

اثر تمرین هوازی بر سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گلوکز در زنان یائسه مبتلا به پرفشارخونی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

پروین فرزانیکی^{۱*}، معصومه حبیبیان^۲، حدیثه دلاوری^۳

چکیده

زمینه و هدف: روش‌های تعدیل زندگی مانند فعالیت ورزشی می‌توانند با تقویت عملکرد اندوتلیال، از بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به پرفشارخونی پیشگیری کنند. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی بر سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گلوکز پلاسمایی در زنان یائسه مبتلا به پرفشارخونی صورت گرفت.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی ۲۰ زن یائسه مبتلا به پرفشارخونی مرحله یک (۵۵-۵۰ ساله) به صورت تصادفی به دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل ۶ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۵-۵۰٪ حداکثر ضربان قلب، ۴۵-۶۰ دقیقه در هر جلسه و ۳ جلسه در هفته بود. گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند. فشارخون و سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گلوکز پلاسمایی قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کولموگرووف - اسمیرنوف، لوین و تی زوجی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: پس از ۶ هفته، میزان فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه تمرین‌کرده، کاهش معنی‌داری یافت ($p < 0/001$). به علاوه، ۶ هفته تمرین ورزشی با افزایش معنی‌دار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ($p < 0/002$) و کاهش معنی‌دار میزان گلوکز همراه بود ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، تمرینات هوازی منظم با کاهش قند و فشار خون، همچنین افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در زنان یائسه مبتلا به پرفشارخونی همراه است.

کلیدواژه‌ها: ورزش؛ پرفشارخونی؛ یائسگی؛ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

^۱استادیار فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران.

^۲استادیار تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قائم‌شهر، قائم‌شهر، ایران.

^۳کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

پروین فرزانیکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

parvin.farzanegi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۱

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Farzanegi P, Habibian M, Delavari H. The effect of aerobic exercise on the levels of vascular endothelial growth factor and glucose in hypertensive postmenopausal women: A randomized clinical trial. Qom Univ Med Sci J 2014;8(4):6-12. [Full Text in Persian]

مقدمه

فقدان تولید استروژن پس از یائسگی با افزایش فشارخون همراه است و از جمله عوامل دخیل در افزایش شیوع پرفشارخونی در زنان مسن محسوب می‌شود (۱). از سوی دیگر، افزایش شیوع چاقی، عدم فعالیت منظم ورزشی و مصرف نمک، از عوامل مهم پیشرفت و وخیم شدن پرفشارخونی در یائسگی شناخته شده‌اند (۲). یائسگی، پرفشارخونی وابسته به سن را تقویت می‌کند. نتایج پژوهش بر روی مردان و زنان با سنین ۷۰-۳۰ سال و شاخص توده بدنی یکسان نشان داد زنان یائسه دارای فشارخون سیستولی بالاتری نسبت به مردان هستند و پس از گذشت ۵ سال، فشارخون سیستولی در سنین قبل و بعد از یائسگی در زنان حدود ۵ میلی‌متر جیوه افزایش می‌یابد (۳). همچنین فشارخون بالا، اثرات مستقیم بر عملکرد اندوتلیال مستقل از سایر فاکتورهای خطرهای قلبی - عروقی دارد. اختلال عملکرد اندوتلیال، به‌عنوان یک شاخص اولیه آسیب عروقی قبل از ظهور تغییرات ساختاری دیواره عروق در آنژیوگرافی، نقش مهمی را در پاتوژنز آترواسکلروز ایفا می‌کند (۴)، که با شدت فشار خون و فشار مکانیکی خون افزایش می‌یابد (۵). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) (Vascular Endothelial Growth Factor) یک سایتوکاین با عملکردهای متعدد و تنظیم‌کننده برونزای قوی عملکرد و یک‌پارچگی سلول اندوتلیال است. این فاکتور رشد به‌عنوان تنظیم‌کننده مهم آنژیوژنز؛ تمایز، تکثیر و مهاجرت سلول اندوتلیال را میانجی‌گری می‌کند، درحالی‌که مانع آپوپتوز سلولی شده و با افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) و نفوذپذیری عروقی همراه است (۶،۷).

براساس تحقیقات قبلی، زنان یائسه در مقایسه با زنان سنین قبل از یائسگی، سطوح سرمی و گردش VEGF کمتری داشته‌اند (۸) و استروژن درمانی با افزایش سطوح VEGF (۹،۸) و کاهش خطر فشارخون در زنان یائسه همراه بوده است (۱۰). از سوی دیگر، ارتباط مثبتی بین سطوح سرمی VEGF با جنسیت، فشارخون سیستولی، شاخص توده عضلانی بدن، پرفشارخونی و چربی شکمی وجود دارد (۱۱،۱۲). علاوه بر این، کاهش استروژن در دوران یائسگی، با افزایش مقاومت انسولینی همراه است (۱۳)،

همچنین افزایش اختلالات متابولیکی از جمله اختلال متابولیسم کربوهیدرات، نقش مهمی را در ایجاد عوارض پاتولوژیکی پس از یائسگی ایفا می‌کند که با افزایش سن، شیوع بیشتری دارد (۱۴). از طرفی، کاهش حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به پرفشارخونی، حتی بدون وجود چاقی (۱۵) و افزایش مقاومت به انسولین در زنان یائسه با فشارخون بالا همراه با لاغری نیز گزارش شده است (۱۶).

امروزه تمرینات ورزشی، به‌عنوان یک شیوه درمانی مؤثر برای مهار اولیه، همچنین درمان و کنترل پرفشارخونی مطرح می‌باشند و تحت عنوان یکی از اصلاحات شیوه زندگی، به بیماران مختلف توصیه می‌شوند (۱۷). علاوه بر این، ورزش منظم هوازی، با کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد میانسال و مسن (۱۸)، کاهش پرفشارخونی و بهبود عملکرد اندوتلیال (۵)، کاهش مقاومت انسولینی در زنان یائسه (۱۹) و افراد مسن مبتلا به پرفشارخونی همراه است (۲۰). اگرچه به اثرات تمرینات ورزشی مانند سازگاری‌های عصبی هورمونی، عروقی و ساختاری، همچنین کاهش کاتکولامین‌ها و مقاومت محیطی کل، تغییرات در سطوح بازکننده‌ها و منقبض‌کننده‌های عروقی به‌عنوان برخی از مکانیسم‌های کاهندگی پرفشارخونی ورزش اشاره شده است، اما ساز و کارهای دقیق عمل آن مشخص نیست (۱۷). نتایج مطالعات متعدد، بیانگر تنظیم مثبت سطوح پلاسمایی VEGF متعاقب یک جلسه تمرین حاد در عضلات (۲۱) و پلاسمای ورزشکاران تمرین‌کرده و افراد غیرفعال است (۲۲). همچنین سطوح VEGF عضله اسکلتی پس از ۱۶ هفته تمرین ورزشی منظم و در پاسخ به یک جلسه تمرین حاد متعاقب آن، در بیماران مبتلا به پرفشارخونی به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد که با کاهش فشارخون نیز همراه است (۲۳). اما تأثیر فعالیت ورزشی در مورد تغییرات سرمی VEGF در بیماران پرفشارخون، به‌ویژه زنان یائسه با توجه به نتایج مطالعات قبلی در خصوص ارتباط VEGF با پرفشارخونی (۱۱) و نقش آن در اثرات پاتولوژیکی پرفشارخونی (۱۲)، بحث‌انگیز بوده است. لذا تحقیق حاضر با هدف تعیین تأثیر ۶ هفته تمرین هوازی زیربیشینه بر سطوح سرمی VEGF، گلوکز و فشارخون در زنان یائسه مبتلا به پرفشارخونی انجام شد.

روش بررسی

در این کارآزمایی بالینی، ۲۰ نفر از زنان یائسه مبتلا به پرفشارخونی (۵۵-۵۰ ساله) شهرستان آمل که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب شدند. شرایط ورود به پژوهش شامل: نداشتن سابقه ورزشی در طی ۶ ماه اخیر، عدم استفاده از داروهای ضد پرفشارخونی و هورمون درمانی، عدم مشکلات قلبی - عروقی، توقف کامل سیکل قاعدگی بیشتر از یک سال، دارا بودن فشار خون درجه یک یا خفیف فشار سیستولی / دیاستولی به ترتیب (۱۵۹-۹۹/۱۴۰-۹۰ میلی متر جیوه) و تأیید شرایط فوق از سوی پزشک بود (۲۱). در این بررسی آزمودنی‌ها به صورت تصادفی به دو گروه تمرین هوازی و کنترل تقسیم شدند (۱۰ نفر در هر گروه). اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی مانند قد، وزن، شاخص توده عضلانی بدن (Body Mass Index, BMI) و فشار خون سیستولی و دیاستولی قبل و پس از اجرای پروتکل پژوهش انجام شد.

برنامه تمرینی شامل ۶ هفته فعالیت هوازی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن (حرکات کششی، جنبشی عضلات بزرگ بدن و دویدن) فعالیت اصلی (۶۰-۴۵ دقیقه)، ۵ دقیقه تمرینات سرد کردن و ۳ جلسه در هفته بود. فعالیت اصلی شامل حرکات ریتمیک هوازی با وسایلی مانند وزنه‌های سبک و پله (استپ) بود که با شدت ۵۰٪ حداکثر ضربان قلب به مدت ۴۵ دقیقه در هفته اول شروع و تا رسیدن به شدت ۶۵٪ حداکثر ضربان قلب و یک ساعت تمرین در هفته ششم ادامه یافت، به نحوی که هر دو هفته، ۵٪ به شدت و زمان فعالیت هوازی افزوده می‌شد (۲۲). حداکثر ضربان قلب با استفاده از رابطه (سن به سال - ۲۲۰) محاسبه گردید. همچنین تمامی تمرینات در ساعات ۸-۱۰ صبح انجام شد و شدت آن با استفاده از ضربان سنج پولار کنترل گردید. گروه کنترل نیز بدون انجام هرگونه فعالیت ورزشی به فعالیت روزانه خود ادامه دادند. نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه (مصرف رژیم غذایی سبک در شب قبل از خونگیری)، در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین)، از ورید بازویی دست چپ در

وضعیت نشسته و استراحت در صبح به میزان ۵CC جمع‌آوری شد. جهت جداسازی پلاسما، نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند و پلاسمای حاصل در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد و برای آنالیز سطوح پلاسمایی VEGF و گلوکز مورد استفاده قرار گرفت. پلاسمای نمونه‌گیری اول پس از خونگیری فریز شد. پلاسمای نمونه‌های دوم نیز یک هفته پس از فریز شدن همراه با نمونه فریز شده اول در هفته هشتم آزمایش شد. مقادیر VEGF با استفاده از کیت تجاری (شرکت Cusabio، ساخت چین)، با حساسیت آنالیزی کیت ۰/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، به روش الیزا براساس دستورالعمل شرکت سازنده (R&D Systems, Minneapolis, MN) تعیین گردید (۲۲). سطوح گلوکز نیز با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت‌های ویژه (ساخت شرکت پارس آزمون، ساخت ایران) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کولموگرووف - اسمیرنف، لوین و تی زوجی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بین مقادیر سن، وزن، قد و شاخص توده بدن آزمودنی‌های دو گروه تمرین (به ترتیب $54 \pm 3/7$ سال، $74/3 \pm 9/1$ کیلوگرم، $158/2 \pm 7/5$ سانتی‌متر و $29/9 \pm 9$ کیلوگرم بر مترمربع) و کنترل (به ترتیب $53/2 \pm 4/7$ سال، $73/4 \pm 9/4$ کیلوگرم، $157/6 \pm 1/9$ سانتی‌متر و $29/6 \pm 5/2$ کیلوگرم بر مترمربع)، قبل از آزمون، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد، اما پس از ۶ هفته تمرین هوازی سطوح، VEGF $236/6 \pm 45/4$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود که مقادیر آن نسبت به قبل از انجام آزمون $161/9 \pm 34/6$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0.001$). گلوکز خون، شاخص توده عضلانی زنان و فشار خون سیستولی و دیاستولی، به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($p < 0.001$) (جدول).

جدول: میزان متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از آزمون در گروه‌های پژوهش

متغیر	مراحل تمرین	پیش از آزمون	پس از آزمون	ارزش P (حاصل از تی زوجی)	ارزش P (حاصل از تی مستقل)
فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (پیکوگرم بر میلی لیتر)	گروه تمرین	۱۶۱/۹±۳۴/۶	۲۳۶/۶±۴۵/۴	۰/۰۰۱	۰/۰۲۱
	گروه کنترل	۱۶۴/۱±۲۹/۹	۱۶۴/۸±۳۳/۱۱	۰/۹۰۶	
گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	گروه تمرین	۱۱۹/۲±۱۱/۷	۱۰۷/۵±۱۰/۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۹
	گروه کنترل	۱۱۷/۴±۶/۳	۱۱۳/۷±۷/۲۵	۰/۰۵۶	
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	گروه تمرین	۲۹/۹±۹/۰	۲۸/۱±۲/۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
	گروه کنترل	۲۹/۶±۵/۲	۳۰/۱±۴	۰/۳۰۲	
میانگین فشارخون سیستولی (میلی متر جیوه)	گروه تمرین	۱۵۶/۷±۱۴/۱	۱۳۵/۵±۱۰/۴	۰/۰۰۰*	۰/۰۰۱
	گروه کنترل	۱۴۷/۷±۸/۳	۱۴۳/۴±۵/۲	۰/۰۱۲	
میانگین فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)	گروه تمرین	۹۳/۳±۸/۶	۸۶/۶±۸/۶	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱
	گروه کنترل	۹۱/۱±۷/۸	۹۱/۱±۷/۱	۰/۰۵۵	

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۶ هفته تمرینات منظم هوازی با شدت فزاینده، می‌تواند منجر به کاهش سطوح گلوکز خون، شاخص توده عضلانی بدن و فشارخون سیستولی و دیاستولی در زنان یائسه پرفشارخون شود. همچنین این تغییرات با تنظیم مثبت سطوح سرمی VEGF در این افراد همراه بود که ممکن است بیانگر نقش مثبت فعالیت ورزشی در بهبود پرفشارخونی از طریق کاهش وزن (۲۵،۲۴) و بهبود عملکرد اندوتلیال از مسیر آنژیوژنیک باشد (۵). در بیماران پرفشارخون، شل‌شدگی عروق وابسته به اندوتلیال شریان‌های کرونر، بازو و کلیوی دچار آسیب می‌شوند و اختلال عملکرد اندوتلیال که با توسعه آترواسکلروز همراه است خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد (۲۶). از سوی دیگر، یائسگی (۱۶) و پرفشارخونی (۲۰) اغلب با اختلالات متابولیکی مختلف از قبیل افزایش گلوکز خون و چاقی همراه است (۲۷). در تحقیق حاضر، زنان یائسه، مبتلا به پرفشارخونی درجه یک و دارای BMI بالا بودند. با این وجود، گلوکز خون آنها در سطح بسیار بالایی نبود که علت احتمالی آن را می‌توان به میانسال بودن و سابقه یائسگی کمتر آزمودنی‌ها نسبت داد. Olszanecka و همکاران، تفاوت معنی‌داری بین سطوح گلوکز خون زنان یائسه و غیر یائسه مبتلا به پرفشارخونی، همچنین بین زنان یائسه با فشارخون نرمال و غیر یائسه مشاهده نکردند و اظهار داشتند یائسگی تأثیری بر فاکتورهای متابولیسم کربوهیدرات ندارد (۲۷).

به‌علاوه، کاهش وزن بدن و سطوح گلوکز خون از جمله مکانیسم‌های غیرمستقیم کاهش‌دهنده فشارخون ناشی از ورزش محسوب می‌شوند (۱۷). به‌طوری‌که در تحقیق حاضر، کاهش فشارخون سیستولی (۱۳٪) و دیاستولی (۷٪) همراه با کاهش معنی‌دار شاخص توده بدن (۶/۱٪) و سطوح گلوکز خون (۹/۸٪) متعاقب ۶ هفته فعالیت هوازی، در زنان پرفشارخون مشاهده گردید. در نتایج تحقیق Moraes و همکاران نیز کاهش فشارخون با کاهش سطوح گلوکز و وزن بدن در بیماران پرفشارخون مسن (بیش از ۶۰ سال) تمرین‌کرده همراه بود و ۱۲ هفته تمرین برنامه‌ریزی‌شده (شامل تمرینات هوازی، قدرتی، انعطاف‌پذیری و تعادل، دو جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته)؛ فشارخون سیستولی و دیاستولی، شاخص توده بدن و گلوکز بیماران پرفشارخون را کاهش داد (۲۰). همچنین Moreau و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته پیاده‌روی (۳ کیلومتر در روز)، با کاهش معنی‌دار فشارخون سیستولی و دیاستولی در زنان یائسه پرفشارخون همراه است (۶ میلی‌متر جیوه)، درحالی‌که ۲۴ هفته پیاده‌روی منجر به کاهش بیشتر فشارخون سیستولی (۵ میلی‌متر جیوه و بیشتر) می‌شود، اما ۱۲ و یا ۱۴ هفته پیاده‌روی با وجود کاهش وزن با عدم تغییر در سطوح گلوکز خون آزمودنی‌ها همراه است (۲۵). علت این مغایرت در نتایج گلوکز ممکن است به کمتر بودن سطوح اولیه گلوکز خون آزمودنی‌های تحقیق فوق (۱۰۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در مقایسه با آزمودنی‌های شرکت‌کننده (۱۱۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در تحقیق حاضر باشد.

اکسید بیان VEGF و VEGF نیز تشکیل نیتریک اکسید را تنظیم می‌کند (۳۱).

از محدودیت‌های تحقیق حاضر این بود که سطوح نیتریک اکسید مورد اندازه‌گیری قرار نگرفت. ولی در مطالعات دیگر نشان داده شد فعالیت ورزشی از طریق افزایش جریان خون و فشار برشی (Shear Stress) منجر به تحریک نیتریک اکسید سنتاز و در نتیجه افزایش فراهمی نیتریک اکسید (متسع‌کننده قوی عروقی) می‌شود (۵). بنابراین، در تحقیق حاضر تنظیم مثبت VEGF ناشی از فعالیت هوازی منظم ممکن است با افزایش دانسیته مویرگی و آنژیوژنز فیزیولوژیکی از مسیر (هپیوکسی - فاکتور القای هایپوکسی - VEGF)، همچنین توسعه فراهمی نیتریک اکسید اندوتلیالی (۵)، منجر به افزایش اتساع عروقی، کاهش مقاومت عروقی و در نتیجه کاهش فشار خون شده باشد.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، ۶ هفته تمرین منظم هوازی با شدت متوسط منجر به کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی در زنان یائسه پرفشارخون شد که این اثرات مطلوب تمرین با افزایش سطوح VEGF همراه بود. از این جهت می‌توان نتیجه گرفت تمرین هوازی به‌عنوان یک شیوه درمانی مؤثر می‌تواند نقش مثبتی در کنترل، کاهش فشارخون و عوارض احتمالی آن از طریق کاهش قند خون و تعدیل فاکتور آنژیوژنیک VEGF ایفا کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی عزیزانی که در اجرای این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

شماره ثبت: Irct:

IRCT=2014041317249N1

با این وجود، به‌نظر می‌رسد در تحقیق حاضر، پروتکل تمرینی منجر به سازگاری بهینه کاهش گلوکز خون در زنان یائسه پرفشارخون شده است. علاوه بر این، نتایج تحقیق حاضر نشان داد سطوح VEGF پس از ۶ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط در زنان یائسه پرفشارخون، افزایش معنی‌داری (۴۶٪) یافته است که ممکن است بیانگر پایین بودن سطوح VEGF در این آزمودنی‌ها و تأثیر فعالیت هوازی بر تنظیم مثبت سطوح این شاخص در آنان باشد. در این راستا، Vyzantiadis و همکاران نشان دادند سطوح VEGF در افراد پرفشارخون که تحت درمان قرار نگرفته بودند در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر بوده است (۱/۲۹ در مقابل ۰/۲۰۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، همچنین ارتباط مثبت بین سطوح VEGF با نیتریک اکسید در افراد دارای فشارخون نرمال (نه پرفشارخون) مشاهده شد (۲۸). Agrawal و همکاران گزارش دادند هورمون‌درمانی با افزایش سطوح VEGF در زنان یائسه همراه است (۸). لذا به‌نظر می‌رسد در تحقیق حاضر افزایش سطوح VEGF زنان یائسه پرفشارخون با ورزش، بیانگر نقش احتمالی تمرینات هوازی در تعدیل سطوح کاهش‌یافته VEGF ناشی از اثرات توأم یائسگی، پرفشارخونی و در نتیجه بهبود فشارخون در آنان باشد. VEGF یک میتوژن ویژه برای سلول‌های اندوتلیال و القاکننده روند آنژیوژنز است (۲۸). فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق القای هایپوکسی و تنظیم مثبت فاکتور القای هایپوکسی، منجر به افزایش VEGF گردد (۵). نتایج تحقیق Gavin و همکاران نشان داد ۱ و یا ۸ هفته تمرین هوازی، با افزایش VEGF mRNA در عضله اسکلتی افراد مسن و جوان، مستقل از وضعیت تمرینی آنان همراه است (۲۹). همچنین کاهش فشارخون و افزایش سطوح VEGF و نیتریک اکسید پس از ۱۰ هفته تمرین شنا در موش‌های نر مسن با پرفشارخونی ذاتی توسط Fernandes و همکاران تأیید شد (۳۰). VEGF اثر متقابل زیادی با نیتریک اکسید حاصل از نیتریک اکسید سنتاز دارد، به‌طوری‌که نیتریک

References:

1. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009 Jul; 54(1):11-8.
2. Sumino H, Nakamura T, Ichikawa S, Tsugiyasu K, Sakamaki T, Sato K, et al. Serum level of vascular endothelial growth factor is decreased by hormone replacement therapy in postmenopausal women without hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000 Jan; 148(1):189-95.
3. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997 Aug; 11(8):507-14.
4. Bolad I, Delafontaine P. Endothelial dysfunction: Its role in hypertensive coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 2005 Jul; 20(4):270-4.
5. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther* 2004 Apr; 102(1):87-96.
6. Epstein SE, Kornowski R, Fuchs S, Dvorak HF. Angiogenesis therapy: Amidst the hype, the neglected potential for serious side effects. *Circulation* 2001 Jul 3;104(1):115-9.
7. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000 Sep; 74(3):429-38.
8. Agrawal R, Prelevic G, Conway GS, Payne NN, Ginsburg J, Jacobs HS. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: The effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2000 Jan; 73(1): 56-60.
9. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C, Papadias C, Sarandakou A, Liakakos T, et al. Effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on circulating vascular endothelial growth factor in Greek postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2004 Aug; 151(2):187-92.
10. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004 Nov 15;49(3):189-203.
11. Lieb W, Safa R, Benjamin EJ, Xanthakis V, Yin X, Sullivan LM, et al. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: Clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur Heart J* 2009 May; 30(9):1121-7.
12. Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (SFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2001 Mar 15;87(6):805-7, A9.
13. Leuzzi C, Marzullo R, Modena MG. Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women? *G Ital Cardiol (Rome)* 2012 Jun; 13(6):401-6.
14. Catalano D, Trovato GM, Spadaro D, Martines GF, Garufi G, Tonzuso A, et al. Insulin resistance in postmenopausal women: Concurrent effects of hormone replacement therapy and coffee. *Climacteric* 2008 Oct;11(5):373-82.
15. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DP, Steinberg HO. Interaction between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity: Studies in lean and obese men. *J Clin Invest* 1994 Jun; 94(6):2453-62.
16. Feldstein CA, Akopian M, Renauld A, Olivieri AO, Cauterucci S, Garrido D. Insulin resistance and hypertension in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2002 Mar; 16 Suppl 1:S145-50.
17. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Mar; 36(3):533-53.

18. Seals DR, Walker AE, Pierce GL, Lesniewski LA. Habitual exercise and vascular ageing. *J Physiol* 2009 Dec 1;587 (Pt 23):5541-9.
19. Asikainen TM, Miilunpalo S, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Pasanen M, Rinne M, et al. Walking trials in postmenopausal women: Effect of low doses of exercise and exercise fractionization on coronary risk factors. *Scand J Med Sci Sports* 2003 Oct; 13(5):284-92.
20. Moraes WM, Souza PR, Pinheiro MH, Irigoyen MC, Medeiros A, Koike MK. Exercise training program based on minimum weekly frequencies: Effects on blood pressure and physical fitness in elderly hypertensive patients. *Rev Bras Fisioter* 2012 Apr; 16(2):114-21.
21. Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, England JA, Nifong LW, Hickner RC. Angiogenesis growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2004 Jan; 96(1):19-24.
22. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol* (1985) 2004 Apr; 96(4):1445-50.
23. Hansen AH, Nielsen JJ, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2010 Jun; 28(6):1176-85.
24. Campi J, Leem TH, Greenwood BN, Hansen MK, Moraska A, Higgins K, et al. Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 Feb; 284(2):R520-30.
25. Moreau KL, Degarmo R, Langley J, McMahon C, Howley ET, Bassett DR Jr, et al. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Nov; 33(11):1825-31.
26. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000 Nov 10;87(10):840-4.
27. Olszanecka A, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Fedak D. Adipocytokines and blood pressure, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women. *Kardiol Pol* 2010 Jul; 68(7):753-60.
28. Vyzantiadis T, Karagiannis A, Douma S, Harsoulis P, Vyzantiadis A, Zamboulis C. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide serum levels in arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006 Oct; 28(7):603-9.
29. Gavin TP, Ruster RS, Carrithers JA, Zwetsloot KA, Kraus RM, Evans CA, et al. No difference in the skeletal muscle angiogenic response to aerobic exercise training between young and aged men. *J Physiol* 2007 Nov 15;585(Pt 1):231-9.
30. Fernandes T, Nakamuta JS, Magalhães FC, Roque FR, Lavini-Ramos C, Schettert IT, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: Implications for angiogenesis. *J Hypertens* 2012 Nov; 30(11):2133-43.
31. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzenbichler B, Kearney M, et al. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997 Aug; 3(8):879-86.