

## Effect of acute exercise on vascular endothelial growth factor in adults: a systematic review with meta-analysis

Mohammad Javad Pourvaghari<sup>ID\*</sup>, Saeid Reza Noori Mofrad<sup>ID</sup>, Musa Khalafi<sup>ID</sup>

Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

### Abstract

**Background and Purpose:** Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most important marker of angiogenesis that may increase in response to exercise. However, the effect of acute exercise on this marker has been reported inconsistently. Therefore, the aim of this systematic review and meta-analysis is to investigate the effect of acute exercise on circulating VEGF in adults.

**Materials and Methods:** In order to extract original articles, a comprehensive search was conducted in the databases of PubMed, Scopus, Web of Science, SID, Magiran and Google Scholar until 2023 March 1 for studies investigating the effects of acute exercise on circulating levels of VEGF. The meta-analysis criteria included studies published in Persian and English language journals, studies with human subjects with an average age of more than 18 years, studies investigating the effect of acute exercise, and studies measuring serum or plasma VEGF levels. To determine the effect size, standardized mean differences (SMD) values and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using CMA2 software. The level of heterogeneity was assessed using the I<sup>2</sup> test and the publication bias was also assessed with Egger's test. Furthermore, subgroup analysis was performed for health status (with chronic disease and healthy) and type of exercise (aerobic, resistance and high-intensity interval exercise).

**Results:** In total, 27 articles (49 exercise interventions) including 704 subjects were included in the meta-analysis. The results of data analysis showed that acute exercise did not lead to significant changes in VEGF immediately after exercise compared to baseline [0.17, (CI: -0.05 to 0.40, P=0.14)]. The results of subgroup analysis based on the health status showed that exercise had no significant effect on VEGF in healthy subjects [SMD: 0.10, p=0.40], while it tended to increase VEGF in patients [SMD: 0.30, P=0.05]. The results of the subgroup analysis based on the type of exercise also showed that resistance exercise [SMD: 0.58, P=0.008] leads to a significant increase and high-intensity interval exercise [SMD: 0.29, P=0.06] leads to a non-significant increase in VEGF, while the effect of aerobic exercise [SMD: 0.009, P=0.95] was not significant.

**Conclusion:** In general, the findings of this meta-analysis showed that the type of exercise plays an effective role in the responses of VEGF to acute exercise. Resistance and high intensity interval exercise may lead to an increase in circulating VEGF immediately post exercise, while aerobic exercise does not have significant effects. In addition, exercise may increase VEGF in people with metabolic-cardiovascular disease, whereas, it is not effective in healthy individuals.

**Keywords:** Exercise, Angiogenesis, VEGF

**How to cite this article:** Pourvaghari M J, Noori Mofrad S R, Khalafi M. Effect of acute exercise on vascular endothelial growth factor in adults: a systematic review with meta-analysis. J Sport Exerc Physiol. . 2023;16(3):76-100.

\*Corresponding Author's E-mail: vaghar@kashanu.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2023.103911>

Received: 22/07/2023

Revised: 07/09/2023

Accepted: 17/09/2023



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر عامل رشد اندوتلیال عروقی در بزرگسالان: مروری نظام‌مند با فراتحلیل

محمدجواد پوروقار<sup>1\*</sup>، سعید رضا نوری مفرد<sup>2</sup>، موسی خلفی<sup>3</sup>

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) مهم‌ترین شاخص آنژیوژنز است که ممکن است در پاسخ به فعالیت ورزشی افزایش پیدا کند. با این همه، آثار حاد فعالیت ورزشی بر این شاخص متناقض گزارش شده است. از این رو هدف تحقیق حاضر فراتحلیل حاضر بررسی اثر حاد فعالیت ورزشی بر VEGF گردش خون در بزرگسالان است.

**مواد و روش‌ها:** به منظور استخراج مقالات اصیل، جست‌وجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus, Web of Science، مرکز جهاد دانشگاهی، مگیران و Google Scholar تا تاریخ ۱۰ اسفند ۱۴۰۱ برای مطالعات فعالیت ورزشی حاد بر سطوح گردش خونی VEGF انجام گرفت. معیارهای ورود به فراتحلیل شامل مطالعات چاپ شده در مجلات فارسی‌زبان و انگلیسی‌زبان، مطالعات با آزمودنی‌های انسان با میانگین سنی بیشتر از ۱۸ سال، مطالعات بررسی‌کننده اثر حاد فعالیت ورزشی و مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی یا پلاسمایی VEGF بود. برای تعیین اندازه اثر مقادیر تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CIs) با استفاده از نرم‌افزار CMA۲ محاسبه شد. سطح ناهمگونی با استفاده از آزمون  $I^2$  و سوگیری انتشار نیز با آزمون Egger بررسی شد. همچنین تحلیل زیرگروهی برای وضعیت سلامتی (دارای بیماری مزمن و سالم) و نوع فعالیت ورزشی (هوازی، مقاومتی و تناوبی با شدت بالا) انجام گرفت.

**نتایج:** روی هم رفته ۲۷ مقاله (۴۹ مداخله ورزشی) شامل ۷۰۴ آزمودنی وارد فراتحلیل حاضر شدند. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که فعالیت ورزشی حاد به تغییرات معنادار در VEGF بلافاصله پس از فعالیت ورزشی نسبت به پیش از فعالیت ورزشی منجر نمی‌شود [ $P=0/14$ ،  $CI(-0/17$  تا  $0/40)$ ]. نتایج تحلیل زیرگروهی بر پایه وضعیت سلامت آزمودنی نشان داد که فعالیت ورزشی اثر معناداری بر VEGF در افراد سالم نداشت [ $P=0/40$ ،  $SMD: 0/10$ ]. در حالی که تمایل به افزایش VEGF در بیماران شد [ $P=0/05$ ،  $SMD: 0/30$ ]. نتایج تحلیل زیرگروهی بر پایه نوع فعالیت ورزشی نیز نشان داد که فعالیت ورزشی مقاومتی [ $P=0/008$ ،  $SMD: 0/58$ ] به افزایش معنادار و فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا [ $P=0/06$ ،  $SMD: 0/29$ ] به افزایش غیرمعناداری VEGF منجر می‌شود، در حالی که اثر فعالیت ورزشی هوازی [ $P=0/95$ ،  $SMD: 0/09$ ] معنادار نبود.

**نتیجه‌گیری:** روی هم رفته یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان می‌دهد که نوع فعالیت ورزشی نقش مؤثری در پاسخ VEGF به فعالیت ورزشی حاد ایفا می‌کند. فعالیت ورزشی مقاومتی و تناوبی با شدت بالا ممکن است به افزایش VEGF گردش خون بلافاصله پس از فعالیت ورزشی منجر شوند، در حالی که فعالیت هوازی تأثیر چشمگیری ندارد. همچنین فعالیت ورزشی ممکن است VEGF را در افراد با بیماری‌های سوخت‌وسازی-قلبی افزایش دهد، در حالی که در افراد بدون بیماری مزمن مؤثر نباشد.

**واژه‌های کلیدی:** آنژیوژنز، فعالیت ورزشی، VEGF

**نحوه استناد به این مقاله:** پوروقار م، نوری مفرد س، خلفی م. تأثیر فعالیت ورزشی حاد بر عامل رشد اندوتلیال عروقی در بزرگسالان: مروری نظام‌مند با فراتحلیل. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۲؛ ۱۶(۳): ۸۷-۱۰۰.

\* رایانامه نویسنده مسئول: vaghar@kashanu.ac.ir

## مقدمه

افزایش بیشتر در VEGF به دنبال فعالیت‌های شدیدتر و همچنین تمرینات تناوبی با شدت بالا گزارش شده است (۷). همچنین نتایج فراتحلیل قبلی در این زمینه نشان می‌دهد که با وجود اثر مفید فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون بر بیان mRNA عوامل مرتبط با رگ‌زایی، افزایشی در بیان پروتئین VEGF مشاهده نشد که نشان‌دهنده تنظیم متفاوت مقادیر پروتئینی و mRNA این عامل آنژیوژنیک است (۲۰). از سوی دیگر، وضعیت سلامت آزمودنی‌ها نیز از عوامل مؤثر در تنظیم VEGF است، به نحوی که این عامل نه تنها در رگ‌زایی فیزیولوژیکی، بلکه در رگ‌زایی پاتولوژیک در بیماری‌هایی مانند سرطان نیز نقش اصلی را ایفا می‌کند (۲۱). با این همه، در چندین کارآزمایی بالینی که ایمنی و اثربخشی ژن و پروتئین درمانی VEGF را برای بیماری اسکمیک عروق کرونر و شریان محیطی ارزیابی کردند، VEGF را به عنوان یک عامل ایمنی عالی بدون هیچ شواهدی از افزایش آترواسکلروز یا افزایش علائم بیماری معرفی کردند (۲۲-۲۴). از این رو وضعیت سلامت آزمودنی‌ها نیز شاید از عوامل مؤثر در پاسخ VEGF به فعالیت ورزشی و دلیلی برای تناقض در پژوهش‌های قبلی باشد. با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، پاسخ VEGF به فعالیت ورزشی کامل مشخص نیست و انجام فراتحلیلی جامع در این زمینه می‌تواند شفافیت بیشتری برای این موضوع فراهم کند. از این رو هدف فراتحلیل حاضر بررسی اثر فعالیت ورزشی بر مقادیر گردش خونی VEGF در بزرگسالان است. همچنین بررسی اثر انواع مختلف فعالیت ورزشی بر VEGF گردش خونی هدف دیگر فراتحلیل حاضر است.

## روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تحقیقات مروری نظام‌مند همراه با فراتحلیل است که بر پایه شیوه‌نامه کاکرین و موارد ترجیحی در گزارش مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل (PRISMA) انجام گرفته است.

**روش اجرای پژوهش:** طبقه جست‌وجوی داده‌ها. جست‌وجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science، مرکز جهاد دانشگاهی و مگیران با استفاده از کلیدواژه‌های تخصصی از زمان شروع تا تاریخ ۱۰ اسفند ۱۴۰۱ (March 1, ۲۰۲۳) انجام گرفت. کلیدواژه‌های به کار گرفته شده برای مقالات انگلیسی شامل (exercise or "exercise training" or "physical activity") AND (VEGF or

متعاقب تمرینات ورزشی تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی عمده‌ای در جهت برطرف ساختن شرایط فشارآفرینی ناشی از فعالیت ورزشی و بهبود عملکرد در بدن انسان رخ می‌دهد (۱). یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های حاصله در سطح عضله اسکلتی و قلبی، افزایش چگالی مویرگی و آنژیوژنز است (۱). آنژیوژنز به دو روش جوانه زدن و دونیمه شدن رگ تکامل یافته صورت می‌گیرد. جوانه زدن به شاخه‌دار شدن و بیرون‌زدگی مویرگ جدید از مویرگ قبلی اشاره دارد، در حالی که دونیمه شدن رگ تکامل یافته به شکافت مویرگ از داخل (تقسیم طولی مویرگ) و تبدیل یک مویرگ به دو مویرگ اشاره دارد (۲). رگ‌زایی با سازوکارهای مختلفی در شرایط افزایش تقاضای سوخت‌وسازی مانند فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود. به درستی تمرین ورزشی سبب افزایش سطح مویرگی شدن در عضلات اسکلتی می‌شود و ظرفیت انتشار اکسیژن و مواد مغذی را بهبود می‌بخشد. مطالعات انجام گرفته روی تنظیم مویرگی شدن در پاسخ به فعالیت و تمرین ورزشی نشان داده است که فعالیت ورزشی شاید سبب افزایش عامل رگ‌زایی مانند عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) شود (۳). این عامل پس از اتصال روی گیرنده‌های روی سلول اندوتلیال موجب القای فرایند آنژیوژنز می‌شود، که در فرایندهای فیزیولوژیک مانند رشد و نمو اندام، ترمیم زخم و تولیدمثل نقش مهمی دارد (۴، ۵). به درستی، VEGF در نگهداری و توسعه مویرگ‌های عضلانی نقش دارد و کمبود آن در قلب و عضله اسکلتی به کاهش تراکم مویرگی، اختلال عملکرد قلبی و فعالیت ورزشی منجر می‌شود (۶).

فعالیت ورزشی این ظرفیت را دارد که با میانجی‌گیری افزایش VEGF به بهبود رگ‌زایی در عضلات اسکلتی منجر شود. با این همه، نتایج تحقیقات به صورت متناقض گزارش شده است. به طوری که افزایش، کاهش و عدم تغییر در مقادیر گردش VEGF به دنبال فعالیت ورزشی مشاهده است (۷-۱۹). نتایج متناقض در تحقیقات قبلی شاید وابسته به ویژگی آزمودنی‌ها، روش‌شناسی مطالعات و همچنین مؤلفه‌های تمرینی باشد. نتایج تحقیقات اصیل حاکی از آن است که مؤلفه‌های تمرینی به ویژه نوع و شدت فعالیت ورزشی نقش محوری در پاسخ VEGF ایفا می‌کنند. در همین زمینه

ویژگی‌های مطالعات شامل نوع تحقیق و حجم نمونه، ۲. ویژگی‌های آزمودنی‌ها شامل سن و شاخص تودهٔ بدنی، ۳. ویژگی‌های مداخلات ورزشی شامل نوع، شدت، مدت، تواتر و طول تمرین و ۴. مقادیر سرمی یا پلاسمایی عامل رشدی اندوتلیال عروقی و زمان اندازه‌گیری آن. همچنین برای انجام فراتحلیل حاضر میانگین و انحراف استاندارد مقادیر VEGF در مرحلهٔ پیش‌آزمون و پس‌آزمون یا میانگین تغییرات (اختلاف پس‌آزمون با پیش‌آزمون) و انحراف استاندارد مربوط به آن استخراج شدند. در صورت نیاز، داده‌های مورد نیاز با استفاده از نرم‌افزار Get data از نمودار مقالات مربوطه به‌طور دقیق استخراج شدند. همچنین در صورت نیاز، داده‌ها از مقادیر میانه، انحراف چارکی و خطای معیار محاسبه شدند. شایان ذکر است مطالعاتی که بیش از یک مداخله ورزش داشتند، هر کدام از مداخلات ورزشی به‌صورت مجزا وارد فراتحلیل شدند.

ارزیابی کیفیت تحقیقات. ارزیابی کیفیت مطالعات واردشده به پژوهش حاضر با استفاده از سیاههٔ Pedro توسط نویسندگان به‌صورت مستقل انجام گرفت (۲۵) و هرگونه تناقض و اختلاف نظر با مشورت با نویسندهٔ سوم حل شد. این سیاهه شامل ۱۱ معیار است که معیارهای کور کردن شرکت‌کنندگان و کور کردن مداخله‌گر به دلیل عدم اجرا در مداخلات ورزشی کنار گذاشته شد. بنابراین ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از نه معیار صورت گرفت.

**تحلیل آماری.** فراتحلیل با استفاده از داده‌های میانگین و انحراف استاندارد در مرحلهٔ پس‌آزمون (بلافاصله پس از فعالیت) در برابر پیش‌آزمون انجام گرفت. به دلیل گزارش مقادیر VEGF با واحدهای مختلف، برای محاسبهٔ اندازهٔ اثر مقادیر SMD و فاصلهٔ اطمینان ۹۵ درصد (CIs) محاسبه شد. همچنین به دلیل ناهمگونی در روش‌شناسی مقالات واردشده به فراتحلیل حاضر، محاسبهٔ اندازهٔ اثر با روش تصادفی انجام گرفت. تفسیر اندازهٔ اثر بر پایهٔ شیوه‌نامهٔ کوکران انجام گرفت. اندازهٔ اثر بین صفر تا ۰/۱۹، اندازهٔ اثر ناچیز، بین ۰/۲۰ تا ۰/۴۹، اندازهٔ اثر کوچک، بین ۰/۵۰ تا ۰/۷۹، اندازهٔ اثر متوسط و بزرگ‌تر از ۰/۸۰، اندازهٔ اثر بزرگ بود. برای بررسی ناهمگونی یا عدم تجانس مطالعات، از آزمون  $I^2$  استفاده شد که تحلیل مقادیر ناهمگونی بر پایهٔ شیوه‌نامهٔ کوکران صورت گرفت که مقادیر  $I^2$  کمتر از ۲۵ درصد نشان‌دهندهٔ ناهمگونی

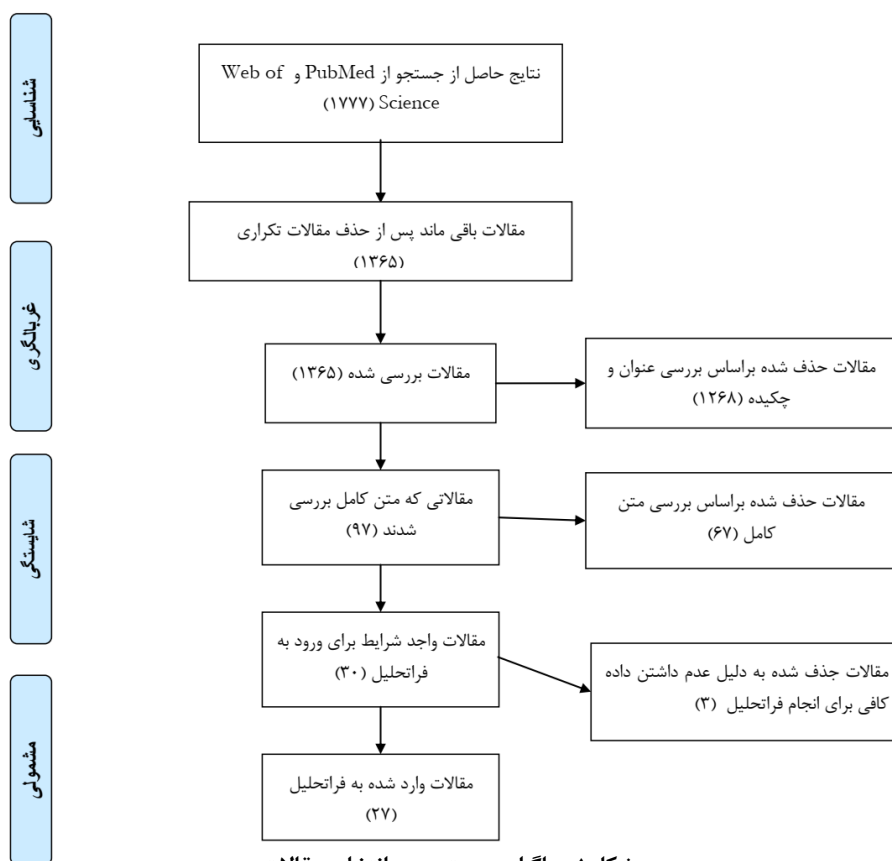
(“vascular endothelial growth factor”) و برای مقالات فارسی شامل «تمرین ورزشی»، «فعالیت ورزشی»، «فعالیت بدنی»، «VEGF» و «عامل رشد اندوتلیال عروقی» بود. افزون بر این، برای اطمینان از عدم گم شدن مقالات واجد شرایط، فهرست مقالات استخراج‌شده به روش دستی جست‌وجو شد. همچنین جست‌وجوی دستی در پایگاه Google Scholar نیز انجام گرفت. جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی به‌صورت مستقل توسط دو نویسنده (م ج پ، س ر ن م) انجام شد و هرگونه اختلاف نظر با مشورت با نویسندهٔ سوم (م خ) حل شد. معیارهای ورود و خروج از پژوهش. مطالعاتی با ویژگی‌های زیر وارد فراتحلیل حاضر شدند: ۱. مطالعات چاپ‌شده در مجلات فارسی‌زبان و انگلیسی‌زبان، ۲. مطالعات با آزمودنی‌های انسان با میانگین سنی بیشتر از ۱۸ سال، ۳. مطالعات بررسی‌کنندهٔ اثر حاد فعالیت ورزشی، ۴. مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی یا پلاسمایی VEGF. دربارهٔ نوع مطالعات، مطالعات بررسی‌کنندهٔ اثر حاد فعالیت ورزشی با و بدون گروه کنترل وارد فراتحلیل حاضر شدند. دربارهٔ نوع مداخلهٔ ورزشی، فعالیت ورزشی حاد شامل هوازی، مقاومتی و تناوبی وارد فراتحلیل شدند. دربارهٔ ویژگی آزمودنی‌ها، محدودیتی برای، جنس و وضعیت سلامتی افراد اعمال نشد. دربارهٔ اندازه‌گیری متغیر اصلی پژوهش، مطالعات با اندازه‌گیری مقادیر سرمی یا پلاسمایی VEGF پیش و بلافاصله پس از فعالیت ورزشی (تا مدت زمان ۳۰ دقیقه پس از فعالیت) وارد فراتحلیل شدند. برای مطالعاتی که بیش از یک زمان برای اندازه‌گیری داشتند، تنها نتایج مربوط به بلافاصله پس از فعالیت تحلیل شدند. دربارهٔ مطالعاتی که بلافاصله پس از فعالیت ورزشی اندازه‌گیری نداشتند، نتایج مربوط به اولین زمان اندازه‌گیری تا ۳۰ دقیقه پس از فعالیت وارد فراتحلیل شدند. در غیر این دو صورت، مطالعه کنارگذاشته شد. معیارهای خروج از پژوهش حاضر شامل مقالات غیر اصیل از جمله مقالات مروری، پایان‌نامه‌ها، مطالعات انجام‌گرفته با آزمودنی‌های حیوانی و مطالعات بررسی‌کنندهٔ اثر مزمن فعالیت ورزشی بودند. چگونگی استخراج داده‌ها. استخراج داده‌ها به‌صورت مستقل توسط دو نویسنده انجام گرفت، و هر نوع اختلاف نظر با مشورت با نویسندهٔ سوم حل شد. اطلاعات جمع‌آوری‌شده شامل موارد زیر بود: ۱.

معناداری  $P < 0/10$  در نظر گرفته شد (۲۵). همه آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار CMA3 صورت گرفت.

## نتایج

نتایج جست‌وجو. بر پایه جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی پایمد ۶۷۹ مقاله و اسکاپوس ۱۰۹۸ مقاله استخراج شدند که پس از حذف مقالات تکراری، ۱۳۶۵ مقاله وارد بررسی شدند. پس از اسکرین اولیه بر اساس عناوین و چکیده ۱۲۶۸ مقاله خارج شده و ۹۷ مقاله وارد اسکرین مرحله دوم شدند. پس از اسکرین مرحله دوم بر پایه متن کامل مقاله، ۷۰ مقاله خارج و در نهایت ۲۷ مقاله وارد فراتحلیل حاضر شدند. فلوجارت جست‌وجو در شکل ۱ ارائه شده است.

خفیف، بیشتر از ۲۵ درصد نشان‌دهنده ناهمگونی کم، بیشتر از ۵۰ درصد نشان‌دهنده ناهمگونی متوسط و بیشتر از ۷۵ درصد نشان‌دهنده ناهمگونی بالا بود (۲۶). افزون بر این، تحلیل زیرگروهی برای وضعیت سلامتی (دارای بیماری مزمن و سالم) و نوع فعالیت ورزشی (هوازی، مقاومتی و تناوبی با شدت بالا) انجام گرفت. برای زیرگروه بیماری مزمن، افراد چاق و دارای اضافه وزن، مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های سوخت‌وسازی مانند دیابت نوع دو قرار گرفتند، درحالی‌که افراد فاقد بیماری مزمن در زیرگروه سالم قرار گرفتند. به منظور بررسی سوگیری انتشار از تحلیل بصری فونل پلات و نتیجه آزمون Egger استفاده شد که سطح



شکل ۱. دیاگرام جست‌وجو و انتخاب مقالات

روش‌های تمرین. همه مطالعات وارد شده به پژوهش حاضر از روش‌های حاد ورزشی شامل یک جلسه تمرین ورزشی استفاده کرده بودند. مداخلات ورزشی به‌کار گرفته شده از نوع فعالیت‌های استقامتی، مقاومتی، ترکیبی و تناوبی بودند که شدت و مدت فعالیت ورزشی متفاوت بود. جزئیات کامل روش‌های تمرین در جدول ۱ ارائه شده است.

ویژگی آزمودنی‌ها. روی هم‌رفته ۷۰۴ آزمودنی وارد فراتحلیل حاضر شدند. افراد وارد شده به پژوهش حاضر شامل بیماران دیابتی زن و مرد به تعداد ۲۹ نفر، افراد دارای اضافه وزن (زن و مرد) به تعداد ۳۰ نفر، همچنین ۱۵۵ نفر دارای بیماری عروقی و تنگی دریچه آنورت بودند. سایر افراد فاقد بیماری مزمن بودند. دامنه سنی آزمودنی‌ها نزدیک به ۲۰ تا ۶۵ سال و دامنه BMI آن‌ها نزدیک به ۲۱ تا ۳۷ کیلوگرم بر متر مربع بود.

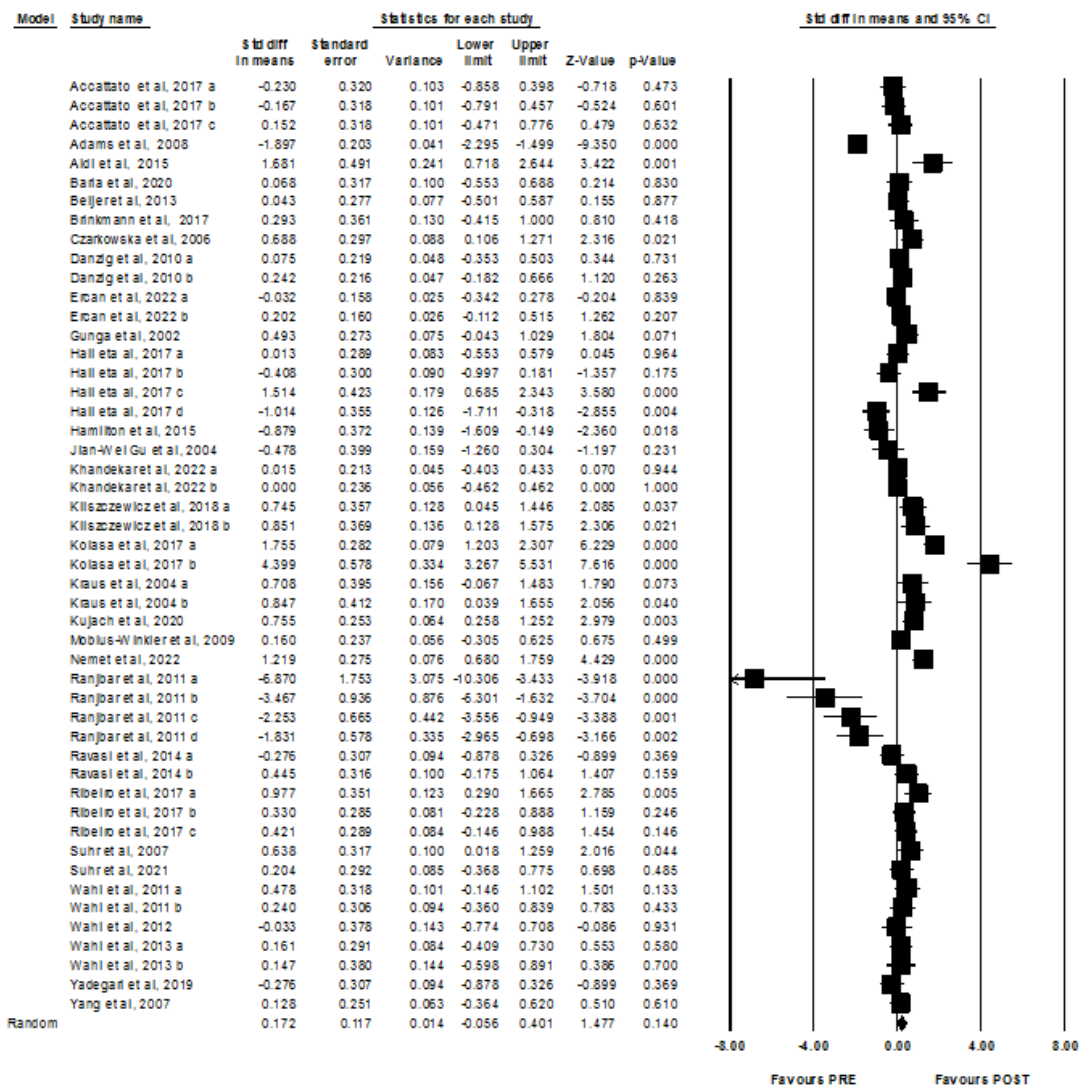
## جدول ۱. ویژگی آزمودنی‌ها و روش‌های تمرین

تحقیق (سال)	نمونه (جنسیت)	ویژگی آزمودنی‌ها	سن (سال)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	توصیف مداخلات تمرینی و کنترل	زمان اندازه‌گیری
آکاتوتو و همکاران، ۲۰۱۷ (۲۷)	۳۰ (مرد)	وزن طبیعی، چاق و چاقی مفرط (غیرورزشکار)	وزن طبیعی: ۲۶/۵۰±۳۳ چاقی: ۳۶/۵۷±۷ چاقی مفرط: ۳۲/۱۴±۶	وزن طبیعی: ۲۳/۰±۱ چاقی: ۲۸/۴±۳ چاقی مفرط: ۳۷/۶±۳	فعالیت هوازی، ۲۰ دقیقه دویدن با ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه	۲۰ دقیقه پس از فعالیت
آدامز و همکاران، ۲۰۰۸ (۲۸)	۶۸ (مرد)	سالم (دوندۀ ماراتن)	۵۷±۶	۲۳/۸±۰/۳	فعالیت استقامتی، شامل چهار ساعت و ۱۱ دقیقه دوی ماراتن	بلافاصله پس از فعالیت
آیدی یوسف‌آباد و همکاران، ۲۰۱۴ (۲۹)	۱۰ (مرد)	سالم (شناگر)	۲۲/۴±۲/۴۱	۲۵/۰۲±۴/۵۴	فعالیت تناوبی، ۲۵ متر کرال سینه به تعداد ۱۵ تکرار با استراحت فعال ۳۰ ثانیه‌ای، با لوله تنفسی	بلافاصله پس از فعالیت
باریا و همکاران، ۲۰۲۰ (۳۰)	۱۰ (زن و مرد)	سالم غیر ورزشکار	۳۹/۶±۹/۸	-	فعالیت تناوبی، هشت و هله فعالیت شدید ۲۰ ثانیه‌ای با استراحت فعال ده‌ثانیه‌ای	بلافاصله پس از فعالیت (۵ دقیقه پس از فعالیت)
بیجر و همکاران، ۲۰۱۳ (۳۰)	۲۶ (مرد)	سالم	تمرین: ۲۳/۴±۰/۳۹	تمرین: ۲۳/۴±۰/۳۹	فعالیت مقاومتی، شامل نه دقیقه تمرین با ۸۰ درصد تکرار بیشینه	بلافاصله پس از فعالیت
برینگ من و همکاران، ۲۰۱۷ (۳۱)	۸ (مرد)	دیابت نوع ۲	۷۱±۴	۳۴±۴	فعالیت هوازی، ۳۰ دقیقه رکاب زدن	بلافاصله پس از فعالیت
گزارکوسکا و همکاران، ۲۰۰۶ (۳۲)	۱۴ (مرد)	سالم	۱۸±۰/۵	-	فعالیت هوازی، شامل دوچرخه سواری با سرعت ۲۰ کیلومتر بر ساعت به مدت ۵۰/۱۷ دقیقه	بلافاصله پس از فعالیت
دانیچ و همکاران، ۲۰۱۰ (۳۳)	۴۳ (زن و مرد)	بیماران قلبی عروقی و افراد سالم	بیماران: ۶۵±۷ سالم: ۳۰±۵	-	فعالیت هوازی، تا واماندگی	بلافاصله پس از فعالیت
ارکان و همکاران، ۲۰۲۲ (۳۴)	۸۰ (مرد و زن)	بیماران روماتوئید آرتریت و افراد سالم	بیمار: ۴۵/۳۰±۹/۵۹ سالم: ۴۴/۱۳±۶/۳۱	بیمار: ۲۶/۶۸±۴/۵۵ سالم: ۲۵/۷۴±۲/۴۷	فعالیت هوازی، ۳۰ دقیقه دویدن روی نوار گردان با ۶۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه	بلافاصله پس از فعالیت
گانگا و همکاران، ۲۰۰۲ (۳۵)	۱۵ (مرد)	سالم یا آمادگی بدنی مختلف	۲۸	-	فعالیت تناوبی، چهار و هله فعالیت ورزشی شدید به مدت ۳۰ ثانیه وینگیت با استراحت فعال فعالیت هوازی ۱، با شدت با ۵۰ درصد آستانه لاکتات به مدت ۴۰ دقیقه	بلافاصله پس از فعالیت
هال و همکاران، ۲۰۱۷ (۳۶)	۲۴ (مرد و زن)	دیابتی و سالم	دیابتی: ۲۹/۲±۹/۵ کنترل: ۲۴/۴±۶/۳	دیابتی: ۲۳/۹±۳/۳ کنترل: ۲۳/۰±۲/۳	تمرین تناوبی با شدت بالا شامل چهار و هله پنج دقیقه‌ای با شدت ۱۲۰ درصد آستانه لاکتات با استراحت فعال	بلافاصله پس از فعالیت
هامیلتون و همکاران، ۲۰۱۵ (۳۷)	۱۰ (مرد)	سالم	۳۴/۳±۲/۲	۲۶/۱±۴/۲۸	فعالیت هوازی، یک ساعت دوچرخه کارسنج با شدت زیر بیشینه	بلافاصله پس از فعالیت
جان وی گو و همکاران، ۲۰۰۴ (۳۸)	۷ (مرد)	سالم	۳۳±۱۳	-	فعالیت هوازی، دویدن با سرعت فزاینده	۳۰ دقیقه پس از فعالیت
خاندکار و همکاران، ۲۰۲۲ (۳۸)	۴۰ (زن و مرد)	سالم	تمرین - مردان: ۲۲±۲/۸۱ تمرین - زنان: ۲۳/۳۳±۳۳/۳	تمرین - مردان: ۲۲/۸۱±۲/۶۶ تمرین - زنان: ۲۳/۱۹±۲/۹۵	تمرین تناوبی شامل چهار و هله فعالیت چهار دقیقه‌ای با شدت ۹۰ تا ۹۵ درصد ضربان قلب با استراحت فعال سه دقیقه‌ای با ۷۰ درصد ضربان قلب	بلافاصله پس از فعالیت
کلیس سویک و همکاران، ۲۰۱۸ (۳۹)	۱۰ (مرد)	سالم	۲۸/۱±۵	-	تمرین تناوبی ۱، تمرین عملکردی (فانکشنال) با شدت بالا به مدت پنج دقیقه تمرین تناوبی ۲، تمرین عملکردی با شدت بالا به مدت ۱۵ دقیقه	بلافاصله پس از فعالیت
کولاسا و همکاران، ۲۰۱۷ (۳۹)	۳۲ (مرد و زن)	بیماران تنگی دریچه آئورت و افراد سالم	تمرین - بیمار: ۶۴ تمرین - سالم: ۶۳	تمرین - بیمار: ۳۰ تمرین - سالم: ۲۸	فعالیت هوازی، پیش رونده با دوچرخه	بلافاصله پس از فعالیت

کراس و همکاران، (۲۰۰۴) ۴۰	۱۶ (مرد)	سالم	تمرین - تمرین کرده استقامتی: ۳۰±۳ تمرین - غیرفعال: ۱±۲۲	-	فعالیت هوازی، با شدت ۵۰ درصد توان بیشینه به مدت یک ساعت از فعالیت
کوجاچ و همکاران، (۲۰۲۰) ۴۱	۳۶ (مرد)	سالم	تمرین: ۲۱±۰/۹ کنترل: ۲۱/۷±۱/۳	تمرین: ۲۴/۲±۲ کنترل: ۲۴/۶±۲/۵	تمرین تناوبی سرعتی شدید شامل شش نوبت ۳۰ ثانیه‌ای با استراحت فعال ۴/۵ دقیقه
مویبوس وینکل و همکاران، (۲۰۰۹) ۱۶	۱۸ (مرد)	سالم	۳۲/۴±۲/۳	۲۳/۶±۰/۶	فعالیت هوازی، به مدت چهار ساعت با ۷۰ درصد آستانه بی‌هوازی
نمت و همکاران، (۲۰۰۲) ۱۵	۲۳ (مرد و زن)	سالم	۲۶/۷±۰/۸	-	تمرین: خم کردن یکطرفه آرنج تا زاویه ۹۰ درجه به مدت ده دقیقه از فعالیت
رنجبر و همکاران، (۲۰۱۰) ۱۳	۳۲ (مرد و زن)	سالم غیرفعال	تمرین - غیرفعال - مرد: ۲۴±۲ تمرین - فعال - مرد: ۲۲±۲ تمرین - غیرفعال - زن: ۲۵±۱ تمرین - فعال - زن: ۲۶±۴	تمرین - غیرفعال - مرد: ۲۲/۸±۱/۱ تمرین - فعال - مرد: ۲۴/۲±۲/۳ تمرین - غیرفعال - زن: ۲۱/۱±۲/۹ تمرین - فعال - زن: ۲۱/۸±۴/۹	فعالیت هوازی، با شدت ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه به مدت ۶۰ دقیقه
ریبریو و همکاران، (۲۰۱۷) ۱۴	۳۸ (زن)	سالم	تمرین ۱: ۲۰/۷±۱/۷ تمرین ۲: ۲۱±۰/۹ تمرین ۳: ۲۰/۹±۱/۴	تمرین ۱: ۲۲/۴±۲/۴ تمرین ۲: ۲۱/۴±۲/۵ تمرین ۳: ۲۲/۶±۳/۵	فعالیت مقاومتی ۱: با شدت ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه سه ست از ۱۵ تکرار فعالیت مقاومتی ۲: با شدت ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه سه ست از ۱۵ تکرار فعالیت مقاومتی ۳: با شدت ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه سه ست از ۱۵ تکرار
رواسی و همکاران (۲۰۱۳) ۱۸	۱۱ (مرد)	غیر فعال	۲۳/۸±۳/۲۶	۲۲/۵±۱/۶	فعالیت حاد، با نوار گردان ابتدا شیب صفر و سرعت اولیه ۳/۴ مایل سپس شیب به مقدار دو درصد در مدت یک دقیقه افزایش می‌یابد و به ازای هر دقیقه یک درصد شیب افزایش می‌یابد تا سر حد خستگی فعالیت تناوبی، با شدت بالا
سوهو و همکاران، (۲۰۰۷) ۱۲	۱۲ (مرد)	سالم	تمرین: ۲۷/۸±۵/۴	-	شامل ده وهله فعالیت با شدت ۸۰ تا ۸۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه
سوهو و همکاران، (۲۰۲۱) ۱۱	۱۲ (مرد)	سالم	تمرین: ۲۳/۳±۲	-	فعالیت هوازی، پیش‌رونده تا رسیدن به سر حد خستگی فعالیت تناوبی ۱: چهار وهله فعالیت ۳۰ ثانیه‌ای با توان بیشینه با استراحت فعال
واهل و همکاران، (۲۰۱۳) ۱۰	۱۲ (مرد و زن)	ورزشکار	۲۴/۷±۳/۴	-	فعالیت تناوبی ۲: چهار وهله فعالیت ۳۰ ثانیه‌ای با توان بیشینه با استراحت غیر فعال
واهل و همکاران، (۲۰۱۲) ۹	۷ (مرد)	سالم	۲۲/۱±۱/۹	-	فعالیت هوازی، ۹۰ دقیقه فعالیت ورزشی هوازی
واهل و همکاران، (۲۰۱۱) ۸	۱۱ (مرد)	سالم	۲۶/۵±۵/۶	-	فعالیت تناوبی ۱: با شدت بالا شامل چهار وهله فعالیت ۳۰ ثانیه‌ای با توان بیشینه با پنج دقیقه استراحت بین آن‌ها فعالیت ورزشی ۲: فعالیت ورزشی هوازی با شدت ۵۰ درصد توان بیشینه به مدت یک ساعت
یانگ و همکاران، (۲۰۰۷) ۷	۱۶ (مرد)	جوان و سالم	۲۵/۱±۲/۷	۲۲±۱/۷	تمرین: فعالیت ورزشی پیش‌رونده تا واماندگی
یادگاری و همکاران، (۲۰۱۹) ۱۷	۱۱ (مرد)	غیر ورزشکار	۲۳/۸±۳/۲۶	۲۲/۵±۲/۶	تمرین: تست میدانی ۴۰ متر رفت و برگشت با ۳۰ ثانیه استراحت بین تکرارها

نیز نشان داد که ناهمگونی بالا و معناداری وجود دارد (نتایج  $(Q = 346/27, Tau^2 = 0/86, I^2 = 54/18, P = 0/001)$ ). تحلیل سوگیری انتشار با استفاده از آزمون Egger نشان داد که سوگیری معنادار وجود ندارد ( $P = 0/86$ ). نتایج تحلیل بصری فونل پلات هم حاکی از عدم وجود سوگیری انتشار بود.

فرا تحلیل: تعداد 49 مداخله ورزشی برای بررسی اثر فعالیت ورزشی بر VEGF وارد فراتحلیل شد. نتایج تحلیل داده‌ها نشان داد که فعالیت ورزشی حاد به تغییرات معنادار در VEGF بلافاصله پس از فعالیت ورزشی نسبت به پیش از فعالیت ورزشی منجر نمی‌شود [ $0/14, P = 0/40$ ] تا [ $0/05, CI: -0/05$ ] (نمودار 2). نتایج بررسی ناهمگونی

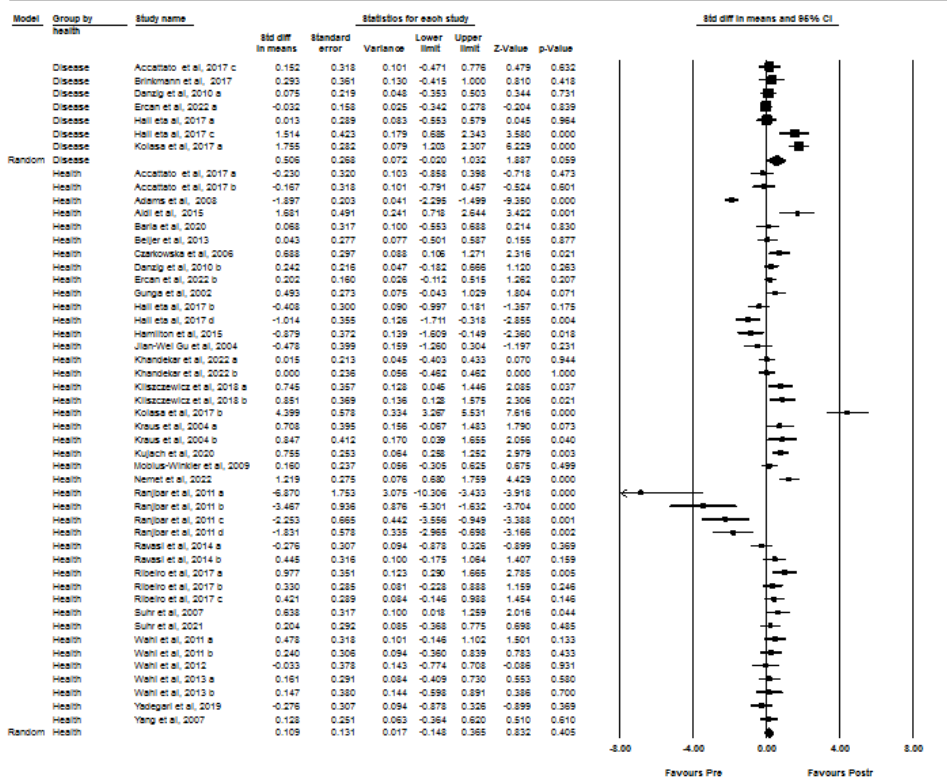


شکل 2. نمودار انباشت (Forest Plot) تأثیر فعالیت ورزشی بر VEGF

تحلیل زیرگروهی: نتایج تحلیل زیر گروهی بر پایه وضعیت سلامت آزمودنی نشان داد که فعالیت ورزشی اثر معناداری بر VEGF در افراد سالم ندارد [ $0/40, P = 0/36$ ] تا [ $0/10, CI: -0/14$ ] در حالی که به افزایش غیرمعنادار VEGF در بیماران منجر شد [ $0/05, P = 0/03$ ] تا [ $0/50, CI: -0/02$ ] (نمودار 3). نتایج تحلیل زیرگروهی بر پایه نوع فعالیت ورزشی نیز نشان داد که فعالیت ورزشی مقاومتی [ $0/08, P = 0/58$ ] تا [ $0/29, CI: -0/01$ ] به افزایش غیرمعنادار VEGF منجر می‌شود، در حالی که اثر فعالیت ورزشی هوازی [ $0/95, P = 0/34$ ] تا [ $0/32, CI: -0/09$ ] معنادار نبود (نمودار 4).

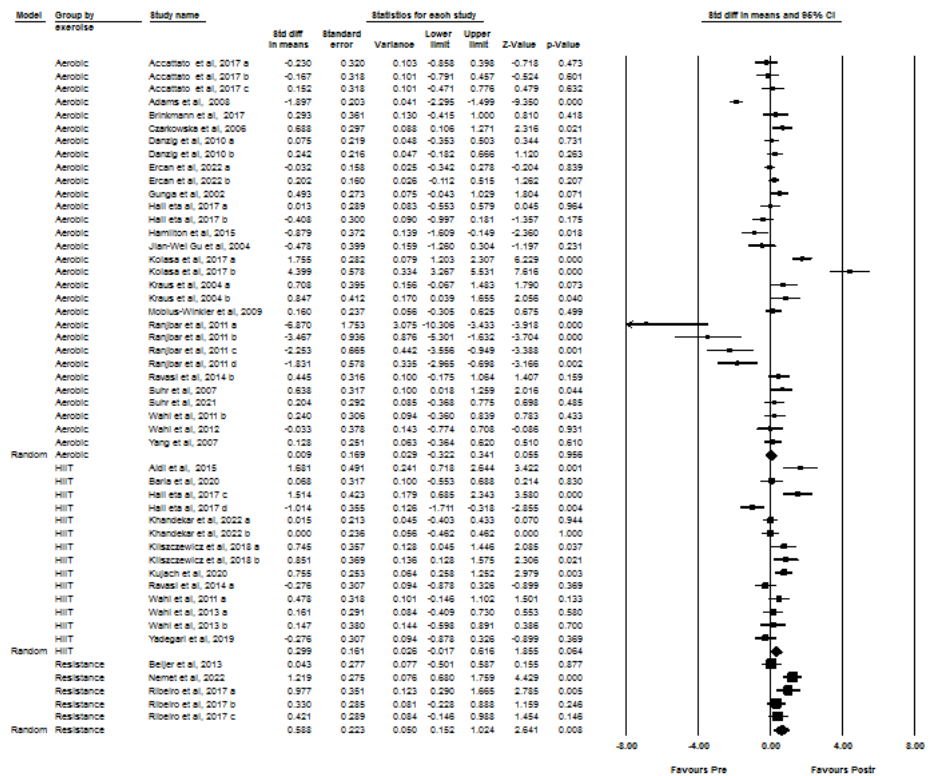
تحلیل زیرگروهی: نتایج تحلیل زیر گروهی بر پایه وضعیت سلامت آزمودنی نشان داد که فعالیت ورزشی اثر معناداری بر VEGF در افراد سالم ندارد [ $0/40, P = 0/36$ ] تا [ $0/10, CI: -0/14$ ] در حالی که به افزایش غیرمعنادار VEGF در بیماران منجر شد [ $0/05, P = 0/03$ ] تا [ $0/50, CI: -0/02$ ] (نمودار 3). نتایج تحلیل زیرگروهی بر پایه نوع فعالیت ورزشی نیز نشان داد که فعالیت ورزشی مقاومتی [ $0/08, P = 0/58$ ] تا [ $0/29, CI: -0/01$ ] به افزایش غیرمعنادار VEGF منجر می‌شود، در حالی که اثر فعالیت ورزشی هوازی [ $0/95, P = 0/34$ ] تا [ $0/32, CI: -0/09$ ] معنادار نبود (نمودار 4).





### Meta Analysis

شکل ۳. نمودار انباشت (Forest Plot) تحلیل زیر گروهی بر پایه وضعیت سلامتی



### Meta Analysis

شکل ۴. نمودار انباشت (Forest Plot) تحلیل زیر گروهی بر پایه نوع فعالیت ورزشی

## بحث و نتیجه‌گیری

فعالیت ورزشی حاد به تغییرات فیزیولوژیکی در انسان منجر می‌شود که در نتیجه آن در درازمدت، سازگاری‌های فیزیولوژیکی شکل می‌گیرد. آنژیوژنز یکی از سازگاری‌های مهمی است که به افزایش عملکرد ورزشی منجر می‌شود که VEGF نقش محوری در این فرایند ایفا می‌کند. با این همه، پاسخ VEGF به فعالیت ورزشی شاید تحت تأثیر نوع فعالیت ورزشی قرار گیرد. مهم‌ترین یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که اگرچه فعالیت ورزشی به تغییرات معنادار سطوح VEGF در گردش خون منجر نمی‌شود، اما تحلیل زیرگروهی حاکی از آن بود که فعالیت ورزشی مقاومتی و فعالیت تناوبی با شدت بالا سطوح VEGF را افزایش می‌دهند و تنها تأثیر فعالیت هوازی چشمگیر نبود. افزون بر این، وضعیت سلامتی افراد از منظر مبتلا بودن به بیماری‌های مزمن یا فاقد داشتن این بیماری‌ها نیز شاید در پاسخ‌های فیزیولوژیک به فعالیت ورزشی نقش داشته باشند. از این رو نتایج تحلیل زیر گروهی در پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی شاید بتواند مقادیر VEGF را در افراد مبتلا به بیماری‌های سوخت‌وسازی-قلبی افزایش دهد، در حالی که در افراد فاقد بیماری مزمن نتایج چشمگیری مشاهده نشد.

فرایند تکثیر سلول‌های اندوتلیال بیشتر توسط VEGF انجام می‌شود. فعالیت ورزشی منجر به افزایش پروتئین VEGF در بافت عضلانی می‌شود و نشان داده است که VEGF برای رگ‌زایی ناشی از ورزش در عضلات اسکلتی ضروری است (۴۲، ۴۳). با این همه، نتایج تحقیقات اصیل نشان می‌دهند سطوح این نشانگر در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی افزایش، کاهش یا بدون تغییر باقی می‌ماند (۷-۱۸). به نظر می‌رسد که مطالعه انگشت‌شماری در زمینه بررسی اثر حاد فعالیت ورزشی بر VEGF در گردش خون وجود دارد. در همین خصوص سانگ و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که فعالیت ورزشی به افزایش معنادار VEGF در گردش خون منجر می‌شود. اما، نکته مهم پژوهش مذکور، این است که با وجود گزارش معناداری توسط سانگ و همکاران، مشابه یافته‌های فراتحلیل حاضر مقدار اندازه اثر گزارش شده ناچیز بود ( $SMD = 0/18$ ) (۴۴). همچنین در فراتحلیل دیگر لی و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که فعالیت ورزشی با محدودیت جریان خون به تحریک بیان ژن

VEGF منجر می‌شود، در حالی که تأثیری بر مقادیر پروتئینی این عامل ندارد (۲۰). اگرچه تغییرات معنادار به دنبال فعالیت ورزشی در مقادیر گردشی VEGF مشاهده نشد، این موضوع می‌تواند به دلیل مؤلفه‌های تمرینی به ویژه نوع فعالیت ورزشی باشد. در همین زمینه عنوان شده است که فعالیت‌های مختلف ورزشی، شامل HIIE، فعالیت هوازی و فعالیت مقاومتی شاید واکنش متفاوت رگ‌زایی را در پی داشته باشد (۴۵). تحلیل زیرگروهی انجام‌گرفته در فراتحلیل حاضر نیز تأیید می‌کند که فعالیت ورزشی مقاومتی و HIIE به افزایش VEGF منجر می‌شود. محرک‌های اولیه شناخته‌شده برای تحریک افزایش آنژیوژنز شامل تغییرات در تنش دیواره عروق یا تنش برشی، محرک‌های سوخت‌وسازی مانند فشار کم اکسیژن شریانی و افزایش تنش عضله در طول انقباض عضله هستند (۴۶). همچنین فعالیت ورزشی که با کاهش سطوح گلیکوژن عضلانی و افزایش فسفوریلاسیون AMPK همراه باشد با افزایش PGC-1 $\alpha$  سبب افزایش بیان ژن عامل رشد اندوتلیال می‌شود (۴۷). افزون بر این گزارش شده است متعاقب با افزایش آدنوزین و تجمع لاکتات درون عضلات و خون، غلظت آدنوزین مونوفسفات حلقوی زیاد شده و به افزایش بیان ژن VEGF و در نهایت رهایش سلولی این عامل رشدی منجر می‌شود (۴۸). با توجه به مسیر پیام‌رسانی وابسته به تحریک VEGF، منطقی به نظر می‌رسد که نوع فعالیت ورزشی در افزایش این عامل رشدی نقش ارزشمندی داشته باشند. به درستی، فعالیت ورزشی که به تحریک بیشتر در پیام‌رسانی AMPK/PGC-1 $\alpha$  و NO/HIF-1 $\alpha$  منجر شود، می‌تواند به افزایش بیشتری در VEGF منجر شود. تحقیقات انجام‌گرفته نشان داده‌اند که HIIE که شامل وهله‌های شدید فعالیت ورزشی است، با افزایش بیشتر پیام‌رسانی‌های مذکور همراه است و بنابراین، قابل توجه است که افزایش بیشتر در VEGF نیز در پی این نوع فعالیت‌های ورزشی مشاهده شود. افزون بر این گمان می‌رود که فعالیت ورزشی مقاومتی با میانجی‌گیری تنش برشی بیشتر و در پی آن تحریک پیام‌رسانی NO/HIF-1 $\alpha$  به افزایش بیشتری در VEGF منجر شده باشد (۴۹).

افزون بر این، یافته‌های فراتحلیل حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی حاد تنها در افراد با بیماری‌های مزمن سوخت‌وسازی-قلبی به افزایش VEGF منجر می‌شود.

بالا و معناداری با استفاده از آزمون<sup>۲</sup> مشاهده شد. در تحقیق حاضر تنها داده‌های بلافاصله پس از فعالیت ورزشی وارد فراتحلیل شدند، درحالی‌که به دلیل مطالعات انگشت‌شمار امکان بررسی اثر حاد فعالیت ورزشی در دوره بازیافت فراهم نبود.

با وجود تنگناهای پژوهش حاضر، نتایج فراتحلیل نشان داد که فعالیت ورزشی مقاومتی و تناوبی با شدت بالا شاید بتواند سبب افزایش VEGF بلافاصله پس از فعالیت ورزشی شود. افزون بر این، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی تنها در افراد با بیماری‌های قلبی-سوخت‌وسازی به افزایش VEGF منجر می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

از دانشجویانی که انجام این مطالعه با نویسندگان همکاری داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

#### حامی/حامیان مالی

مقاله حاضر بدون حمایت مالی انجام گرفته است.

#### مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به‌طور مساوی در انجام این مطالعه مشارکت داشتند.

#### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

#### منابع

1. Taheri Chadorneshin H, Nourshahi M, Ranjbar K. The response of vascular endothelial growth factor to exhausted submaximal exercise and its relationship with VO<sub>2</sub>max. *Journal of Sport Biosciences*. 2010;2(7):59-75. [In Persian]
2. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2009;457:963-77.
3. Rezaei R, Nasoohi S, Haghparast A, Khodaghohi F, Bigdeli MR, Nourshahi M. High intensity exercise preconditioning provides differential protection against brain injury following experimental stroke. *Life sciences*. 2018;207:30-5.
4. Nourshahi M, Ahmadizad S, imani f, Dehghan P. The effect of concentric-concentric isokinetic activity with restricted blood flow on serum VEGF levels in active elderly men. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;14(1):49-58. [In Persian]
5. Sabzevari Rad R, Shirvani H, Mahmoodzadeh Hosseini H, Shamsoddini A, Samadi M. Micro RNA-126 promoting angiogenesis in diabetic heart by VEGF/Spred-1/Raf-1 pathway: effects of high-intensity interval training. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19:1089-96.

بیماری‌های سوخت‌وسازی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی با کاهش عوامل آنژیوژنیک مانند VEGF همراه است (۵۰). این در حالی است که افزایش جریان خون ناشی از فعالیت ورزشی تأثیرات مستقیمی بر عملکرد و ساختار عروقی دارد (آنژیوژنز و آرتریوژنز) (۵۰). اگرچه شمار اندکی از پژوهش‌ها در زیرگروه بیماران مزمن می‌بایست در نظر گرفته شود، با این همه یافته‌های فراتحلیل حاضر نیز از اهمیت فعالیت ورزشی در بهبود آنژیوژنز در افراد با بیماری‌های مزمن با میانجی‌گیری افزایش VEGF حمایت می‌کند. تأثیرات مفید بازسازی عروقی ناشی از فعالیت ورزشی به‌ویژه در بیماری‌های قلبی عروقی از دید بالینی بسیار ارزشمند است. افزون بر این، نبود تغییرات چشمگیر VEGF در افراد سالم شاید نشان‌دهنده این باشد که خون محیطی بیان VEGF ناشی از فعالیت ورزشی را نمایان نمی‌سازد که در عضله اسکلتی رخ می‌دهد (۵۱). فرضیه‌ای که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. در مقابل، افزایش غلظت VEGF مشاهده‌شده در گردش پس از فعالیت ورزشی در بیماران مزمن نشان‌دهنده نقش محوری فعالیت ورزشی در انتشار VEGF در گردش خون محیطی است. پیشینه پژوهشی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی به افزایش مقادیر VEGF پس از فعالیت ورزشی در افراد مبتلا به بیماری عروقی ایسکمیک (۵۲، ۵۳)، نارسایی قلبی (۵۴) و بیماری مزمن انسدادی ریه (۵۴) منجر می‌شود. همچنین گمان می‌رود که تمرین ورزشی شاید منجر به تغییرات در نشانگرهای زیستی بالینی در افرادی شود که در نتیجه شرایط بیماری‌زایی مانند بیماری سطوح پایه آن تغییر کرده باشد. برای نمونه به‌تازگی در یک فراتحلیل نشان داده شده است که تمرین ورزشی تغییرات در سطوح برخی سایتوکین‌های التهابی را در افرادی القا می‌کند که مبتلا به بیماری‌های مزمن بودند، نه افراد غیربیمار (۵۵). از این رو برای VEGF این گمان هست که تمرین ورزشی سطوح این نشانگر زیستی را در افراد با بیماری‌های مزمنی که سطوح پایه کمتری داشته‌اند، افزایش داده باشد. با این همه، بررسی‌های بیشتر در زمینه نقش سطوح پایه VEGF پاسخ به تمرینات ورزشی همچنان ضروری است. با وجود یافته‌های ارزشمند، تنگناها و محدودیت‌هایی در این پژوهش وجود داشت. مطالعات واردشده به فراتحلیل حاضر، گروه‌گواه یا کنترل نداشتند. ناهمگونی

6. Yeo H-S, Lim J-Y. Effects of different types of exercise training on angiogenic responses in the left ventricular muscle of aged rats. *Experimental gerontology*. 2022;158:111650.
7. Wahl P, Jansen F, Achtzehn S, Schmitz T, Bloch W, Mester J, et al. Effects of high intensity training and high volume training on endothelial microparticles and angiogenic growth factors. *PLoS One*. 2014;9(4):e96024.
8. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Behringer M, Bloch W, Mester J. Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *European journal of applied physiology*. 2011;111:1405-13.
9. Wahl P, Schmidt A, Demarees M, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Responses of angiogenic growth factors to exercise, to hypoxia and to exercise under hypoxic conditions. *International journal of sports medicine*. 2013;34(02):95-100.
10. Wahl P, Mathes S, Köhler K, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Effects of active vs. passive recovery during Wingate-based training on the acute hormonal, metabolic and psychological response. *Growth hormone & IGF research*. 2013;23(6):201-8.
11. Suhr F, Knuth S, Achtzehn S, Mester J, de Marees M. Acute exhaustive exercise under normoxic and normobaric hypoxic conditions differentially regulates angiogenic biomarkers in humans. *Medicina*. 2021;57(7):727.
12. Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölc B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *Journal of applied physiology*. 2007;103(2):474-83.
13. Ranjbar K, Nourshahi M, Hedayati M, TAHERI CH. Effect of gender and physical activity on serum vascular endothelial growth factor at rest and response to submaximal exercise. 2011:294-300. [In Persian]
14. Ribeiro F, Ribeiro IP, Gonçalves AC, Alves AJ, Melo E, Fernandes R, et al. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-9.
15. Nemet D, Hong S, Mills PJ, Ziegler MG, Hill M, Cooper DM. Systemic vs. local cytokine and leukocyte responses to unilateral wrist flexion exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2002;93(2):546-54.
16. Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, et al. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *Journal of Applied Physiology*. 2009;107(6):1943-50.
17. yadegari m, ravasi aa, Choobineh S. The Responses of Vascular Endothelial Growth Factor and Cortisol Hormone to a Session of High Intensity Interval Training and the Relationship between Their Serum Levels. *Journal of Sport Biosciences*. 2019;10(4):393-406. [In Persian]
18. Ravasi AA, Yadegari M, Choobineh S. Comparison of two types of physical activity on response serum VEGF-A, non-athletic men. *Journal of Sport Biosciences*. 2014;6(1):41-56. [In Persian]
19. Saidian A, Alizadeh R, Moradi L. Effects of six weeks of aerobic training on the resting levels of VEGF, Body Composition and VO<sub>2</sub>max within normobaric hypoxic conditions in overweight/obesity women. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2021;13(2):3-11. [In Persian]
20. Li S, Li S, Wang L, Quan H, Yu W, Li T, et al. The effect of blood flow restriction exercise on angiogenesis-related factors in skeletal muscle among healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:814965.
21. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease. *Biomolecules & therapeutics*. 2014;22(1):1.
22. Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*. 2005;112(12):1813-24.
23. Hedman M, Hartikainen J, Syväne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivelä A, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation*. 2003;107(21):2677-83.
24. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003;107(10):1359-65.
25. Wewege M, Van Den Berg R, Ward R, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2017;18(6):635-46.
26. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2008.
27. Accattato F, Greco M, Pullano SA, Carè I, Fiorillo AS, Pujia A, et al. Effects of acute physical exercise on oxidative stress and inflammatory status in young, sedentary obese subjects. *PloS one*. 2017;12(6):e0178900.
28. Adams V, Linke A, Breuckmann F, Leineweber K, Erbs S, Kränkel N, et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2008;15(5):602-7.
29. Aidi H, Saghebjo M, Hedayati M, Ilbeigi S.

- The response of Serum level of vascular endothelial growth factor of two types of swimming exercise in hypoxic condition in young men. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2015;20(3):10-22. [In Persian]
30. Baria MR, Miller MM, Borchers J, Desmond S, Onate J, Magnussen R, et al. High Intensity Interval Exercise Increases Platelet and Transforming Growth Factor- $\beta$  Yield in Platelet-Rich Plasma. *PM&R*. 2020;12(12):1244-50.
31. Brinkmann C, Schäfer L, Masoud M, Latsch J, Lay D, Bloch W, et al. Effects of cycling and exergaming on neurotrophic factors in elderly type 2 diabetic men—A preliminary investigation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(07):436-40.
32. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Przybylski J. THE SERUM LEVELS OF GROWTH FACTORS: PDGF, TGF-BETA AND. *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57(2):189-97.
33. Danzig V, Mikova B, Kuchynka P, Benakova H, Zima T, Kittnar O, et al. Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. *Physiological research*. 2010;59(3):385-392.
34. Eken Ö, Kafkas ME. Effects of low and high intensity interval training exercises on VO<sub>2</sub>max and components of neuromuscular and vascular system in male volunteers. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 2022;22(3):352.
35. Gunga H-C, Kirsch K, Beneke R, Böning D, Hopfenmüller W, Leithäuser R, et al. Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (Wingate-test) in male subjects of varying fitness levels. *International journal of sports medicine*. 2002;23(07):495-9.
36. Hall B, Zebrowska A, Kaminski T, Stanula A, Robins A. Effects of hypoxia during continuous and intermittent exercise on glycaemic control and selected markers of vascular function in type 1 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018;126(04):229-41.
37. Hamilton B, Tol JL, Knez W, Chalabi H. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment. *British journal of sports medicine*. 2015;49(14):957-60.
38. Gu J-W, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC physiology*. 2004;4:1-6.
39. Kliszczewicz B, Markert CD, Bechke E, Williamson C, Clemons KN, Snarr RL, et al. Acute effect of popular high-intensity functional training exercise on physiologic markers of growth. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2021;35(6):1677-84.
40. Kraus RM, Stallings III HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of applied physiology*. 2004;96(4):1445-50.
41. Kujach S, Olek RA, Byun K, Suwabe K, Sitek EJ, Ziemann E, et al. Acute sprint interval exercise increases both cognitive functions and peripheral neurotrophic factors in humans: the possible involvement of lactate. *Frontiers in neuroscience*. 2020;13:1455.
42. Amaral SL, Linderman JR, Morse MM, Greene AS. Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensin II and VEGF. *Microcirculation*. 2001;8(1):57-67.
43. Beijer Å, Rosenberger A, Bölck B, Suhr F, Rittweger J, Bloch W. Whole-body vibrations do not elevate the angiogenic stimulus when applied during resistance exercise. *PloS one*. 2013;8(11):e80143.
44. Song BX, Azhar L, Koo GKY, Marzolini S, Gallagher D, Swardfager W, et al. The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: a systematic review and meta-analysis. 2023.
45. Hedberg M. Myokines in young, healthy subjects: the acute effect on VEGF-A, IL-1ra and IL-10 from a single bout of high intensity interval training. 2022.
46. Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *Journal of vascular research*. 2009;46(5):504-12.
47. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of high intensity interval training and high intensity continuous training on vegf, pedf and pai-1 levels of visceral and subcutaneous adipose tissues in rats fed with high fat diet. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2020;12(1):101-20. [In Persian]
48. Höffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. *The Journal of physiology*. 2003;550(1):217-25.
49. Ferguson RA, Hunt JE, Lewis MP, Martin NR, Player DJ, Stangier C, et al. The acute angiogenic signalling response to low-load resistance exercise with blood flow restriction. *European journal of sport science*. 2018;18(3):397-406.
50. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). *Sports Medicine*. 2008;38:1009-24.
51. Gavin T, Drew J, Kubik C, Pofahl W, Hickner R. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta*

- physiologica. 2007;191(2):139-46.
52. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Kränkel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation*. 2005;111(25):3391-9.
53. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103(23):2776-9.
54. Chong AY, Caine GJ, Freestone B, Blann AD, Lip GY. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, and angiopoietin receptor tie-2 levels in congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):423-8.
55. Khalafi M, Akbari A, Symonds ME, Pourvagher MJ, Rosenkranz SK, Tabari E. Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023;169:156303.