перевантаження), особливо у осіб, які перебувають під впливом шкідливого впливу факторів навколишнього середовища;

- 6) загального зміцнення організму і підвищення імунітету;
- 7) поліпшення мікроциркуляції в тканинах ЦНС, що підсилює метаболізм в нейронах, сприяє поліпшенню когнітивних функцій (пам'ять, увага, розумова діяльність);
- 8) поліпшення репродуктивної функції у чоловіків і жінок.

Спосіб вживання і рекомендована добова доза: під час прийому їжі по 1 таблетці 1-2 рази на добу, попередньо розчинивши в склянці (200 мл) питної води кімнатної температури. Тривалість використання 8-15 днів. При необхідності курс можна повторити. Значною перевагою Валаргину перед іншими препаратами L-аргініну є високий вміст діючої речовини у одній таблетці (3000мг вільного L-аргініну) та зручний прийом - лише 1-2 рази на добу.

Висновок. Аргінін (Валаргін) є поширеною пост-трансляційною модифікацією цитоплазматических білків, який має унікальні транскрипційні регуляторні шляхи. L-аргінін показав захисну дію при ішемії/реперфузії, що може широко використовуватися при різних захворюваннях серцево-судинної системи та метаболічних порушеннях, а також при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих.

Література

1. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, «Benefits of L-Arginine on Cardiovascular System». *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):94-103.
2. Ranjbar K., Nazem F., Nazari A. «Effect of Exercise Training and L-arginine on Oxidative Stress and Left Ventricular Function in the Post-ischemic Failing Rat Heart. 2016 Apr;16(2):122-9. doi: 10.1007/s12012-015-9319-x.
3. Kai Kang , Xiao-liang Shu , Jing-xia Zhong. Effect of L-arginine on immune function: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(3):351-9. doi: 10.6133/apjcn.2014.23.3.09.
4. A. Dashtabi ; Z. Mazloom; M. Fararouei. Oral L-Arginine Administration Improves Anthropometric and Biochemical Indices Associated With Cardiovascular Diseases in Obese Patients: A Randomized, Single Blind Placebo Controlled Clinical Trial *Res Cardiovasc Med*. 2016 February; 5(1): e29419.
5. S. Goel, G.K. Jha, N.K. Agarwal «Role of l-arginine in treatment of osteoporosis», *Orthopaedic Proceedings*. July 9, 2014. 1358-992X.
6. A. Grafka1 , M. Łopucki1, K. Karwasik-Kajszczyk. «Study of the role of L-arginine in the diagnosis of pregnancy-induced hypertension» - *Arterial Hypertens*. 2016, vol. 20, no. 3, pages: 113–118.
7. Stockler-Ipsiroglu S, Apatian D, Battini R, DeBrosse S, Dessoify K, Edvardson S, Eichler F, Johnston K, Koeller DM, Nouioua S, Tazir M, Verma A, Dowling MD, Wierenga KJ, Wierenga AM, Zhang V, Wong LJ. Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical features and long term outcomes, in 16 patients diagnosed worldwide. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):252–9.
8. Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, Zhang W. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Am Heart J*. 2011 Dec;162(6):959-65.
9. Edvardson S, Korman SH, Livne A, Shaag A, Saada A, Nalbandian R, Allouche-Arnon H, Gomeri JM, Katz-Brull R. L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation. *Mol Genet Metab*. 2010;101:228–32.
10. Battini R, Alessandri MG, Leuzzi V, Moro F, Tosetti M, Bianchi MC, Cioni G. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency in a newborn: early treatment can prevent phenotypic expression of the disease. *J Pediatr*. 2006;148:828–30.
11. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, Leuzzi V, Alessandri MG, Carducci C, Antonozzi I, Cioni G. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a 1H- and 31P-MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:548–54.
12. Battini R, Casalini C, Casarano M, Alessandri MG, Leuzzi V, Cioni G. Clinical and neuropsychological follow up of AGAT-d patients after ten years from the diagnosis. *J Inher Metab Dis*. 2011;34 Suppl 3:S49–S286. P-143, page S126.
13. Chilosi A, Leuzzi V, Battini R, Tosetti M, Ferretti G, Comparini A, Casarano M, Moretti E, Alessandri MG, Bianchi MC, Cioni G. Treatment with L-arginine improves neuropsychological disorders in a child with creatine transporter defect. *Neurocase*. 2008;14:151–61.
14. Verma A. Arginine:glycine amidinotransferase deficiency: a treatable metabolic encephalomyopathy. *Neurology*. 2010;75:186–8.
15. Baroncelli L, Alessandri MG, Tola J, Putignano E, Migliore M, Amendola E, Gross C, Leuzzi V, Cioni G, Pizzorusso T. A novel mouse model of creatine transporter deficiency. *F1000 Research*. 2014;3:228.

