

Research Paper



Determining the Effect of L-arginine and Physical Activity on the Plasma Levels of Endothelin-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Postmenopausal Women with Hypertension

Bitā Bordbar Azari<sup>1</sup>

1. PhD in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Use your device to scan  
and read the article online



**Citation** Bordbar Azari B. [Determining the Effect of L-arginine and Physical Activity on the Plasma Levels of Endothelin-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Postmenopausal Women with Hypertension (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 22(4):438-449. <https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253>

<https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253>

**ABSTRACT**

**Background and Objectives** Exercise and L-arginine supplementation are known as effective strategies for treating hypertension. The aim of the present study was to determine the effect of aerobic exercise and L-arginine consumption on tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and endothelin-1 (ET-1) levels in postmenopausal women with hypertension.

**Subjects and Methods** In this quasi-experimental research, 40 postmenopausal women with hypertension were divided into four equal groups including exercise, exercise + L-arginine, L-arginine, and placebo groups. Interventions of aerobic exercise (60-75% of maximum heart rate) and L-arginine supplementation (6 g/day) were completed for 12 weeks. Forty-eight hours after the last intervention session, blood samples similar to the pre-test were collected to measure TIMP-1 and ET-1 levels using ELISA method.

**Results** Plasma ET-1 levels in the training and training + L-arginine groups were significantly reduced compared to the placebo and L-arginine groups. In addition, plasma TIMP-1 increased significantly in the exercise group and exercise + L-arginine group compared to the placebo group. No synergistic effect was observed on TIMP-1 and ET-1 levels, despite the greater effect of exercise combined with L-arginine supplementation.

**Conclusion** According to the results of the present research, improved blood pressure in adaptation to aerobic exercises is associated with reduced ET-1 and increased TIMP-1. L-arginine supplement, either alone or in combination with aerobic exercise, has no significant effect on TIMP-1 and ET-1 changes.

**Keywords** Exercise training, Hypertension, Tissue inhibitor of metalloproteinase-1, Endothelin-1, L-arginine

Received: 30 Sep 2023  
Accepted: 11 Nov 2023  
Available Online: 19 Feb 2024

\* **Corresponding Author:**

**Bitā Bordbar Azari**

**Address:** Department of Physical Education and Sports Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

**Tel:** 09378921629

**E-Mail:** [bordbar.phd@gmail.com](mailto:bordbar.phd@gmail.com)

## Extended Abstract

### Introduction

**H**igh blood pressure conditions are defined as systolic blood pressure equal to or greater than 140 mm Hg and diastolic blood pressure equal to or greater than 90 mm Hg (2). Obesity is the main risk factor for hypertension and accounts for 65-78% of hypertension cases (4). In addition, some cases report an increased risk of hypertension among postmenopausal women compared to premenopausal women (5). Various mechanisms have been identified for the increase in blood pressure, but endothelial dysfunction has attracted much scholarly attention as a factor contributing to the development of hypertension (7). Endothelial cells can synthesize anti-atherosclerotic substances, a well-known example of which is nitric oxide (NO), which is produced from the metabolism of L-arginine by endothelial NO synthase (endothelial Nitric Oxide Synthase: eNOS) (8). NO is an important dilator that lowers blood pressure, and NO-dependent dilation plays an important role in the pathogenesis of hypertension (9). Following NO research, dysfunctional endothelium can be a source of other mediators, including endothelin-1 (endothelin-1: ET-1), prostaglandin H<sub>2</sub>, and reactive oxygen species (ROS), which are harmful to arterial walls (10). ET-1, known as a peptide with 21 amino acids, plays a role in the regulation of the healing system, and its upregulation has been reported in patients with high blood pressure (11). In addition to ET-1, the levels of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) were increased in patients with hypertension (13). It has been suggested that circulating MMPs predict the risk of increased complications of hypertension-related diseases, while the tissue inhibitors of MMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: TIMPs), including TIMP-1, can counteract adverse effects of MMPs (14). Therefore, targeting MMPs can be considered a strategy for the management of hypertension. According to the literature, the use of sports exercises and related supplements on physical performance, including the L-arginine pathway and vasodilation, guides pathways for the antihypertensive effect of exercise and L-arginine in particular, which indicates the need for more research on this topic. Therefore, the present study investigated the changes in endothelin-1 and TIMP-1 levels after 12 weeks of aerobic training and L-arginine consumption among postmenopausal women with high blood pressure.

### Methods

In this quasi-experimental research, 40 postmenopausal women with high blood pressure were divided into four equal groups including exercise, exercise + L-arginine, L-arginine, and placebo. Forty-eight hours before the intervention, anthropometric variables and fasting blood samples were measured. Exercise intervention in exercise groups was performed for 12 weeks (three sessions per week) which involved running on a treadmill. In each session of aerobic training, five minutes of warm-up with

40% of maximum heart rate (low intensity) was performed, and the main part of the training program consisted of 20 minutes of walking or jogging with moderate intensity (60-75% of the maximum heart rate). At the end of the training session, a five-minute cool-down at 40% of maximum heart rate (low intensity) was performed by the participants (19). L-arginine supplementation was considered at a dose of six grams per day (three 2-gram servings). The placebo group received the same amount of placebo (white flour capsules). The positive effects of the defined dose of L-arginine supplementation in patients with high blood pressure observed in this study had been confirmed in previous studies without any side effects (20). Forty-eight hours after the last intervention session, blood samples similar to the pre-test were collected to measure TIMP-1 and ET-1 levels using ELISA method. Plasma was kept in a freezer at -80°C.

The plasma levels of TIMP-1 (Elabscience Co, Cat No: E-EL-H0184) and endothelin-1 (Elabscience Co, Cat No: E-EL-H0064) were measured using ELISA method according to the kit manufacturer's instructions. In addition, the participant's body fat percentage was measured by body composition analysis (BOCA-X1, South Korea). All data of this research were analyzed using SPSS statistical software version 24 and using paired t-test for intra-group comparison and analysis of covariance test. ANCOVA and Bonferroni's post hoc test were used to determine the between-group difference, and the significance level was set at  $P < 0.05$ .

### Results

In the exercise and exercise + L-arginine groups, analysis of covariance test showed a significant change in the levels of ET-1 ( $P < 0.001$ ) and TIMP-1 ( $P = 0.002$ ) after 12 weeks of intervention. The results of post hoc Bonferroni test showed a significant decrease in ET-1 levels in the exercise group compared to the placebo ( $P < 0.001$ ) and supplement ( $P = 0.021$ ) groups. Similarly, a significant decrease in ET-1 plasma levels was observed in the exercise + L-arginine group compared to the placebo and supplement groups ( $P < 0.001$ ). On the other hand, paired t-test showed that ET-1 decreased in the exercise group ( $P = 0.001$ ) and the exercise + L-arginine group ( $P < 0.001$ ), which was significant after 12 weeks. TIMP-1 changes in placebo ( $P = 0.482$ ) and supplement ( $P = 0.380$ ) groups were not significant. However, the results showed that TIMP-1 levels increased significantly in the exercise ( $P = 0.039$ ) and the exercise + L-arginine groups ( $P = 0.002$ ) compared to the P group. Within-group analysis showed that TIMP-1 levels were significantly increased in the supplement ( $P = 0.005$ ), exercise ( $P < 0.001$ ) and exercise + L-arginine groups ( $P < 0.001$ ).

### Conclusion

The findings of the present study showed that aerobic exercise is an effective strategy to reduce ET-1, which can ultimately lead to the improvement of systolic and diastolic

blood pressure. According to the results of the present study, the improvement of blood pressure in adaptation to aerobic exercise in terms of a decrease in ET- and L-arginine supplementation either alone or in combination with aerobic exercises does not have a significant effect on the changes of TIMP-1 and ET-1.

### **Ethical Considerations**

#### **Compliance with ethical guidelines**

All steps of the current research have been registered by the Research Ethics Committee under the number (ID: IR.IAU.SRB.REC.1398.009).

#### **Funding**

This article has no financial sponsor.

#### **Authors contributions**

This article was written by Bita Bardbar Azari.

#### **Conflicts of interest**


The authors declare that they have no conflict of interest.

#### **Acknowledgements**



The authors thank all those who have collaborated in this research.

## مقاله پژوهشی

## تعیین اثر ال آرژینین و فعالیت بدنی بر سطوح پلاسمایی اندوتلین-۱ و بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز-۱ در زنان یائسه مبتلا به فشاری خون بالا

\*بیبا بردبار آذری<sup>۱</sup> 

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

<p>Use your device to scan and read the article online</p> 	<p><b>Citation</b> Bordbar Azari B. [Determining the Effect of L-arginine and Physical Activity on the Plasma Levels of Endothelin-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Postmenopausal Women with Hypertension (Persian)]. <i>Jundishapur Scientific Medical Journal</i>. 2024; 22(4):438-449. <a href="https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253">https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253</a></p> <p> <a href="https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253">https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.418718.3253</a></p>
--	---

## چکیده

زمینه و هدف: تمرین ورزشی و مکمل ال-آرژینین به عنوان راهکارهای موثر برای درمان فشار خون بالا شناخته شده است. هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرینات هوازی و مصرف ال-آرژینین بر سطوح بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1) و اندوتلین-۱ (ET-1) در زنان یائسه مبتلا به فشار خون بالا بود.

روش بررسی: در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۴۰ زن یائسه مبتلا به فشار خون بالا در چهار گروه مساوی شامل تمرین، تمرین+ال-آرژینین، ال-آرژینین و گروه دارونما قرار گرفتند. مداخلات تمرین هوازی (۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب) و مکمل ال آرژینین (۶ گرم در روز) به مدت ۱۲ هفته تکمیل شد. پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه مداخله، نمونه خون مشابه پیش آزمون برای اندازه گیری سطوح TIMP-1 و ET-1 با روش الایزا جمع آوری شد.

یافته ها: سطوح پلاسمایی ET-1 در گروه های تمرین و تمرین + ال-آرژینین نسبت به گروه دارونما و ال-آرژینین به طور معنی داری کاهش یافت. همچنین، TIMP-1 پلاسمای در گروه تمرین و تمرین + ال آرژینین نسبت به گروه دارونما افزایش معنی داری داشت. با وجود تأثیر بیشتر تمرین همراه با مکمل ال-آرژینین، هیچ اثر هم افزایی بر سطوح TIMP-1 و ET-1 مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج تحقیق حاضر بهبود فشار خون در سازگاری به تمرینات هوازی در ارتباط با کاهش ET-1 و افزایش TIMP-1 می باشد و مکمل ال-آرژینین چه به تنهایی و چه در ترکیب با تمرینات هوازی اثر معنی داری بر تغییرات TIMP-1 و ET-1 ندارد.

کلیدواژه ها: تمرین ورزشی، فشار خون بالا، اندوتلین-۱، بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز-۱، ال-آرژینین



تاریخ دریافت: ۰۸ مهر ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۳۰ آبان ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ دی ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

بیبا بردبار آذری

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

تلفن: ۰۲۱۴۴۸۶۵۱۷۹

رایانامه: [bordbar.phd@gmail.com](mailto:bordbar.phd@gmail.com)

## مقدمه

فشار خون بالا یک مشکل عمده مراقبت های بهداشتی است که بیش از ۱ میلیارد نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می دهد و یک عامل خطر اصلی برای سکتة مغزی، بیماری مزمن کلیه و انفارکتوس میوکارد است [۱]. شرایط فشار خون بالا به صورت فشار خون سیستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلی متر جیوه و فشار خون دیاستولیک مساوی یا بیشتر از ۹۰ میلی متر جیوه تعریف می شود [۲]. شیوع پرفشاری خون طی دهه های گذشته به طور قابل توجهی در سراسر جهان افزایش یافته است و گزارش شده است که در سال ۲۰۱۰، حدود ۳۱/۱٪ از بزرگسالان (۱/۳۹ میلیارد) در سراسر جهان از این بیماری رنج می برند [۳]. چاقی به عنوان یک عامل خطر اصلی برای فشار خون بالا شناخته می شود و ۶۵ تا ۷۸ درصد از موارد فشار خون بالا را تشکیل می دهد [۴]. علاوه بر این، برخی از محققان خطر ابتلا به فشار خون بالا را در بین زنان یائسه در مقایسه با زنان پیش از یائسگی بیشتر گزارش کردند [۵]. پیشنهاد شده است که فشار خون بالا در افراد مسن با پیامدهای نامطلوب قلبی عروقی، از جمله نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد، سکتة مغزی و مرگ همراه است [۶]. اگرچه مکانیسم های مختلفی برای افزایش فشار خون شناسایی شده، اما اختلال عملکرد اندوتلیال توجه زیادی را برای ایجاد فشار خون بالا به خود جلب کرد [۷].

سلول های اندوتلیال مواد ضد آترواسکلروتیک مختلفی را سنتز و ترشح می کنند که در میان آنها اکسید نتریک (Nitric oxide: NO) به خوبی مشخص می شود که از متابولیسم ال-آرژنین توسط NO سنتاز اندوتلیال (Endothelial Nitric Oxide Synthase: eNOS) تولید می شود [۸]. NO یک گشادکننده عروق مهم است که منجر به کاهش فشار خون می شود و اختلال در اتساع عروق وابسته به NO نقش مهمی در پاتوژنز فشار خون بالا ایفا می کند [۹].

به دنبال کمبود NO، اندوتلیوم ناکارآمد می تواند منبع مواد واسطه های دیگری شامل اندوتلین-۱ (Endothelin-1: ET-1)، پروستاگلاندین H2 و گونه های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species: ROS) باشد که برای دیواره شریانی مضر هستند [۱۰]. ET-1 که به عنوان یک پپتید با ۲۱ اسید آمینه شناخته می شود در تنظیم سیستم قلبی عروقی نقش دارد و در بیماران مبتلا به فشار خون بالا تنظیم مثبت آن گزارش شده است [۱۱]. به دلیل نقش ET-1 در پاتوژنز فشار خون بالا، ET-1 یک هدف درمانی بالقوه برای بیماری های قلبی عروقی مختلف از جمله نارسایی قلبی، تصلب شریانی و فشار خون بالا در نظر گرفته می شود [۱۲].

علاوه بر ET-1، سطح متالوپروتئینازهای ماتریکس (Matrix metalloproteinases) (MMP-2 و MMP-9) در بیماران مبتلا به فشار خون بالا افزایش یافت [۱۳]. پیشنهاد شده است که MMP های در گردش، خطر افزایش عوارض قلبی عروقی مرتبط با فشار خون بالا را پیش بینی می کنند، در حالی که مهارکننده های بافتی MMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: TIMPs) از جمله TIMP-1 می تواند با این اثرات نامطلوب MMP ها مقابله کند [۱۴]. بنابراین، هدف قرار دادن MMP ها را می توان یک استراتژی موثر برای مدیریت فشار خون بالا در نظر گرفت و با توجه به این اظهارات، برخی از محققان تأثیر مثبت را به کاهش MMP-2 و MMP-9 نسبت دادند [۱۵]. انواع مختلف تمرینات ورزشی با تأثیر بر مسیرهای مولکولی مختلف به عنوان بخش اصلی برنامه های مدیریت فشار خون بالا شناخته می شوند [۱۶]. علاوه بر این، برخی از مداخلات تغذیه ای از جمله مکمل ال-آرژنین که تنها سوبسترای تشکیل NO است، به عنوان یک عامل مهم ضد فشار خون توجه زیادی را به خود جلب کرد [۱۷]. از سوی دیگر، برخی از محققان پیشنهاد کردند که ال-آرژنین نه تنها می تواند فشار خون را در زنان مبتلا به فشار خون بالا کاهش دهد، بلکه می تواند تأثیر تمرینات ورزشی بر فشار خون را به طور قابل توجهی افزایش دهد [۱۸].

با توجه به مطالب گفته شده و اهمیت استفاده از تمرینات ورزشی و همچنین استفاده از مکمل های مرتبط بر عملکرد عروقی از جمله مسیر ال-آرژنین و رگ گشایی، مسیرهای سیگنالیتهای برای اثر ضد فشار خون تمرینات ورزشی و ال-آرژنین به طور خاص به طور همزمان کمتر شناخته شده است؛ که نشان دهنده نیاز به تحقیقات بیشتر در این خصوص می باشد. بنابراین پژوهش حاضر با هدف بررسی تغییرات در سطوح اندوتلین-۱ و TIMP-1 پس از ۱۲ هفته هوازی آموزش و مصرف ال آرژنین در زنان یائسه مبتلا به فشار خون بالا انجام شد.

## روش بررسی

## شرکت کنندگان

در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۴۰ زن یائسه مبتلا به فشاری خون بالا که بیماری فشار خون بالای آنها توسط پزشک تایید شده بود، به طور داوطلبانه در پروتکل طراحی شده حاضر شرکت کردند.

## روش پژوهش

این تحقیق در کمیته محلی دانشگاه اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی (ID: IR.IAU.SRB.REC.1398.009) به ثبت رسیده است. پس از جذب زنان یائسه مبتلا به فشار خون بالا، ۴۰ زن از میان افراد مبتلا به فشار خون بالا که به سالن مورد نظر مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند و همه

دو روز قبل از خونگیری از انجام فعالیت های بدنی شدید اجتناب کردند. قبل از نمونه گیری خون، آزمودنی ها به مدت ۳۰ دقیقه در محیط آزمایشگاه استراحت کردند و متعاقباً ۵ میلی لیتر خون از همه شرکت کنندگان جمع آوری شد که در لوله فالكون حاوی EDTA به عنوان ضد انعقاد ریخته شد. در مرحله بعد نمونه های خون به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ و نمونه های پلاسما در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سطوح پلاسمایی TIMP-1 (Cat No: E-EL-H0184, Elabscience Co) و اندوتلین-۱ (Cat No: E-EL-H0064, Elabscience Co) با روش الیزا مطابق دستورالعمل سازنده کیت اندازه گیری شد. علاوه بر این، درصد چربی بدن شرکت کننده با آنالیز ترکیب بدن BOCA-X1 ساخت کره جنوبی اندازه گیری شد.

### تحلیل آماری

تمامی داده های پژوهش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ و با استفاده از آزمون آماری تی زوجی برای مقایسه درون گروهی و آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) و آزمون تعقیبی بونفرونی برای تعیین تفاوت بین گروهی استفاده شد و سطح معنی داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها

جدول ۱ مربوط به مشخصات دموگرافی آزمودنی ها می باشد.

در جدول ۲ مشخصات مربوط به شاخص توده بدن (Body mass index: BMI)، درصد چربی بدن، SBP و DBP شرکت کننده در دارونما (P)، ال-آرژنین (S)، تمرین (T) و تمرین + ال-آرژنین (TS) در دو مرحله قبل و بعد از ۱۲ هفته مداخله شامل تمرین هوازی، ال-آرژنین و ترکیب آنها گزارش شده است. تمامی شرکت کنندگان (۴۰ نفر) مداخله اعمال شده را تکمیل کردند و داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) نشان دهنده تفاوت معنی داری بین گروه ها در BMI، درصد چربی بدن، SBP و DBP بود ( $P < 0/001$ ).

آنها واجد شرایط انجام مداخله پژوهش حاضر بودند. فشار خون سیستولیک (Systolic blood pressure: SBP) و دیاستولیک (Diastolic blood pressure: DBP)، قد، وزن و درصد چربی بدن اندازه گیری شد و سپس شرکت کنندگان در چهار گروه مساوی شامل تمرین، تمرین + ال-آرژنین، ال-آرژنین و گروه دارونما قرار گرفتند. همچنین فرم رضایت آگاهانه قبل از شروع مداخله پژوهشی توسط کلیه شرکت کنندگان امضا شد. آزمودنی ها از هرگونه تغییر در سبک زندگی روزمره و همچنین نوع یا دوز دارو به جز پس از تجویز پزشک اجتناب کردند. فشار خون بالا و یانسگی در تمام زنان توسط پزشک تایید شد و سبک زندگی آنها حداقل در سال گذشته کم تحرکی وجود داشت. در دو ماه قبل و در طول ۱۲ هفته مداخله، شرکت کنندگان از مصرف مکمل های غذایی خودداری کردند.

### برنامه تمرین هوازی

مداخله تمرین در گروه های تمرین به مدت ۱۲ هفته (سه جلسه در هفته) به صورت دوییدن روی تردمیل انجام شد. در هر جلسه تمرین هوازی ابتدا پنج دقیقه گرم کردن با ۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه (شدت کم) انجام شد که قسمت اصلی برنامه تمرینی شامل ۲۰ دقیقه پیاده روی یا دوییدن با شدت متوسط (۷۵-۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه) انجام شد. در پایان جلسه تمرین، پنج دقیقه سرد کردن با ۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه (شدت کم) توسط شرکت کنندگان انجام شد [۱۹].

### مصرف ال آرژنین

مصرف مکمل ال-آرژنین با دوز شش گرم روزانه در نظر گرفته شد (سه وعده ۲ گرمی)، به همین ترتیب، گروه دارونما به همان میزان دارونما (کپسول آرد سفید) دریافت کردند. اثرات مثبت پژوهش حاضر دوز تعریف شده مکمل ال آرژنین برای بیماران مبتلا به فشار خون بالا در تحقیقات قبلی بدون هیچ گونه عوارض جانبی تایید شد [۲۰].

### نمونه گیری و آنالیز خون

قبل و بعد از (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و مصرف ال-آرژنین) ۱۲ هفته مداخله (تمرین هوازی، ال-آرژنین یا ترکیبی) نمونه خون به دنبال ناشتایی شبانه به مدت ۱۲ ساعت جمع آوری شد. به منظور انجام خونگیری قبل و بعد از آزمایش، شرکت کنندگان به مدت

جدول ۱. مشخصات دموگرافی آزمودنی ها

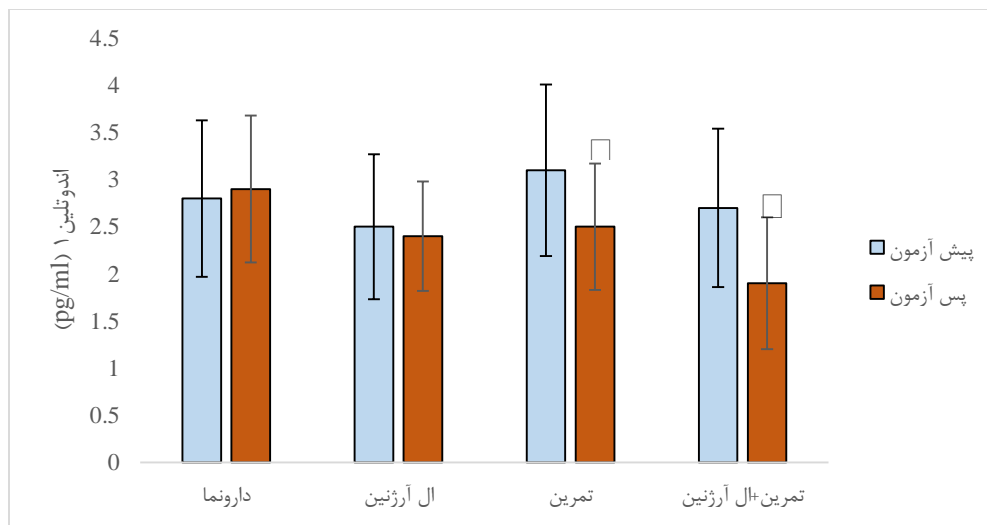
متغیر مورد بررسی	گروه	دارونما	ال آرژنین	تمرین	تمرین + ال آرژنین
سن (سال)	۵۶/۱ $\pm$ ۳/۲۷	۵۴/۸ $\pm$ ۲/۱۸	۵۴/۳ $\pm$ ۲/۳۵	۵۵/۶ $\pm$ ۲/۲۸	
قد (سانتی متر)	۱۵۷/۱ $\pm$ ۴/۰۸	۱۵۶/۸ $\pm$ ۵/۲۴	۱۵۹/۴ $\pm$ ۵/۸۲	۱۵۸/۷ $\pm$ ۵/۴۰	
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۴ $\pm$ ۶/۴۵	۷۰/۱ $\pm$ ۶/۲۹	۷۱/۰ $\pm$ ۵/۱۹	۷۳/۶ $\pm$ ۵/۳۷	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۸ $\pm$ ۱/۴۱	۲۸/۴ $\pm$ ۰/۸۸	۲۷/۹ $\pm$ ۱/۰۲	۲۹/۲ $\pm$ ۱/۰۸	

جدول ۲. سطوح متغیرها (میانگین ± انحراف معیار).

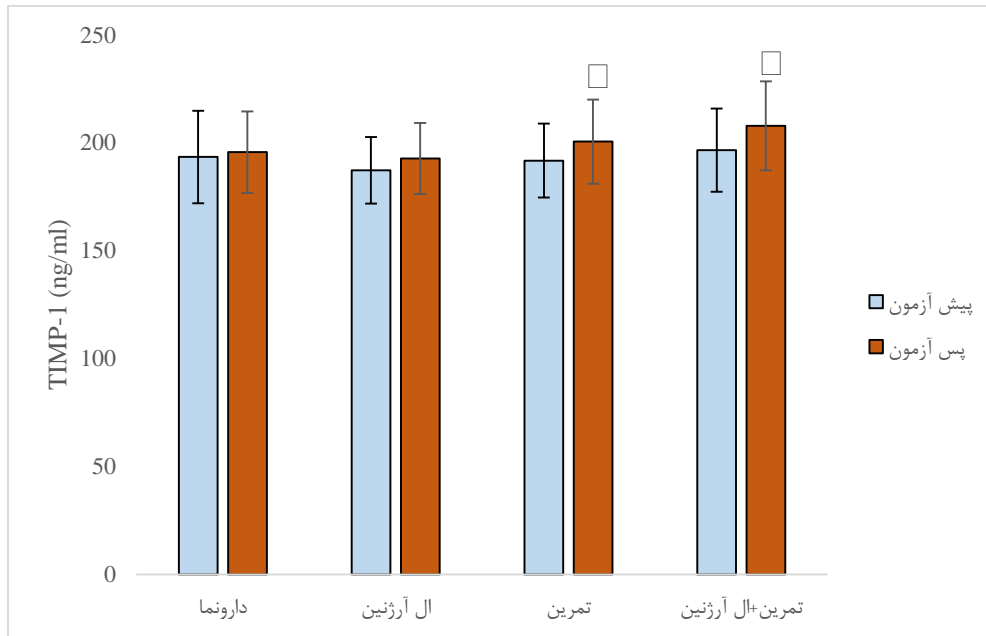
متغیرها	گروه‌ها	پیش آزمون	پس آزمون	معناداری درون گروهی	معناداری بین گروهی
وزن بدن (کیلوگرم)	دارونما	۷۱/۴ ± ۶/۴۵	۷۱/۶ ± ۶/۴۱	۰/۱۲۲	<۰/۰۰۱
	ال آرژنین	۷۰/۱ ± ۶/۲۹	۷۰/۲ ± ۶/۴۸	۰/۳۸۹	
	تمرین	۷۱/۰ ± ۵/۱۹	۶۹/۳ ± ۵/۰	<۰/۰۰۱	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	تمرین+ال آرژنین	۲۳/۶ ± ۵/۳۷	۲۳/۱ ± ۵/۳۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
	دارونما	۲۸/۸ ± ۱/۴۲	۲۸/۹ ± ۱/۴۱	۰/۱۱۴	
	ال آرژنین	۲۸/۴ ± ۰/۸۸	۲۸/۴ ± ۰/۹۵	۰/۴۲۵	
درصد چربی بدن (%)	تمرین	۲۷/۹ ± ۱/۰۲	۲۷/۲ ± ۱/۰۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
	تمرین+ال آرژنین	۲۹/۲ ± ۱/۰۸	۲۸/۶ ± ۱/۰۶	<۰/۰۰۱	
	دارونما	۳۵/۷ ± ۳/۸۱	۳۶/۰ ± ۳/۶۳	۰/۰۸۲	
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	تمرین	۳۲/۵ ± ۳/۶	۳۰/۷ ± ۳/۰۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
	تمرین+ال آرژنین	۳۵/۱ ± ۳/۱۲	۳۳/۶۳ ± ۳/۴۲	۰/۰۰۱	
	دارونما	۱۴۶/۳ ± ۳/۹۶	۱۴۷/۲ ± ۴/۳۳	۰/۰۸۴	
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	ال آرژنین	۱۴۷/۴ ± ۳/۰۸	۱۴۲/۳ ± ۴/۲۸	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
	تمرین	۱۴۴/۹ ± ۲/۸۶	۱۳۷/۶ ± ۳/۱۵	<۰/۰۰۱	
	تمرین+ال آرژنین	۱۴۷/۶ ± ۴/۷۵	۱۳۶/۴ ± ۵/۴۱	<۰/۰۰۱	
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	تمرین	۹۵/۴ ± ۲/۹۰	۹۱/۰ ± ۱/۸۷	۰/۰۵۴	<۰/۰۰۱
	تمرین+ال آرژنین	۹۴/۶ ± ۳/۴۸	۸۹/۷ ± ۲/۹۷	<۰/۰۰۱	
	دارونما	۹۳/۴ ± ۳/۳۹	۹۳/۲ ± ۳/۷۱	۰/۵۰۶	

مکمل، تمرین و ترکیبی نسبت به گروه دارونما ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و همچنین در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه مکمل ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و تمرین ( $P = ۰/۰۰۷$ ) از نظر آماری معنی دار بود. علاوه بر این، DBP در گروه های تمرین و ترکیبی نسبت به گروه های دارونما و مکمل به طور معنی داری کاهش یافت ( $P < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۲).

بر اساس یافته‌های آزمون تعقیبی بونفرونی، کاهش BMI و درصد چربی بدن در گروه‌های تمرین و ترکیبی نسبت به گروه دارونما و مکمل از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ). به طور مشابه، آزمون t زوجی کاهش معنی داری را در BMI و درصد چربی بدن در گروه های تمرین و ترکیبی نشان داد ( $P < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۱). همچنین کاهش SBP در گروه های



نمودار ۱. سطوح اندوتلین-۱ در گروه های مختلف: ET-1: اندوتلین-۱؛ □: کاهش معنی داری نسبت به گروه های دارونما و مکمل.



نمودار ۲. سطوح TIMP-1 در گروه های مختلف؛ TIMP-1: مهارکننده های بافتی متالوپروتئیناز-۱؛ □ افزایش معنی داری نسبت به گروه دارونما.

شده است [۱۱، ۲۱]. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین هوازی یک استراتژی مؤثر برای کاهش ET-1 است که در نهایت می‌تواند منجر به بهبود فشار خون سیستولیک و دیاستولیک شود. نتایج تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح ET-1 متناقض است و محققان کاهش و عدم تغییر در سطوح ET-1 را به دنبال تمرینات ورزشی مزمین گزارش کردند [۲۲، ۲۳]. نایبرگ و همکاران نیز در تحقیقشان نشان دادند که کاهش ET-1 پس از هشت هفته تمرین هوازی در بیماران مبتلا به فشار خون بالا نشان داد که تعدیل ET-1 با بهبود قابل توجه فشار خون همراه بود [۲۴]. بنابراین تعدیل ET-1 می‌تواند با بهبود عملکرد عروق موجب بهبود شرایط بالینی بیماران مبتلا به فشار خون شود. لیال و همکاران [۲۳] یافته‌های نایبرگ و همکاران [۲۴] را در مورد عدم تغییر سطح ET-1 در افراد دارای فشار خون طبیعی پس از تمرین ورزشی منظم تأیید کردند و گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط و بالا در زنان یائسه کم‌تحرک نمی‌تواند محرک کافی برای تغییر در سطح ET-1 ایجاد می‌کند. در پژوهشی دیگر که توسط بوتو و همکاران انجام شد، پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی کاهش معناداری در سطح ET-1 در بیماران میانسال مبتلا به پرفشاری خون دیده شد؛ با این وجود در گروه با تمرینات مقاومتی تغییر معنی داری در ET-1 مشاهده نشد. با این حال، بهبود فشار خون سیستولیک در هر دو گروه تمرین مقاومتی و هوازی مشاهده شد [۲۲]. بنابراین، بهبود فشار خون در بیماران مبتلا به فشار خون می‌تواند مستقل از تغییرات در سطوح ET-1 نیز رخ دهد. کاهش سطح ET-1 در بیماران مبتلا به فشار خون به دلیل اثر پاتولوژیک ET-1 به ویژه نقش آن در انقباض عروق و افزایش بیان مولکول های چسبندگی بسیار مهم است

تجزیه و تحلیل آزمون کوواریانس نشان دهنده تغییر معنی داری در سطوح ET-1 ( $P < 0.001$ ) و TIMP-1 ( $P = 0.002$ ) پس از ۱۲ هفته مداخله بود. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی (نمودار ۱ و ۲) نشان دهنده کاهش معنی دار سطوح ET-1 در گروه تمرین در مقایسه با گروه دارونما ( $P < 0.001$ ) و مکمل ( $P = 0.021$ ) بود. به طور مشابه، کاهش قابل توجهی در سطوح پلازما ET-1 در ترکیبی در مقایسه با گروه دارونما و مکمل مشاهده شد ( $P < 0.001$ ) از سوی دیگر، آزمون t زوجی نشان داد که کاهش ET-1 در گروه تمرین ( $P = 0.001$ ) و ترکیبی ( $P < 0.001$ ) پس از ۱۲ هفته معنی دار بود (شکل ۱). تغییرات TIMP-1 در گروه دارونما ( $P = 0.482$ ) و مکمل ( $P = 0.380$ ) معنی دار نبود. اما نتایج نشان داد که سطوح TIMP-1 در گروه‌های تمرین ( $P = 0.039$ ) و ترکیبی ( $P = 0.002$ ) به طور معنی داری نسبت به گروه P افزایش یافته است. (شکل ۲). تجزیه و تحلیل درون گروهی نشان داد که سطوح TIMP-1 در گروه مکمل ( $P = 0.005$ )، تمرین ( $P < 0.001$ ) و ترکیبی ( $P < 0.001$ ) به طور قابل توجهی افزایش یافته است.

### بحث

این پژوهش با هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف ال-آرژینین بر سطوح TIMP-1 و ET-1 در زنان یائسه مبتلا به فشاری خون بالا انجام شد. یافته های اصلی پژوهش ما این بود که ۱۲ هفته تمرین هوازی به تنهایی یا همراه با مصرف ال-آرژینین باعث کاهش معنی داری در سطح ET-1 در مقایسه با گروه دارونما و ال-آرژینین شد. ET-1 یک تنگ کننده قوی عروق است که نقش آن در پاتوژنز بیماری عروقی تأیید



## جندی شاپور

در بیماران مبتلا به فشار خون نقش مهمی در کاهش فشار خون ایفا می‌کند، احتمالاً با تنظیم مثبت NO، همانطور که در تحقیقات قبلی تأیید شده است [۳۴].

اگرچه اثر هم‌افزایی مکمل ال-آرژنین همراه با تمرین ورزشی برای کاهش فشار خون در بیماران مبتلا به فشار خون بالا در تحقیقات قبلی مشاهده شده است [۳۵]، به جز نقش ال-آرژنین در تنظیم افزایشی NO، مکانیسم مولکولی آن تا حد زیادی ناشناخته است. لوکوتی و همکاران [۳۶] یافته‌های مشابهی را در یک بزرگسال چاق مبتلا به فشار خون بالا به دنبال سه هفته تمرین ترکیبی (هوازی مقاومتی) مشاهده کردند و نقش ال-آرژنین را در افزایش اثر ضد فشار خون تمرین ورزشی تأیید کردند و پیشنهاد کردند که این اثرات هم‌افزایی با کاهش همراه است. سطوح ET-1، یا افزایش سطوح آدیپونکتین و NO، و اثر مشابهی در گروه تمرین ورزشی + دارونما مشاهده نشد [۳۶]. کاهش سطح ET-1 پس از تمرین ورزشی بدون ال-آرژنین در پژوهش حاضر احتمالاً به دلیل طول مدت بیشتر پروتکل تمرینی در مقایسه با تحقیق فوق (۱۲ هفته در مقابل ۳ هفته) است. اهمیت نتایج لوکوتی و همکاران (۳۶)، علاوه بر تأیید نقش کاهش ET-1 در مدیریت فشار خون، به دلیل اعمال اثر مثبت ال-آرژنین با تمرینات ورزشی در مدت زمان کوتاه است که ترکیب آنها می‌تواند برای تسریع مزایای تمرین ورزشی به بیماران مبتلا به فشار خون پیشنهاد شود.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر تمرینات هوازی و همچنین تمرینات هوازی به همراه مصرف ال-آرژنین موجب کاهش سطوح ET-1 و افزایش TIMP-1 در زنان یائسه مبتلا به فشار خون بالا شد. با این حال تفاوت معنی‌داری در تغییرات این دو متغیر در گروه تمرین و گروه ترکیبی (تمرین به همراه مکمل) مشاهده نشد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی مراحل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش به شماره (ID: IR.IAU.SRB.REC.1398.009) ثبت شده است.

### حامی مالی

مطالعه حاضر حامی مالی ندارد.

### مشارکت نویسندگان

مقاله حاضر توسط بیتا بردبار آذری نگارش شده است.

[۲۵]. با توجه به مکانیسمی که ET-1 منجر به افزایش فشار خون می‌شود، پیشنهاد می‌شود که تنظیم مثبت ET-1 باعث فعال شدن واسطه‌های التهابی می‌شود که منجر به مهار eNOS می‌شود که در نهایت با افزایش سفتی شریانی همراه است [۲۶]. بنابراین، بهبود SBP و DBP در این پژوهش تا حدی می‌تواند به مکانیسم‌های وابسته به ET-1 مرتبط باشد.

دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد که افزایش معناداری در سطوح TIMP-1 در گروه تمرین و ترکیبی مشاهده شد. خانواده TIMPs به دلیل نقش آنها در بازسازی ماتریکس خارج سلولی از طریق کنترل فعالیت MMPها شناخته شده است [۲۷]. اونال و همکاران گزارش کردند که سطح سرمی MMP-9 کاهش می‌یابد در حالی که TIMP-1 سرم پس از درمان ضد فشار خون در بیماران مبتلا به فشار خون بالا افزایش می‌یابد [۲۸]. به طور مشابه، ما تنظیم مثبت TIMP-1 را پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی مشاهده کردیم که طبق تحقیقات قبلی به عنوان استراتژی موثر ضد فشار خون در نظر گرفته شد [۲۹].

برخلاف یافته‌های پژوهش حاضر، برخی از محققان پیشنهاد کردند که هشت هفته تمرین هوازی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک منجر به کاهش سفتی شریان بدون هیچ تغییری در سطوح TIMP-1 می‌شود [۳۰]. علت یافته‌های متناقض را می‌توان به شرایط پاتولوژیک مختلف شرکت‌کنندگان نسبت به آزمودنی‌های تحقیق حاضر نسبت داد. مطابق با یافته‌های پژوهش حاضر، گزارش شد که هشت هفته تمرین هوازی به طور قابل توجهی فشار خون سیستولیک را در زنان یائسه پرفشاری خون بهبود می‌بخشد، که محققان به این نتیجه رسیدند که تمرین هوازی در بیماران مبتلا به فشار خون تأثیر مثبت دارد و می‌تواند نتیجه آن کاهش سطح MMP باشد. -۳، MMP-9 و افزایش سطوح TIMP-1، و دگرگونی TIMP-1 را به کاهش استرس اکسیداتیو نسبت داد [۳۱].

علاوه بر این، مشاهده کردیم که ۱۲ هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ال-آرژنین باعث کاهش قابل توجه ET-1 و افزایش سطح TIMP-1 می‌شود. با این حال، مصرف ال-آرژنین به تنهایی تأثیر قابل توجهی بر سطوح ET-1 و TIMP-1 ندارد. از سوی دیگر، تمرین هوازی + مکمل ال-آرژنین با کاهش قابل توجهی در SBP و DBP همراه بود و مصرف ال-آرژنین به تنهایی باعث کاهش معنی‌دار SBP شد نه DBP. جالب توجه است که کاهش SBP در گروه تمرین + ال-آرژنین در مقایسه با گروه تمرین که بیانگر اثر هم‌افزایی تمرینات هوازی همراه با مصرف ال-آرژنین برای بهبود فشار خون در بیماران مبتلا به فشار خون است. آرژنین به عنوان یک اسید آمینه نیمه ضروری، پیش‌ساز اکسید نیتریک (NO) است [۳۲]. NO یک گشادکننده عروق شناخته شده با خواص ضد التهابی است که از دست دادن تولید آن، که به آن اختلال عملکرد اندوتلیال می‌گویند، اولین رویداد در ایجاد فشار خون بالا است [۳۳]. بنابراین، مصرف ال-آرژنین

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضاد منافع وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی کسانی که در این پژوهش همکاری کرده اند تشکر می کنند.

References

- [1] Liu D, Yi L, Sheng M, Wang G, Zou Y. The efficacy of tai chi and qigong exercises on blood pressure and blood levels of nitric oxide and endothelin-1 in patients with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020 Jul 30;2020. [[10.1155/2020/3267971](#)] [PMID]
- [2] Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney International*. 2022 Jan 1;101(1):36-46. [[10.1016/j.kint.2021.09.026](#)] [PMID]
- [3] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Apr;16(4):223-37. [[10.1038/s41581-019-0244-2](#)] [PMID]
- [4] Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland surgery*. 2020 Feb;9(1):80. [[10.21037/g.s.2019.12.03](#)] [PMID]
- [5] Brahmbhatt Y, Gupta M, Hamrahian S. Hypertension in premenopausal and postmenopausal women. *Current hypertension reports*. 2019 Oct;21:1-0. [[10.1007/s11906-019-0979-y](#)] [PMID]
- [6] Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clinical cardiology*. 2020 Feb;43(2):99-107. [[10.1002/clc.23303](#)] [PMID]
- [7] Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2021 Sep 10;28(6):60-9. [Link]
- [8] Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes care*. 2009 Nov;32(Suppl 2):S314. [[10.2337/dc09-S330](#)] [PMID]
- [9] Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012 Apr;14(4):198-205. [[10.1111/j.1751-7176.2012.00606.x](#)] [PMID]
- [10] Taddei S, Ghiadoni L, Viridis A, Versari D, Salvetti A. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies. *Current pharmaceutical design*. 2003 Nov 1;9(29):2385-402. [[10.2174/1381612033453866](#)] [PMID]
- [11] Kostov K. The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation. *Life*. 2021 Sep 20;11(9):986. [[10.3390/life11090986](#)] [PMID]
- [12] Jain A, Coffey C, Mehrotra V, Flammer J. Endothelin-1 traps as a potential therapeutic tool: from diabetes to beyond? *Drug discovery today*. 2019;24(9):1937-42. [[10.1016/j.drudis.2019.07.008](#)] [PMID]
- [13] Kostov K, Blazhev A, Atanasova M, Dimitrova A. Serum concentrations of endothelin-1 and matrix metalloproteinases-2,-9 in pre-hypertensive and hypertensive patients with type 2 diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2016 Aug 1;17(8):1182. [[10.3390/ijms17081182](#)] [PMID]
- [14] Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2012 Apr 11;413(7-8):656-62. [[10.1016/j.cca.2011.12.021](#)] [PMID]
- [15] Cicero AF, Derosa G, Bove M, Gregori VD, Gaddi AV, Borghi C. Effect of a sequential training programme on inflammatory, prothrombotic and vascular remodelling biomarkers in hypertensive overweight patients with or without metabolic syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2009 Dec 1;16(6):698-704. [[10.1097/HJR.0b013e32833158e4](#)] [PMID]
- [16] Ghadieh AS, Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Canadian Family Physician*. 2015 Mar 1;61(3):233-9. [PMID]
- [17] Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to obesity-related hypertension: Role of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Hypertension*. 2016 May;67(5):813-9. [[10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06778](#)] [PMID]
- [18] 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 Medicine*. 2020 Sep 26;28(2):61-75. [Link]
- [19] Bordbarazari B, Gholami M, Ebrahim K, Abed Natanzi H, Ghazalian F. The effect of endurance training along with L-arginine supplementation on the levels of MMP-2 and MMP-9 in postmenopausal hypertensive women. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2019 Sep 10;6(4):20-8. [Link]
- [20] Jabłecka A, Ast J, Bogdański P, Drozdowski M, Pawlak-Lemańska K, Cieśliewicz AR, Pupek-Musialik D. Oral L-arginine supplementation in patients with mild arterial hypertension and its effect on plasma level of asymmetric dimethylarginine, L-citrulline, L-arginine and antioxidant status. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2012 Dec 1;16(12). [PMID]
- [21] Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelin-1 in coronary microvascular dysfunction: a potential new therapeutic target once again. *European heart journal*. 2020 Sep 7;41(34):3252-4. [[10.1093/eurheartj/ehz954](#)] [PMID]
- [22] Boeno FP, Ramis TR, Munhoz SV, Farinha JB, Moritz CE, Leal-Menezes R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2020;38(12):2501-9. [[10.1097/HJH.0000000000002581](#)] [PMID]
- [23] Lyall GK, Birk GK, Harris E, Ferguson C, Riches-Suman K, Kearney MT, Porter KE, Birch KM. Efficacy of interval exercise training to improve vascular health in sedentary postmenopausal females. *Physiological Reports*. 2022 Aug;10(16):e15441. [[10.14814/phy2.15441](#)] [PMID]
- [24] Nyberg M, Mortensen SP, Hellsten Y. Physical activity opposes the age-related increase in skeletal muscle and plasma endothelin-1 levels and normalizes plasma endothelin-1 levels in individuals with essential hypertension. *Acta physiologica*. 2013 Mar;207(3):524-35. [[10.1111/apha.12048](#)] [PMID]
- [25] Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *American journal of hypertension*. 2001 Jun 1;14(S3):83S-9S. [[10.1016/s0895-7061\(01\)02074-x](#)] [PMID]
- [26] Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular

- dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular research*. 2007;76(1):8-18. [[10.1016/j.cardiores.2007.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.004)] [PMID]
- [27] Ries C. Cytokine functions of TIMP-1. *Cellular and molecular life sciences*. 2014 Feb;71:659-72. [[10.1007/s00018-013-1457-3](https://doi.org/10.1007/s00018-013-1457-3)] [PMID]
- [28] Onal IK, Altun B, Onal ED, Kirkpantur A, Oz SG, Turgan C. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. *European journal of internal medicine*. 2009 Jul 1;20(4):369-72. [[10.1016/j.ejim.2008.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.10.003)] [PMID]
- [29] Herrod PJ, Doleman B, Blackwell J, O'Boyle F, Lund JN, Phillips BE. Non-pharmacological strategies to reduce blood pressure in older adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2017 Nov 1;390:S43. [[Link](#)]
- [30] Donley DA, Fournier SB, Reger BL, DeVallance E, Bonner DE, Olfert IM, Frisbee JC, Chantler PD. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2014 Jun 1;116(11):1396-404. [[10.1152/jappphysiol.00151.2014](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00151.2014)] [PMID]
- [31] Khatami Saravi SL, Abdi A, Barari A. Effect of aerobic training with Garlic consumption on matrix metalloproteinase-3, 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in obese postmenopausal women with high blood pressure: A clinical trial study. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2021 Jan 10;22(4):14-22. [[Link](#)]
- [32] Kiani AK, Bonetti G, Medori MC, Caruso P, Manganotti P, Fioretti F, Nodari S, Connelly ST, Bertelli M. Dietary supplements for improving nitric-oxide synthesis. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2022 Jun;63(2 Suppl 3):E239. [[10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2766](https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2766)] [PMID]
- [33] Ray A, Maharana KC, Meenakshi S, Singh S. Endothelial Dysfunction and Its Relation in Different Disorders: Recent Update. *Health Sciences Review*. 2023 Mar 12:100084. [[Link](#)]
- [34] Abukhodair AW, Abukhudair W, Alqarni MS. The effects of L-arginine in hypertensive patients: A literature review. *Cureus*. 2021 Dec 17;13(12). [[10.7759/cureus.20485](https://doi.org/10.7759/cureus.20485)] [PMID]
- [35] 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 Apr 30;2(1). [[Link](#)]
- [36] Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaiotti G, Gatti R, Piatti P. 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 Nov;291(5):E906-12. [[10.1152/ajpendo.00002.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00002.2006)] [PMID]