Research Paper

The effect of 12-weeks endurance training and L-arginine supplement on the levels of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and nitric oxide in postmenopausal hypertensive women

Bita Bordbarazari[1], Mandana Gholami[1]*, Khosrow Ebrahim[2], Farshad Ghazalian[1], Hossein Abed Natanzi[1]

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail:** m.gholami@srbiau.ac.ir

Citation: Bordbarazari B, Gholami M, Ebrahim KH, Ghazalian F, Abed Natanzi H. The effect of 12 weeks endurance training and L-arginine supplement on the levels of Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) and nitric oxide in postmenopausal hypertensive women. Daneshvar Medicine 2021; 29(3):104-117.
doi: 10.22070/DANESHMED.2021.14027.1047

Received: 18 May 2021
Last revised: 09 Aug 2021
Accepted: 24 Aug 2021

Abstract

Background and Objective: Exercise training and nutritional interventions such as L-arginine ingestion have an effective role in controlling hypertension. Therefore, the aim of present study was to investigate the effect of 12-weeks endurance training and L-arginine supplement on the levels of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and nitric oxide (NO) in hypertensive women.

Materials and Methods: 40 postmenopausal hypertensive women (55.26±2.56 years old, body mass index: 28.61±1.18 kg.m2) were randomly assigned in four groups (10 person) including: placebo, L-arginine, training and training+L-arginine groups. Endurance training program conducted for 12 weeks with 60-75 percent of maximum heart rate. L-arginine consumption considered 6 g daily. Blood sampling performed in pre and posttest (48 hours after last training session or L-arginine consumption) and ADMA and NO were measured by ELISA method. Data were analyzed by SPSS24 software and analysis of covariance test.

Results: ADMA in training and training+L-arginine groups indicated significant decrease compared to placebo and L-arginine groups ($p<0.05$). NO levels significantly increased in all groups compared to placebo group ($p<0.05$). Despite decrease in systolic blood pressure in L-arginine, training and training+L-arginine groups compared to placebo group ($p<0.001$), decrease in systolic blood pressure in training+L-arginine group were significant compared to training ($p<0.001$) and L-arginine ($p=0.007$) groups.

Conclusion: L-arginine consumption increases the effectiveness of endurance training in decreasing systolic blood pressure that is partly exerted by further increase in NO levels.

Keywords: Hypertension, Postmenopausal, Endurance training, L-arginine

مقاله پژوهشی

تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و مکمل ال آرژنین بر سطوح دی متیل آرژنین نامتقارن (ADMA) و نیتریک اکساید در زنان یائسه دارای پرفشار خونی

نویسندگان: بیتا بردبار آذری[۱]، ماندانا غلامی[۱*]، خسرو ابراهیم[۲]، فرشاد غزالیان[۱]، حسین عابد نطنزی[۱]

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: ماندانا غلامی **Email: m.gholami@srbiau.ac.ir**

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۲۸
آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۰/۰۵/۱۸
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۲

چکیده

مقدمه و هدف: تمرین ورزشی و مداخلات تغذیه ای از قبیل مصرف ال آرژنین نقش موثری در کنترل پرفشار خونی دارند. بنابراین، در پژوهش حاضر تاثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و مکمل ال آرژنین بر سطوح دی متیل آرژنین نامتقارن (ADMA) و نیتریک اکساید (NO) در زنان مبتلا به پرفشار خونی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: ۴۰ زن یائسه دارای پرفشار خونی (۲/۵۶±۵۵/۲۶ سال، شاخص توده بدن: ۱/۱۸±۲۸/۶۱ kg.m2) به صورت تصادفی در چهار گروه (۱۰ نفری) شامل گروه های دارونما، ال آرژنین، تمرین و تمرین+ال آرژنین تقسیم شدند. برنامه تمرین استقامتی به مدت ۱۲ هفته با ۷۵-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا شد. مصرف ال آرژنین نیز روزانه ۶ گرم در نظر گرفته شد. خونگیری در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون (۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین یا مصرف ال آرژنین) انجام و سطوح ADMA و NO به روش الایزا اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS24 و آزمون آنالیز کوواریانس انجام گردید.

نتایج: سطح ADMA در گروه تمرین و تمرین+ال آرژنین نسبت به گروه دارونما و ال آرژنین کاهش معناداری نشان داد ($p<۰/۰۵$). سطح NO در همه گروه ها در مقایسه با گروه دارونما به صورت معنادار افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). با وجود کاهش فشار خون سیستولی در گروه های ال آرژنین، تمرین و تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه دارونما ($p<۰/۰۰۱$)، کاهش فشار خون سیستولی در گروه تمرین+ال آرژنین نسبت به گروه تمرین ($p<۰/۰۰۱$) و ال آرژنین ($p<۰/۰۵$) نیز معنادار بود.

نتیجه گیری: مصرف ال آرژنین اثرگذاری تمرین استقامتی در کاهش فشار خون سیستولی را افزایش می دهد که احتمالاً تاحدودی بواسطه افزایش بیشتر سطح NO اتفاق می افتد.

واژه های کلیدی: پرفشار خونی، یائسگی، تمرین استقامتی، ال آرژنین

مقدمه

پرفشار خونی به یکی از دلایل عمده مرگ و میر در سراسر جهان تبدیل شده است و سالانه موجب ۱۰/۴ میلیون مرگ می‌شود (۱). اگرچه پاتوژنز پرفشار خونی چندوجهی و بسیار پیچیده است، اختلال در عملکرد اندوتلیال به عنوان رخداد اولیه در پاتوژنز پرفشار خونی در نظر گرفته می‌شود که با آسیب بافت هدف و پیشرفت آترواسکلروز همراه است (۲). افزایش سنتز دی متیل آرژنین نامتقارن (ADMA[1]) یکی از نشانه‌های اختلال در عملکرد اندوتلیالی است (۳). ADMA منجر به مهار نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) می‌شود، فراهمی زیستی نیتریک اکساید (NO) را کاهش می‌دهد و در نتیجه منجر به مختل شدن عملکرد اندوتلیالی می‌شود (۴). تغییرات اندک در سطوح ADMA می‌تواند به صورت بالقوه تولید NO را تحت تاثیر قرار دهد و در توسعه بیماری‌های قلبی–عروقی نقش داشته باشد و در همین رابطه گزارش شده است که سطوح ADMA در وضعیت‌های پاتولوژیک ۹-۳ برابر افزایش می‌یابد که پیامد آن کاهش معنادار تولید NO (۳۰-۷۰ درصد) است (۵).

محققان با مقایسه سطوح ADMA بین افراد سالم و مبتلا به پرفشار خونی نشان داده‌اند که سطوح پلاسمایی ADMA در مبتلایان به پرفشار خونی نسبت به افراد دارای فشار خون طبیعی به صورت معناداری بیشتر است (۶) و بر همین اساس، افزایش سطوح ADMA به عنوان یک عامل خطرزای عمده برای بیماری پرفشار خونی و سایر بیماری‌های قلبی–عروقی مورد توجه قرار گرفته است (۷) و باتوجه به نقش ADMA در پاتوژنز پرفشار خونی، کاهش سطوح ADMA در افراد مبتلا به پرفشار خونی به عنوان یکی از سازوکارهای موثر در کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی معرفی شده است (۸). بر اساس شواهد موجود، بی‌تحرکی جسمانی و سبک زندگی کم تحرک یکی از مهمترین عوامل خطرزا برای بیماری‌های قلبی–عروقی است و افرادی که دارای آمادگی جسمانی پایین و سطح فعالیت جسمانی کمتری هستند به میزان ۳۰ تا ۵۰ درصد بیشتر در معرض خطر فشار خون بالا قرار دارند (۹). در تایید این گفته‌ها، محققان تاثیر مثبت انواع مختلف تمرینات ورزشی بویژه تمرینات استقامتی را در کاهش میزان فشار خون افراد دارای پرفشار خونی نشان داده‌اند (۱۰). تمرینات هوازی با کاهش فشار خون در افراد دارای پرفشار خونی و افرادی با فشار خون طبیعی همراه است و از این رو، افزایش فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند به عنوان یک بخش مهم از مداخلات سبک زندگی برای پیشگیری و درمان فشار خون بالا در نظر گرفته شود (۹). علاوه بر تمرینات ورزشی، محققان نقش مداخلات دارویی و تغذیه‌ای مختلف از جمله مصرف ال‌آرژنین را نیز در بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش فشار خون در بیماران مبتلا به پرفشار خونی نشان داده‌اند (۱۱). ال‌آرژنین به عنوان سوبسترای سنتز NO در دسترس eNOS قرار دارد و مسیر آرژنین/NO یک سازوکار فیزیولوژیک برای گشاد شدن عروق در سلول‌های اندوتلیال است که بر مقاومت محیطی عروق تاثیر می‌گذارد و بنابراین می‌تواند فشار خون را کاهش دهد (۱۲).

مکمل‌یاری ال‌آرژنین منجر به بهبود گشاد شدن عروق وابسته به اندوتلیوم به میزان مشابه با فعالیت ورزشی می‌شود، در حالیکه تعامل فعالیت ورزشی و ال‌آرژنین یک تاثیر افزایشی را نشان داده است و به بهبود بیشتر عملکرد اندوتلیال منجر می‌شود (۱۳). علاوه بر تاثیرات مثبت تمرین ورزشی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین به تنهایی در مدیریت پرفشار خونی، برخی مطالعات عنوان کرده‌اند که تمرین ورزشی به همراه مکمل‌یاری ال‌آرژنین نیز به بهبود پرفشار خونی کمک می‌کند. در این رابطه، لوکوتی[2] و همکاران (۲۰۰۶) در پژوهشی دریافتند که ۲۱ روز مکمل یاری ال‌آرژنین به همراه محدودیت کالریک و تمرین ورزشی (استقامتی–مقاومتی) در بیماران دیابتی مبتلا به پرفشار خونی منجر به کاهش معنادار فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌شود، درحالیکه گروه دارونما تغییر معناداری را در فشار خون سیستولی و دیاستولی نشان نداد (۱۴). در پژوهشی دیگر جهانی و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی تاثیر تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین در مردان چاق نشان دادند که چهار هفته تمرین هوازی به تنهایی تاثیری بر فشار خون ندارد. باوجود این، تمرین

[1]. Asymmetrical Dimethylarginine

[2]. Lucotti

هوازی به همراه مکمل ال‌آرژنین با کاهش معنادار فشار خون سیستولی و دیاستولی همراه بود (۱۵). این یافته‌ها بیانگر آن است که مکمل‌یاری ال‌آرژنین می‌تواند با افزایش تاثیرگذاری تمرین ورزشی بر فشار خون سیستولی و دیاستولی همراه باشد. با این همه، سازوکار و مسیرهای پیام‌رسانی تاثیرگذاری ال‌آرژنین بر فشار خون بویژه به همراه تمرین ورزشی هنوز تاحدود زیادی ناشناخته مانده است و یافته‌های حاضر می‌تواند به دانش موجود در این زمینه کمک کرده و بر همین اساس، محقق در پژوهش حاضر برای نخستین بار به بررسی تاثیر تمرین استقامتی و مصرف مکمل ال‌آرژنین بر سطوح ADMA و NO در زنان یائسه دارای پرفشار خونی پرداخته است.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر، جامعه آماری را زنان یائسه دارای پرفشار خونی تهرانی تشکیل می دادند. نمونه گیری از میان جامعه آماری به صورت تصادفی اجرا شد و محقق از بین افراد واجد شرایط، ۴۰ نفر را به عنوان نمونه آماری پژوهش انتخاب کرد.

در مرحله نخست از طریق اطلاع رسانی و ذکر شرایط لازم برای گزینش آزمودنی ها، سعی بر آن شد تا آزمودنی های داوطلب و واجد شرایط به منظور اجرای پژوهش حاضر شناسایی شوند. بعد از اطلاع رسانی در بیمارستان شریعتی، مرکز قلب و بیمارستان امام خمینی منطقه ۶ تهران به صورت هدفمند و بر اساس معیارهای در نظر گرفته شده توسط محقق، از بین بیماران مراجعه کننده، افرادی که واجد شرایط نبودند، از پژوهش کنار گذاشته می شدند. بعد از پایش و انتخاب آزمودنی ها، شرایط و چگونگی اجرای پژوهش حاضر برای آنها توضیح داده شد تا از مزایا و معایب مداخله پژوهشی مورد نظر (تمرین استقامتی، مکمل ال آرژنین و یا ترکیب آنها) برای افراد مبتلا به پرفشار خونی مطلع شوند. نهایتاً بر اساس معیارهای ورود و خروج تحقیق، از بین افرادی که تمایل به همکاری داشتند، تعداد ۴۰ آزمودنی به منظور اجرای پژوهش انتخاب شدند و در ابتدای پژوهش از همه آنها رضایت نامه آگاهانه اخذ شد. آزمودنی ها به صورت تصادفی در چهار گروه ۱۰ نفری شامل گروه های دارونما، ال آرژنین، تمرین استقامتی (همراه با دارونما) و تمرین استقامتی+ال آرژنین تقسیم شدند. از جدول اعداد تصادفی برای تقسیم بندی تصادفی آزمودنی ها استفاده گردید. باتوجه به بررسی های صورت گرفته در رابطه با تاثیر تمرین ورزشی بر افراد مبتلا به پرفشار خونی، تعداد نمونه ۱۰-۸ نفر برای هر گروه می تواند مورد تایید باشد (۱۶،۱۷). لازم به ذکر است که پژوهش حاضر با شناسه اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1398.009 در سامانه ملی کمیته اخلاق ثبت شده است.

از آنجایی که جامعه آماری پژوهش حاضر را زنان یائسه مبتلا به پرفشار خونی تشکیل می دادند، به منظور ورود افراد داوطلب به پژوهش حاضر و انتخاب آنها به عنوان آزمودنی، مجموعه ای از محدودیت ها در نظر گرفته شد که عبارت بودند از: بروز یائسگی، ابتلا به پرفشار خونی (فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۴۰ یا فشار خون دیاستولی بیشتر از ۹۰ میلی متر جیوه)، فقدان بیماری های قلبی-عروقی به جز پرفشار خونی، فقدان هرگونه بدخیمی (سرطان)، عدم ابتلا به دیابت، شرکت نکردن در برنامه های تمرین ورزشی منظم طی دو سال اخیر، عدم مصرف مشروبات الکلی، عدم مصرف مکمل های فرآوری شده، نداشتن منع پزشکی برای شرکت در تمرینات ورزشی و فقدان محدودیت جسمانی جهت شرکت در برنامه تمرینی که از طریق پرسشنامه، مصاحبه و ارزیابی تخصصی کنترل گردید و نهایتاً آزمودنی ها رضایت نامه آگاهانه کتبی را امضا کردند. در برخی شرایط نیز آزمودنی ها قبل یا حین اجرای مداخله پژوهشی ۱۲ هفته ای از مطالعه حاضر کنار گذاشته می شدند که این محدودیت ها تحت عنوان معیارهای خروج آزمودنی ها در نظر گرفته شده بودند که شامل موارد زیر بود: عدم تایید یائسگی توسط متخصص، عدم اطمینان از ابتلا به پرفشار خونی، عدم موافقت آزمودنی با شرایط مد نظر محقق، غیبت در جلسات تمرین ورزشی، امتناع از امضای فرم رضایت نامه آگاهانه، محدودیت جسمانی برای شرکت در تمرین ورزشی، آسیب دیدگی در حین تمرینات ورزشی و ناتوانی آزمودنی برای ادامه برنامه تمرینی، ابتلا به سایر بیماری های قلبی-عروقی به جز پرفشار خونی، عدم حضور در جلسات خونگیری پیش آزمون و پس آزمون، عدم مصرف منظم

مکمل ال آرژنین و منع پزشک معالج از شرکت بیمار در تمرینات ورزشی.

برنامه تمرین استقامتی

برنامه تمرین استقامتی بر روی نوارگردان به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته توسط آزمودنی های گروه تمرین و تمرین+ال آرژنین اجرا شد. برنامه تمرین استقامتی به صورت پیاده روی روی نوارگردان اجرا شد و مشتمل بر سه بخش بود. ابتدا آزمودنی ها به منظور گرم کردن به مدت پنج دقیقه با شدت پایین (۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه) روی نوارگردان به پیاده روی پرداختند. بلافاصله بعد از گرم کردن، بخش اصلی برنامه تمرین ورزشی اجرا شد که شامل ۲۰ دقیقه پیاده روی روی نوارگردان با شدت ۷۵-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه با شیب صفر بود که در سه هفته نخست شدت تمرین ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود و هر سه هفته ۵ درصد به شدت تمرین افزوده شد و در سه هفته آخر شدت تمرین به ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه رسید و نهایتاً مرحله سرد کردن نیز به صورت راه رفتن روی نوارگردان با شدت پایین (۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه) و به مدت ۵ دقیقه انجام شد (۱۸).

مصرف ال آرژنین

مکمل ال آرژنین به صورت روزانه و هر روز به میزان ۶ گرم (سه وعده ۲ گرمی) توسط آزمودنی های گروه ال آرژنین و تمرین+ال آرژنین مصرف شد و همزمان آزمودنی های گروه دارونما نیز به همان اندازه دارونما (کپسول آرد سفید) مصرف می کردند (۱۲).

جمع آوری نمونه های خونی

در مطالعه حاضر، خونگیری در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون توسط متخصص آزمایشگاه انجام شد. برای خونگیری در مرحله پیش آزمون، از آزمودنی ها خواسته شد که بعد از حدود ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه به آزمایشگاه مراجعه کنند. چند روز بعد از جمع آوری نمونه های خونی پیش آزمون و اندازه گیری های اولیه، پروتکل پژوهشی ۱۲ هفته ای آغاز شد و آزمودنی ها به مدت ۱۲ هفته در معرض متغیر مستقل (تمرین استقامتی، مکمل ال آرژنین، تمرین استقامتی+ال آرژنین) قرار گرفتند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه برنامه تمرین استقامتی یا مصرف مکمل ال آرژنین، از آزمودنی ها خواسته شد که مجدداً همانند مرحله پیش آزمون برای خونگیری و سایر اندازه گیری های مربوطه در مرحله پس آزمون حاضر شوند. از آزمودنی ها خواسته شد که بعد از آخرین جلسه تمرین ورزشی و تا زمان خونگیری و اندازه گیری های پس آزمون از هرگونه فعالیت جسمانی یا ورزشی سنگین خودداری کنند. در هر مرحله از خونگیری، ۷ میلی لیتر خون در وضعیت نشسته و حالت استراحت از ورید قدامی دست راست آزمودنی ها گرفته شد. بلافاصله بعد از خون گیری، نمونه های خونی به داخل لوله فالکن حاوی ماده ضد انعقاد (EDTA) ریخته شدند و در مرحله بعد نیز نمونه های خونی با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس لوله‌ها از دستگاه خارج و پلاسما با استفاده از سمپلر جدا شد و به درون میکروتیوب منتقل گردید و تا زمان انجام آزمایشات بعدی در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.

اندازه گیری متغیرها

اندازه گیری قد و وزن آزمودنی ها با ترازو و قدسنج Seca ساخت کشور آلمان صورت گرفت. اندازه گیری درصد چربی بدن با دستگاه بررسی ترکیب بدن BOCA-X1 ساخت کشور کره انجام شد. فشار خون سیستولی و دیاستولی نیز با فشار سنج جیوه ای سنجیده شد. به منظور اندازه گیری سطح پلاسمایی ADMA (کیت الایزا از شرکت Immundiagnostik AG Bensheim با شماره کاتالوگ K7828، ضریب تغییرات درون سنجی:۷/۵٪، ضریب تغییرات برون سنجی: ۳/۹٪، حساسیت: ۰,۱۶ μ mol/l) از روش الایزا استفاده شده و تمامی مراحل سنجش بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام شد. علاوه بر این، سطح NO به روش کالریمتریک و با استفاده از روش گریس اندازه گیری شد. لازم به ذکر است که ضریب تغییرات درون سنجی و برون سنجی این روش به ترتیب ۵/۲٪ و ۴/۴٪ و همچنین حساسیت آن ۰/۲ μ mol/l می باشد.

روش آماری

تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد. نحوه توزیع داده ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک بررسی شد. از آنجایی که توزیع داده ها طبیعی بود ($p>0/05$)، از آزمون های پارامتریک استفاده شد و تغییرات بین گروهی با آزمون آنالیز کوواریانس و

آزمون تعقیبی بونفرونی و تغییرات درون گروهی با آزمون t زوجی بررسی شد. سطح معناداری برای کلیه مراحل تجزیه و تحلیل داده ها، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

ویژگی های جسمانی آزمودنی ها شامل سن، قد، وزن بدن و شاخص توده بدن (BMI) در گروه های مختلف پژوهشی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (میانگین±انحراف استاندارد).

جدول ۱. ویژگی‌های جسمانی آزمودنی‌ها (میانگین±انحراف استاندارد) قبل از اعمال مداخله

گروه / متغیر مورد بررسی	دارونما	ال‌آرژنین	تمرین	تمرین+ ال‌آرژنین	میزان معناداری (**P**)
سن (سال)	۵۶/۱ ± ۳/۲۷	۵۴/۸ ± ۲/۱۸	۵۴/۳ ± ۲/۳۵	۵۵/۶ ± ۲/۲۸	۰/۳۷۷
قد (سانتی‌متر)	۱۵۷/۱ ± ۴/۰۸	۱۵۶/۸ ± ۵/۲۴	۱۵۹/۴ ± ۵/۸۲	۱۵۸/۷ ± ۵/۴۰	۰/۶۴۶
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۴ ± ۶/۴۵	۷۰/۱ ± ۶/۲۹	۷۱/۰ ± ۵/۱۹	۷۳/۶ ± ۵/۳۷	۰/۵۸۸
BMI (**kg.m^2**)	۲۸/۸ ± ۱/۴۱	۲۸/۴ ± ۰/۸۸	۲۷/۹ ± ۱/۰۲	۲۹/۲ ± ۱/۰۸	۰/۰۸۲

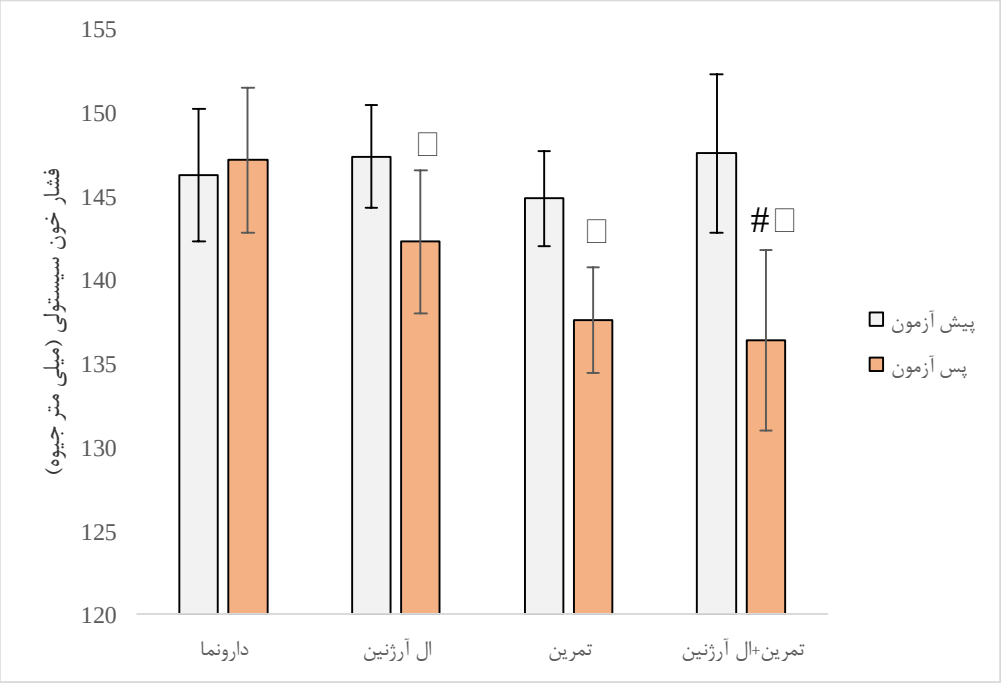
نتایج حاضر نشان داد که میزان وزن بدن، BMI و درصد چربی بدن در گروه های تمرین و تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه های دارونما و ال آرژنین به صورت معناداری کاهش یافته است ($p<۰/۰۰۱$). مقادیر وزن بدن، BMI و درصد چربی بدن آزمودنی ها در گروه های مختلف پژوهشی به صورت میانگین±انحراف استاندارد در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول ۲. سطوح متغیرهای مورد بررسی (میانگین±انحراف استاندارد)

متغیرها	گروه‌ها	پیش آزمون	پس آزمون	معناداری درون گروهی	معناداری بین گروهی
وزن بدن (کیلوگرم)	دارونما	۷۱/۴ ± ۶/۴۵	۷۱/۶ ± ۶/۴۱	۰/۱۲۲	<۰/۰۰۱
	ال‌آرژنین	۷۰/۱ ± ۶/۲۹	۷۰/۲ ± ۶/۴۸	۰/۳۸۹	
	تمرین	۷۱/۰ ± ۵/۱۹	¥۶۹/۳ ± ۵/۰	<۰/۰۰۱	
	تمرین+ ال‌آرژنین	۷۳/۶ ± ۵/۳۷	¥۷۲/۱ ± ۵/۳۳	<۰/۰۰۱	
BMI (**kg.m^2**)	دارونما	۲۸/۸ ± ۱/۴۲	۲۸/۹ ± ۱/۴۱	۰/۱۱۴	<۰/۰۰۱
	ال‌آرژنین	۲۸/۴ ± ۰/۸۸	۲۸/۴ ± ۰/۹۵	۰/۴۲۵	
	تمرین	۲۷/۹ ± ۱/۰۲	¥۲۷/۲ ± ۱/۰۵	<۰/۰۰۱	
	تمرین+ ال‌آرژنین	۲۹/۲ ± ۱/۰۸	¥۲۸/۶ ± ۱/۰۶	<۰/۰۰۱	
درصد چربی بدن (٪)	دارونما	۳۵/۷ ± ۳/۸۱	۳۶/۰ ± ۳/۶۳	۰/۰۸۲	<۰/۰۰۱
	ال‌آرژنین	۳۴/۶ ± ۲/۶۸	۳۴/۷ ± ۳/۰۷	۰/۵۴۴	
	تمرین	۳۲/۵ ± ۳/۶	¥۳۰/۷ ± ۳/۰۷	<۰/۰۰۱	
	تمرین+ ال‌آرژنین	۳۵/۱ ± ۳/۱۲	¥۳۳/۶۳ ± ۳/۴۲	۰/۰۰۱	

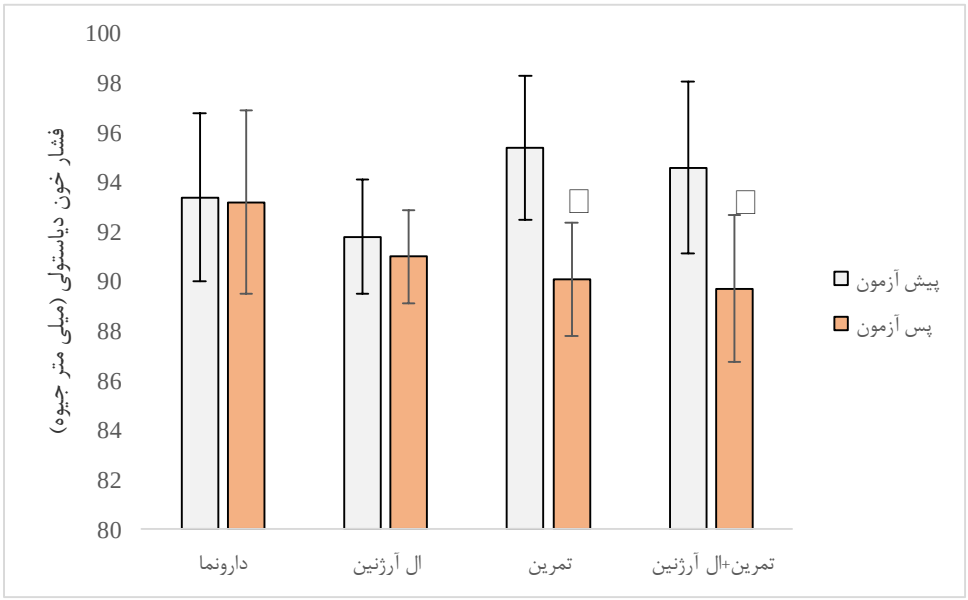
¥ نشانه تفاوت معنادار با گروه دارونما و ال‌آرژنین

فشار خون سیستولی (**SBP**) نیز در گروه های ال آرژنین، تمرین و تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه دارونما کاهش معناداری را نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). تفاوت معناداری بین گروه تمرین و ال آرژنین مشاهده نشد ($p=۰/۲۷۲$)، اما کاهش **SBP** در گروه تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه ال آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) و تمرین ($p=۰/۰۰۷$) نیز معنادار بود (نمودار۱). فشار خون دیاستولی نیز در گروه های تمرین و تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه دارونما و ال آرژنین کاهش معناداری نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار۲).



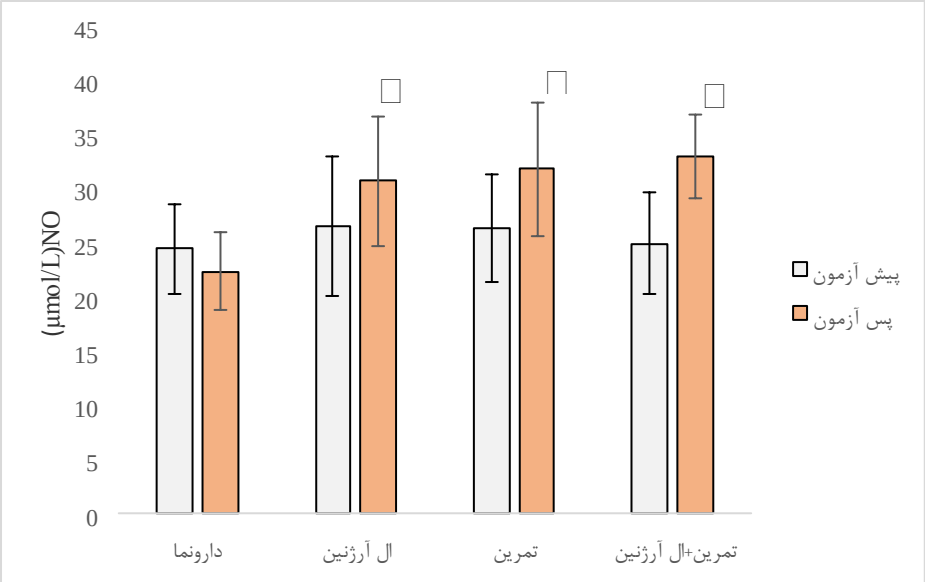
نمودار ۱. تغییرات فشار خون سیستولی در گروه های مختلف

□ نشانه کاهش معنادار در مقایسه با گروه دارونما. # نشانه کاهش معنادار در مقایسه با گروه ال آرژنین و تمرین



نمودار ۲. تغییرات فشار خون دیاستولی در گروه‌های مختلف پژوهشی. □ نشانه کاهش معنادار در مقایسه با گروه دارونماو ال‌آرژنین

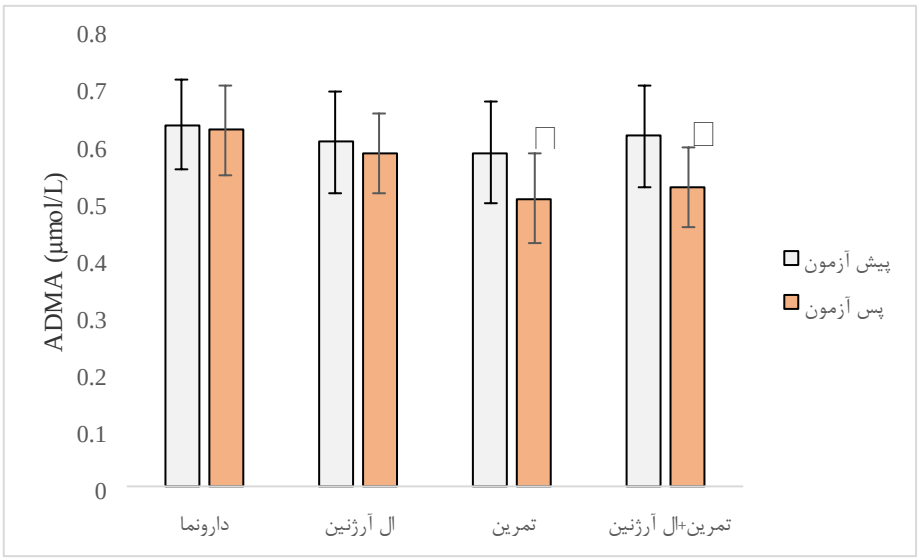
سطح **NO** در گروه‌های ال‌آرژنین (**p**=۰/۰۰۱)، تمرین (**p**<۰/۰۰۱) و تمرین+ال‌آرژنین (**p**<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه دارونما افزایش معناداری نشان داد. باوجود این، تغییرات سطح **NO** بین گروه تمرین با گروه ال‌آرژنین (**p**=۱/۰۰۰) و بین گروه تمرین+ال‌آرژنین با گروه ال‌آرژنین (**p**=۰/۲۲۸) و تمرین (**p**=۱/۰۰۰) معنادار نبود (نمودار۳).



نمودار ۳. تغییرات سطح **NO** در گروه‌های مختلف

□ نشانه افزایش معنادار در مقایسه با گروه دارونما

علاوه بر این، یافته های حاضر نشان داد که سطح **ADMA** بین گروه ال آرژنین و دارونما تفاوت معناداری ندارد (**p**=۰/۸۷۳)، اما سطح **ADMA** در گروه تمرین در مقایسه با گروه دارونما (**p**<۰/۰۰۱) و ال آرژنین (**p**=۰/۰۰۲) به صورت معناداری کاهش یافت. همچنین، کاهش معنادار سطح **ADMA** در گروه تمرین+ال آرژنین در مقایسه با گروه دارونما (**p**<۰/۰۰۱) و ال آرژنین (**p**<۰/۰۰۱) مشاهده شد، اما تفاوت معناداری برای سطح **ADMA** بین گروه تمرین و تمرین+ال-آرژنین مشاهده نشد (**p**=۱/۰۰۰). تغییرات سطح **ADMA** در گروه های مختلف در نمودار ۴ نشان داده شده است.



نمودار ۴. تغییرات سطح **ADMA** در گروه‌های مختلف

□ نشانه کاهش معنادار در مقایسه با گروه دارونما و الآرژنین

بحث

یافته اصلی پژوهش حاضر این بود که سطح ADMA در گروه تمرین و تمرین+ال‌آرژنین نسبت به گروه دارونما و گروه ال‌آرژنین کاهش معناداری داشته است. علاوه بر این، سطح NO در همه گروه‌ها در مقایسه با گروه دارونما به صورت معنادار افزایش یافت و همچنین باوجود کاهش SBP در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین، بیشترین کاهش SBP در گروه تمرین+ال‌آرژنین مشاهده شد که این کاهش نسبت به گروه تمرین و ال‌آرژنین نیز معنادار بود. این نتایج نشان می‌دهد که مصرف ال‌آرژنین می‌تواند تاثیر تمرین ورزشی در کاهش SBP را افزایش دهد و یک تاثیر سینرژیک داشته باشد. باتوجه به اینکه تغییرات سطح ADMA در گروه تمرین و تمرین+ال آرژنین تقریباً مشابه بود، به نظر می‌رسد که نقش ال‌آرژنین در افزایش تاثیر تمرین ورزشی در کاهش فشار خون، ناشی از افزایش بیشتر NO در مقایسه با گروه تمرین ورزشی باشد. در همین رابطه نتایج حاضر نشان داد که میزان افزایش سطح NO در گروه تمرین، ال‌آرژنین و تمرین+ال‌آرژنین به ترتیب ۲۳/۳، ۱۵/۹ و ۳۲/۰۶ درصد بود که بیشترین افزایش مربوط به گروه تمرین+ال‌آرژنین است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف ال‌آرژنین به تنهایی نیز می‌تواند در کاهش فشار خون موثر باشد که همسو با این یافته‌ها در مطالعات قبلی نیز کاهش معنادار فشار خون سیستولی بعد از هشت هفته مصرف ال‌آرژنین (۳ گرم در روز یا ۶ گرم در روز) گزارش شده است که محققان کاهش فشار خون سیستولی را به بهبود عوامل بیوشیمیایی از قبیل نیمرخ لیپیدی و همچنین کاهش میزان BMI آزمودنی‌ها نسبت دادند (۱۹). باوجود این، گزارش شده است که کاهش فشار خون دیاستولی با دوزهای بالای (بیشتر از ۶ گرم در روز) ال‌آرژنین حاصل می‌شود (۲۰). NO یک گشادکننده عروق شناخته شده است که توسط اندوتلیوم عروقی و بواسطه آنزیم eNOS تولید می‌شود و تولید ناکافی آن با افزایش فشار خون مرتبط است (۲۱). ال‌آرژنین یک اسید آمینه نیمه ضروری است که به عنوان سوبسترای سنتز NO در نظر گرفته می‌شود و تاثیر مصرف مکمل ال‌آرژنین در کاهش فشار خون نیز از طریق تنظیم افزایشی NO و افزایش گشاد شدن عروق اعمال می‌شود (۲۲). علاوه بر ال‌آرژنین، گزارش شده است که تمرین ورزشی به تنهایی نیز منجر به افزایش معنادار سطح NO می‌شود و افزایش سطح NO بعد از تمرینات ورزشی یکی از مسیرهای تاثیرگذاری تمرین ورزشی در کاهش فشار خون و سختی شریانی است (۲۳). در رابطه با سازوکارهایی که تمرین ورزشی از طریق آن می‌تواند به افزایش سطح NO منجر شود، باید به کاهش استرس اکسایشی و افزایش تنش برشی[1] اشاره کرد و در این رابطه گزارش شده است که استرس اکسایشی منجر به کاهش فراهمی NO می‌شود (۲۴).

در مقابل، تمرین ورزشی نقش موثری در تعدیل استرس اکسایشی دارد (۲۵). علاوه بر این، تنش برشی موجب افزایش بیان eNOS و در نتیجه افزایش تولید NO می‌شود (۲۶) و مطالعات صورت گرفته نشان داده است که فعالیت ورزشی به افزایش تنش برشی منجر می‌گردد و تنش برشی نقش مهمی در سازگاری‌های اندوتلیال به دنبال شرکت در تمرین ورزشی ایفا می‌کند (۲۷). متاسفانه از محدودیت های پژوهش حاضر می‌توان به عدم بررسی تغییرات در استرس اکسایشی و همچنین تنش برشی اشاره کرد که باید در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرد. در مجموع، نقش تمرینات ورزشی در بهبود و مدیریت پرفشار خونی از طریق سازوکارهای مختلفی اعمال می‌شود که از جمله آنها می‌توان به بهبود عملکرد اندوتلیالی، تغییر در کامپلیانس شریانی، تغییر در فعالیت سمپاتیک، تغییر در تغییرپذیری ضربان قلب و همچنین در الاستیسیته شریانی اشاره کرد (۲۸).

تمرین ورزشی یکی از راهکارهای موثر برای بهبود عملکرد اندوتلیال است (۲۹) که تاثیرات آن از طریق سازوکارهای مختلفی اعمال می‌شود. تمرین ورزشی، جریان خون و همچنین تنش برشی لامینار[2] را افزایش می دهد که نتیجه آن افزایش میزان تولید و فراهمی NO است و بر همین اساس، تمرین ورزشی از طریق سنتز میانجی‌های مولکولی، تغییر در رهایش نوروهورمونی و تعادل اکسیدانی/آنتی اکسیدانی می‌تواند تاثیرات مثبت خود

[1]. Shear Stress
[2]. Laminar

بر عملکرد اندوتلیالی را اعمال کند (۳۰). گزارش شده است که تنش برشی لامینار دارای تاثیرات مهمی بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال است و آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال توسط محرک‌های مختلف را مهار می‌کند (۳۱). تاثیر تمرین ورزشی بر پرفشار خونی بسته به نوع برنامه تمرین ورزشی (تمرین استقامتی یا مقاومتی) بویژه طول دوره تمرین ورزشی، مدت زمان هر جلسه، تعداد جلسات تمرین در هفته و بار کار یا شدت فعالیت ورزشی می‌تواند متغیر باشد (۳۲) که در این بین، تمرین هوازی یک تمرین موثر برای مقابله با پرفشار خونی است (۳۳) که یافته‌های حاضر نیز بر این امر تاکید دارد.

یافته دیگر مطالعه حاضر، کاهش سطح ADMA بعد از تمرین ورزشی به تنهایی یا در ترکیب با الآرژنین بود. همسو با یافته‌های حاضر، محققان نقش تمرینات ورزشی را در کاهش سطح ADMA (۳۴) نشان داده‌اند. جارت[1] و همکاران (۲۰۱۴) در بررسی تاثیر تمرین هوازی در زنان یائسه مبتلا به پرفشار خونی، کاهش معنادار سطح ADMA را نشان دادند که با کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی همراه بود. این محققان کاهش فشار خون به دنبال تمرینات ورزشی را علاوه بر تنظیم کاهشی ADMA به کاهش سطوح میانجی‌های التهابی از قبیل لپتین و IL-1β نسبت دادند (۳۵). ADMA علاوه بر نقشی که در پاتوژنز پرفشار خونی دارد، می‌تواند به عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای سایر بیماری‌های قلبی-عروقی نیز در نظر گرفته شود (۳۶). برخی محققان نیز تعامل بین ADMA با مقاومت به انسولین را به عنوان یک سازوکار جدید معرفی کرده‌اند که بواسطه آن ADMA منجر به افزایش آسیب عروقی و افزایش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد پرفشار خون می‌شود (۶) که همه این موارد نشان دهنده اهمیت کاهش سطوح ADMA برای مقابله با تاثیرات پاتولوژیک آن بویژه در بیماران پرفشار خون است که در پژوهش حاضر تمرین ورزشی به تنهایی یا در ترکیب با الآرژنین به عنوان یک عامل موثر در تعدیل سطوح ADMA شناخته شد.

در رابطه با تاثیر همزمان تمرین ورزشی و مکمل الآرژنین بر متغیرهای مورد بررسی، اطلاعات زیادی در دست نیست. لوکوتی و همکاران (۲۰۰۶) در بررسی تاثیر ۱۲هفته مصرف الآرژنین به همراه رژیم غذایی هیپوکالریک و تمرین ورزشی در بیماران دیابتی پرفشار خون، کاهش معنادار فشار خون را نشان دادند که کاهش فشار خون با کاهش سطوح اندوتلین-۱ و افزایش سطوح NO همراه بود (۱۴). اگرچه نتایج حاضر نشان داد که تاثیر الآرژنین در کاهش فشار خون و افزایش تاثیر تمرین ورزشی بر فشار خون تاحدود زیادی ناشی از افزایش بیشتر NO به عنوان یک گشاد کننده عروقی است، اما گزارش شده است که مصرف الآرژنین به تنهایی در بیماران مبتلا به پرفشار خونی باوجود کاهش معنادار فشار خون سیستولی، بر مهار کننده eNOS یعنی ADMA تاثیری ندارد (۳۷). در همین رابطه، مارتینا[2] و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند که حتی دوره‌های طولانی مدت مصرف الآرژنین باوجود کاهش فشار خون سیستولی با تغییر معناداری در سطوح ADMA همراه نیست (۳۸). از این رو، محققان عنوان کرده‌اند که تاثیرات مثبت الآرژنین در بهبود عملکرد اندوتلیالی از جمله در بیمارانی با فشار خون بالا مستقل از تغییرات در سطوح ADMA اعمال می‌شود (۳۹). با همه موارد مطرح شده، به دلیل محدودیت‌های روش‌شناختی از جمله حجم پایین نمونه‌های مورد بررسی، عدم بررسی سایر عوامل مرتبط با عملکرد اندوتلیالی و مسیر NO/آرژنین/ADMA از جمله استرس اکسایشی و تنش برشی و همچنین یافته-های محدود در این زمینه، باید به منظور مشخص شدن چگونگی تاثیر تمرین ورزشی به همراه مصرف مکمل ال-آرژنین بر عملکرد اندوتلیالی مطالعات بیشتری صورت گیرد.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های پژوهش حاضر، به نظر می رسد که مصرف ال آرژنین می تواند اثرگذاری تمرین استقامتی در کاهش فشار خون سیستولی زنان یائسه مبتلا به پرفشار خونی را افزایش می دهد و یک تاثیر سینرژیک داشته باشد که این تاثیر مثبت تمرین ورزشی به همراه مصرف ال آرژنین احتمالاً تاحدودی بواسطه افزایش بیشتر NO اتفاق

[1]. Jarrete

[2]. Martina

می‌افتد. هرچند تایید نهایی این فرضیه مستلزم انجام مطالعات مشابه بیشتر است.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی است، از تمامی کسانی که به اجرای هر چه بهتر پژوهش حاضر کمک کردند، نهایت تشکر را داریم.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

منابع

1. Roush GC. Obesity-Induced Hypertension: Heavy on the Accelerator. Hypertension 2018; 71:116-135.
2. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care 2009; 32(2): 314-321.
3. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. Journal of the American Society of Nephrology 2008; 19(2):388-395.
4. Sibal L, C Agarwal S, D Home P, H Boger R. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Current Cardiology Reviews 2010; 6(2):82-90.
5. Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, Rios DR, Dusse LM. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. Clinica Chimica Acta 2015; 440:36-39.
6. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Leone GG, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. International Journal of Cardiology 2010; 142(3):236-241.
7. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2009; 296(2):195-200.
8. Wei D, He WY, Lv QZ. Effect of nisoldipine and olmesartan on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. CNS Neuroscience & Therapeutics 2012; 18(5):400-5.
9. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Annals of Internal Medicine 2002; 136(7):493-503.
10. Tsai JC, Yang HY, Wang WH, Hsieh MH, Chen PT, Kao CC, et al. The beneficial effect of regular endurance exercise training on blood pressure and quality of life in patients with hypertension. Clinical and Experimental Hypertension 2004; 26(3):255-65.
11. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. International Journal of Cardiology 2002; 86(2-3):317-23.

12. Jablecka A, Bogdanski P, Balcer N, Cieslewicz A, Skoluda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16(3):342-50.

13. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. 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 2000; 35(3):706-13.

14. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, et al. Beneficial effects of a 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 2006; 291(5): 906-12.

15. Jahani M, Nabilpour M, Campillo RR. Effects of L-arginine Supplementation and Aerobic Training on Hemodynamic Indices of Obese Men. International Journal of Sport Studies for Health 2019; 2(1): e88017.

16. Hansen AH, Nielsen JJ, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. Journal of Hypertension 2010; 28(6):1176-85.

17. Mortensen SP, Nyberg M, Gliemann L, Thaning P, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training modulates functional sympatholysis and α-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in hypertensive and normotensive individuals. The Journal of Physiology 2014; 592(14):3063-73.

18. Ammar T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. Journal of Exercise Rehabilitation 2015; 11(3):145-150.

19. Dashtabi A, Mazloom Z, Fararouei M, Hejazi N. Oral L-arginine administration improves anthropometric and biochemical indices associated with cardiovascular diseases in obese patients: a randomized, single blind placebo controlled clinical trial. Research in Cardiovascular Medicine 2016; 5(1): e29419.

20. Barkhidarian B, Khorshidi M, Shab-Bidar S, Hashemi B. Effects of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. Avicenna Journal of Phytomedicine 2019; 9(1):10-20.

21. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. Nutrients 2019;11(7):1679.

22. Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. American Heart Journal 2011; 162(6):959-65.

23. Nyberg M, Jensen LG, Thaning P, Hellsten Y, Mortensen SP. Role of nitric oxide and prostanoids in the regulation of leg blood flow and blood pressure in humans with essential hypertension: effect of high-intensity aerobic training. The Journal of Physiology 2012; 590(6):1481-94.

24. Larsen MK, Matchkov VV. Hypertension and physical exercise:

the role of oxidative stress. Medicina 2016; 52(1):19-27.

25. Campbell PT, Gross MD, Potter JD, Schmitz KH, Duggan C, McTiernan A, Ulrich CM. Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. Medicine and Science in Sports and Exercise 2010; 42(8):1448.
26. Kolluru GK, Sinha S, Majumder S, Muley A, Siamwala JH, Gupta R, et al. Shear stress promotes nitric oxide production in endothelial cells by sub-cellular delocalization of eNOS: A basis for shear stress mediated angiogenesis. Nitric Oxide 2010; 22(4):304-15.
27. Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. Hypertension 2010; 55(2):312-8.
28. Lackland DT, Voeks JH. Metabolic syndrome and hypertension: regular exercise as part of lifestyle management. Current Hypertension Reports 2014; 16(11):492.
29. Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. Experimental Biology and Medicine 2013; 238(4):433-41.
30. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. Sports Medicine 2009; 39(10):797-812.
31. Urbich C, Fritzenwanger M, Zeiher AM, Dimmeler S. Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clusterin: a novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation. Circulation 2000 1;101(4):352-5.
32. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Heart Association 2013; 2(1): e004473.
33. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. Hypertension 2012; 60(3):653-8.
34. Richter B, Niessner A, Penka M, Grdić M, Steiner S, Strasser B, et al. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. Thrombosis and Haemostasis 2005; 94(12):1306-11.
35. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. Journal of Clinical & Translational Endocrinology 2014; 1(3):108-14.
36. Şumnu A, Cebeci E, Öztürk S, Gürsu M, Kasapoğlu E, Özkan O, et al. Relationship of ADMA Levels with Cardiovascular Parameters in Patients with Peritoneal Dialysis: A Bioimpedance Analysis Study. Journal of Academic Research in Medicine 2018; 8(3): 147-52.
37. Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, et al. 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 2004; 93(7):933-5.

38. Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, et al. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31(5):940-4.

39. Boger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. Alternative Medicine Review 2005; 10(1):14-23.