Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 55, Volume 14, Issue 3

Research Article

Investigation of the Changes in Serum Intercellular and Vascular Adhesion Molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and Nitric Oxide Levels in Response to Exercise Training and L-arginine Supplementation in Postmenopausal Hypertensive Women

Rozita Nourbakhsh[1*], Aliasghar Ravasi[2], Rahman Soori[2]

[1]PhD, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran
[2]Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Rozita Noorbakhsh, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: rozita.nourbakhsh@ut.ac.ir

DOI: **10.32592/nkums.14.3.40**

How to Cite this Article:
Nourbakhsh R, Ravasi A, Soori R. Investigation of the Changes in Serum Intercellular and Vascular Adhesion Molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and Nitric Oxide Levels in Response to Exercise Training and L-arginine Supplementation in Postmenopausal Hypertensive Women. J North Khorasan Univ Med Sci. 2022;**14**(3): 40-51. DOI: 10.32592/nkums.14.3.40

Received: 22 Mar 2022
Accepted: 13 Jul 2022

Keywords:
Adhesion molecule
Exercise training
Hypertension
L-arginine

Abstract

Introduction: The positive effects of exercise training in modulating cardiovascular risk factors in individuals with hypertension have been reported. The present study aimed to investigate the effects of 8 weeks of combined training and L-arginine supplementation on the serum levels of intercellular and vascular adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and nitric oxide (NO) in postmenopausal hypertensive women.

Method: The postmenopausal women with hypertension were assigned into four groups consisting of 12 individuals, including placebo (P), L-arginine (L), training (T), and training+Larginine (TL) groups. The combined training program (resistance-endurance) was conducted 3 sessions per week for 8 weeks. The L-arginine ingestion was 6 g daily. Blood sampling was performed at the beginning and the end of 8 weeks of intervention, and the levels of ICAM-1, VCAM-1, and NO were measured. The collected data were analyzed in SPPSS software (version 24), one-way ANOVA, and Tukey post hoc test.

Results: The levels of ICAM-1 and VCAM-1 in the T and TL groups compared to the P and L groups significantly decreased ($P<0.05$). Significant increases of NO levels in the L ($P=0.003$), T ($P<0.001$), and TL ($P<0.001$) groups compared to the P group, and also a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure were observed in all intervention groups in comparison to the P group ($P<0.05$).

Conclusion: Based on the findings of the present study, L-arginine ingestion and combined training alone or combined together are effective in the reduction of blood pressure in hypertensive patients. Moreover, L-arginine was associated with amplifying combined training effectiveness in decreasing systolic blood pressure. Blood pressure reduction in the above-mentioned groups is probably exerted partly by the upregulation of NO levels.

Copyright *© 2022 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۴، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱

مقاله پژوهشی

بررسی تغییرات سطوح سرمی مولکول‌های چسبان سلولی و عروقی (ICAM-1, VCAM-1) و نیتریک اکسید در پاسخ به ترکیب تمرین و مکمل ال‌آرژنین در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون

رزیتا نوربخش[1*]، علی‌اصغر رواسی[2]، رحمان سوری[2]

[1]دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[2]استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[*]**نویسنده مسئول:** رزیتا نوربخش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. ایمیل: rozita.nourbakhsh@ut.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.14.3.40

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۰۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۲

واژگان کلیدی:
ال‌آرژنین
پرفشاری خون
تمرین ورزشی
مولکول‌های چسبان

چکیده

مقدمه: تأثیر مثبت تمرین ورزشی در تعدیل عوامل خطرزای قلبی-عروقی ازجمله در بیماران پرفشاری خون نشان داده شده است. هدف از اجرای مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین بر سطوح سرمی مولکول‌های چسبان سلولی و عروقی (ICAM-1, VCAM-1) و نیتریک اکسید (NO) در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون بود.

روش کار: زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون در ۴ گروه ۱۲ نفری شامل گروه‌های دارونما (P)، ال‌آرژنین (L)، تمرین (T) و تمرین+ال‌آرژنین (TL) تقسیم شدند. برنامه تمرین ترکیبی (مقاومتی-استقامتی) طی ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته اجرا شد. مصرف ال‌آرژنین روزانه ۶ گرم بود. در ابتدا و انتهای ۸ هفته مداخله، خون‌گیری انجام و سطوح ICAM-1، VCAM-1 و NO اندازه‌گیری شد. یافته‌ها با نرم‌افزار STATA نسخه ۲۴، آزمون آنوای یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: سطوح ICAM-1 و VCAM-1 در گروه‌های T و TL در مقایسه با گروه‌های P و L به‌طور معناداری کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). افزایش معنادار سطوح NO در گروه‌های L ($p=۰/۰۰۳$)، T ($p<۰/۰۰۱$) و TL ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه P و همچنین کاهش معنادار فشارخون سیستولی و دیاستولی در همه گروه‌های مداخله نسبت به گروه P مشاهده شد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه گیری: مصرف ال‌آرژنین و تمرین ترکیبی به‌تنهایی و همراه با یکدیگر در کاهش فشارخون بیماران دارای پرفشاری خون مؤثر است. ال‌آرژنین با افزایش تأثیرگذاری تمرین ترکیبی در کاهش فشارخون سیستولی همراه بود. احتمالاً کاهش فشارخون در گروه‌های فوق تا حدودی به‌واسطه تنظیم افزایش NO اعمال می‌شود.

مقدمه

یائسگی و زمان بروز آن، عامل خطرزای عمده‌ای برای وضعیت‌های پاتولوژیک گوناگون از قبیل پوکی استخوان، بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ است [۱]. دوره یائسگی در زنان با کاهش سطوح استروژن همراه است که به نوبه خود موجب افزایش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی از قبیل دیس‌لیپیدمی، اضافه وزن، دیابت و همچنین پرفشاری خون می‌شود [۲]. بروز پرفشاری خون با افزایش سن بیشتر می‌شود، به‌طوری‌که میزان بروز آن از ۲۷ درصد در افراد کمتر از ۶۰ سال به ۷۴ درصد در افراد بیشتر از ۸۰ سال افزایش می‌یابد. بر اساس شواهد موجود، تا سن ۷۰ سالگی حدود ۶۵ درصد از مردان و ۷۵ درصد از زنان به پرفشاری خون دچار خواهند شد [۳]. پرفشاری خون به‌عنوان یک عامل خطرزای عمده برای سکته، نارسایی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، بیماری عروق محیطی و دلایل کلی مرگ‌ومیر شناخته شده است [۴] که سالانه با ۱۰/۴ میلیون مرگ همراه است [۵]. اختلال عملکرد اندوتلیال یکی از نشانه‌های اصلی افراد مبتلا به پرفشاری خون است که با افزایش سطوح مولکول‌های چسبان سلولی (ICAM-1) و عروقی (VCAM-1)، افزایش سایتوکاین‌های التهابی، کاهش سطوح نیتریک اکسید (NO) و درنهایت تنگ شدن عروق همراه است که پیامد نهایی آن افزایش فشارخون است [۶].

ICAM-1 و VCAM-1 مولکول‌های خانواده بزرگ ایمونوگلوبین هستند که در چسبندگی سلول به سلول نقش مهمی دارند [۷]. VCAM-1 بر سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال، ماکروفاژها و دندریتیک سل‌ها و ICAM-1 بر سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال، فیبروبلاست، لکوسیت و سلول‌های توموری بیان می‌شود [۸،۹]. سطوح سرمی ICAM-1 و VCAM-1 نقش مهمی در التهاب و فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق دارد [۱۰،۱۱] و افزایش سطوح این عوامل در اختلالات قلبی-عروقی مشاهده شده است [۱۲]. علاوه بر این، سطوح مولکول‌های چسبان (ICAM-1 و VCAM-1) در بیماران مبتلا به پرفشاری خون در مقایسه با افراد دارای فشارخون

Copyright *© 2022 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

طبیعی به‌طور معناداری بیشتر است [۱۳] و سطوح ICAM-1 و VCAM-1 در افراد دیابتی مبتلا به پرفشاری خون همبستگی مثبتی با شدت اترواسکلروز دارد [۱۴]. گزارش شده است ICAM-1 نقش مهمی در بروز پرفشاری خون و اختلال عملکرد عروقی ناشی از آنژیوتانسینوژن -۲ ایفا می‌کند و در مقابل، مهار ICAM-1 با کاهش فشارخون شریانی همراه است [۱۵]. بر این اساس، تنظیم کاهشی سطوح مولکول‌های چسبان شامل ICAM-1 و VCAM-1 نقش قابل توجهی در بهبود پرفشاری خون و اختلالات ناشی از آن دارد.

برای درمان و کنترل بیماری پرفشاری خون از روش‌های مختلفی مانند رژیم غذایی و تغییرات در سبک زندگی (کاهش وزن، ترک سیگار و افزایش فعالیت جسمانی)، مصرف داروهای کاهنده فشارخون و به‌ندرت جراحی استفاده می‌شود [۴]. داروهای ضدپرفشاری خون از قبیل بازدارنده‌های سیستم رنین آنژیوتانسیون (RAS)، بازدارنده‌های β و داروهای دیورتیک به‌ویژه در دُزهای زیاد برای افراد چاق مبتلا به پرفشاری خون مناسب و مؤثر هستند، اما این مداخلات با تأثیرات جانبی متعددی از قبیل هایپرگلیسمی، هایپرلیپیدمی و هایپراوریسمی همراه هستند [۱۶]. با وجود تجویز دُزهای مختلف داروهای کنترل فشارخون، باز هم کنترل فشارخون به اندازه اهداف توصیه‌شده بر اساس رهنمودها قابل حصول نیست [۱۷]. تأثیرات مثبت تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی در مدیریت پرفشاری خون تا حدود زیادی تأیید شده است. در بین آن‌ها تمرین ترکیبی تأثیرات قابل ملاحظه‌ای دارد و تأثیرات مثبت آن در آزمودنی‌های مبتلا به پرفشاری خون فراتر از نقش آن در کاهش فشارخون است [۱۸].

برخی محققان تأثیرات مثبت تمرین ورزشی ترکیبی را در کاهش فشارخون با افزایش سطوح NO گردش خون مرتبط دانسته‌اند [۱۹]. NO از ال‌آرژنین به‌عنوان یک اسیدآمینه نیمه‌ضروری و به‌واسطه عمل آنزیم نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) مشتق می‌شود [۲۰،۲۱]. تولید مقادیر کافی NO توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی برای حفظ فشارخون طبیعی ضروری است و بر همین اساس، مکمل‌یاری ال‌آرژنین را به‌عنوان یک راهکار مؤثر برای مدیریت و کنترل پرفشاری خون معرفی کرده‌اند [۲۲]. القای ال‌آرژنین اگزوژن به افراد سالم و افراد مبتلا به پرفشاری خون منجر به کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی می‌شود و با بهبود عملکرد اندوتلیال همراه است [۲۳].

محققان در پژوهشی دریافتند مصرف روزانه ۶ گرم ال‌آرژنین با کاهش فشارخون همراه است [۲۴]. برخی مطالعات نیز کاهش فشارخون را بعد از مکمل‌یاری ال‌آرژنین به میزان ۸ گرم در روز در افراد دارای پرفشاری خون نشان داده‌اند [۲۵]. برخی محققان عنوان کرده‌اند که مصرف روزانه ۶ و ۱۲ گرم مکمل ال‌آرژنین در روز تأثیر معناداری بر فشارخون ندارد [۲۶،۲۷]. علاوه بر این، برخی مطالعات نیز تأثیر مکمل‌یاری ال‌آرژنین را در افزایش تأثیر تمرینات ورزشی در کاهش فشارخون آزمودنی‌های مبتلا به پرفشاری خون نشان دادند [۲۸،۲۹]. با توجه به نتایج ضدونقیض در رابطه با نقش ال‌آرژنین در بهبود پرفشاری خون و همچنین اطلاعات اندک در رابطه با تأثیر هم‌زمان تمرین ورزشی و ال‌آرژنین در افراد مبتلا به پرفشاری خون، شناسایی سازوکار کاهش فشارخون به دنبال تمرینات ورزشی در ترکیب با مکمل‌یاری ال‌آرژنین اهمیت زیادی دارد. در مطالعه حاضر تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین بر سطوح سرمی ICAM-1, VCAM-1 و NO در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون بررسی شده است.

روش کار

آزمودنی‌ها

جامعه آماری مطالعه حاضر شامل زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون در استان البرز، شهر کرج بودند که ۵۰ تا ۶۰ سال سن داشتند. بعد از فراخوان عمومی و مراجعه آزمودنی‌های مبتلا به پرفشاری خون، از بین افراد واجد شرایط ۴۸ نفر به‌عنوان آزمودنی و نمونه آماری بررسی شدند. اندازه نمونه با استفاده از فرمول زیر تعیین شد [۳۰]. با توجه به مطالعات مشابه، تعداد ۱۲-۸ آزمودنی برای هر گروه مناسب بود [۲۸]. اگرچه افزایش تعداد آزمودنی‌ها قدرت تجزیه‌وتحلیل آماری را افزایش می‌دهد، متأسفانه اجرای مطالعه حاضر با تعداد بیشتر آزمودنی به دلیل اپیدمی کرونا ممکن نبود. همه آزمودنی‌های مطالعه حاضر به صورت داوطلبانه در مداخله در نظر گرفته‌شده (تمرین ورزشی، ال‌آرژنین، تمرین+ال‌آرژنین) شرکت کردند و هیچ‌گونه اجباری برای شرکت در مداخله وجود نداشت.

$$n_A = kn_B \text{ and } n_B = (1+\frac{1}{k})(\sigma\frac{z_{1-\propto/2}+Z_{1-\beta}}{\mu_A-\mu_B})^2$$

روش اجرا

از طریق فراخوان در مراکز بهداشتی، بیمارستان‌ها و مطب‌های پزشکی، زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون با حداقل سابقه یک سال ابتلا به این بیماری برای شرکت در مطالعه حاضر فراخوانده شدند. بعد از کنار گذاشتن افرادی که شرایط لازم را برای ورود به مطالعه حاضر نداشتند، از بین افراد مراجعه‌کننده و واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود، ۴۸ آزمودنی به صورت تصادفی برای اجرای پروتکل مدنظر انتخاب شدند. به دلیل محدودیت امکانات، شرایط بیماری آزمودنی‌ها و رعایت پروتکل‌های بهداشتی مرتبط با بیماری کرونا، امکان برگزاری مطالعه با آزمودنی‌های بیشتر میسر نبود. شرایط و چگونگی اجرای مطالعه به همراه معایب و مزایای تمرین ورزشی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین قبل از شروع مطالعه برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و همه آن‌ها رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند.

آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه (هر گروه ۱۲ نفر) تقسیم شدند که شامل گروه‌های دارونما، تمرین ترکیبی، مکمل ال‌آرژنین و تمرین

ترکیبی+مکمل ال‌آرژنین بود. به‌منظور تقسیم تصادفی آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف، ۴۸ برگه شامل اعداد ۱ تا ۴۸ در یک ظرف قرار داده شد و آزمودنی‌ها به صورت تصادفی یک برگه را از داخل ظرف انتخاب کردند. از قبل مشخص شده بود که هر شماره مربوط به چه گروهی باشد. تقسیم‌بندی آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهش به صورت دو سو کور انجام شد و محقق و آزمودنی تا انتهای پژوهش از نحوه تقسیم آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف دارونما و مکمل ال‌آرژنین اطلاعی نداشتند تا در طول اجرای برنامه تمرین ترکیبی سوگیری وجود نداشته باشد. در مرحله بعد، نمونه‌های خونی پیش‌آزمون و اندازه‌گیری‌های اولیه (قد، وزن، درصد چربی بدن، VO_{2max}) از آزمودنی‌ها گرفته شد. سپس مداخله تمرین ترکیبی، مکمل ال‌آرژنین و ترکیب آن‌ها به مدت ۸ هفته اجرا شد. آزمودنی‌ها در رابطه با عدم تغییر در سبک زندگی، رژیم غذایی و همچنین میزان فعالیت آگاه شدند. از آزمودنی‌های گروه دارونما و مکمل ال‌آرژنین خواسته شد در هیچ فعالیت ورزشی و جسمانی منظم در طول این دوره ۸ هفته‌ای شرکت نکنند.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر با کد تأیید IR.UT.SPORT.REC.1400.005 در کارگروه کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران ثبت شده است. مطالعه حاضر با شماره IRCT20210627051723N1 در مرکز کارآزمایی بالینی (IRCT) ثبت شده است. آزمودنی‌ها در تمام مراحل پژوهش بر اساس اصول اخلاق در پژوهش آزاد بودند در صورت عدم تمایل شخصی برای ادامه همکاری، از پژوهش انصراف دهند.

معیارهای ورود و خروج پژوهش

معیارهای ورود به پژوهش: تأیید یائسگی، تأیید ابتلا به پرفشاری خون توسط پزشک و نداشتن بیماری‌های قلبی-عروقی به‌جز پرفشاری خون، شرکت نکردن آزمودنی‌ها در تمرینات ورزشی منظم طی یک سال گذشته، عدم ابتلا به دیابت نوع ۲، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن از قبیل سرطان، عدم محدودیت جسمانی و پزشکی برای شرکت در تمرینات ورزشی، عدم مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای دو ماه قبل از شروع و همچنین طی مداخله، عدم اجبار و شرکت داوطلبانه در مطالعه حاضر. معیارهای خروج از پژوهش: عدم شرکت منظم در برنامه تمرین ورزشی ترکیبی و غیبت در جلسات تمرین ورزشی، عدم تمایل برای تداوم مصرف دارونما یا مکمل ال‌آرژنین، آسیب‌دیدگی در طول جلسات تمرین ورزشی و ناتوانی آزمودنی برای ادامه برنامه تمرین ورزشی ترکیبی، نظر پزشکی مبنی بر قطع برنامه تمرین ورزشی ترکیبی، عدم تمایل شخصی آزمودنی برای شرکت در مداخله، اجبار آزمودنی برای مصرف مکمل یا داروی خاص در طول مداخله.

تمرین ورزشی ترکیبی (مقاومتی-استقامتی)

برنامه تمرین ترکیبی به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هفته اجرا شد. در هر جلسه تمرین ورزشی ابتدا بخش مقاومتی و سپس بخش استقامتی اجرا می‌شد. تمرین مقاومتی شامل ۹ حرکت (پرس سینه، پرس پا، پارویی نشسته، کرانچ شکم، کول با هالتر، جلو پا، فیله کمر، جلو بازو و پشت بازو) بود که تعداد تکرار برای بالاتنه ۱۵ و تنه و پایین‌تنه ۲۰ با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد 1RM بود. آزمودنی‌ها از هفته نخست تا هفته ۴ هرکدام از حرکات را ۱ دور و از هفته ۵ تا ۸ هرکدام از حرکات را ۲ دور به صورت دایره‌ای انجام می‌دادند. استراحت بین هر ایستگاه ۱ دقیقه بود. بخش استقامتی شامل ۲۰ دقیقه پیاده‌روی یا دویدن با ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود که در طول اجرای جلسه تمرین ورزشی با استفاده از ضربان‌سنج پلار کنترل شد. شدت تمرین هوازی در دو هفته نخست ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه بود که هر دو هفته ۵ درصد به شدت آن افزوده می‌شد [۳۱،۳۲]. در این مدت آزمودنی‌های گروه کنترل در برنامه تمرین ورزشی شرکت نداشتند و به زندگی معمول روزانه خود تا پایان مداخله ۸ هفته‌ای ادامه دادند. برنامه تمرین ترکیبی مقاومتی و استقامتی در جدول ۱ آمده است.

مکمل‌یاری ال‌آرژنین

مکمل‌یاری ال‌آرژنین به مدت ۸ هفته اجرا شد. مکمل ال‌آرژنین به صورت روزانه و هر روز به میزان ۶ گرم (در سه وعده ۲ گرمی) توسط آزمودنی‌ها در گروه‌های مکمل ال‌آرژنین و تمرین ترکیبی+مکمل ال‌آرژنین مصرف شد (بعد از وعده‌های صبحانه، نهار و شام). هم‌زمان آزمودنی‌های گروه دارونما نیز به همان اندازه دارونما (کپسول آرد سفید) مصرف کردند [۲۸].

اندازه‌گیری فشارخون، قد، وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن بعد از تقسیم‌بندی آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهشی، قد و وزن آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. میزان شاخص توده بدنی (BMI) آزمودنی‌ها بر اساس فرمول تقسیم وزن بدن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر) محاسبه شد. به‌منظور سنجش درصد چربی بدن از آنالایزر

جدول ۱. برنامه تمرین ترکیبی

برنامه تمرین مقاومتی			
هفته	**تعداد تکرارها**	**تعداد ست‌ها (دورها)**	**شدت (بر اساس یک تکرار بیشینه)**
چهار هفته اول	۱۵ تا ۲۰ تکرار	۱	۵۰ تا ۶۰ درصد 1RM
چهار هفته دوم	۱۵ تا ۲۰ تکرار	۲	۵۰ تا ۶۰ درصد 1RM
برنامه تمرین استقامتی			
هفته	**مدت زمان (دقیقه)**	**شدت (درصد ضربان قلب بیشینه)**	
دو هفته اول	۲۰	۶۰ درصد	
دو هفته دوم	۲۰	۶۵ درصد	
دو هفته سوم	۲۰	۷۰ درصد	
دو هفته آخر	۲۰	۷۵ درصد	

ترکیب بدن ساخت کشور کره مدل BOCA-X1 استفاده شد.

به‌منظور اجرای تست ترکیب بدن از آزمودنی‌ها خواسته شد شرایط مدنظر برای اجرای آزمون ترکیب بدن (همراه نداشتن اشیای فلزی، داشتن حداقل پوشش، حداقل ۶ ساعت ناشتایی) را به‌طور کامل رعایت کنند. فشارخون سیستول و دیاستول با فشارسنج دیجیتال (BC 08; Beurer, Ulm, Germany) تعیین شد.

جمع‌آوری نمونه‌های خونی

همه آزمودنی‌ها در ساعت معین به باشگاه ورزشی فراخوانده شدند تا نمونه‌های خونی در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون جمع‌آوری شود. از همه آن‌ها خواسته شد ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه و استراحت کافی در شب قبل از خون‌گیری را رعایت کنند. قبل از هر مرحله خون‌گیری همه آزمودنی‌ها ۳۰ دقیقه در محیط نمونه‌گیری نشستند تا با دما و شرایط محیط سازگار شوند. نمونه‌های خونی پس‌آزمون بعد از گذشت ۴۸ ساعت از جلسه آخر تمرین ورزشی (به‌منظور از بین رفتن تأثیر حاد جلسه آخر تمرین ورزشی) جمع‌آوری شد. همه آزمودنی‌ها توجیه شدند که دو روز قبل از خون‌گیری در فعالیت ورزشی یا فعالیت جسمانی شدید شرکت نکنند. متخصص از ورید بازویی خون‌گیری کرد و بلافاصله نمونه‌های خونی درون لوله فالکن ریخته و با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس لوله‌ها از دستگاه خارج و سرم با استفاده از سمپلر جدا و به درون میکروتیوب منتقل شد. نمونه‌های خونی تا زمان انجام آزمایش‌های بعدی در فریزر نگهداری شد.

بررسی نمونه‌های خونی

اندازه‌گیری سطوح سرمی ICAM-1 (شرکت Cusabio، شماره کاتالوگ: CSB-E04574h، حساسیت 0.195 ng/mL) و VCAM-1 (شرکت Cusabio، شماره کاتالوگ: CSB-E04753h، حساسیت 0.611 ng/mL) به روش الایزا انجام شد. سطوح نیتریک اکسید (NO) نیز به روش کالریمتریک و با کیت شرکت Elabscience با شماره کاتالوگ E-BC-K035-M و حساسیت 0.16 µmol/L اندازه‌گیری شد. تمام مراحل اندازه‌گیری سطوح متغیرها مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده کیت‌ها اجرا شد.

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

از آزمون شاپیروویلک برای بررسی نحوه توزیع داده‌ها استفاده شد که طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد. به‌منظور مقایسه تغییرات بین‌گروهی (دارونما، ال‌آرژنین، تمرین ترکیبی، تمرین ترکیبی+ال‌آرژنین) از آزمون‌های پارامتریک استفاده شد. از آزمون آنوای یک‌راهه برای مقایسه تغییرات بین‌گروهی استفاده شد. بدین منظور، اختلاف مقادیر پس‌آزمون با پیش‌آزمون محاسبه و تجزیه‌وتحلیل روی داده‌های حاصل از آن اعمال شد. چنانچه اختلاف بین گروه‌ها معنادار بود، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها و تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. تغییرات درون‌گروهی نیز با آزمون تی همبسته بررسی شد. برای همه آزمودنی‌ها معناداری در سطح $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. چنانچه میزان p کمتر از ۰/۰۵ بود، تغییرات از نظر آماری معنادار تلقی می‌شد. تمامی مراحل تجزیه‌وتحلیل یافته‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های جسمانی آزمودنی‌ها شامل سن، قد، وزن بدن، شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن در گروه‌های مختلف پژوهشی در جدول ۲ گزارش شده است. نتایج آزمون آنوای یک‌راهه برای مقادیر پیش‌آزمون متغیرهای بررسی‌شده نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف در ابتدای پژوهش برای هیچ‌کدام از متغیرها وجود ندارد ($p \geq ۰/۰۵$) (جدول ۲).

سطوح متغیرهای پژوهش حاضر شامل NO، فشارخون سیستولی، فشارخون دیاستولی، فشارخون متوسط، درصد چربی بدن، شاخص توده

جدول ۲. ویژگی‌های جسمانی آزمودنی‌ها و تفاوت‌های بین‌گروهی پیش‌آزمون برای متغیرهای پژوهش (میانگین±انحراف استاندارد)

گروه / متغیر بررسی‌شده	دارونما	ال‌آرژنین	تمرین	تمرین+ال‌آرژنین	سطح معناداری (P)
سن (سال)	۵۶/۷۷ ± ۲/۴۳	۵۶/۲۱ ± ۲/۹۸	۵۵/۸۶ ± ۲/۳۳	۵۷/۱۳ ± ۲/۸۵	۰/۶۵۶
قد (سانتی‌متر)	۱۵۷/۲۵ ± ۴/۱۶	۱۵۷/۶۲ ± ۴/۹۵	۱۵۸/۴۵ ± ۶/۰۹	۱۵۶/۸۷ ± ۳/۹۱	۰/۸۷۳
وزن بدن (کیلوگرم)	۷۳/۴۴ ± ۵/۵۷	۷۵/۸۲ ± ۷/۹۵	۷۳/۵۷ ± ۴/۹۲	۷۴/۲۹ ± ۴/۸۱	۰/۷۵۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۶۷ ± ۱/۶۹	۳۰/۴۴ ± ۱/۸۸	۲۹/۳۰ ± ۱/۴۴	۳۰/۱۸ ± ۱/۵۲	۰/۳۴۱
درصد چربی بدن	۳۵/۱۴ ± ۳/۵۴	۳۷/۴۵ ± ۳/۱۶	۳۴/۵۷ ± ۲/۸۳	۳۵/۶۹ ± ۲/۶۵	۰/۱۳۳
NO	۲۳/۱۷ ± ۳/۵۳	۲۱/۸۶ ± ۳/۳۲	۲۳/۵۳ ± ۳/۷۱	۲۲/۶۲ ± ۴/۱۸	۰/۷۱۱
ICAM-1	۲۳۸/۳ ± ۳۴/۷۴	۲۴۶/۲ ± ۳۷/۸۶	۲۵۳/۳ ± ۳۳/۱۲	۲۲۱/۷ ± ۲۸/۶۵	۰/۱۳۶
VCAM-1	۴۵۳/۹ ± ۵۲/۴۳	۵۰۴/۷ ± ۵۱/۵۸	۴۷۶/۳ ± ۴۷/۶۷	۴۹۵/۹ ± ۴۵/۷۳	۰/۰۷۲
فشارخون سیستولی	۱۴۴/۲ ± ۶/۲۸	۱۴۲/۴ ± ۶/۶۵	۱۳۹/۸ ± ۵/۱۱	۱۴۱/۹ ± ۵/۸۳	۰/۳۵۹
فشارخون دیاستولی	۸۶/۴ ± ۲/۸۴	۸۴/۷۵ ± ۲/۶۳	۸۵/۸ ± ۳/۵۱	۸۵/۲ ± ۲/۹۵	۰/۵۶۲
فشارخون متوسط	۱۰۵/۷ ± ۳/۱۹	۱۰۳/۹ ± ۳/۴۵	۱۰۳/۸ ± ۳/۵۶	۱۰۴/۱ ± ۳/۷۱	۰/۵۳۴
VO_{2max}	۲۴/۵۵ ± ۲/۲۸	۲۵/۸۲ ± ۲/۶۲	۲۴/۹۱ ± ۲/۷۳	۲۵/۳۶ ± ۳/۱۸	۰/۶۹۵

بدن و اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_{2max}) آزمودنی‌ها در گروه‌های دارونما، تمرین ترکیبی، مکمل ال‌آرژنین و تمرین ترکیبی+ال‌آرژنین در مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون به صورت میانگین±انحراف معیار در جدول ۳ ارائه شده است. میزان معناداری درون‌گروهی (آزمون تی همبسته) و بین‌گروهی (آزمون آنوای یک‌راهه) نیز در جدول ۳ گزارش شده است.

بر اساس نتایج آزمون آنوای یک‌راهه، تغییرات بین‌گروهی برای سطوح NO از نظر آماری معنادار بوده است ($p<۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح NO در گروه‌های ال‌آرژنین ($p=۰/۰۰۲$)، تمرین ($p<۰/۰۰۱$) و تمرین+ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه دارونما به‌طور معناداری افزایش یافته است. بررسی تغییرات درون‌گروهی با آزمون تی همبسته نیز نشان‌دهنده افزایش معنادار سطوح NO در گروه‌های ال‌آرژنین ($p=۰/۰۰۴$)، دارونما ($p<۰/۰۰۱$) و تمرین+ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) بود. تغییرات بین‌گروهی برای فشارخون سیستولی نیز معنادار بود ($p<۰/۰۰۱$). مقایسه دوبه‌دوی گروه‌های پژوهش با آزمون تعقیبی توکی نشان‌دهنده کاهش معنادار میزان فشارخون سیستولی در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه دارونما بود ($p<۰/۰۰۱$). کاهش فشارخون سیستولی در گروه تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های تمرین ($p=۰/۰۲۵$) و ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) نیز معنادار بود.

بررسی تغییرات درون‌گروهی فشارخون سیستولی با آزمون تی همبسته کاهش معنادار فشارخون سیستولی را در گروه‌های ال‌آرژنین، دارونما و تمرین+ال‌آرژنین نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). آزمون آنوای یک‌راهه تفاوت بین‌گروهی معناداری را برای فشارخون دیاستولی نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، کاهش فشارخون دیاستولی در گروه‌های ال‌آرژنین ($p=۰/۰۴۳$)، تمرین ($p<۰/۰۰۱$) و تمرین+ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه دارونما و همچنین در گروه تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه ال‌آرژنین ($p=۰/۰۰۵$) از نظر آماری معنادار بود. بر اساس نتایج آزمون تی همبسته، کاهش فشارخون دیاستولی در گروه‌های ال‌آرژنین ($p=۰/۰۱۰$)، تمرین ($p<۰/۰۰۱$) و تمرین+ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) معنادار بوده است (جدول ۳).

تغییرات بین‌گروهی معناداری برای میزان فشارخون متوسط نیز مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی بیانگر کاهش معنادار میزان فشارخون متوسط در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و همچنین تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه دارونما بود ($p<۰/۰۰۱$). کاهش فشارخون متوسط در گروه‌های تمرین ($p=۰/۰۲۱$) و تمرین+ال‌آرژنین ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه ال‌آرژنین نیز معنادار بود. بررسی تغییرات درون‌گروهی نشان داد فشارخون متوسط در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه دارونما به‌طور معناداری کاهش یافته است ($p<۰/۰۰۱$).

جدول ۳. مقادیر متغیرهای پژوهش (میانگین±انحراف معیار)

متغیر	دوره بررسی	دارونما	ال‌آرژنین	تمرین	تمرین+ال‌آرژنین	P بین‌گروهی
NO (µmol/L)	قبل	۲۳/۱۷ ± ۳/۵۳	۲۱/۸۶ ± ۳/۳۲	۲۳/۵۳ ± ۳/۷۱	۲۲/۶۲ ± ۴/۱۸	<۰/۰۰۱
	بعد	۲۲/۹۴ ± ۳/۲۹	۲۵/۴۶ ± ۳/۸۹	۲۷/۸۹ ± ۵/۱۱	۲۸/۵۶ ± ۴/۴۵	
P درون‌گروهی		۰/۴۲۴	۰/۰۰۴	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
فشارخون سیستولی (mmHg)	قبل	۱۴۴/۲ ± ۶/۲۸	۱۴۲/۴ ± ۶/۶۵	۱۳۹/۸ ± ۵/۱۱	۱۴۱/۹ ± ۵/۸۳	<۰/۰۰۱
	بعد	۱۴۴/۸ ± ۶/۵۴	۱۳۷/۲ ± ۵/۳۴	۱۳۲/۷ ± ۴/۴۵	۱۳۱/۶ ± ۵/۷۵	
P درون‌گروهی		۰/۲۹۴	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
فشارخون دیاستولی (mmHg)	قبل	۸۶/۴ ± ۲/۸۴	۸۴/۷۵ ± ۲/۶۳	۸۵/۸ ± ۳/۵۱	۸۵/۲ ± ۲/۹۵	<۰/۰۰۱
	بعد	۸۶/۷ ± ۲/۵۶	۸۲/۸۳ ± ۲/۴۴	۸۱/۶ ± ۳/۰۸	۸۰/۴ ± ۲/۴۳	
P درون‌گروهی		۰/۵۷۰	۰/۰۱۰	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
فشارخون متوسط (mmHg)	قبل	۱۰۵/۷ ± ۳/۱۹	۱۰۳/۹ ± ۳/۴۵	۱۰۳/۸ ± ۳/۵۶	۱۰۴/۱ ± ۳/۷۱	<۰/۰۰۱
	بعد	۱۰۶/۱ ± ۳/۳۳	۱۰۰/۹ ± ۳/۰۹	۹۸/۷ ± ۲/۹۷	۹۷/۴ ± ۳/۳۵	
P درون‌گروهی		۰/۳۲۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
درصد چربی بدن	قبل	۳۵/۱۴ ± ۳/۵۴	۳۷/۴۵ ± ۳/۱۶	۳۴/۵۷ ± ۲/۸۳	۳۵/۶۹ ± ۲/۶۵	<۰/۰۰۱
	بعد	۳۵/۳۷ ± ۳/۴۲	۳۷/۳۳ ± ۲/۶۷	۳۲/۶۸ ± ۲/۷۱	۳۳/۹۸ ± ۲/۵۷	
P درون‌گروهی		۰/۲۶۰	۰/۶۵۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	قبل	۲۹/۶۷ ± ۱/۶۹	۳۰/۴۴ ± ۱/۸۸	۲۹/۳۰ ± ۱/۴۴	۳۰/۱۸ ± ۱/۵۲	<۰/۰۰۱
	بعد	۲۹/۶۶ ± ۱/۷۲	۳۰/۳۷ ± ۱/۸۶	۲۸/۸۳ ± ۱/۳۵	۲۹/۷۲ ± ۱/۵۵	
P درون‌گروهی		۰/۵۹۳	۰/۱۵۶	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-
VO_{2max} (ml.kg.min)	قبل	۲۴/۵۵ ± ۲/۲۸	۲۵/۸۲ ± ۲/۶۲	۲۴/۹۱ ± ۲/۷۳	۲۵/۳۶ ± ۳/۱۸	<۰/۰۰۱
	بعد	۲۴/۳۴ ± ۲/۳۳	۲۵/۷۶ ± ۲/۷۹	۲۸/۱۶ ± ۲/۸۲	۲۸/۲۱ ± ۳/۵۵	
P درون‌گروهی		۰/۴۸۳	۰/۷۶۶	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	-

نتایج آزمون آنوای یک‌راهه تفاوت معناداری را در گروه‌های مختلف پژوهشی برای درصد چربی بدن نشان داد (p<۰/۰۰۱). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، کاهش درصد چربی بدن در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های دارونما و ال‌آرژنین معنادار بوده است (p<۰/۰۰۱). نتایج آزمون تی همبسته برای بررسی تغییرات درون‌گروهی نشان داد کاهش درصد چربی بدن در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین از نظر آماری معنادار بوده است (p<۰/۰۰۱).

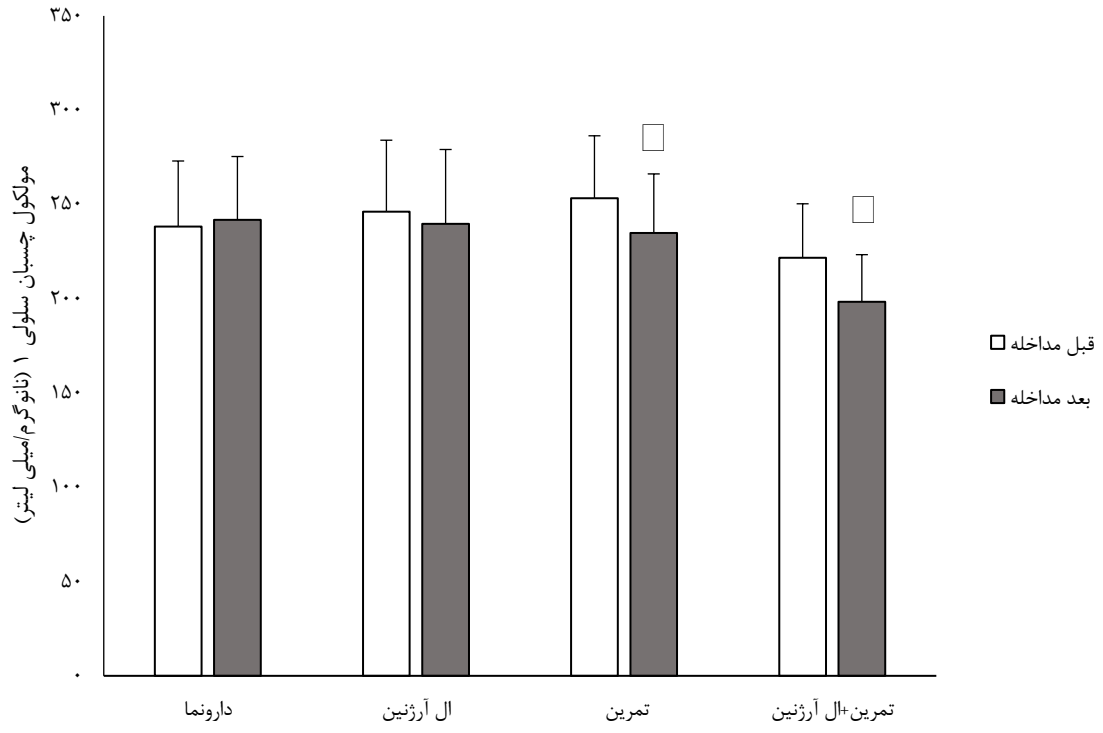
علاوه بر این، آزمون آنوای یک‌راهه تفاوت معناداری را بین گروه‌های مختلف پژوهشی برای شاخص توده بدن نشان داد (p<۰/۰۰۱). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، کاهش شاخص توده بدن در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های دارونما و ال‌آرژنین معنادار بود (p<۰/۰۰۱). بررسی تغییرات درون‌گروهی کاهش معنادار شاخص توده بدن را در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین نشان داد (p<۰/۰۰۱).

تغییرات بین‌گروهی برای میزان VO_{2max} نیز از نظر آماری معنادار بود (p<۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد افزایش VO_{2max} در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های دارونما و ال‌آرژنین معنادار بوده است (p<۰/۰۰۱). یافته‌های آزمون تی همبسته نیز بیانگر افزایش معنادار VO_{2max} در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۳).

نتایج آزمون آنوای یک راهه تغییرات بین‌گروهی معناداری را برای سطوح ICAM-1 نشان داد (p<۰/۰۰۱). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، سطوح ICAM-1 در گروه تمرین در مقایسه با گروه‌های دارونما (p<۰/۰۰۱) و ال‌آرژنین (p=۰/۰۱۴) به‌طور معناداری کاهش یافته است.

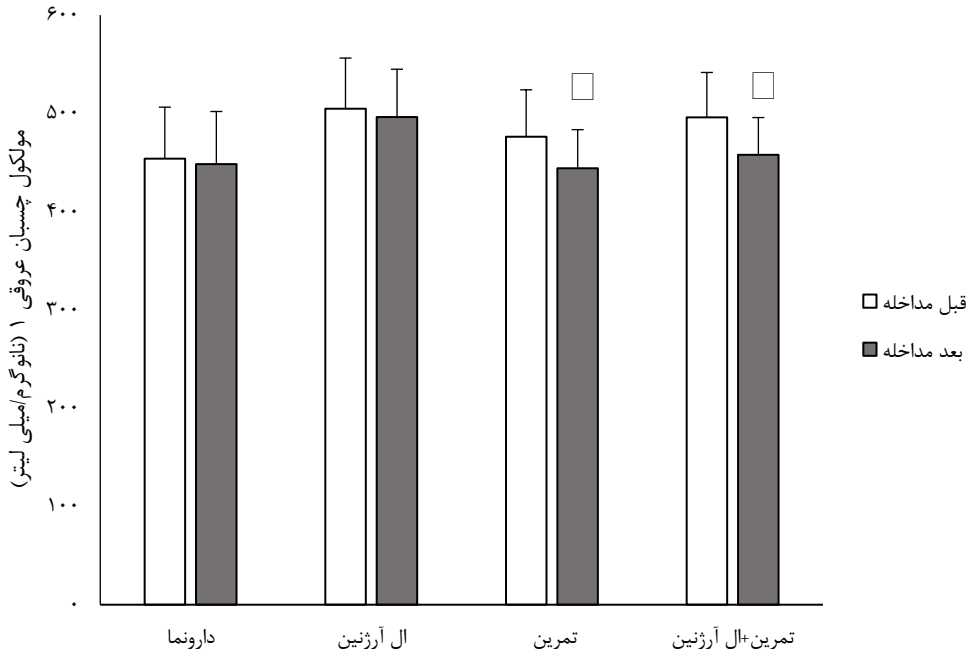
همچنین کاهش معنادار سطوح ICAM-1 در گروه تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های دارنما و ال‌آرژنین مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). بررسی تغییرات درون‌گروهی با آزمون تی زوجی نشان داد کاهش سطوح سرمی ICAM-1 در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین از نظر آماری معنادار بوده است (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۱).

تغییرات بین‌گروهی سطوح VCAM-1 نیز از نظر آماری معنادار بود (p<۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح سرمی VCAM-1 در گروه‌های تمرین و تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه‌های دارونما و ال‌آرژنین به‌طور معناداری کاهش یافته است (p<۰/۰۰۱). با بررسی تغییرات درون‌گروهی نشان داده شد کاهش سطوح VCAM-1 در گروه‌های ال‌آرژنین (p=۰/۰۰۶)، تمرین (p<۰/۰۰۱) و تمرین+ال‌آرژنین (p<۰/۰۰۱) معنادار بوده است (نمودار ۲).



نمودار ۱. سطوح ICAM-1 قبل و بعد از مداخله ۸ هفته‌ای

□ کاهش معنادار ICAM-1 در مقایسه با گروه دارونما و ال‌آرژنین



نمودار ۲. سطوح VCAM-1 قبل و بعد از مداخله ۸ هفته‌ای

□ کاهش معنادار VCAM-1 در مقایسه با گروه دارونما و ال‌آرژنین

بحث

مطالعه حاضر به‌منظور بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین ترکیبی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین بر سطوح سرمی ICAM-1، VCAM-1 و NO در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون اجرا شد. یافته اصلی مطالعه حاضر این بود که ۸ هفته تمرین ترکیبی به‌تنهایی و همراه با مکمل‌یاری ال‌آرژنین در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون به کاهش معنادار سطوح عوامل خطرزای قلبی-عروقی شامل ICAM-1 و VCAM-1 منجر شده است. اگرچه افزایش سطوح سرمی ICAM-1 و VCAM-1 به‌عنوان یک عامل خطر در افراد مبتلا به پرفشاری خون در نظر گرفته می‌شود که به اختلال عملکرد اندوتلیال منجر می‌شود [۳۳]، نتایج حاضر نشان داد تمرین ترکیبی نقش مؤثری در تنظیم کاهشی سطوح ICAM-1 و VCAM-1 دارد.

نتایج در رابطه با تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح مولکول‌های چسبان ضدونقیض است و محققان کاهش [۳۴]، افزایش [۳۵] و عدم تغییر [۳۶] معنادار سطوح مولکول‌های چسبان گردش خون را به دنبال تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند. سوری و همکاران (۲۰۱۷) در پژوهشی با مقایسه تأثیر تمرینات ورزشی مختلف، یافته‌های حاضر را تأیید کردند و کاهش معنادار سطوح ICAM-1 را به دنبال ۱۰ هفته تمرین استقامتی و ترکیبی در زنان چاق کم‌تحرک نشان دادند، اما تغییرات سطوح سرمی ICAM-1 در گروه تمرین مقاومتی معنادار نبود و بیشترین کاهش سطوح ICAM-1 مربوط به گروه تمرین ترکیبی بود. محققان تنظیم کاهشی سطوح ICAM-1 را با کاهش درصد چربی بدن و تنظیم افزایشی سطوح HDL-c مرتبط دانستند [۳۷]. با توجه به کاهش معنادار درصد چربی بدن در گروه‌های تمرین‌کرده مطالعه حاضر، این یافته‌ها توجیه‌پذیر است.

محققان در پژوهشی دیگر نقش کاهش وزن و شاخص توده بدنی را در تنظیم کاهشی عوامل التهابی و نشانگرهای اختلال عملکرد اندوتلیالی نشان دادند و دریافتند ۱۲ هفته تمرین هوازی در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ با کاهش معنادار نشانگرهای التهابی (IL-6، TNF-α و لپتین) و همچنین کاهش سطوح ICAM-1 و VCAM-1 همراه بوده است [۳۸]. به نظر می‌رسد شدت تمرینات ورزشی نیز یکی از عوامل تأثیرگذار بر تغییرات مشاهده‌شده در سطوح ICAM-1 و VCAM-1 باشد. در تأیید این ادعا، شیرازی و همکاران (۲۰۲۱) در پژوهشی با مقایسه تأثیر ۱۰ هفته تمرین هوازی شدید (۷۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه) و متوسط (۵۰ تا ۶۵ درصد ضربان قلب بیشینه) نشان دادند با وجود کاهش معنادار سطوح ICAM-1 در هر دو گروه شدید و متوسط، کاهش سطوح VCAM-1 تنها در گروه تمرین هوازی شدید معنادار بود و در مجموع تمرین هوازی شدید کاهش بیشتری را در سطوح ICAM-1 و VCAM-1 داشته است. محققان کاهش وزن و توده چربی بدن و همچنین افزایش ظرفیت قلبی-تنفسی را به‌عنوان سازوکارهای مؤثر در تنظیم کاهشی ICAM-1 و VCAM-1 معرفی کردند [۳۹].

از سایر سازوکارهای مؤثر در کاهش سطوح مولکول‌های چسبان به دنبال تمرینات ورزشی می‌توان به تأثیرات آنتی‌اکسیدانی تمرین ورزشی اشاره کرد. در تأیید این فرضیه گزارش شده است که افزایش استرس اکسایشی با بالاتر رفتن سطوح سرمی ICAM-1 و VCAM-1 همراه است [۴۰]. در مقابل، انواع مختلف تمرینات ورزشی نقش قابل ملاحظه‌ای در کاهش استرس اکسایشی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی دارند [۴۱]. تأثیرات ضدالتهابی تمرین ورزشی یکی دیگر از سازوکارهایی است که باعث کاهش سطوح گردش خون ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود. در این رابطه، Ryan و همکاران (۲۰۱۴) عنوان کردند که ۶ ماه تمرین استقامتی در زنان چاق به‌واسطه کاهش سطوح عوامل التهابی از قبیل CRP و SAA به کاهش معنادار سطوح ICAM-1 و VCAM-1 منجر می‌شود [۴۲]. متأسفانه در مطالعه حاضر تغییرات در سطوح گردش خون سایتوکاین‌های التهابی (IL-6 و TNF-α) و ضدالتهابی (IL-10) بررسی نشده است. در رابطه با تأثیر سایر تمرینات ورزشی نیز گزارش شده است تمرینات مقاومتی با شدت کم و زیاد به کاهش معنادار سطوح ICAM-1 در زنان یائسه منجر می‌شود [۴۳]. تأثیرات تمرین ورزشی در کاهش سطوح مولکول‌های چسبان در افراد مبتلا به پرفشاری خون نیز تأیید شده و کاهش معنادار سطوح ICAM-1 بعد از ۱۰ هفته تمرین مقاومتی در مردان و زنان مبتلا به پرفشاری خون مشاهده شده است که در تأیید یافته‌های حاضر با کاهش معنادار فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه تمرین‌کرده همراه بود [۴۴].

نتایج حاضر نشان داد ۸ هفته مکمل‌یاری ال‌آرژنین به‌تنهایی تأثیری بر سطوح سرمی ICAM-1 و VCAM-1 نداشته است و مصرف هم‌زمان ال‌آرژنین با تمرین ورزشی تأثیر سینرژیک بر کاهش مشاهده‌شده در سطوح ICAM-1 و VCAM-1 نداشته است. محققان در پژوهشی یافته‌های حاضر را تأیید کردند و عدم تغییر معنادار سطوح ICAM-1 را بعد از ۱۲ هفته مکمل‌یاری ال‌آرژنین در زنان یائسه مبتلا به پرفشاری خون نشان دادند. در گروه تمرین هوازی+ال‌آرژنین نیز کاهش بیشتری در سطوح ICAM-1 در مقایسه با گروه تمرین هوازی به‌تنهایی مشاهده نشد و کاهش ICAM-1 در دو گروه تمرین و تمرین+ال‌آرژنین با کاهش درصد چربی بدن همراه بود [۴۵]. عدم تغییر معنادار سطوح مولکول‌های چسبان بعد از مکمل‌یاری ال‌آرژنین در آزمودنی‌های مبتلا به پرفشاری خون در مطالعه حاضر و مطالعه فوق را شاید بتوان با دوره کوتاه مکمل‌یاری ال‌آرژنین مرتبط دانست. در این راستا، Martina و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند ۶ ماه مصرف مکمل ال‌آرژنین و NAC (N-acetylcysteine) در افراد مبتلا به پرفشاری خون به کاهش معنادار سطوح ICAM-1 و VCAM-1 منجر می‌شود [۴۶].

بنابراین، احتمالاً افزایش دوره مکمل‌یاری ال‌آرژنین به همراه تمرین ورزشی بتواند تأثیرات تمرین ورزشی را در تعدیل سطوح نشانگرهای خطرزای قلبی-عروقی ازجمله مولکول‌های چسبان افزایش دهد. تأیید این ادعا نیازمند اجرای مطالعات بیشتر است. باوجود اینکه مکمل‌یاری ال‌آرژنین تأثیر معناداری بر سطوح ICAM-1 و VCAM-1 نداشت، ۸ هفته مصرف ال‌آرژنین به‌تنهایی به کاهش معنادار فشارخون سیستولی، دیاستولی و فشارخون متوسط منجر شد. مصرف ال‌آرژنین به همراه تمرین ترکیبی نیز با افزایش تأثیرگذاری تمرین ورزشی در کاهش فشارخون همراه بود. به‌طوری‌که میزان کاهش فشارخون سیستولی در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین به ترتیب ۳/۵۱، ۵/۰۷ و ۷/۲۵ درصد و کاهش فشارخون دیاستولی در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین به ترتیب ۲/۲۶، ۴/۸۹ و ۵/۶۳ درصد بود که نشان‌دهنده تأثیر بیشتر تمرین ورزشی به همراه مصرف ال‌آرژنین در کاهش فشارخون است. در تأیید گفته‌های فوق مبنی بر نقش ال‌آرژنین در افزایش تأثیر تمرین ورزشی در کاهش فشارخون نشان داده شد که کاهش فشارخون سیستولی در گروه تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه تمرین و ال‌آرژنین و کاهش فشارخون دیاستولی نیز در گروه تمرین+ال‌آرژنین در مقایسه با گروه ال‌آرژنین معنادار بوده است.

باتوجه به اینکه ال‌آرژنین به‌عنوان سوبسترای آنزیم eNOS شناخته شده که مسئول تولید NO است [۴۷] و باتوجه به نقش NO به‌عنوان یک گشادکننده عروق در کاهش فشارخون [۴۸]، کاهش فشارخون مشاهده‌شده در مطالعه حاضر به دنبال ۸ هفته مکمل‌یاری ال‌آرژنین و همچنین تأثیرگذاری بیشتر تمرین+ال‌آرژنین در کاهش فشارخون را می‌توان به تنظیم افزایشی سطوح NO به دنبال ممکل‌یاری ال‌آرژنین نسبت داد. در همین راستا، مطالعه حاضر افزایش ۱۶/۴، ۱۸/۵ و ۲۶/۲ درصدی سطوح NO را به ترتیب در گروه‌های ال‌آرژنین، تمرین و تمرین+ال‌آرژنین نشان داد. در تأیید یافته‌های حاضر، محققان در پژوهشی کاهش معنادار فشارخون سیستولی، دیاستولی و فشارخون متوسط را بعد از ۱۲ هفته مکمل‌یاری ال‌آرژنین (روزانه ۵ گرم) در مردان مبتلا به سندرم متابولیک دارای پرفشاری خون نشان دادند [۴۹]. در پژوهشی دیگر و همسو با یافته‌های پیش‌رو، محققان تأثیر ال‌آرژنین را در کاهش فشارخون در آزمودنی‌های دارای پرفشاری خون با تنظیم افزایشی سطوح NO مرتبط دانستند [۵۰].

کاهش فشارخون به دنبال تمرینات ورزشی نیز به افزایش سطوح NO نسبت داده شده است. در این رابطه، محققان در پژوهشی روی مردان مبتلا به پرفشاری خون نشان دادند ۸ هفته تمرین ترکیبی به‌واسطه افزایش سطوح NO گردش خون به کاهش معنادار فشارخون سیستولی و دیاستولی منجر می‌شود [۱۹]. یافته‌های حاضر در رابطه با تأثیر سینرژیک و بیشتر تمرین ترکیبی به همراه مکمل‌یاری ال‌آرژنین در کاهش فشارخون، توسط مطالعات قبلی نیز تأیید شده است. محققان نشان دادند کاهش فشارخون سیستولی در

زنان یائسه دارای بیماری پرفشاری خون به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال‌آرژنین در مقایسه با گروه تمرین هوازی به‌تنهایی معنادار است [۲۸]. در پژوهشی دیگر محققان دریافتند تغییرات فشارخون سیستولی و دیاستولی به دنبال ۴ هفته تمرین هوازی از نظر آماری معنادار نبوده است، اما مصرف همزمان مکمل ال‌آرژنین (مصرف ۶ گرم در روز) با تمرین هوازی، کاهش معنادار فشارخون سیستولی و دیاستولی را به همراه داشت [۲۹]. بر این اساس، مصرف ال‌آرژنین تا حدود زیادی به‌واسطه افزایش بیشتر در سطوح NO به افزایش نقش تمرینات ورزشی در بهبود پرفشاری خون منجر می‌شود. شناسایی سایر سازوکارهای درگیر نیازمند بررسی بیشتر است.

نتیجه گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد مصرف ال‌آرژنین و تمرین ترکیبی به‌تنهایی و در ترکیب با یکدیگر در کاهش فشارخون بیماران مبتلا به پرفشاری خون مؤثر است و مکمل‌یاری ال‌آرژنین با افزایش تأثیرگذاری تمرین ترکیبی در کاهش فشارخون سیستولی تأثیر داشت. باتوجه به یافته‌های پژوهش حاضر، احتمالاً کاهش فشارخون در گروه‌های فوق تا حدودی به‌واسطه تنظیم افزایش NO اعمال می‌شود. با وجود این، شناسایی سازوکارهای مختلف آن نیازمند بررسی و مطالعه بیشتر است. توصیه می‌شود مصرف ال‌آرژنین و تمرینات ورزشی به‌تنهایی و به صورت هم‌زمان به‌منظور کنترل پرفشاری خون حتماً زیر نظر پزشک متخصص انجام شود.

سپاسگزاری

این مطالعه با کد IR.UT.SPORT.REC.1400.005 در کارگروه کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی-دانشگاه تهران ثبت شده است. پژوهش پیش رو بر اساس یافته‌های رساله دکترای رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران نگارش شده است. از تمامی کسانی که در اجرای مطالعه حاضر کمک کردند، قدردانی می‌کنیم.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Campbell B, Davis SR, Abramson MJ, Mishra G, Handelsman DJ, Perret JL, et al. Menopause, lung function and obstructive lung disease outcomes: a systematic review. *Climacteric*. 2018;**21**(1):3-12. **DOI**: 10.1080/13697137.2017.1392504 **PMID**: 29106307
2. Barua L, Faruque M, Banik PC, Ali L. Cardiovascular Risk Assessment among Postmenopausal Women: A Review. *Preprints*. 2018:1-22. **DOI**: 10.20944/preprints201806.0135.v1
3. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020;**43**(2):99-107. **DOI**: 10.1002/clc.23303 **PMID**: 31825114
4. Nguyen H, Odelola OA, Rangaswami J, Amanullah A. A review of nutritional factors in hypertension management. *Int J Hypertens*. 2013;**2013**:1-12. **DOI**: 10.1155/2013/698940 **PMID**: 23691281
5. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020;**9**(1):80-93. **DOI**: 10.21037/gs.2019.12.03 **PMID**: 32206601
6. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;**956**:511-40. **DOI**: 10.1007/5584_2016_90 **PMID**: 28035582
7. Ling S, Nheu L, A Komesaroff P. Cell adhesion molecules as pharmaceutical target in atherosclerosis. *Mini Rev Med Chem*. 2012;**12**(2):175-83. **DOI**: 10.2174/138955712798995057 **PMID**: 22070689
8. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today*. 1993;**14**(10):506-12. **DOI**: 10.1016/0167-5699(93)90267-O **PMID**: 7506035
9. Supa'At I, Zakaria Z, Maskon O, Aminuddin A, Nordin NA. Effects of Swedish massage therapy on blood pressure, heart rate, and inflammatory markers in hypertensive women. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;**2013**:1-8. **DOI**: 10.1155/2013/171852 **PMID**: 24023571
10. Gross MD, Bielinski SJ, Suarez-Lopez JR, Reiner AP, Bailey K, Thyagarajan B, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule 1 and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Clin Chem*. 2012;**58**(2):411-20. **DOI**: 10.1373/clinchem.2011. 168559 **PMID**: 22179741
11. Al-Ghurabi ME, Muhi AA, Al-Mudhafar DH. Vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as markers of atherosclerosis of NIDDM. *Am J Life Sci*. 2015;**3**(1):22-6. **DOI**: 10.11648/j.ajls.20150301.15
12. Schmidt C, Hulthe J, Fagerberg B. Baseline ICAM-1 and VCAM-1 are increased in initially healthy middle-aged men who develop cardiovascular disease during 6.6 years of follow-up. *Angiology*. 2009;**60**(1):108-14. **DOI**: 10.1177/0003319708316899 **PMID**: 18504269
13. Shalia KK, Mashru MR, Vasvani JB, Mokal RA, Mithbawkar SM, Thakur PK. Circulating levels of cell adhesion molecules in hypertension. *Indian J Clin Biochem*. 2009;**24**(4):388-97. **DOI**: 10.1007/s12291-009-0070-6 **PMID**: 23105866
14. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens*. 2010;**32**(5):308-10. **DOI**: 10.3109/10641960903443533 **PMID**: 20662732
15. Lang PP, Bai J, Zhang YL, Yang XL, Xia YL, Lin QY, Li HH. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Lab Invest*. 2020;**100**(3):378-86. **DOI**: 10.1038/s41374-019-0320-z **PMID**: 31527830
16. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med*. 2016;**12**(4):2395-9. **DOI**: 10.3892/etm.2016.3667 **PMID**: 27703502
17. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Boehm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2020;**17**(10):614-28. **DOI**: 10.1038/s41569-020-0364-1 **PMID**: 32286512
18. Sardeli AV, Griffth GJ, Dos Santos MV, Ito MSR, Chacon-Mikahil MP. The effects of exercise training on hypertensive older adults: an umbrella meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;**44**(11):1434-43. **DOI**: 10.1038/s41440-021-00715-0 **PMID**: 34385687
19. Roshdi Bonab R, Ebrahim KH, Ghazalian F. Afrasiabi RA. The Effect of Eight Weeks Combined Exercise Training

(Circuit Resistance and Endurance) on Cardiorespiratory Fitness, Blood Pressure and Serum Nitric Oxide Levels of Obese Hypertensive Men. *Nafas*. 2018;**4**(3):15-23.
20. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*. 2007;**137**(6):1650-5. **DOI**: 10.1093/jn/137. 6.1650S **PMID**: 17513442
21. Ochiai M, Hayashi T, Morita M, Ina K, Maeda M, Watanabe F, et al. Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men. *Int J Cardiol*. 2012;**155**(2):257–61. **DOI**: 10.1016/j.ijcard.2010.10.004 **PMID**: 21067832
22. Abukhodair AW, Abukhudair W, Alqarni MS. The Effects of L-Arginine in hypertensive patients: a literature review. *Cureus*. 2021;**13**(12):1-5. **DOI**: 10.7759/cureus.20485 **PMID**: 35070535
23. Gad MZ. Anti-aging effects of L-arginine. *J Adv Res*. 2010;**1**(3):169-77. **DOI**: 10.1016/j.jare. 2010.05.001
24. Yaman H, Tiryaki- Sönmez G, Gürel K. Effects of oral L-arginine supplementation on vasodilation and O2max in male soccer players. *Biomed Hum Kinetic*. 2010;**2**(2010):25-9. **DOI**:10.2478/v10101-010-0006-x
25. Orozco-Gutiérrez JJ, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Díaz O, Valdespino-Trejo A, Narváez-David R, et al. Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Cardiol J*. 2010;**17**(6):612-8. **PMID**: 21154265
26. Ast J, Cieslewicz AR, Korzeniowska K, Bogdanski P, Kazmierczak E, Olszewski J, et al. Supplementation with L-arginine does not influence arterial blood pressure in healthy people: a randomized, double blind, trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;**15**(12):1375-84.
27. 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. *Int J Cardiol*. 2002;**86**(2-3):317-23. **DOI**: 10.1016/S0167-5273(02)00413-8 **PMID**: 12419572
28. Bordbarazari B. Gholami M, Ebrahim K, Ghazalian F, Aabed 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 Med*. 2020;**29**(3):104-17. **DOI**: 10.22070/DANESHMED.2021. 14027.1047
29. Jahani M, Nabilpour M, Campillo RR. Effects of L-arginine Supplementation and aerobic training on hemodynamic indices of obese men. *Int J Sport Stud Hlth*. 2019;**2**(1):1-6. **DOI**:10.5812/intjssh.88017
30. Gholaman M, Gholami M, Azarbayjani MA, Abed Natanzi H. High and Moderate Intensity Aerobic Training Effects on Galectin-3, Pentraxin-3, and Several Inflammatory Mediators Levels in Type 2 Diabetic Women, a Randomized Clinical Trial. *Women's Health Bull*. 2021; **8**(4):238-46. **DOI**: 10.30476/WHB.2021.91832.1134
31. Roshdi Bonab R, Ebrahim K, Ghazaliyan F, Afrasiyabirad A. The effect of eight weeks combined exercise training on the levels of adropin and VEGFR-2 in obese men with hypertension. *RJMS*. 2019;**26**(8):78-88.
32. Lima LG, Bonardi J, Campos GO, Bertani RF, Scher LM, Moriguti JC, et al. Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? *Clinics*. 2017;**72**(6):363-9. **DOI**: 10.6061/clinics/2017(06)06 **PMID**: 28658436
33. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jachymova M, et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2002;**16**(8):557-62. **DOI**: 10.1038/sj.jhh.1001403 **PMID**: 12149661
34. Tönjes A, Scholz M, Fasshauer M, Kratzsch J, Rassoul F, Stumvoll M, et al. Beneficial effects of a 4-week exercise program on plasma concentrations of adhesion molecules. *Diabetes Care*. 2007;**30**(3):1. **DOI**: 10.2337/dc06-1760 **PMID**: 17327296
35. Nielsen HG, Lyberg T. Long-Distance running modulates the expression of leucocyte and endothelial adhesion molecules. *Scand J Immunol*. 2004;**60**(4):356-62. **DOI**: 10.1111/j.0300-9475.2004.01486.x **PMID**: 15379860
36. Ranković G, Miličić B, Savić T, Đinđić B, Mančev Z, Pešić G. Effects of physical exercise on inflammatory parameters and risk for repeated acute coronary syndrome in patients with ischemic heart disease. *Vojnosanit Pregl*. 2009;**66**(1):44-8. **DOI**: 10.2298/vsp0901044r **PMID**: 19195263
37. Soori R, Rezaeian N, Khosravi N, Ahmadizad S, Taleghani HM, Jourkesh M, et al. Effects of water-based endurance training, resistance training, and combined water and resistance training programs on visfatin and ICAM-1 levels in sedentary obese women. *Sci Sports*. 2017;**32**(3):144-51. **DOI**: 10.1016/j.scispo.2016.12.004
38. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Neamatallah ZA, AlKhateeb AM, AlFawaz SS. Weight reduction ameliorates inflammatory cytokines, adipocytokines and endothelial dysfunction biomarkers among Saudi patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci*. 2020;**20**(3):1329-36. **DOI**: 10.4314/ahs.v20i3.39 **PMID**: 33402982
39. Mohammad Shirazi R, Ghazaliyan F, Soori R, Abednazari H, Gholami M. Comparing the effect of a 10-week high-and moderate-intensity aerobic exercise on Plasma ICAM-I and VCAM-I levels in obese boys. *Sci J Rehabil Med*. 2021; **10**(2):274-83. **DOI**: 10.22037/JRM.2020.113867.2450
40. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-κB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008;**1783**(5):886-95. **DOI**: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.004 **PMID**: 18241674
41. Soares JP, Silva AM, Oliveira MM, Peixoto F, Gaivão I, Mota MP. Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity: role of oxidative stress changes. *Age*. 2015;**37**(3):1-12. **DOI**: 10.1007/s11357-015-9799-4 **PMID**: 26044257
42. Ryan AS, Ge S, Blumenthal JB, Serra MC, Prior SJ, Goldberg AP. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *J Am Geriatr Soc*. 2014;**62**(4):607-14. **DOI**: 10.1111/jgs.12749 **PMID**: 24635342
43. Carneiro MA, Oliveira Júnior GN, de Sousa JF, Orsatti CL, Murta EF, Michelin MA, et al. Effect of whole-body resistance training at different load intensities on circulating inflammatory biomarkers, body fat, muscular strength, and physical performance in postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021;**46**(8):925-33. **DOI**: 10.1139/apnm-2020-0746 **PMID**: 34283660
44. Galeb HA, Ezzeldin HM, Ismail SM, Elfadl SA, Elkady HM. Impact of exercise training program on markers of Atherosclerosis in hypertensive patients with blood group A. *J Adv Pharm Edu Res*. 2020;**10**(2):21-6.
45. Faryadi R, Gholami M, Ebrahim K. Effect of one course endurance training and L-arginine supplementation on the coagulation system related factors in post-menopausal women with hypertension. *Daneshvar Med*. 2020;**28**(2):61-75.
46. 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. **DOI**: 10.2337/dc07-2251 **PMID**: 18268065
47. Bode-Böger SM. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;**62**(1):91-9. **DOI**:10.1007/s00228-005-0004-z
48. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ Res*. 2016; **119**(2):375-96. **DOI**: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531 **PMID**: 27390338

49. Bahrami D, Mozaffari-Khosravi H. The effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Iran J Diabetes Obes*. 2018;**10**(1):1-10.
50. 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. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;**291**(5):906-12. **DOI**: 10.1152/ajpendo.00002.2006 **PMID**: 16772327