



## تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر سطوح آدروپین و VEGFR-2 در مردان چاق مبتلا به پرفشار خونی

رضا رشدی بناب: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
**خسرو ابراهیم:** استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. (\*نویسنده مسئول). k-ebrahim@sbu.ac.ir  
**فرشاد غزالیان:** استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
**عباس افراسیابی راد:** استاد جراحی قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

پرفشار خونی،  
تمرین ترکیبی،  
آدروپین،  
VEGFR-2

**زمینه و هدف:** پرفشار خونی یکی از اصلی‌ترین عوامل خطرزا برای بیماری‌های قلبی-عرقی است که عمدتاً با چاقی و بی-تحرکی جسمانی مرتبط است. هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر سطوح آدروپین و VEGFR-2 در مردان چاق مبتلا به پرفشار خونی بود.

**روش کار:** مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی است. ۲۴ مرد چاق دارای پرفشار خونی (فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۴۰ یا فشار خون دیاستولی بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین ترکیبی تقسیم‌بندی شدند. برنامه تمرین ترکیبی به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته اجرا شد. در هر جلسه تمرین ترکیبی، ابتدا تمرین مقاومتی دایره‌ای و بلافاصله بعد از آن، تمرین استقامتی اجرا گردید. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌های خونی جمع‌آوری و سطوح آدروپین و VEGFR-2 به روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و آزمون آنالیز کوواریانس تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** یافته‌های حاضر نشان داد که سطوح آدروپین ( $p=0/041$ ) و VEGFR-2 ( $p<0/001$ ) در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل به صورت معناداری افزایش یافته است. کاهش فشار خون سیستولی ( $p<0/001$ ) و بهبود نیمرخ لیپیدی ( $p<0/05$ ) نیز در گروه تمرین ترکیبی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه اطلاعات در رابطه با تأثیر تمرین ترکیبی بر پرفشار خونی محدود است، اما یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که اثرات مثبت تمرین ترکیبی در کنترل فشار خون افراد دارای پرفشار خونی تاحدودی ناشی از تنظیم افزایشی سطوح آدروپین و VEGFR-2 می‌باشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت کننده:** حامی مالی نداشته است.

### شیوه استناد به این مقاله:

Roshdi bonab R, Ebrahim Kh, Ghazalian F, Afrasiabi Rad A. The effect of eight weeks combined exercise training on the levels of adropin and VEGFR-2 in obese men with hypertension. Razi J Med Sci. 2019;26(8):78-88.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.

## The effect of eight weeks combined exercise training on the levels of adropin and VEGFR-2 in obese men with hypertension

**Reza Roshdi bonab**, PhD Student of Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

**Khosro Ebrahim**, Professor of sport physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran (\*Corresponding author). [k-ebrahim@sbu.ac.ir](mailto:k-ebrahim@sbu.ac.ir)

**Farshad Ghazalian**, Assistant Professor of sport physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

**Abbas Afrasiabi Rad**, Professor of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

### Abstract

**Background:** Hypertension is one of the main risk factors for cardiovascular disease that is mostly associated with obesity and physical inactivity. The aim of present study was to identify the effect of eight weeks combined exercise training on the levels of adropin and VEGFR-2 in obese men with hypertension.

**Methods:** The study was semi-experimental. 24 obese men with hypertension (systolic blood pressure more than 140 or diastolic blood pressure more than 90 mmHg) were assigned into two controls and combined training groups. Combined training program was conducted for eight weeks with three sessions per week. In each combined training session, initially circuit resistance training was performed which was then immediately followed by endurance training. 48 hours after last exercise session, blood samples were collected and adropin and VEGFR-2 levels were measured by ELISA method. Data were analyzed by SPSS software version 24 and analysis of covariance test.

**Results:** The results showed that adropin ( $p=0.041$ ) and VEGFR-2 ( $p>0.001$ ) significantly increased in combined exercise training group as compared to control group. Decrease in systolic blood pressure ( $p>0.001$ ) and lipid profile improvement ( $p<0.05$ ) were also significant in combined training group in comparison to control group.

**Conclusion:** Although the information is limited about the effects of combined exercise training on hypertension, the present study results indicated that combined training had positive effects in controlling blood pressure in hypertensive patients which is partly related to up regulation of adropin and VEGFR-2 levels.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Hypertension,  
Combined training,  
Adropin,  
VEGFR-2

Received: 08/06/2019

Accepted: 28/09/2019

### Cite this article as:

Roshdi bonab R, Ebrahim Kh, Ghazalian F, Afrasiabi Rad A. The effect of eight weeks combined exercise training on the levels of adropin and VEGFR-2 in obese men with hypertension. Razi J Med Sci. 2019;26(8):78-88.

\*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

آترواسکلروز محافظت کند (۱۱).

آدروپین از طریق تنظیم افزایشی نیتریک اکسید سنتتاز اندوتلیالی (endothelial Nitric Oxide Synthase-eNOS)، در عملکرد اندوتلیال و مهار آترواسکلروز نقش دارد (۱۲). این پپتید در سلول‌های اندوتلیال نیز بیان می‌شود و منجر به بهبود پاسخ‌های مرتبط با آنژیوژنز می‌شود. در این رابطه محققان نشان داده‌اند که آدروپین موجب تنظیم افزایشی گیرنده-۲ عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2- VEGFR-2) سلول‌های اندوتلیال می‌شود و اینکه پیرایش ژن VEGFR-2 به صورت معناداری اثراتی را که آدروپین روی بقا و عملکرد سلول‌های اندوتلیال دارد، مختل می‌کند (۱۳). VEGFR-2 یک گیرنده ۲۳۰-۲۰۰ کیلودالتونی با میل ترکیبی بالا برای VEGF-A و VEGF-E می‌باشد که در سلول‌های اندوتلیال عروقی و لنفاتیک و سایر انواع سلول‌ها از قبیل مگاکاریوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک بیان می‌شود (۱۴).

علاوه بر اثرات معمول آنژیوژنیک، VEGF دارای اثرات همودینامیک حاد است که مقاومت محیطی عروق را تحت تاثیر قرار می‌دهد و از طریق VEGFR-2 به گشاد شدن عروق منجر می‌شود (۱۵). در رابطه با تعامل VEGFR-2 و آدروپین، لاورن و همکاران گزارش کردند که آدروپین دارای اثرات منحصر به فردی در تنظیم عملکرد سلول‌های اندوتلیال است که این تاثیرات خود را از طریق تنظیم افزایشی eNOS به واسطه مسیریهای پیام‌رسانی VEGFR2-PI3K-Akt و VEGFR2-ERK1/2 اعمال می‌کند (۱۶). اثرات کاهنده فشار خون VEGF عمدتاً به واسطه فعال‌سازی VEGFR-2 اعمال می‌شود و در تایید اهمیت VEGFR-2 در تنظیم فشار خون، گزارش شده است که بلاک کردن VEGFR-2 منجر به افزایش سریع در فشار خون متوسط شریانی می‌شود که کاهش نیتریک اکسید (Nitric Oxide-NO) می‌تواند نقش مهمی در این زمینه ایفا کند (۱۷). در مجموع، آدروپین منجر به افزایش سطوح نیتریک اکسید سنتتاز اندوتلیالی به

چاقی با مجموعه‌ای از اختلالات و بیماری‌ها از قبیل مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز، دیس‌لیپیدمی، بیماری کلیوی، آترواسکلروز و فشار خون بالا همراه است (۱). برخی محققان در بررسی ارتباط بین چاقی و پرفشار خونی عنوان کرده‌اند که شیوع پرفشار خونی به صورت فزاینده‌ای با افزایش شاخص توده بدن (Body Mass Index-BMI) در مردان و زنان افزایش پیدا می‌کند (۲). پرفشار خونی که به عنوان افزایش یا فشار خون بالا نامیده می‌شود، یک وضعیت پزشکی غیر واگیر است که در آن فشار خون شریان‌ها به صورت مداوم بالا می‌رود (۳). گزارش شده است که در سال ۲۰۱۰ حدود ۳۱ درصد جمعیت جهان یا ۱/۴ میلیارد نفر مبتلا به پرفشار خونی بوده‌اند (۴) که آمار بسیار نگران‌کننده‌ای است. در بلند مدت، فشار خون یک عامل خطرزای قوی برای رخدادهای قلبی-عروقی از قبیل بیماری قلبی، سکته و نارسایی کلیوی، ناتوانی و مرگ زودرس است (۵). برخی محققان عنوان کرده‌اند که حتی افراد جوان نیز با توجه به عوامل سبک زندگی‌شان ممکن است در معرض پرفشار خونی باشند (۶و۷).

اختلال در عملکرد اندوتلیال نقش مهمی در گسترش پرفشار خونی دارد. اخیراً عامل جدیدی به عنوان آدروپین (Adropin) شناسایی شده است که سطوح پایین آن منجر به اختلال در عملکرد اندوتلیال می‌شود (۸). آدروپین، پپتیدی است که توسط بافت‌های مختلف بدن از قبیل عضله اسکلتی در نمونه‌های حیوانی و انسان بیان می‌شود (۹). سطوح آدروپین از طریق تغییرات در وضعیت‌های متابولیک تحت تاثیر قرار می‌گیرد و مشاهده شده است که آدروپین به صورت معناداری در چاقی، دیابت ملیتوس، بیماری‌های قلبی عروقی و پرفشار خونی کاهش می‌یابد (۱۰). آدروپین در هموستاز انرژی، سازگاری متابولیک و تعدیل حساسیت انسولین و چاقی نقش دارد. علاوه بر این اثرات متابولیک حائز اهمیت، آدروپین می‌تواند ویژگی‌های غیر متابولیکی از قبیل تنظیم عملکرد اندوتلیال را تحت تاثیر قرار دهد و از رگ‌ها در مقابل

جامعه آماری پژوهش حاضر را مردان چاق دارای فشار خون شهرستان بناب مراجعه کننده به مرکز درمانی شهرستان (۲۵ نفر) بالا تشکیل می‌دادند. بر اساس جامعه آماری در دسترس (مردان چاق مبتلا به پرفشار خونی شهرستان بناب) تعداد ۲۴ مرد چاق دارای فشار خون بالا (فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۴۰ یا فشار خون دیاستولی بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) به عنوان نمونه آماری تحقیق برای شرکت در پژوهش حاضر انتخاب شدند. قبل از شروع پروتکل پژوهشی حاضر، از همه آزمودنی‌ها برای شرکت در یک جلسه توجیهی به منظور توضیح کامل پژوهش حاضر و مزایا یا معایب و پیامدهای برنامه تمرینی دعوت شد و همه جزئیات تحقیق برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد. در انتها از آزمودنی‌هایی که مشکلی برای شرکت در مطالعه پیش رو نداشتند، رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد.

آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و برنامه تمرین ترکیبی دسته‌بندی شدند و مداخله پژوهشی به مدت هشت هفته آغاز شد. معیارهای ورود به پژوهش حاضر عبارت بودند از: چاق بودن، شاخص توده بین ۳۰ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع، فشار خون سیستولی بالاتر از ۱۴۰ یا فشار خون دیاستولی بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، نداشتن برنامه تمرین ورزشی منظم طی یک سال اخیر، عدم مصرف مشروبات الکلی، توانایی شرکت در تمرینات ورزشی مورد نظر، موافقت کتبی و امضای رضایت نامه جهت شرکت در مداخله حاضر، عدم بیماری‌های قلبی-عروقی به جز پرفشار خونی، عدم ابتلا به دیابت نوع ۲، نداشتن محدودیت پزشکی برای شرکت در تمرینات ورزشی و پذیرش تمامی شرایط پژوهش. در صورت وجود موارد زیر آزمودنی‌ها از پژوهش کنار گذاشته می‌شدند: عدم شرکت منظم در برنامه تمرین ورزشی (بیش از دو جلسه)، عدم موافقت کامل با شرایط پژوهش و امضا نکردن رضایت نامه، مصرف مکمل خاص یا دارویی به جز داروهای کنترل فشار خون، بروز هرگونه مشکل بالینی یا تهدید سلامتی آزمودنی، عدم تمایل برای تداوم برنامه تمرینی، عدم حضور در مراحل خونگیری پیش آزمون یا پس آزمون و هرگونه آسیب ورزشی یا ناتوانی در تداوم برنامه تمرینی. همه آزمودنی‌ها از داروهای کنترل فشار خون استفاده می‌کردند که دوز و

واسطه فعال کردن P13K-Akt-VEGFR-2 و VEGFR-2/ERK1/2 می‌شود (۱۸) و از آنجایی که کاهش فعالیت eNOS می‌تواند منجر به کاهش سطوح NO به عنوان یک گشاد کننده عروقی شود (۱۹)، مهار مسیر پیام‌رسانی فوق می‌تواند در بروز و تشدید پرفشار خونی نقش موثری داشته باشد.

بی‌حرکی جسمانی به عنوان عامل خطرزای اصلی برای بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود و افراد دارای فعالیت جسمانی پایین و سطوح کمتر آمادگی جسمانی به میزان ۳۰ تا ۵۰ درصد بیشتر در معرض پرفشار خونی هستند (۲۰). در مقابل، محققان نشان داده‌اند که انواع مختلف تمرینات ورزشی شامل تمرین استقامتی (۲۱)، مقاومتی (۲۲)، ترکیبی (۲۳) و همچنین شدت‌های مختلف تمرین مقاومتی دایره‌ای به کاهش فشار خون منجر می‌شود (۲۴). در رابطه با تغییرات سطوح آدروپین به دنبال تمرینات ورزشی، برخی محققان تنظیم افزایشی سطوح آدروپین را بعد از تمرینات هوایی گزارش کرده‌اند که با کاهش سختی شریانی و افزایش سطوح NO در افراد چاق همراه بوده است (۲۵). با وجود این، مطالعات معدودی روی تغییرات آدروپین به دنبال تمرینات ورزشی صورت گرفته است و تاثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی بر سطوح آدروپین به ویژه در بیماران دارای پرفشار خونی نامشخص است. از این رو، مطالعه تغییرات آدروپین و VEGFR-2 به دنبال تمرینات ورزشی مختلف به ویژه تمرینات ترکیبی (مقاومتی-استقامتی) به منظور مشخص شدن مسیر اثرگذاری مثبت این تمرینات (ترکیبی) روی بهبود فشار خون که توسط مطالعات محدود صورت گرفته ثابت شده است (۲۳)، دارای اهمیت قابل ملاحظه‌ای است. بر این اساس، هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرینات ترکیبی (مقاومتی دایره‌ای و استقامتی) بر سطوح سرمی آدروپین و VEGFR-2 در مردان چاق مبتلا به پرفشار خونی است.

## روش کار

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی است که با دو گروه پژوهشی شامل گروه‌های کنترل و تمرین ترکیبی به صورت طرح پیش آزمون و پس آزمون انجام گردید.

نوع داروی مصرفی بین آزمودنی‌ها متفاوت بود، اما به طور کلی داروهای مصرفی برای کنترل فشار خون عبارت بودند از: لوزارتان ۲۵ میلی‌گرم، آنتولول ۲۵ میلی‌گرم. در تمامی مراحل پژوهش، اصول و ملاحظات اخلاقی کاملاً رعایت شد و آزمودنی‌ها آزاد بودند تا در صورت عدم رضایت، هر مرحله از پژوهش از ادامه کار انصراف دهند.

باتوجه به نحوه طراحی پژوهش حاضر، خونگیری در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون توسط پزشک انجام شد. بدین منظور از آزمودنی‌ها خواسته شد تا بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه در آزمایشگاه حضور یابند. آزمودنی‌ها ملزم شدند تا دو روز قبل از خونگیری پیش آزمون از فعالیت ورزشی سنگین خودداری کنند و شب قبل از خونگیری طبق برنامه معمول روزانه بخوابند. آزمودنی‌ها بعد از حضور در آزمایشگاه به مدت ۳۰ دقیقه استراحت کردند، سپس از هر کدام از آزمودنی‌ها ۵ سی سی خون در وضعیت نشسته از ورید بازویی گرفته شد. خونگیری بین ساعت ۹ تا ۱۰ صبح انجام شد.

بعد از پایان مداخله هشت هفته‌ای (۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی) و مطابق با شرایط خونگیری در مرحله پیش آزمون، آزمودنی‌ها مجدداً به منظور خونگیری در مرحله پس آزمون به آزمایشگاه مراجعه کردند و خونگیری انجام گرفت. نمونه‌های خونی گرفته شده به درون لوله فالکون ریخته شد و به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ بر دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس لوله فالکون‌ها از سانتریفیوژ خارج و توسط سمپلر نمونه‌های سرمی جدا و به درون میکروتیوب منتقل شد. به منظور نگهداری نمونه‌های خونی، همه آنها به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند و تا زمان اندازه‌گیری آدروپین و VEGFR-2 از فریزر خارج نشدند. سطوح لیپیدهای خون (Low Density Lipoprotein (LDL-c (High Density Lipoprotein (HDL-c، تری‌گلیسیرید، کلسترول) با روش‌های آنزیماتیک توسط آنالایزر و با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون (ساخت ایران) اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز خون نیز با کیت شرکت پارس آزمون به روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. سطوح انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت

الایزای demeditec (DE2935) با حساسیت 1.76  $\mu\text{IU/ml}$  میکرو واحد بر میلی لیتر اندازه‌گیری گردید. سطوح VEGFR-2 با استفاده از کیت الایزای abcam (ab100665) با حساسیت  $< 70$  پیکوگرم بر میلی لیتر اندازه‌گیری شد. به منظور اندازه‌گیری سطوح آدروپین نیز از کیت الایزای شرکت cusabio (-CSB-EL007669HU) با حساسیت 0.39 پیکوگرم بر میلی لیتر استفاده شد. به منظور محاسبه مقاومت انسولین نیز از فرمول زیر استفاد شد (۲۶).

مقاومت به انسولین (HOMA-IR): انسولین (میلی واحد بر لیتر) \* گلوکز (میلی مول بر لیتر) / ۲۲/۵ به منظور اندازه‌گیری درصد چربی بدن از دستگاه body composition analyzer ساخت کشور کره (BOCA-X1) استفاده شد.

تعیین قدرت یک تکرار بیشینه (1 RM One Repetition Maximum): برای اندازه‌گیری 1RM از آزمودنی‌ها خواسته شد تا یک هفته قبل از شروع پروتکل تمرینی به باشگاه ورزشی مراجعه کنند تا 1RM تعیین شود. برای تعیین 1RM در حرکات مختلف مقاومتی، آزمودنی باید هر حرکت را ۸-۵ بار انجام می‌داد به نحوی که تعداد تکرارها برای هر حرکت کمتر از ۵ و بیشتر از ۸ تکرار نشود. در صورتی که تعداد تکرارها کمتر از ۵ بود، از میزان وزنه کم می‌شد و در صورتی که تعداد تکرارها بیشتر از ۸ می‌شد به میزان وزنه افزوده می‌شد. بین هر نوبت به منظور تعیین وزنه و تکرار مناسب، آزمودنی‌ها ۳-۵ دقیقه استراحت می‌کردند. نهایتاً با استفاده از فرمول زیر، قدرت یک تکرار بیشینه هر آزمودنی برآورد شد (۲۷).

$(0.25/0.2) \times (2 - \text{تعداد تکرار}) - 0.95$ : مقدار وزنه = 1RM  
برنامه تمرین ورزشی ترکیبی: برنامه تمرین ورزشی اجرا شده در پژوهش حاضر از نوع ترکیبی (مقاومتی دایره‌ای+استقامتی) بود که به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته توسط آزمودنی‌های گروه تمرین اجرا شد. جلسات تمرین ترکیبی مشتمل بر تمرینات مقاومتی دایره‌ای و استقامتی بود. در هر جلسه و بعد از گرم کردن، ابتدا تمرین مقاومتی دایره‌ای و بلافاصله بعد از آن، تمرین استقامتی اجرا گردید. تمرین مقاومتی دایره‌ای به مدت تقریبی ۲۰ دقیقه در هر جلسه و با یک ست ۱۲ تکراری متشکل از نه حرکت (پرس سینه،

برنامه معمول روزانه خود را ادامه دادند. در پژوهش حاضر برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. از آنجایی که نتایج طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد، به منظور تعیین معناداری تفاوت بین گروه‌های پژوهشی از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام گرفت و چنانچه ( $p < 0.05$ ) بود، تغییرات معنادار در نظر گرفته می‌شد.

### یافته‌ها

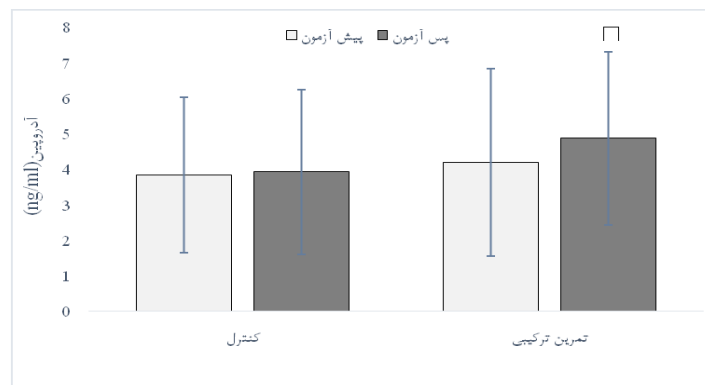
در جدول شماره ۱، مقادیر فشار خون سیستولی و دیاستولی، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL-C، LDL-C، مقاومت به انسولین، شاخص توده بدن (BMI) و درصد چربی بدن آزمودنی‌های گروه کنترل و تمرین

پرس پا، پرس شانه، کرانچ شکم، پشت پا، جلو پا، فیله کمر، جلو بازو و پشت بازو) اجرا شد. شدت تمرینات مقاومتی دایره‌ای معادل ۶۰ درصد IRM و فواصل استراحتی بین ست‌ها ۱۵ ثانیه بود. بلافاصله بعد از تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی روی نوارگردان اجرا شد. برنامه تمرین استقامتی نیز شامل ۲۰ دقیقه پیاده‌روی یا دویدن در هر جلسه بود. شدت برنامه تمرین استقامتی ۶۰-۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه در نظر گرفته شده بود که با استفاده از ضربان سنج پلار کنترل گردید. قبل و بعد از هر جلسه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۱۰ دقیقه گرم کردن و سرد کردن را انجام دادند (۲۸ و ۲۳). در طول دوره تمرینات ترکیبی از آزمودنی‌ها خواسته شد در برنامه‌های ورزشی دیگر شرکت نکنند و طی این مدت، آزمودنی‌های گروه کنترل در هیچ برنامه تمرین ورزشی شرکت نداشتند و

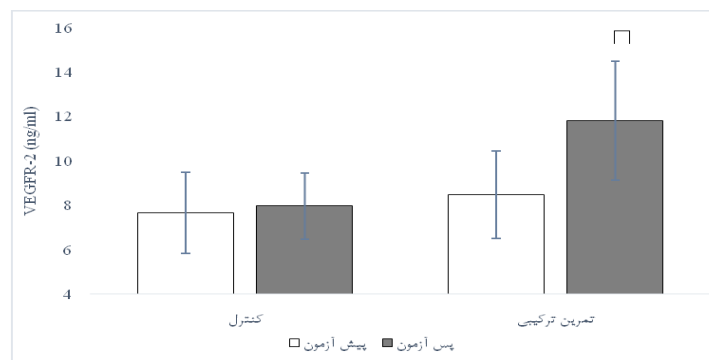
جدول ۱- سطوح متغیرهای مورد بررسی در گروه کنترل و تمرین ترکیبی (میانگین ± انحراف استاندارد)

| متغیر                     | کنترل         | تمرین ترکیبی  | معناداری بین گروهی |
|---------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| سن (سال)                  | ۳۶/۱±۴/۹۹     | ۳۸/۸±۳/۷۹     |                    |
| قد (سانتی‌متر)            | ۱۷۴/۳±۴/۳۱    | ۱۷۲/۶±۴/۶۹    |                    |
| وزن بدن (کیلوگرم)         | ۹۴/۸۴±۶/۶۶    | ۹۶/۰۵±۷/۹۴    | <0.001             |
| BMI (کیلوگرم بر متر مربع) | ۹۴/۹۸±۶/۳۴    | ۹۴/۹۱±۷/۴۳    | <0.001             |
| درصد چربی بدن             | ۳۱/۱۵±۱/۲۴    | ۳۲/۱۷±۱/۶۱    | <0.001             |
| پیش از تمرین              | ۳۱/۲۰±۱/۱۸    | ۳۱/۷۹±۱/۴۵    | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۳۳/۵۶±۲/۴۹    | ۳۵/۲۳±۲/۸۳    | <0.001             |
| پیش از تمرین              | ۳۳/۸۱±۲/۱۷    | ۳۳/۵۲±۲/۷۷    | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۹۶/۲۳±۷/۶۵    | ۹۹/۶۹±۱۰/۰۴   | 0.۲۶۳              |
| پیش از تمرین              | ۹۴/۸۴±۴/۶۸    | ۹۵/۲۳±۶/۴۸    | 0.۰۰۱              |
| پس از تمرین               | ۹/۸۷±۲/۱۴     | ۱۰/۵۴±۲/۴۶    | 0.۰۰۱              |
| پیش از تمرین              | ۹/۷۲±۱/۸۴     | ۸/۹۰±۱/۷۹     | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۲/۳۴±۰/۵۴     | ۲/۶۲±۰/۷۹     | <0.001             |
| پیش از تمرین              | ۲/۲۶±۰/۵۰     | ۲/۰۹±۰/۴۸     | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۲۰/۸/۱۵±۲۳/۸۶ | ۲۱/۷/۸۴±۲۵/۶۰ | 0.۰۰۱              |
| پیش از تمرین              | ۲۰/۱/۷۶±۲۱/۵۱ | ۱۹/۱/۹۲±۲۲/۴۷ | 0.۰۰۱              |
| پس از تمرین               | ۱۵۲/۰۷±۱۹/۱۶  | ۱۶۱/۱۵±۱۵/۰۵  | 0.۰۰۱              |
| پیش از تمرین              | ۱۴۸/۰±۱۵/۷۳   | ۱۴۶/۷۶±۱۲/۶۳  | 0.۰۰۱              |
| پس از تمرین               | ۱۴۹/۳۰±۱۳/۹۷  | ۱۵۶/۶۹±۱۶/۸۵  | <0.001             |
| پیش از تمرین              | ۱۵۳/۹۲±۱۱/۷۵  | ۱۴۷/۳۰±۱۳/۱۵  | 0.۰۰۱              |
| پس از تمرین               | ۴۵/۲۳±۳/۸۱    | ۴۴/۵۳±۳/۵۵    | 0.۳۴۰              |
| پیش از تمرین              | ۴۶/۰۷±۳/۳۷    | ۴۵/۹۲±۳/۸۶    | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۱۵۱/۹±۸/۴۷    | ۱۴۹/۴±۶/۴۶    | <0.001             |
| پیش از تمرین              | ۱۵۲/۲±۹/۰۵    | ۱۳۵/۸±۶/۳۶    | <0.001             |
| پس از تمرین               | ۹۰/۳۰±۳/۴۴    | ۸۹/۶۱±۳/۷۰    | 0.۰۶۲              |
| پیش از تمرین              | ۸۸/۶۹±۲/۸۳    | ۸۶/۸۴±۳/۰۲    | 0.۰۶۲              |





شکل ۱- سطوح آدروپین در مرحله پیش آزمون و پس آزمون. \* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل.



شکل ۲- سطوح VEGFR-2 در مرحله پیش آزمون و پس آزمون. \* افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل.

سطوح VEGFR-2 در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل به صورت معناداری افزایش یافته است ( $p < 0.001$ ). تغییرات سطوح VEGFR-2 در شکل ۲ گزارش شده است.

### بحث و نتیجه گیری

هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی تاثیر هشت هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی دایره‌ای-استقامتی) بر سطوح سرمی آدروپین و VEGFR-2 در مردان چاق مبتلا به پرفشار خونی بود. یافته اصلی پژوهش حاضر این بود که تمرین ورزشی ترکیبی با افزایش سطوح سرمی آدروپین و VEGFR-2 همراه است که این تغییرات منجر به کاهش معنادار فشار خون سیستولی گردید. اگرچه آدروپین در متابولیسم لیپید و کربوهیدرات، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی و عملکرد اندوتلیال نقش دارد، اما هنوز سازوکار دقیق اثرگذاری آدروپین در بافت‌های مختلف مشخص

ترکیبی در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد گزارش شده است. نتایج حاضر نشان داد که میزان BMI، درصد چربی بدن، شاخص مقاومت به انسولین، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL-C و فشار خون سیستولی به صورت معناداری در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است ( $p < 0.05$ ). با وجود این، تغییرات در سطوح HDL-C و میزان فشار خون دیاستولی از نظر آماری معنادار نبود ( $p > 0.05$ ).

نتایج آزمون آنالیز کوواریانس به منظور بررسی تغییرات بین گروهی (گروه کنترل با گروه تمرین ترکیبی) آدروپین نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه کنترل و تمرین ترکیبی وجود دارد ( $p = 0.041$ ). بنابراین، افزایش سطوح آدروپین در گروه تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنادار بوده است. تغییرات سطوح آدروپین در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج VEGFR-2 نیز نشان داد که

فعالیت ورزشی با شدت متناسب با حداکثر اکسیداسیون چربی با تغییر معناداری بر سطوح آدروپین همراه نیست (۳۳). متأسفانه در پژوهش حاضر پاسخ سطوح سرمی آدروپین مورد بررسی قرار نگرفته است و دلیل اصلی تناقض یافته‌های حاضر با پژوهش علی‌زاده و همکاران ناشی از بررسی سازگاری در پژوهش حاضر به جای پاسخ است.

یافته دیگر پژوهش حاضر این بود که هشت هفته تمرین ترکیبی در مردان چاق دارای پرفشار خونی با افزایش سطوح VEGFR-2 همراه است. VEGFR-2 عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود (۳۴). گیرنده VEGFR-2 علاوه بر اینکه در تکثیر و تمایز اندوتلیال و نفوذپذیری عروقی نقش دارد، سایر عملکردهای سلول‌های اندوتلیال از قبیل بقا و تحرک را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۵). محققان گزارش کرده‌اند که داروهایی که برای مهار VEGFR-2 مورد استفاده قرار می‌گیرند، در ۶۰-۱۵ درصد موارد با شیوع پرفشار خونی همراه است (۳۶). در تایید این گفته‌ها، یافته‌های پژوهش حاضر نیز نشان داد که افزایش سطوح VEGFR-2 با کاهش فشار خون سیستمی همراه است. VEGF یک تنظیم کننده مهم هموستاز عروقی است که از طریق آغاز رهایش نیتریک اکسید از اندوتلیوم منجر به گشاد شدن عروق می‌شود (۳۷). بنابراین، مهار خود VEGF یا VEGFR-2 می‌تواند پاسخ گشاد شدن عروق را دچار اختلال کند و منجر به افزایش فشار خون شود (۳۸). اگرچه محققان نقش تمرینات ورزشی را در تحریک افزایش سطوح VEGF نشان داده‌اند (۳۹ و ۴۰). اما در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح گیرنده آن یعنی VEGFR-2 اطلاعی در دست نیست و باید در مطالعات آتی به ویژه در بیماران مبتلا به فشار خون بالا، بیشتر به این موضوع پرداخته شود.

باتوجه به یافته‌های پژوهش حاضر در رابطه با کاهش درصد چربی بدن در گروه تمرین ترکیبی، به نظر می‌رسد که کاهش فشار خون سیستمی در گروه تمرین ترکیبی تا حدودی ناشی از کاهش درصد چربی بدن باشد. در تایید این فرضیه عنوان شده است که بافت چربی به صورت مستقیم در پاتوژنز فشار خون نقش دارد که این تاثیرات بافت چربی بر فشار خون را به

نشده است (۲۹). گزارش شده است که بیش‌بینایی ترانسژنیک یا درمان سیستمیک با آدروپین، منجر به کاهش معنادار مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز در موش‌های چاق شده توسط رژیم غذایی می‌شود (۳۰). بر اساس شواهد موجود، به نظر می‌رسد که سطوح آدروپین می‌تواند بسته به سطح فعالیت جسمانی متغیر باشد و احتمالاً تمرینات ورزشی یکی از عوامل اثرگذار بر سطوح آن است. در تایید این ادعا، کاهش متوسط فعالیت جسمانی در موش‌هایی با سرکوب آدروپین (AdrKO) مشاهده شده است، در مقابل افزایش فعالیت جسمانی را در موش‌ها به دنبال بیان ترانسژنیک آدروپین گزارش کرده‌اند (۳۱). در تایید ارتباط بین میزان فعالیت جسمانی و سطوح آدروپین در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد که با شرکت در تمرینات ورزشی ترکیبی، سطوح سرمی آدروپین به صورت معناداری افزایش پیدا می‌کند. در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی بر سطوح آدروپین مطالعات محدودی صورت گرفته است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، فوجیه و همکارانش در پژوهشی روی افراد سالمند چاق نشان دادند که ارتباط معکوسی بین مقدار BMI و آدروپین سرمی وجود دارد و کاهش وزن با افزایش سطوح آدروپین همراه است. علاوه بر این، گزارش کردند که هشت هفته تمرین رکاب زدن در افراد سالمند چاق با افزایش معنادار و تقریباً دو برابری سطوح سرمی آدروپین همراه است و افزایش سطوح آدروپین با کاهش توده چربی در بخش‌های مختلف بدن و همچنین کاهش سختی شریانی همراه بود (۲۵). علی‌رغم نتایج مشابه گزارش شده، پژوهش حاضر از منظر نوع و شدت برنامه تمرینی و همچنین سن آزمودنی‌ها متفاوت از پژوهش فوجیه و همکارانش بود. این محققان کاهش سختی شریانی را به افزایش سطوح نیتریک اکسید (NO) نسبت دادند (۲۵). در این رابطه عنوان شده است که NO نقش مهمی در تنظیم فشار خون به واسطه عمل گشاد کننده عروق دارد و کاهش فراهمی زیستی آن با گسترش اختلالات قلبی-عروقی از جمله پرفشار خونی همراه است (۳۲).

برخی محققان نیز پاسخ حاد آدروپین را به دنبال یک جلسه فعالیت ورزشی مورد بررسی قرار داده‌اند. در این رابطه علی‌زاده و همکاران عنوان کرده‌اند که یک جلسه



اثرات مثبت تمرین ترکیبی در کنترل فشار خون افراد دارای پرفشار خونی تاحدودی ناشی از تنظیم افزایشی سطوح آدروپین و VEGFR-2 می‌باشد. با این همه، پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که تغییرات این عوامل را در پرفشار خونی مورد بررسی قرار داده است و برای شناسایی ابعاد پنهان اثرگذاری این عوامل بر فشار خون و تاثیر تمرینات ورزشی مختلف بر مسیر یاد شده، باید مطالعات بیشتری صورت گیرد.

### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی است. از کسانی که ما را در انجام هرچه بهتر پژوهش حاضر یاری نمودند، نهایت تشکر را داریم.

تأییدیه اخلاقی: این تحقیق با تایید کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران انجام شد.

### References

- Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 2003.12(2):195-200.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*; 2000.8(9):605-19.
- Guwatudde D, Nankya-Mutyoba J, Kalyesubula R, Laurence C, Adebamowo C, Ajayi I, et al. The burden of hypertension in sub-Saharan Africa: a four-country cross sectional study. *BMC Public Health*; 2015.15(1):1211.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*; 2016.134(6):441-50.
- Schmidt BM, Durão S, Toews I, Bavuma CM, Meerpohl JJ, Kredon T. Screening strategies for hypertension: a systematic review protocol. *BMJ Open*; 2019.9(1):025043.
- Cheung EL, Bell CS, Samuel JP, Poffenbarger T, Redwine KM, Samuels JA. Race and obesity in adolescent hypertension. *Pediatrics*; 2017.139(5):20161433.
- Kar S, Khandelwal B. Fast foods and physical inactivity are risk factors for obesity and

برخی سازوکارها از قبیل تغییر در سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون، افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، مقاومت انسولین، تغییرات در سطوح عوامل انعقادی، التهاب و اختلال در عملکرد اندوتلیال نسبت داده‌اند (۴۱).

در رابطه با تعامل بین متغیرهای پژوهش حاضر (آدروپین و VEGFR-2) گزارش شده است که آدروپین در سلول‌های اندوتلیال انسان بیان می‌شود و باعث افزایش رهایش NO می‌گردد و VEGFR-2 را فعال می‌کند و آدروپین از طریق تنظیم افزایشی بیان نیتریک اکسید سنتز اندوتلیالی دارای نقش حفاظت اندوتلیالی است (۴۲). یک همبستگی منفی بین سطوح آدروپین با سختی شریانی و چاقی احشایی وجود دارد و در عین حال بین سطوح سرمی آدروپین و آمادگی قلبی تنفسی همبستگی مثبت وجود دارد (۲۵). نتایج حاضر به خوبی این گفته‌ها را تایید می‌کند.

در تایید نقش مثبت عوامل آنژیوژنیک از قبیل VEGFR-2 در بهبود فشار خون گزارش شده است که القای حاد VEGF منجر به گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون می‌شود. این پاسخ وازواکتیو احتمالاً توسط VEGFR-2 تنظیم می‌شود و ممکن است مشتمل بر تحریک NO و گشاد کننده‌های عروق و پروستاگلانیدهایی از قبیل پروستاگلاندین باشد و گزارش شده است که تاثیر کاهنده فشار خون VEGFR-2 بسته به دوز متفاوت است (۱۵). سطوح VEGFR-2 آدروپین در وضعیت‌های پاتولوژیک از قبیل دژنراسیون ماکولای مرتبط با پیری کاهش پیدا می‌کنند که نشان دهنده تعامل بین VEGFR-2 و آدروپین است و افزایش سطوح این دو عامل در مقابله با این اثرات پاتولوژیک بسیار حائز اهمیت است (۱۳). در مجموع می‌توان عنوان کرد که افزایش سطوح آدروپین می‌تواند به واسطه VEGFR-2 منجر به افزایش تولید NO و گشاد شدن عروق و در نهایت کاهش فشار خون شود. در تایید ارتباط بین این عوامل، نتایج حاضر نشان داد که ارتباط و همبستگی مثبتی بین این عوامل وجود دارد که نشان دهنده تعامل آن‌ها در اثرگذاری بر مسیرهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف از جمله پرفشار خونی است. به طور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که

hypertension among adolescent school children in east district of Sikkim, India. *J Nat Sci Biol Med*; 2015.6(2):356.

8. Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L, et al. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension: a cross-sectional study. *Medicine*; 2015.94(40):e1712.

9. Qiu X, He JR, Zhao MG, Kuang YS, Xu SQ, Zhang HZ, et al. Relationship between human cord blood adropin levels and fetal growth. *Peptides*; 2014.28(52):19-22.

10. Oruc CU, Akpınar YE, Dervisoglu E, Amikishiyev S, Salmashioğlu A, Gurdol F, et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*; 2017.55(1):139-44.

11. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*; 2014.52(5):751-8.

12. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci*; 2016.61(2):282-7.

13. Örnek N, Örnek K, Aydın S, Yılmaz M, Ölmez Y. Serum vascular endothelial growth factor receptor-2 and adropin levels in age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*; 2016.9(4):556-60.

14. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*; 2005.109(3):227-41.

15. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension*; 2009.54(3):652-8.

16. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*; 2010.122(11):185-92.

17. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AJ, van den Meiracker AH. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*; 2014.20(1):135-45.

18. Kuloglu T, Aydın S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem*; 2014.89(2):104-10.

19. Gielis JF, Lin JY, Wingler K, Van Schil PE, Schmidt HH, Moens AL. Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. *Free Radic Biol Med*; 2011.50(7):765-76.

20. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of

aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*; 2002.136(7):493-503.

21. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*; 2012.19(2):151-60.

22. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Hypertension*; 2011.58(5):950-8.

23. Lima LG, Bonardi J, Campos GO, Bertani RF, Scher LM, Moriguti JC, et al. Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? *Clinics*; 2017.72(6):363-9.

24. Paoli A, Pacelli QF, Moro T, Marcolin G, Neri M, Battaglia G, et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis*; 2013.12(1):131.

25. Fujie S, Hasegawa N, Kurihara T, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Association between aerobic exercise training effects of serum adropin level, arterial stiffness, and adiposity in obese elderly adults. *Appl Physiol Nutr Metab*; 2016.42(1):8-14.

26. Miller MB, Pearcey GE, Cahill F, McCarthy H, Stratton SB, Noftall JC, et al. The effect of a short-term high-intensity circuit training program on work capacity, body composition, and blood profiles in sedentary obese men: a pilot study. *Biomed Res Int*; 2014.191797.

27. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Bazuro A, Pugliese L, et al. Effect of high-versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *PloS One*; 2012.7(11):e49297.

28. Figueroa A, Park SY, Seo DY, Sanchez-Gonzalez MA, Baek YH. Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*; 2011.18(9):980-4.

29. Marczuk N, Cecerska-Heryć E, Jesionowska A, Dołęgowska B. Adropin—physiological and pathophysiological role. *Postepy Hig Med Dosw*; 2016.2670:981.

30. Aydın S, Kuloglu T, Aydın S, Eren MN, Yılmaz M, Kalayci M, Sahin İ, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem*; 2013.380(1-2):73-81.

31. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin

deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*; 2012.20(7):1394-402.

32. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens*; 2006.8:17-29.

33. Alizadeh R, Golestani N, Moradi L, Rezaeinejad N. [Effect of aerobic exercise with maximal fat oxidation intensity, on adropin and insulin resistance among overweight women]. *Iran J Endocrinol Metab*; 2018.20(2):81-8. [Persian]

34. Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. *Trends Biochem Sci*; 2003.28(9):488-94.

35. Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction—A brief update. *Vascul Pharmacol*; 2016.86:14-7.

36. Herrmann J. Tyrosine kinase inhibitors and vascular toxicity: impetus for a classification system? *Curr Oncol Rep*; 2016.18(6):33.

37. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*; 2010.30(6):591-601.

38. Collins T, Gray K, Bista M, Skinner M, Hardy C, Wang H, et al. Quantifying the relationship between inhibitions of VEGF receptor 2, drug induced blood pressure elevation and hypertension. *Br J Pharmacol*; 2018.175(4):618-30.

39. Ravasi A.S, Yadegari M, Choobineh S. [Comparison of two types of physical activity on response serum VEGF-A, non-athletic men]. *J Spor Biosci*; 2014.6(1): 41-56. [Persian]

40. Amaral SL, Papanek PE, Greene AS. Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 2001.281(3):1163-9.

41. Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev*; 2006.7(2):155-62.

42. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2015.28(9-10):1095-100.