

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU RANDOMIZAT CARE A ANALIZAT EFECTELE
UTILIZĂRII L-ARGININEI ORALE ÎN TRATAMENTUL
FORMELOR SEVERE ALE BOLII COVID-19**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu randomizat care a analizat efectele utilizării L-argininei orale în tratamentul formelor severe ale bolii COVID-19

Un studiu publicat în revista de referință THE LANCET de *Giuseppe Fiorentino, Antonietta Coppola et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis* a încercat să studieze efectul utilizării L-argininei în tratamentul bolii COVID-19.¹ Evoluția clinică a bolii COVID-19 consistă din 2 faze principale: **infecțarea virală** și **răspunsul imun/inflamator**, care necesită metode terapeutice distincte pentru a opri replicarea virală și pentru a atenua starea inflamatorie observată în mod comun la pacienții COVID-19, aceeași stare inflamatorie ar putea contribui la insuficiența și eșecul mai multor organe.^{2 3 4 5} Deși mai multe medicamente aprobate și agenți de investigare clinică au demonstrat o activitate împotriva sindromului respirator sever acut SARS-CoV-2, tratamentul pentru boala COVID-19 rămâne o problemă critică.^{6 7 8 9 10 11 12 13 14}

Datele clinice și pre-clinice sprijină faptul că **endoteliul este un organ țintă cheie în cadrul bolii COVID-19**, ce subliniază un raționament mecanicist care stă la baza manifestărilor sistemice ale bolii.¹⁵ Deci, boala COVID-19 poate fi considerată o boală vasculară sistemică care afectează multiple organe datorită daunelor la nivelul endoteliului.^{16 17} În mod recent, a fost demonstrat că metabolismul aminoacizilor este un factor important în patofiziologia bolii COVID-19¹⁸, în mod specific, nivelele scăzute în plasmă a L-argininei împreună cu o activitate crescută a arginazei au fost raportate la pacienții COVID-19, mai ales la cei cu forme severe ale bolii.^{19 20}

¹ [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00405-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00405-3/fulltext)

² Cummings M.J. Baldwin M.R. Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1763-1770

³ Gambardella J. Coppola A. Izzo R. Fiorentino G. Trimarco B. Santulli G. Role of endothelial miR-24 in COVID-19 cerebrovascular events. *Crit Care*. 2021; 25: 306

⁴ Estenssoro E. Loudet C.I. Rios F.G. et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9: 989-998

⁵ Tay M.Z. Poh C.M. Renia L. MacAry P.A. Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 363-374

⁶ Paules C.I. Fauci A.S. COVID-19: the therapeutic landscape. *Med (N Y)*. 2021; 2: 493-497

⁷ Rubin D. Chan-Tack K. Farley J. Sherwat A. FDA approval of remdesivir-a step in the right direction. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2598-2600

⁸ Gottlieb R.L. Nirula A. Chen P. et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325: 632-644

⁹ Goligher E.C. Bradbury C.A. McVerry B.J. et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: 777-789

¹⁰ Horby P. Lim W.S. Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704

¹¹ Sanders J.M. Monogue M.L. Jodlowski T.Z. Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 323: 1824-1836

¹² Li L. Zhang W. Hu Y. et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324: 460-470

¹³ Hall M.D. Anderson J.M. Anderson A. et al. Report of the national institutes of health SARS-CoV-2 antiviral therapeutics summit. *J Infect Dis*. 2021; 224: S1-S21

¹⁴ Chen P. Nirula A. Heller B. et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 229-237

¹⁵ Sardu C. Gambardella J. Morelli M.B. Wang X. Marfella R. Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9: 1417

¹⁶ Sardu C. Gambardella J. Morelli M.B. Wang X. Marfella R. Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9: 1417

¹⁷ Budinger G.R.S. Misharin A.V. Ridge K.M. Singer B.D. Wunderink R.G. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021; 131: e149412

¹⁸ Barberis E. Timo S. Amede E. et al. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8623

¹⁹ Rees C.A. Rostad C.A. Mantus G. et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118 (e2101708118)

²⁰ Reizine F. Lesouhaitier M. Gregoire M. et al. SARS-CoV-2-induced ARDS associates with MDSC expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage. *J Clin Immunol*. 2021; 41: 515-525

În cadrul studiului clinic randomizat, întreprins de Giuseppe Fiorentino, Antonietta Coppola et al., cu participarea adulților bolnavi cu o formă severă a bolii COVID-19, **tratamentul standard în combinație cu L-arginină a redus în mod semnificativ necesitatea pentru sprijin respirator și a redus durata spitalizării în comparație cu tratamentul standard de sine stătător.** L-arginina nu a fost asociată cu un risc ridicat de evenimente adverse la pacienții în stare critică cu boala COVID-19 studiată. De notat că siguranța L-argininei în formă orală a fost constatată în mod precedent de alte studii.^{21 22}

Reducerea necesității de sprijin respirator a fost selectată ca obiectiv principal deoarece aceasta include determinați patofiziologici precum și determinanți clinici. Deci, pentru a analiza rolul suplimentării cu L-arginină în reducerea necesității de sprijin respirator, s-a efectuat o analiză multivariată care a demonstrat că tratamentul cu L-arginină a fost determinantul principal al acestui fenomen, fapt care înlătură posibilitatea ca reducerea necesității de sprijin respirator să fie datorată vârstei mai tinere a grupului de pacienți. Această concluzie a fost coroborată prin observația faptului că suplimentarea cu L-arginină a fost determinantul principal în reducerea duratei de ședere în spital; **mediana duratei de ședere în spital a fost de 46 zile în grupul placebo și de 25 zile în grupul L-arginină;** acest rezultat a fost confirmat și după ajustarea la factorii potențiali de confuzie, inclusiv vârsta.

Contrar celor expuse mai sus, **nu s-au observat îmbunătățiri semnificative în durata de normalizare a limfopeniei și nici în durata de obținere a unui rezultat negativ la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 prin tampon nazofaringian,** aceste 2 rezultate par să fie în contrast cu efectul benefic al tratamentului cu L-arginină pentru boala COVID-19. Însă, L-arginina ar putea exercita un efect favorabil prin intermediul unei funcții endoteliale îmbunătățite fără o interferență în replicarea virală, care afectează în mod puternic timpul când este posibilă obținerea unui rezultat negativ la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 prin tampon nazofaringian. La momentul actual este acceptat că **patogeneza bolii COVID-19 include leziuni virale ale țesuturilor urmate de un răspuns inflamator al corpului gazdă, fapt care duce la hipercitokinemie și la inflamație agresivă, care rezultă în endotelilită, activitate apoptotică ridicată, evenimente trombotice și la coagulare intravasculară.**^{23 24 25 26} Se crede că **răspunsul inflamator excesiv împotriva SARS-CoV-2 orchestrează severitatea bolii la pacienții cu boala COVID-19 și este asociat cu o limfopenie profundă și cu substanțiale infiltrații de celule mononucleare în plămâni, inimă, splină, noduli limfatici, intestine și rinichi,** fapt confirmat de analizele post-mortem.^{27 28} Studiile in vitro a liniilor celulare, studiile imunohistochimice și analizele prin microscopie electronică a țesuturilor

²¹ Bednarz B. Jaxa-Chamiec T. Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol Pol.* 2005; 62: 421-427

²² Onalo R. Cooper P. Cilliers A. et al. Randomized control trial of oral arginine therapy for children with sickle cell anemia hospitalized for pain in Nigeria. *Am J Hematol.* 2021; 96: 89-97

²³ Sardu C. Gambardella J. Morelli M.B. Wang X. Marfella R. Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020; 9: 1417

²⁴ Budinger G.R.S. Misharin A.V. Ridge K.M. Singer B.D. Wunderink R.G. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest.* 2021; 131: e149412

²⁵ Gambardella J. Santulli G. What is linking COVID-19 and endothelial dysfunction? Updates on nanomedicine and bioengineering from the 2020 AHA scientific sessions. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021; 7: e2-e3

²⁶ Vabret N. Britton G.J. Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52: 910-941

²⁷ Tay M.Z. Poh C.M. Renia L. MacAry P.A. Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 363-374

²⁸ Dorward D.A. Russell C.D. Um I.H. et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 192-201

umane au sugerat prezența SARS-CoV-2 în celulele endoteliale.^{29 30 31 32} Infecția celulelor endoteliale cu recrutarea consecutivă a celulelor inflamatorii și disfuncția entodelială ar putea explica microcirculația deficicientă observată în sistemele vasculare în cazul bolii COVID-19, care duce la vasoconstricție, ischemie și stări pro-coagulatorii.³³ Deci, **endoteliita a fost sugerată ca o cauză majoră de deficiență sistemică a funcțiilor microcirculatorii observate în țesuturile vasculare la pacienții COVID-19.**³⁴ Rezultatele studiului sunt consistente cu rapoartele precedente care indicau faptul că **după primele etape ale desfășurării bolii, aceasta este dominată de elemente imunopatologice**, cu replicarea virală activă jucând un rol secundar.^{35 36 37 38 39 40 41}

În continuare, datele studiului sunt sprijinite de faptul că scăderea nivelului de L-arginină are ca efect creșterea producției de specii reactive de oxigen, intensificând inflamația.⁴²

Mecanismele exacte care leagă infecția SARS-CoV-2 cu limfopenia rămân până în prezent nedefinite în mod complet.^{43 44 45} Virusul SARS-CoV-2 este internalizat în celule prin receptorul ACE2, care este exprimat în abundență în țesuturile cardiopulmonare și în unele celule hematopoetice așa precum monocitele și macrofagii.⁴⁶ Dat fiind faptul că expresia celulelor ACE2 este scăzută pe limfocitele T⁴⁷, atacul viral direct a limfocitelor T prin receptorii ACE2 nu explică apariția limfopeniei. În mod alternativ, reducerea numărului de limfocite ar putea fi atribuit apoptozei celulare ridicate.⁴⁸ Mai mulți investigatori au raportat o corelație negativă între numărul de limfocite T și concentrația de citokine, inclusiv interleukina- 6 (IL-6), IL-10, interfeon- γ (IFN- γ), factorul de necroză tumorală- α (TNF- α) la pacienții COVID-

²⁹ Varga Z. Flammer A.J. Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417-1418

³⁰ Ackermann M. Verleden S.E. Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 120-128

³¹ Fox S.E. Li G. Akmatbekov A. et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*. 2020; 142: 1123-1125

³² Stahl K. Brasen J.H. Hoepfer M.M. David S. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 2081-2082

³³ Sardu C. Gambardella J. Morelli M.B. Wang X. Marfella R. Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9: 1417

³⁴ Sardu C. Gambardella J. Morelli M.B. Wang X. Marfella R. Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9: 1417

³⁵ Tay M.Z. Poh C.M. Renia L. MacAry P.A. Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 363-374

³⁶ Budinger G.R.S. Misharin A.V. Ridge K.M. Singer B.D. Wunderink R.G. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021; 131: e149412

³⁷ Datta S.D. Talwar A. Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020; 324: 2251-2252

³⁸ Taboada M. Caruezo V. Naveira A. Atanassoff P.G. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth*. 2020; 66:109926

³⁹ Garcia L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 1441

⁴⁰ Manson J.J. Crooks C. Naja M. et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2: e594-e602

⁴¹ Lavine J.S. Bjornstad O.N. Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*. 2021; 371: 741-745

⁴² Lucas R. Czikora I. Sridhar S. et al. Arginase 1: an unexpected mediator of pulmonary capillary barrier dysfunction in models of acute lung injury. *Front Immunol*. 2013; 4: 228

⁴³ Huang I. Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020; 8: 36

⁴⁴ Xiang Q. Feng Z. Diao B. et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Front Immunol*. 2021; 12:661052

⁴⁵ Cheng L.L. Guan W.J. Duan C.Y. et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 71-78

⁴⁶ Gomez-Rial J. Rivero-Calle I. Salas A. Martinon-Torres F. Role of monocytes/macrophages in Covid-19 pathogenesis: implications for therapy. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 2485-2493

⁴⁷ Song X. Hu W. Yu H. et al. Little to no expression of angiotensin-converting enzyme-2 on most human peripheral blood immune cells but highly expressed on tissue macrophages. *Cytometry A*. 2020; (In press)

⁴⁸ Diao B. Wang C. Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11: 827

19⁴⁹ 50. **Eliberarea ridicată și neregulată a citokinelor ar putea promova apoptoza limfocitelor T prin activarea căilor de apoptoză intrinsecă și extrinsecă în timpul infectării cu virusul SARS-CoV-2.**⁵¹ Oricare nu ar fi cazul, observarea faptului că L-arginina este capabilă să scurteze durata bolii fără reducerea timpului până la normalizarea nivelului limfocitelor nu este surprinzătoare, dat fiind faptul că întreaga populație care a participat la studiu a primit glucocorticoizi la spitalizare, care în cazul pacienților COVID-19 critici ar putea promova scăderea limfocitelor.^{52 53 54 55} Activitatea arginazei - enzima responsabilă de metabolizarea L-argininei în ornitină și uree ar putea de asemenea avea un impact negativ asupra funcției celulelor limfocitare T, fapt care s-a observat că depinde de aprovizionarea cu L-arginină.^{56 57 58 59} Testele în vitro au arătat că capacitatea proliferativă a limfocitelor T este redusă în mod semnificativ în rândul pacienților COVID-19 și poate fi restabilită prin suplimentarea cu L-arginină.⁶⁰ Tadie et al. au demonstrat că pacienții COVID-19 cu sindrom respirator sever acut se prezintă cu un număr ridicat de celule de supresie derivate din mieloide, fapt care a fost corelat în mod direct cu o activitate ridicată a arginazei, în mod efectiv epuizând L-arginina din cadrul micro-mediului.^{61 62} Deci efectele L-argininei asupra funcției limfocitelor T ar putea avea o importanță mult mai semnificativă decât doar impactul asupra numărului de limfocite.

Trebuie de notat faptul că diabetul a fost asociat în mod semnificativ cu reducerea necesității de sprijin respirator dar nu și cu scăderea perioadei de spitalizare; acest fapt ar putea fi legat de rolul negativ, raportat în mod precedent, al diabetului asupra funcțiilor pulmonare.^{63 64} Patofiziologia bolilor pulmonare în rândul pacienților diabetici este complexă și multifactorială, iar unele din mecanismele de bază propuse includ disfuncția endotelială,

⁴⁹ Diao B. Wang C. Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 11: 827

⁵⁰ Xu B. Fan C.Y. Wang A.L. et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020; 81: e51-e60

⁵¹ Domingo P. Mur I. Pomar V. Corominas H. Casademont J. de Benito N. The four horsemen of a viral apocalypse: the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine.* 2020; 58102887

⁵² Horby P. Lim W.S. Emberson J.R. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693-704

⁵³ Taboada M. Caruezo V. Naveira A. Atanassoff P.G. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth.* 2020; 66109926

⁵⁴ Xiang Q. Feng Z. Diao B. et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. *Front Immunol.* 2021; 12661052

⁵⁵ Yang L. Liu S. Liu J. et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 128

⁵⁶ Rodriguez P.C. Ochoa A.C. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev.* 2008; 222: 180-191

⁵⁷ Geiger R. Rieckmann J.C. Wolf T. et al. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell.* 2016; 167 (e13): 829-842

⁵⁸ Wherry E.J. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* 2011; 12: 492-499

⁵⁹ Rodriguez P.C. Hernandez C.P. Morrow K. et al. L-arginine deprivation regulates cyclin D3 mRNA stability in human T cells by controlling HuR expression. *J Immunol.* 2010; 185: 5198-5204

⁶⁰ Reizine F. Lesouhaitier M. Gregoire M. et al. SARS-CoV-2-induced ARDS associates with MDSC expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 515-525

⁶¹ Reizine F. Lesouhaitier M. Gregoire M. et al. SARS-CoV-2-induced ARDS associates with MDSC expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage. *J Clin Immunol.* 2021; 41: 515-525

⁶² Dean M.J. Ochoa J.B. Sanchez-Pino M. et al. Severe COVID-19 is characterized by an impaired Type I interferon response and elevated levels of arginase producing granulocytic myeloid derived suppressor cells. *Front Immunol.* 2021; 12: 695972

⁶³ Goldman M.D. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1915-1918

⁶⁴ Pitocco D. Fuso L. Conte E.G. et al. The diabetic lung—a new target organ?. *Rev Diabet Stud.* 2012; 9: 23-35

microangiopatia capilarelor alveolare, stresul oxidativ, neuropatie autonomă și alterații la țesuturile conjunctive.^{65 66 67}

La ziua 20 după randomizare, nu s-au detectat diferențe semnificative în rata pacienților care au tranziționat spre nivele de sprijin respirator mai scăzute, însă un număr aproximativ dublu de participanți din grupul L-arginină fuseseră deja externati până la ziua 20, fapt care a lăsat un număr scăzut de pacienți - aceștia fiind în mod probabil pacienții cei mai bolnavi din cohortă; deci se poate deduce că majoritatea pacienților care fuseseră externati în mod precedent ar fi demonstrat îmbunătățiri dacă aceștia ar fi fost analizați la ziua 20.

În concluzie trebuie de notat faptul că **disfuncția endotelială și deficiența limfocitelor T sunt consecințe ale nivelului scăzut de biodisponibilitate a L-argininei și contribuie la complicații la boala COVID-19**. Deci suplimentarea cu L-arginină are un rol plauzibil din punct de vedere biologic. Rezultatele studiului reprezintă niște implicații clinice importante pentru tratamentul bolii COVID-19 în special în regiunile cu venit scăzut unde vaccinarea nu este disponibilă pe larg. L-arginina sub formă orală este disponibilă pe larg, este sigură și accesibilă.

Rezultatele analizei interimare indică faptul că suplimentarea terapiei standard cu L-arginină la pacienții cu forme severe ale bolii COVID-19 scade în mod semnificativ durata spitalizării și reduce necesitatea sprijinului respirator la 10 zile dar nu și la 20 zile după începerea tratamentului. Celelalte efecte terapeutice nu au fost diferite în mod semnificativ în comparație cu grupul placebo.

⁶⁵ Lopez-Lopez J.G. Moral-Sanz J. Frazziano G. et al. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 295: L727-L732

⁶⁶ Kolahian S. Leiss V. Nurnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction?. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20: 303-319

⁶⁷ Tai H. Jiang X.L. Yao S.C. et al. Vascular endothelial function as a valid predictor of variations in pulmonary function in T2DM patients without related complications. *Front Endocrinol.* 2021; 12622768

