

L'intérêt de la supplémentation en glycine dans le cadre d'une prise en charge nutritionnelle liée à des troubles intestinaux chez le sportif.

Grégory Lagarde

3^{ème} année BDNS

Travail de recherche présenté à
Miriam Fellag – Nutrition du sportif
Thomas Ladrat – Compléments alimentaires



EDNH - Paris

Date : le 13 Mars 2023

Table des matières

Introduction.....	1
I] Les troubles intestinaux chez les sportifs	2
II] Les effets de la glycine sur les lésions intestinales et sur l'inflammation causée par celles ci	3
III] Les effets de la glycine sur la barrière épithéliale intestinale	4
IV] La supplémentation en glycine et ses limites	5
Conclusion	5
Résumé en anglais	6
Annexes.....	7-8-9
Sources bibliographiques.....	10-11

Introduction

Les troubles gastro-intestinaux sont à l'origine de près d'un abandon sur 5 lors d'une épreuve d'ultra trail (Annexe 4). Il est essentiel de trouver une solution à ces troubles qui perturbe la performance sportive. Parmi ces solutions, « les stratégies et les suppléments nutritionnels peuvent avoir un rôle à jouer dans la diminution des dommages et de la perméabilité des cellules gastro-intestinales associés à l'exercice. » [1]

Des recherches sont menées depuis plusieurs années sur l'effet de la glycine sur les troubles intestinaux, et plus particulièrement le phénomène d'ischémie reperfusion se déroulant lors d'une activité sportive.

L'ischémie est une redistribution des flux sanguins majoritairement localisés dans le système digestif vers les muscles et autres organes sollicités durant l'activité sportive. Plus précisément, « l'effort physique entraîne une augmentation de l'activité sympathique et une diminution de l'activité parasympathique. La stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques par augmentation de l'activité sympathique induit une vasoconstriction splanchnique. » [13] « Le débit sanguin splanchnique peut passer de 25 % du débit cardiaque au repos à 12 % pour un effort léger et à 3 % pour un effort modéré. » [13] L'ischémie induit donc des lésions aux tissus intestinaux pouvant aller jusqu'à l'apoptose, et nécrose de ceux-ci [15] durant l'effort, ce qui génère les troubles intestinaux.

L'ischémie est accompagnée du phénomène de reperfusion, survenant généralement après l'effort physique, dû au retour du débit sanguin dans le système digestif, car plus autant sollicité par les muscles. Ce qui provoque des saignements plus importants que pendant l'effort et accentue significativement les lésions intestinales. [20]

« La glycine est l'acide aminé non essentiel le plus important et le plus simple chez les humains » [2], et représente 11.5% de la teneur totale en acides aminés du corps humain. Celui-ci a besoin de 2g de glycine par jour, apporté par l'alimentation, que nous pouvons retrouver dans les légumineuses, produits laitiers, poissons et viandes. [2]

« Les études biochimiques sur des rats ont prouvé que la glycine est synthétisée à partir de la thréonine (par la voie de la thréonine déshydrogénase), de la choline (par la formation de sarcosine), de la sérine (par la sérine hydroxy méthyltransférase [SHMT]) » [2], principalement synthétisés par les reins et le foie. « Généralement, dans des conditions d'alimentation courantes, la glycine n'est pas suffisamment synthétisée chez les humains » [2] ce qui peut, en partie, justifier l'intérêt porté sur la supplémentation en glycine.

Comment la glycine peut améliorer les troubles intestinaux chez le sportif, et est ce qu'une supplémentation est utile ?

Premièrement nous exposerons les différentes caractéristiques, causes et conséquences des troubles intestinaux chez les sportifs.

Ensuite nous présenterons les effets de la glycine sur les lésions intestinales et sur l'inflammation causée par celles-ci.

Puis les effets de la glycine sur la barrière épithéliale intestinale.

Finalement nous aborderons la supplémentation en glycine et surtout les limites pour sa recommandation.

I. Les troubles intestinaux chez les sportifs

« Des saignements gastro-intestinaux et une augmentation de la perméabilité intestinale ont été observés chez les coureurs de marathon. » [4]

Watelet, J. (2011) a identifié trois facteurs physiopathologiques pouvant être à l'origine des troubles intestinaux. L'ischémie mésentérique, la motricité digestive, ainsi qu'un facteur mécanique. [13] D'autres facteurs tels que le stress induit par la température, la déshydratation, la prise d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou les facteurs mécaniques vont augmenter la perméabilité intestinale. (Annexe 5)

Comme dit précédemment, nous allons axer notre analyse sur l'ischémie mésentérique et plus globalement l'ischémie reperfusion. Cependant les autres facteurs ne sont pas à omettre, ils interagissent de paire avec l'ischémie comme par exemple le facteur mécanique, qui représente les chocs induit durant l'effort comme la course à pied. Les chocs vont alors être ressentis au niveau intestinal et peuvent aggraver les lésions intestinales causées par l'ischémie.

On va retrouver des troubles digestifs haut et bas, c'est-à-dire des troubles survenant dans la partie haute ou basse du système digestif. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont le reflux gastro-œsophagien (RGO), survenant « essentiellement pour des efforts se situant à 90 % de la VO₂ max ou au-delà de 70 % de la fréquence cardiaque maximale. » [13]

« Les douleurs à type de crampe (gastriques), les nausées et les vomissements » [13] peuvent être catégorisés comme des troubles digestifs hauts. Les troubles digestifs bas, les plus fréquemment rencontrés, regroupent des symptômes tels que « les douleurs abdominales, les envies impérieuses de défécation, la diarrhée » [13] et les saignements intestinaux se traduisant par du sang dans les selles.

L'ischémie cause des lésions intestinales mais elle augmente aussi la perméabilité intestinale pouvant être la source de douleur, diarrhée et hémorragie.

« Au repos, la muqueuse intestinale constitue une barrière efficace contre les bactéries et les antigènes alimentaires. La défaillance de celle-ci, à l'origine de réponses inflammatoires locales et systémiques voire de phénomènes anaphylactiques, a été retrouvée lors d'efforts survenant au-delà de 80 % de la VO₂ max. » [13]

Normalement, afin de maintenir l'homéostasie intestinale, « en réponse au stress du réticulum endoplasmique (RE), la protéine d'immunoglobuline de liaison chaperonne résidente du RE (BiP) se dissocie des domaines luminaux des trois capteurs protéiques, entraînant l'activation de la protéine kinase R-like ER kinase (PERK), de l'enzyme nécessitant l'inositol 1 α (IRE1 α) et de l'activation du facteur de transcription 6 α (ATF6 α) pour restaurer l'homéostasie intracellulaire en inhibant la synthèse des protéines et en améliorant la capacité de repliement des protéines et la dégradation des protéines mal repliées » [9]

Le dysfonctionnement de la barrière intestinale a donc un lien avec le stress du réticulum endoplasmique des entérocytes qui « sont le type cellulaire prédominant dans l'intestin grêle et jouent un rôle essentiel pour l'intégrité de la barrière intestinale » [9]

Différentes études menées chez le rat ont tenté de prouver que l'application de la glycine améliore les lésions intestinales après l'ischémie-reperfusion. [5][12]

II. Les effets de la glycine sur les lésions intestinales et sur l'inflammation causée par celles ci

"Dans des études antérieures, l'application de glycine a provoqué une amélioration des lésions intestinales après ischémie-reperfusion chez le rat." [5] La glycine prévient aussi l'apparition des lésions intestinales en ayant un rôle protecteur. [2][3]

De plus, selon Howard et al (2010) la glycine exerce une activité anti-apoptotique dans les cellules épithéliales intestinales. [9] En effet, elle entraîne la suppression de la signalisation IRE1 α -JNK, qui régule le signal d'apoptose. [9] Ce qui induit une réduction du stress du réticulum endoplasmique « et à une restauration de l'homéostasie cellulaire. » [9] Afin de vérifier ces informations, l'annexe 2 présente que « la viabilité cellulaire a été réduite après le traitement à l'anisomyicine, par rapport au témoin. » [9] Ce qui n'a pas été le cas lors du traitement à la glycine. (annexe 3) Donc la glycine a bien un rôle anti-apoptotique au niveau des cellules épithéliales intestinales.

Cependant ce rôle anti-apoptotique est dépendant de mTORC1 qui contrôle la synthèse des protéines et « est essentielle à la survie des cellules et à l'intégrité intestinale en réponse au stress du réticulum endoplasmique. » [9]

Donc la glycine permet de prévenir et de réduire les dommages induits par le stress du réticulum endoplasmique et améliore la fonction de la barrière épithéliale de manière dépendante de mTORC1. En conséquence, une supplémentation en glycine pourrait être bénéfique pour améliorer la fonction intestinale.

Ensuite, nous savons que l'effort physique est à l'origine d'un stress oxydatif. Dans notre cas, les lésions intestinales engendrent un stress puis une inflammation afin de réparer les tissus endommagés. Le stress oxydatif et l'inflammation sont deux points sur lesquels la supplémentation en glycine pourrait avoir un effet intéressant.

La glycine, plus précisément GLYT1, a un effet cytoprotecteur pour lutter contre le stress oxydatif dans les cellules épithéliales intestinales humaines. [2] « Si la glycine est administrée avant le défi oxydatif, elle protège les niveaux de glutathion intracellulaire sans perturber le taux d'absorption de la glycine. La protection des niveaux intracellulaires de glutathion dépend de l'activité unique du récepteur GLYT1. Le récepteur GLYT1 fournit les conditions nécessaires à l'accumulation de glycine intracellulaire. » [2] Donc une supplémentation en glycine en amont de l'activité physique, source du défi oxydatif, peut être bénéfique pour limiter les troubles intestinaux du sportif.

La glycine, inhibe la production d'un médiateur inflammatoire que sont « les cytokines tels qu'IL-1b et IL-6, via des macrophages activés et des leucocytes, » [11] et « en modifiant les niveaux intracellulaires de Ca²⁺ » [2]. « Les cytokines sont connues pour augmenter la perméabilité des monocouches de cellules épithéliales intestinales. » [11] Donc la glycine régule la signalisation inflammatoire, améliorant ainsi l'intégrité intestinale.

De plus, « la supplémentation alimentaire d'une dose appropriée de glycine est efficace dans le traitement des troubles métaboliques chez les patients atteints de maladies inflammatoires. » [1]

Finalement, la glycine peut réduire l'inflammation causée par les lésions intestinales en protégeant les cellules épithéliales, en régulant les niveaux intracellulaires de glutathion et en inhibant la production de cytokines pro inflammatoires. Une supplémentation serait alors intéressante.

III. Les effets de la glycine sur la barrière épithéliale intestinale

Comme évoqué précédemment, la glycine limite le stress oxydatif, l'inflammation, l'apoptose ainsi que les lésions intestinales. De ce fait elle contribue à la préservation de la barrière épithéliale intestinale. « L'intestin possède plusieurs types de systèmes de transport membranaire qui utilisent la glycine comme substrat pour augmenter l'absorption cellulaire. » [2] Ainsi, grâce à un apport suffisant en glycine, il y a une meilleure absorption cellulaire ce qui indique une meilleure viabilité des cellules épithéliales intestinales, réduisant l'apoptose et donc assurant une meilleure barrière intestinale.

Une étude sur les porcelets a montré que « Les mucines du jéjunum et de l'iléon étaient plus abondantes » [11] lors d'une supplémentation en glycine. Ces mucines permettent ainsi d'augmenter « la couche de mucus qui protège l'intégrité de l'épithélium intestinal, » [11] améliorant donc la perméabilité intestinale, et réduisant le risque d'infections.

La glycine permet de réduire la perméabilité intestinale en améliorant les jonctions serrées de la paroi épithéliale intestinale. En effet lors de l'ischémie, les structures cellulaires sont progressivement endommagées, augmentant ainsi la perméabilité intestinale. La reperfusion sanguine suite à l'arrêt de l'effort, permet un meilleur apport en glycine, protégeant ainsi les jonctions serrées et réduisant la perméabilité intestinale. [5]

« La glycine a nettement amélioré l'abondance et la localisation de l'occludine, de la claudine-1, de la ZO-1, de la ZO-2, » [9] renforçant ainsi les jonctions serrées. La Claudin-1 « joue un rôle vital dans le resserrement de la connexion intercellulaire. L'occludine est abondamment exprimée aux sites de contact des cellules et est considérée comme nécessaire à l'assemblage des jonctions serrées. ZO-1 et ZO-2 déterminent indépendamment la position polymérisée de la protéine claudine dans la formation des jonctions serrées. » [9]

Une supplémentation en glycine permettrait ainsi de réduire la perméabilité intestinale, et donc de limiter le risque d'infections et autres troubles qui s'en suivrait. Cependant il est nécessaire de savoir comment et à quelle dose se supplémenter en glycine.

IV. La supplémentation en glycine et ses limites

« Chez l'homme, le taux sérique normal de glycine est d'environ 300 μM , l'augmentation de l'apport en glycine peut entraîner des taux sanguins de plus de 900 μM qui augmentent ses actions bénéfiques sans avoir d'effets secondaires nocifs. » [23] Il est important de noter qu'en grande quantité, la supplémentation en glycine peut être toxique [2] [23] cependant les études actuelles ne nous permettent pas de dire à partir de quelle dose elle l'est.

De plus, la méthode de supplémentation à privilégier est encore floue car la plupart des études sont basées sur une supplémentation en glycine administrée par intra veineuse [22] avant ou après l'effort. Petrat et al (2011) ont montré une atténuation des lésions d'ischémie reperfusion lors d'une supplémentation par intraveineuse à hauteur de 10mg/kg de poids de corps. [22] Cependant, il n'est pas donné à tout le monde de pouvoir pratiquer une perfusion avant ou après un effort.

Quant à la supplémentation par voie orale, nous manquons d'informations, mais d'après une étude, il se peut que la supplémentation orale en glycine fait qu'elle soit rapidement métabolisée dans le système digestif. [2] La question se pose alors du moment auquel la supplémentation doit être prise. Les pistes évoquées dans les différentes études citées précédemment dans cette revue indiqueraient un intérêt de se supplémenter en glycine de manière préventive, c'est-à-dire avant l'effort ou de manière quotidienne.

Je recommanderai la supplémentation en glycine seulement lorsque toutes les autres stratégies nutritionnelles ont déjà été testées afin de réduire les troubles intestinaux, sans améliorations significatives. Cet avis est amené à évoluer au fil des publications scientifiques futures et des précisions concernant les dosages et l'efficacité d'une supplémentation orale. Cependant la glycine reste un acide aminé aux multiples bienfaits pour les troubles intestinaux chez les sportifs.

Conclusion

La glycine est un acide aminé aux multiples bienfaits pour les troubles intestinaux chez les sportifs. Elle prévient les lésions tissulaires et améliore leur cicatrisation, tout en limitant l'apoptose. De plus, elle régule le stress oxydant et l'inflammation, assurant l'homéostasie de la paroi intestinale. Ensuite elle améliore la perméabilité intestinale et limite le risque d'infections pouvant être la source de troubles intestinaux.

Outre les aspects bénéfiques pour les troubles gastro-intestinaux des sportifs, la glycine pourrait « traiter les troubles métaboliques dans l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les cancers et diverses maladies inflammatoires. » [3]

Enfin, je recommanderai la supplémentation en glycine seulement lorsque toutes les autres stratégies nutritionnelles ont déjà été testées afin de réduire les troubles intestinaux, sans améliorations significatives. Cet avis est amené à évoluer au fil des publications scientifiques futures et des précisions concernant les dosages, le moment de consommation et l'efficacité d'une supplémentation orale.

Résumé en anglais :

Gastrointestinal disorders are at the origin of nearly one in five abandonment during an ultra trail race.

Ischemia is a redistribution of blood flow mainly located in the digestive system to muscles and other organs solicited during sports activity. It induces lesions in the intestinal tissues up to apoptosis, and necrosis of these [15] during the training, which generates intestinal disorders in the athlete.

How glycine can improve intestinal disorders in the athlete, and is supplementation useful?

Glycine is a non-essential amino acid with multiple benefits for intestinal disorders in athletes. It prevents tissue damage and improves scarring, while limiting apoptosis. In addition, it regulates oxidative stress and inflammation, ensuring the homeostasis of the intestinal wall. Then it improves intestinal permeability and limits the risk of infections that can be the source of intestinal disorders.

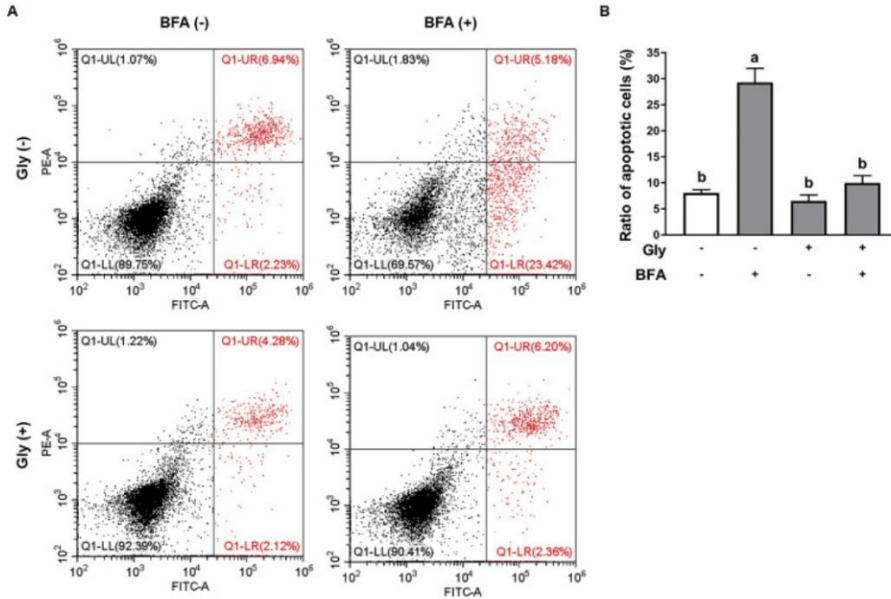
Regarding glycine supplementation, we don't have enough scientific evidence to be able to use because most studies use intravenous glycine supplementation, which is not possible in everyday life for athletes.

Finally, I will recommend glycine supplementation only when all other nutritional strategies have already been tested to reduce gastro intestinal disorders, with no significant improvements. This opinion will evolve with future scientific publications and clarifications regarding dosages, the time of consumption and the effectiveness of oral supplementation.

Annexes :

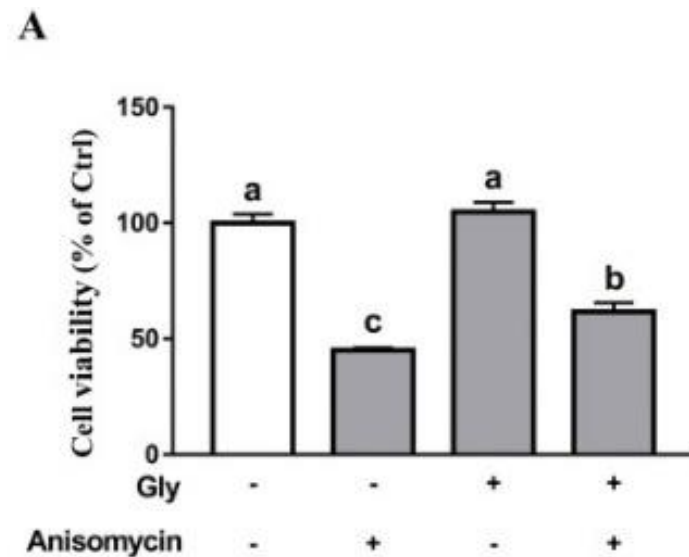
Annexe 1 : Graphiques montrant que « La glycine (Gly) a inhibé l'apoptose induite par la brefeldine A (BFA) dans les cellules épithéliales intestinales (IPEC-1). L'apoptose a été déterminée par analyse cytométrique en flux (A) et analysée (B).

Yang, Y., Fan, X., Ji, Y., Li, J., Dai, Z., & Wu, Z. (2022). Glycine represses endoplasmic reticulum stress-related apoptosis and improves intestinal barrier by activating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *Animal Nutrition*, 8(1), 1-9.



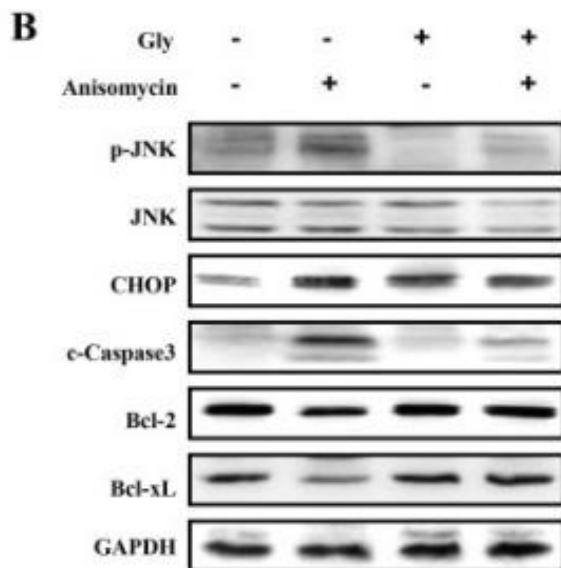
Annexe 2 : Graphique indiquant que la glycine a inhibé l'apoptose induite par l'anisomycine. La viabilité cellulaire a été analysée.

Yang, Y., Fan, X., Ji, Y., Li, J., Dai, Z., & Wu, Z. (2022). Glycine represses endoplasmic reticulum stress-related apoptosis and improves intestinal barrier by activating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *Animal Nutrition*, 8(1), 1-9.



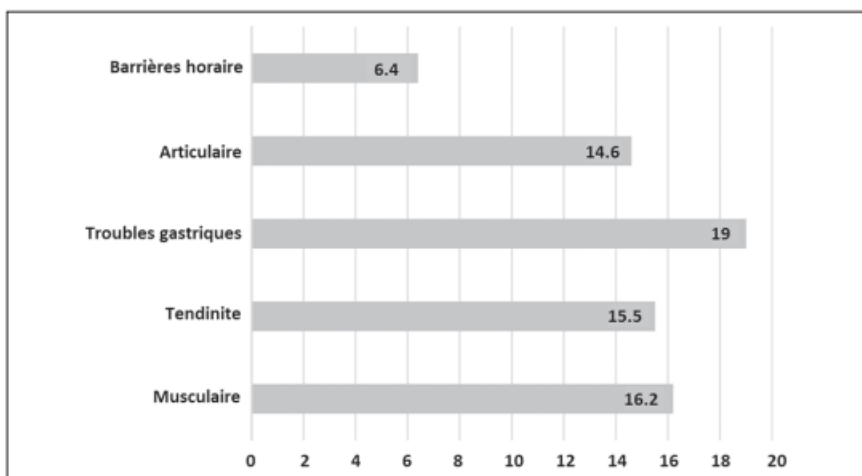
Annexe 3 : « La glycine a inhibé l'apoptose induite par l'anisomycine. L'abondance des protéines de p-JNK, JNK, CHOP, c-caspase3, Bcl-2 et Bcl-xL ont été analysées. »

Yang, Y., Fan, X., Ji, Y., Li, J., Dai, Z., & Wu, Z. (2022). Glycine represses endoplasmic reticulum stress-related apoptosis and improves intestinal barrier by activating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *Animal Nutrition*, 8(1), 1-9.



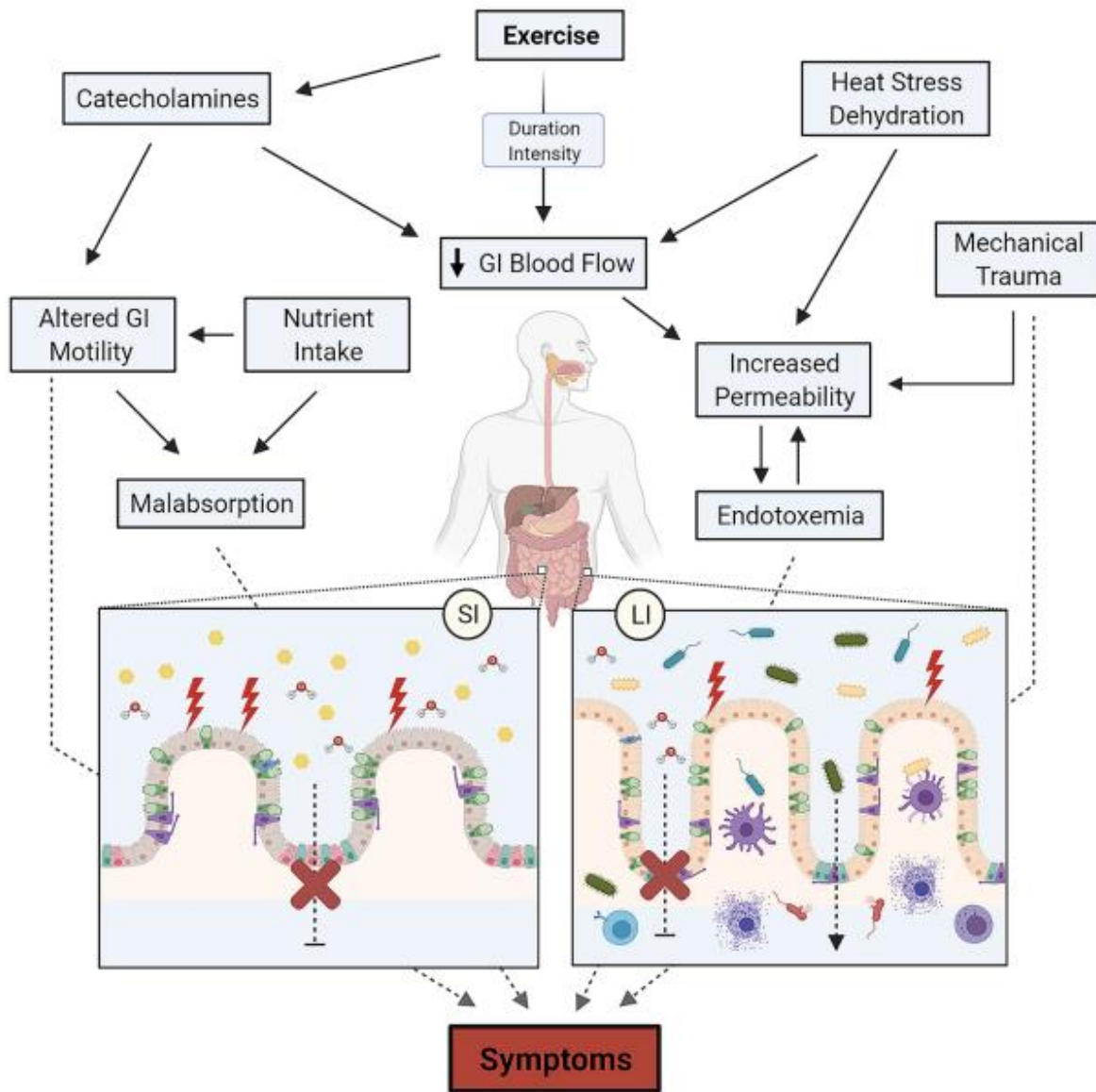
Annexe 4 : Graphique indiquant les causes invoquées d'abandons lors de l'UTMB en 2009 (en % du nombre d'abandon total)

Saint Etienne, J. M. Les effets immédiats des courses d'ultra-endurance: état des lieux et conséquences pour la santé.



Annexe 5 : Schéma des facteurs qui influencent la fonction gastro intestinale et la perméabilité pendant l'exercice

Smith, K. A., Pugh, J. N., Duca, F. A., Close, G. L., & Ormsbee, M. J. (2021). Gastrointestinal pathophysiology during endurance exercise: endocrine, microbiome, and nutritional influences. *European Journal of Applied Physiology*, 121(10), 2657-2674.



Sources bibliographiques :

- [1] Chantler, S., Griffiths, A., Matu, J., Davison, G., Holliday, A., & Jones, B. (2022). A systematic review: Role of dietary supplements on markers of exercise-associated gut damage and permeability. *PLoS one*, 17(4), e0266379.
- [2] Razak, M. A., Begum, P. S., Viswanath, B., & Rajagopal, S. (2017). Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- [3] Wang, W., Wu, Z., Dai, Z., Yang, Y., Wang, J., & Wu, G. (2013). Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino acids*, 45(3), 463-477.
- [4] Buchman, A. L., O'Brien, W., Ou, C. N., Rognerud, C., Alvarez, M., Dennis, K., & Ahn, C. (1999). The effect of arginine or glycine supplementation on gastrointestinal function, muscle injury, serum amino acid concentrations and performance during a marathon run. *International journal of sports medicine*, 20(05), 315-321.
- [5] Brencher, L., Verhaegh, R., & Kirsch, M. (2017). Attenuation of intestinal ischemia-reperfusion-injury by β -alanine: a potentially glycine-receptor mediated effect. *Journal of Surgical Research*, 211, 233-241.
- [6] Monobe, M., Hamano, N., Sumi, M., Mukai, K., Moritake, T., Anzai, K., ... & Ando, K. (2006). Effects of glycine betaine on bone marrow death and intestinal damage by gamma rays and carbon ions. *Radiation protection dosimetry*, 122(1-4), 494-497.
- [7] Newsholme, P., Krause, M., Newsholme, E. A., Stear, S. J., Burke, L. M., & Castell, L. M. (2011). BJSM reviews: A to Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance—Part 18. *British journal of sports medicine*, 45(3), 230-232.
- [8] Barekatin, R., Chrystal, P. V., Howarth, G. S., McLaughlan, C. J., Gilani, S., & Nattrass, G. S. (2019). Performance, intestinal permeability, and gene expression of selected tight junction proteins in broiler chickens fed reduced protein diets supplemented with arginine, glutamine, and glycine subjected to a leaky gut model. *Poultry science*, 98(12), 6761-6771.
- [9] Yang, Y., Fan, X., Ji, Y., Li, J., Dai, Z., & Wu, Z. (2022). Glycine represses endoplasmic reticulum stress-related apoptosis and improves intestinal barrier by activating mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *Animal Nutrition*, 8(1), 1-9.
- [10] Lee, M. A., McCauley, R. D., Kong, S. E., & Hall, J. C. (2002). Influence of glycine on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 26(2), 130-135.
- [11] Ji, Y., Fan, X., Zhang, Y., Li, J., Dai, Z., & Wu, Z. (2022). Glycine regulates mucosal immunity and the intestinal microbial composition in weaned piglets. *Amino Acids*, 54(3), 385-398.

- [12] Jacob, T., Ascher, E., Hingorani, A., & Kallakuri, S. (2003). Glycine prevents the induction of apoptosis attributed to mesenteric ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Surgery*, 134(3), 457-466
- [13] Watelet, J. (2011). Troubles digestifs du sportif. *Science & sports*, 26(2), 111-115.
- [14] Saint Etienne, J. M. Les effets immédiats des courses d'ultra-endurance: état des lieux et conséquences pour la santé.
- [15] Riché, D. (2004). Hyperperméabilité intestinale chez le sportif: mécanismes, conséquences et prise en charge nutritionnelle. *Nafas*, 2(3), 17-29.
- [16] Smith, K. A., Pugh, J. N., Duca, F. A., Close, G. L., & Ormsbee, M. J. (2021). Gastrointestinal pathophysiology during endurance exercise: endocrine, microbiome, and nutritional influences. *European Journal of Applied Physiology*, 121(10), 2657-2674.
- [17] Chantler, S., Griffiths, A., Matu, J., Davison, G., Jones, B., & Deighton, K. (2021). The effects of exercise on indirect markers of gut damage and permeability: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 51(1), 113-124.
- [18] Effenberger-Neidnicht, K., Jägers, J., Verhaegh, R., & de Groot, H. (2014). Glycine selectively reduces intestinal injury during endotoxemia. *Journal of surgical research*, 192(2), 592-598.
- [19] Howard, A., Tahir, I., Javed, S., Waring, S. M., Ford, D., & Hirst, B. H. (2010). Glycine transporter GLYT1 is essential for glycine-mediated protection of human intestinal epithelial cells against oxidative damage. *The Journal of physiology*, 588(6), 995-1009.
- [20] Cerqueira, N. F., Hussni, C. A., & Yoshida, W. B. (2005). Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cirurgica Brasileira*, 20, 336-343.
- [21] Kallakuri, S., Ascher, E., Pagala, M., Gade, P., Hingorani, A., Scheinman, M., ... & Jacob, T. (2003). Protective effect of glycine in mesenteric ischemia and reperfusion injury in a rat model. *Journal of vascular surgery*, 38(5), 1113-1120.
- [22] Petrat, F., Drowatzky, J., Boengler, K., Finckh, B., Schmitz, K. J., Schulz, R., & De Groot, H. (2011). Protection from glycine at low doses in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. *European Surgical Research*, 46(4), 180-187.
- [23] Pérez-Torres, I., María Zuniga-Munoz, A., & Guarner-Lans, V. (2017). Beneficial effects of the amino acid glycine. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 17(1), 15-32.