

The Effects of Endurance, Resistance, and Walking Exercise on Nitric Oxide Levels and Endothelial Function in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis

Received:

2026/06/21

Accepted:

2026/07/20

Online ISSN

3060-7078

Reza Farzizadeh¹
Fahem Hassan Al-Shaeef¹
Farnaz Seifi-asgshahr¹

1. Department of Exercise
Physiology, Faculty of
Educational Sciences and
Psychology, University of
Mohaghegh Ardabili, Ardabil,
Iran.

***Correspondence:**

Reza Farzizadeh

Email: r_farzizadeh@uma.ac.ir<https://orcid.org/0000-0003-0213-1867>

ABSTRACT

Objectives and Study Background:

Nitric oxide (NO) is an important molecule involved in the regulation of vascular function and the maintenance of endothelial health. Impaired NO bioavailability is directly associated with cardiovascular disease. This study aimed to investigate the effects of exercise training on NO bioavailability and endothelial function in adults.

Review Methods and Data Sources:

A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science for studies published between January 2000 and September 2025. Human clinical trials examining the effects of exercise on NO and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) levels were included. Meta-analyses were performed using a random-effects model in Comprehensive Meta-Analysis software version 4. Subgroup analyses were conducted according to exercise type, duration, and intensity.

Findings:

Sixteen studies were included in the meta-analysis of NO and VCAM-1 outcomes. Exercise training significantly increased NO bioavailability (standardized mean difference [SMD] = 1.30; 95% confidence interval [CI], 0.67–1.93; $p = 0.001$). In the subgroup analysis, walking had the greatest effect on NO levels (SMD = 6.01; $p = 0.019$), whereas aerobic exercise (SMD = 1.02; $p = 0.16$) and resistance exercise (SMD = 0.27; $p = 0.52$) did not have statistically significant effects. Exercise training also significantly reduced VCAM-1 levels (SMD = -0.96; 95% CI, -1.41 to -0.52; $p = 0.001$). Training programs lasting more than six weeks (SMD = 1.51; $p = 0.001$) and programs performed at high intensity (SMD = 1.40; $p = 0.034$) or moderate intensity (SMD = 3.35; $p = 0.0002$) were associated with significant increases in NO.

Conclusion:

Exercise training, particularly walking and programs lasting more than six weeks and performed at moderate-to-high intensity, increases NO bioavailability and reduces the endothelial adhesion marker VCAM-1. These findings highlight the potential role of exercise in improving endothelial function. However, the high heterogeneity among the included studies indicates that further research using standardized exercise protocols is needed.

Keywords:

Nitric oxide, Endothelial function, VCAM-1, Endurance training, Resistance training, Walking, Meta-analysis

Extended Abstract

Introduction:

The cardiovascular system supplies oxygen and nutrients to all body tissues. The endothelium, a semipermeable barrier between the blood and tissues, is an active endocrine organ involved in the regulation of vascular tone, platelet activity, and inflammatory processes (1,2). Endothelial dysfunction is recognized as an early and important step in the pathogenesis of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, type 2 diabetes, heart failure, and coronary artery disease (5,6). Nitric oxide, produced by endothelial nitric oxide synthase (eNOS) from L-arginine, is central to normal endothelial function (9,10). NO induces vasodilation, reduces vascular resistance, increases blood flow, inhibits platelet aggregation and adhesion, prevents leukocyte adhesion to the endothelium, and inhibits smooth-muscle-cell proliferation (11,12). Reduced NO bioavailability resulting from decreased eNOS activity, increased degradation by reactive oxygen species, or reduced substrate availability is a major mechanism underlying endothelial dysfunction (13,14). Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) is an important marker of endothelial activation and dysfunction. It is expressed on the surface of endothelial cells in response to inflammatory cytokines (18,19). Exercise training is recognized as an effective non-pharmacological intervention for improving vascular health and preventing cardiovascular disease (22,23). Despite extensive evidence, uncertainty remains regarding the effects of different exercise modalities on NO bioavailability and markers of endothelial function. Therefore, this study systematically and quantitatively investigated the effects of endurance, resistance, and walking exercise on NO bioavailability and endothelial function, with particular emphasis on VCAM-1, in adults.

Methodology:

This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the PRISMA 2020 statement and registered in PROSPERO (CRD420251144669). A systematic search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science for studies published between January 2000 and September 2025.

Human clinical trials examining the effects of structured exercise training on NO and VCAM-1 levels were eligible for inclusion. The research questions were structured according to the PICO framework: the population consisted of adults with various health conditions; the intervention was structured exercise training; the comparison was a control condition or no intervention; and the outcomes were NO bioavailability and VCAM-1 levels. Studies were excluded if they did not examine an exercise intervention or either of the target outcomes; focused primarily on drug or nutritional interventions; were in vitro or ex vivo studies without an in vivo training protocol; were review articles, editorials, case reports, or conference abstracts; were published in a language other than English without an available translation; lacked a control group; or did not provide sufficient data for calculating an effect size. Two independent reviewers screened titles and abstracts and then assessed the full texts. Disagreements were resolved through discussion or consultation with a third reviewer. Extracted data included study characteristics, participant characteristics, intervention details, and outcome measures. Statistical analyses were performed using a random-effects model and the restricted maximum-likelihood method in Comprehensive Meta-Analysis version 4. Effect sizes were calculated as standardized mean differences using Hedges' g , with 95% confidence intervals. Subgroup analyses were conducted according to exercise type, intervention duration, and exercise intensity.

Findings:

Following the screening of 2,050 database records and 22 records identified through manual searches, 26 human studies involving 1,034 participants were included in the NO meta-analysis, and three studies involving 156 participants were included in the VCAM-1 meta-analysis. Exercise training significantly increased NO bioavailability (SMD = 1.30; 95% CI, 0.67–1.93; $p = 0.001$), representing a large effect. However, substantial heterogeneity was observed ($I^2 = 95.04\%$; $\tau^2 = 2.44$). Subgroup analyses showed that walking produced the largest increase in NO (SMD = 6.01; $p = 0.019$), whereas aerobic exercise (SMD = 1.02; $p = 0.16$) and resistance exercise (SMD = 0.27; $p = 0.52$) did not produce statistically significant effects. Regarding exercise duration, both short-term programs lasting six weeks or less and long-term programs lasting more than six weeks significantly increased NO. The reported effects were SMD = 1.51

($p = 0.001$) for long-term programs and $SMD = 1.56$ ($p = 0.021$) for short-term programs. Meta-regression revealed no significant linear association between training duration and the effect size for NO ($\beta = -0.035$; $p = 0.735$). Subgroup analysis by exercise intensity showed that high-intensity ($SMD = 1.40$; $p = 0.034$) and moderate-intensity ($SMD = 3.35$; $p = 0.002$) training significantly increased NO, whereas low-intensity training did not ($SMD = 1.40$; $p = 0.14$). Exercise training significantly reduced VCAM-1 levels ($SMD = -0.96$; 95% CI, -1.41 to -0.52 ; $p = 0.001$), with no observed heterogeneity ($I^2 = 0.00\%$; $\tau^2 = 0.00\%$). Leave-one-out sensitivity analysis confirmed the robustness of the VCAM-1 finding, with effect sizes ranging from -0.87 to -1.02 . Egger's test ($p = 0.35$) and Begg's test ($p = 0.60$) provided no evidence of publication bias. Fail-safe N analysis indicated that 12 studies with null results would be required to render the VCAM-1 finding statistically nonsignificant.

Discussion:

The findings of this meta-analysis demonstrate that structured exercise training significantly increases NO bioavailability, with a large overall effect size, and are consistent with previous reports of increased NO following various training protocols. Among the exercise modalities examined, walking produced the largest increase in NO. This finding may be attributable to its moderate intensity, rhythmic nature, and accessibility across populations. The apparently greater effect of walking may be related to sustained shear stress, optimal stimulation of eNOS, and reductions in oxidative stress. The nonsignificant effect of aerobic exercise in this analysis may be explained by substantial variation in exercise protocols, including differences in intensity, duration, and frequency, as well as differences in study populations, which ranged from healthy young adults to patients with advanced cardiovascular disease. Resistance exercise produced the smallest effect on NO, possibly because of the intermittent changes in blood flow during resistance exercise, lower shear stress than that generated by continuous aerobic activity, and transient increases in blood pressure during high-load resistance exercise. Both short-term and long-term programs significantly increased NO, with a somewhat larger effect reported for longer programs. However, the absence of a linear relationship between training duration and the NO response suggests that factors such as exercise intensity, exercise type, and participant characteristics may be more important determinants of the NO response than duration alone. The significant reduction in VCAM-1 following exercise provides evidence of an anti-inflammatory effect on the endothelium. The absence of observed heterogeneity in the VCAM-1 analysis suggests a consistent effect across the included populations and protocols. In contrast, the high heterogeneity observed in most NO analyses reflects substantial variability in training protocols, participant characteristics, and measurement methods. This finding underscores the need for standardized protocols in future research.

Conclusion:

Based on the findings from the human studies included in this systematic review and meta-analysis, structured exercise training increases NO bioavailability with a large effect size ($SMD = 1.30$) and reduces the endothelial adhesion marker VCAM-1 ($SMD = -0.96$). Among the exercise modalities, walking showed the largest effect on NO ($SMD = 6.01$), whereas aerobic and resistance exercise showed nonsignificant and small effects, respectively. Both moderate-intensity ($SMD = 3.35$) and high-intensity ($SMD = 1.40$) training were effective, although the reported effect was greater for moderate-intensity training. Low-intensity training did not produce a statistically significant effect. Both short-term programs lasting six weeks or less and long-term programs lasting more than six weeks were effective, although the reported effect estimates should be interpreted in light of the substantial heterogeneity. No linear relationship was observed between training duration and the NO response. Both participants aged 50 years or younger and those older than 50 years showed significant increases in NO, suggesting that vascular adaptations to exercise may occur across age groups. Given the high heterogeneity observed in the NO analyses, further studies using standardized training protocols and consistent measurement methods are needed. Nevertheless, the available evidence suggests that exercise training—particularly moderate-intensity walking performed over longer periods—may be an effective and safe strategy for improving endothelial function and reducing cardiovascular risk through increased NO bioavailability and decreased endothelial activation.

تأثیر تمرینات استقامتی، قدرتی و پیاده‌روی بر سطح نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال در بزرگسالان: یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز

چکیده	تاریخ ارسال: ۱۴۰۵/۰۳/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۹ شاپا الکترونیکی ۳۰۶۰-۷۰۷۸
اهداف و زمینه مطالعه: نیتریک اکساید (NO) یکی از مهم‌ترین مولکول‌های تنظیم‌کننده عملکرد عروق است که نقش کلیدی در حفظ سلامت اندوتلیال دارد. اختلال در دسترسی زیستی NO با بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط مستقیم دارد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر سطح فعال نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال در بزرگسالان انجام شد. روش‌های مرور و منابع داده‌ها: جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده Scopus, PubMed و Web of Science از ژانویه ۲۰۰۰ تا سپتامبر ۲۰۲۵ انجام شد. مطالعات انسانی با طراحی کارآزمایی بالینی که به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح NO و مولکول چسبان سلولی عروقی-۱ (VCAM-1) پرداخته بودند، وارد شدند. آنالیزهای متاآنالیز با استفاده از مدل اثرات تصادفی و نرم‌افزار CMA نسخه ۴ انجام شد. تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس نوع، مدت و شدت تمرین انجام گردید. یافته‌ها: ۱۶ مطالعه برای متغیر NO و VCAM-1 وارد متاآنالیز شدند. تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری بیودسترس NO را افزایش دادند. ($p=0.001$). در تحلیل زیرگروه‌ها، پیاده‌روی بیشترین تأثیر را بر افزایش NO داشت ($p=0.019$)، در حالی که تمرینات هوازی ($p=0.16$) و قدرتی ($p=0.52$)، تأثیر معنی‌داری نشان ندادند. همچنین، تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری VCAM-1 را کاهش دادند ($p=0.001$). مدت تمرین بالای ۶ هفته ($p=0.001$) و تمرین شدت بالا ($p=0.034$) و تمرین شدت متوسط ($p=0.0002$) با افزایش معنی‌دار NO همراه بودند. نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی به ویژه پیاده‌روی و تمرینات با مدت بیش از ۶ هفته و شدت متوسط تا بالا، دسترسی زیستی NO را افزایش و VCAM-1 را کاهش می‌دهند. این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش مؤثر تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد اندوتلیال است. با توجه به همگنی بالا، انجام مطالعات بیشتر با استانداردسازی پروتکل‌های تمرینی توصیه می‌شود. واژگان کلیدی: نیتریک اکساید، عملکرد اندوتلیال، VCAM-1، تمرین استقامتی، تمرین قدرتی، پیاده‌روی، متاآنالیز.	رضا فرضی زاده^۱ امیر فاهم حسان الشریف^۱ فرناز سیفی اسگ شهر ۱-گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. * نویسنده مسئول: رضا فرضی زاده ایمیل: r_farzizadeh@uma.ac.ir https://orcid.org/0000-0003-0213-1867

۱- مقدمه:

سیستم قلبی-عروقی به عنوان یکی از پیچیده‌ترین و حیاتی‌ترین سیستم‌های بدن انسان، نقش اساسی در تأمین اکسیژن و مواد مغذی برای کلیه بافت‌ها و اندام‌ها ایفا می‌کند. یکی از مهم‌ترین اجزای این سیستم، لایه اندوتلیال عروق است که به عنوان یک سد نیمه‌تراوا بین خون و بافت‌ها عمل می‌کند و در عین حال، یک عضو فعال اندوکراین با عملکردهای متعدد محسوب می‌شود [۱، ۲]. سلول‌های اندوتلیال با تولید طیف گسترده‌ای از مولکول‌های فعال زیستی از جمله نیتریک اکساید، پروستاگلندین، اندوتلین، آنژیوتانسین و فاکتورهای رشد، تعادل بین انقباض و اتساع عروق، مهار و فعال‌سازی پلاکت‌ها، و فرآیندهای التهابی و ضدالتهابی را تنظیم می‌کنند [۳، ۴].

اختلال در عملکرد اندوتلیال به عنوان یکی از مراحل اولیه و کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله آترواسکلروز، فشار خون بالا، دیابت نوع ۲، نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر شناخته شده است [۵، ۶]. این اختلال با کاهش ظرفیت اتساع عروقی، افزایش استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای التهابی و تمایل به تشکیل ترومبوز مشخص می‌شود [۷، ۸]. در مرکز عملکرد طبیعی اندوتلیال، مولکول نیتریک اکساید (NO) قرار دارد که توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال (eNOS) از اسیدآمینه-L آرژنین و با مشارکت کوفاکتورهای مختلف تولید می‌شود [۹، ۱۰]. نیتریک اکساید با اثر بر سلول‌های عضلات صاف عروقی از طریق فعال‌سازی مسیر cGMP، باعث شل شدن عروق، کاهش مقاومت عروقی و افزایش جریان خون می‌شود. همچنین، NO با مهار تجمع و چسبندگی پلاکتی، جلوگیری از چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلات صاف، نقش محافظتی در برابر آترواسکلروز ایفا می‌کند [۱۱، ۱۲].

کاهش دسترسی زیستی NO به دلیل کاهش فعالیت eNOS، افزایش تخریب NO توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و یا کاهش در دسترس بودن سوبسترا و کوفاکتورها، یکی از مکانیسم‌های اصلی اختلال عملکرد اندوتلیال است [۱۳، ۱۴]. گونه‌های فعال اکسیژن از جمله سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل که در شرایط پاتولوژیک مانند التهاب، دیابت و فشار خون بالا افزایش می‌یابند، با NO واکنش داده و آن را غیرفعال می‌کنند [۱۵] و در نتیجه بیودسترس آن را کاهش می‌دهند [۱۵، ۱۶]. این فرآیند که به "ناکاپلینگ eNOS" معروف است، منجر به تبدیل آنزیم eNOS از یک منبع تولید NO به یک منبع تولید ROS می‌شود که خود تشدیدکننده آسیب اندوتلیال است [۱۷].

مولکول چسبان سلولی عروقی-۱ (VCAM-1) یکی از نشانگرهای کلیدی فعال‌سازی و اختلال عملکرد اندوتلیال است که در پاسخ به سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 β بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود [۱۸، ۱۹]. افزایش بیان VCAM-1 باعث چسبندگی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهاجرت آنها به زیراندوتلیوم و شروع فرآیند آترواسکلروز می‌شود. بنابراین، کاهش VCAM-1 به عنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود و سطح آن به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی دهنده برای بیماری عروق کرونر مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۰، ۲۱].

تمرینات ورزشی به عنوان یکی از مؤثرترین مداخلات غیردارویی برای بهبود سلامت عروق و پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده‌اند [۲۲، ۲۳]. شواهد گسترده‌ای نشان می‌دهد که فعالیت بدنی منظم از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله افزایش تولید و بیودسترس NO، کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل پاسخ‌های التهابی و بهبود عملکرد میتوکندری، عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشد [۲۴-۲۶]. افزایش جریان خون و تنش برشی در طی ورزش، یکی از محرک‌های اصلی افزایش بیان و فعالیت eNOS و در نتیجه افزایش تولید NO است [۲۷، ۲۸]. علاوه بر این، تمرینات ورزشی با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز، از تخریب NO توسط ROS جلوگیری می‌کنند [۲۹، ۳۰].

با وجود شواهد گسترده، هنوز ابهامات قابل توجهی در مورد تأثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی بر بیودسترس NO و نشانگرهای عملکرد اندوتلیال وجود دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی تأثیر بیشتری بر افزایش NO دارند [۳۱، ۳۲]، در حالی که برخی دیگر بر نقش تمرینات قدرتی تأکید کرده‌اند [۳۳، ۳۴]. همچنین، اثرات پیاده‌روی به عنوان یکی از در دسترس‌ترین و ایمن‌ترین انواع تمرینات ورزشی که توسط اکثر افراد قابل انجام است، به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است [۳۵]. علاوه بر این، نقش عواملی مانند مدت، شدت و سن در پاسخ NO به تمرینات ورزشی همچنان مبهم است و تعیین دوز مطلوب تمرین برای بهبود بیودسترس NO نیازمند بررسی بیشتر است [۳۱].

با توجه به شیوع روزافزون بیماری‌های قلبی-عروقی و اهمیت استراتژی‌های پیشگیری و درمان مؤثر، نیاز به یک ارزیابی جامع و کمی از تأثیر انواع تمرینات ورزشی بر بیودسترس NO و عملکرد اندوتلیال احساس می‌شود. متآنالیز به عنوان یک رویکرد آماری قدرتمند، قادر است نتایج مطالعات مختلف را ترکیب کرده و با افزایش توان آماری، به سوالات بالینی و پژوهشی پاسخ دهد. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی سیستماتیک و کمی تأثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی (استقامتی، قدرتی و پیاده‌روی) بر بیودسترس نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال با تأکید بر نشانگر VCAM-1 در بزرگسالان انجام شد. سوالات اصلی این پژوهش عبارت بودند از:

۱. آیا تمرینات ورزشی بیودسترس NO را در بزرگسالان افزایش می‌دهد؟
۲. کدام نوع تمرین (استقامتی، قدرتی یا پیاده‌روی) بیشترین تأثیر را بر افزایش NO دارد؟
۳. آیا تمرینات ورزشی نشانگر VCAM-1 را کاهش می‌دهند؟
۴. نقش مدت و شدت تمرین در پاسخ NO به تمرینات ورزشی چیست؟

۲- روش تحقیق:

۲-۱- ثبت پروتکل مطالعه

این مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز بر اساس بیانیه PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) انجام شد که به عنوان یک راهنمای استاندارد بین‌المللی برای گزارش‌دهی شفاف و جامع مرورهای نظام‌مند شناخته می‌شود. ساختار سوالات پژوهشی بر اساس چارچوب PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) تنظیم شد که در آن جمعیت هدف شامل بزرگسالان با شرایط مختلف سلامت، مداخله شامل تمرینات ورزشی ساختاریافته، مقایسه شامل گروه کنترل یا عدم مداخله، و پیامدها شامل بیودسترس NO و VCAM-1 بود.

۲-۲- معیارهای ورود و خروج

مطالعاتی وارد این مرور نظام‌مند و متآنالیز شدند که دارای شرایط زیر بودند: نخست، مطالعات پژوهشی اصیل با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده یا غیرتصادفی که دارای دآوری هم‌تا و به زبان انگلیسی منتشر شده بودند؛ دوم، مطالعات انسانی در جمعیت بزرگسال شامل افراد سالم، بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیک، سالمندان و زنان یائسه؛ سوم، مشارکت در برنامه‌های تمرینی ساختاریافته شامل تمرینات استقامتی (هوازی)، تمرینات قدرتی (مقاومتی) یا پیاده‌روی با شدت و مدت مشخص؛ چهارم، وجود گروه کنترل یا مقایسه شامل سبک زندگی کم‌تحرک، عدم مداخله یا گروه شاهد؛ و پنجم، گزارش حداقل یکی از پیامدهای مورد نظر شامل بیودسترس نیتریک اکساید در خون، پلازما یا سرم) اندازه‌گیری شده با روش‌هایی مانند ELISA، Griess assay یا شیمی لومینسانس (و سطوح مولکول چسبان سلولی عروقی-۱) اندازه‌گیری شده با روش ELISA.

در ابتدا و انتهای مطالعه. در مقابل، مطالعاتی که به بررسی تمرینات ورزشی یا پیامدهای مورد نظر نپرداخته بودند، مطالعات متمرکز بر مداخلات دارویی، تغذیه‌ای یا مکمل‌یاری به عنوان مداخله اصلی، مطالعات in-vitro یا ex-vivo بدون پروتکل تمرینی in-vivo، مقالات مروری، مقاله‌های سردبیری، گزارش موارد، چکیده کنفرانس‌ها، مطالعات منتشر شده به زبان‌های غیر از انگلیسی بدون ترجمه در دسترس، مطالعات فاقد گروه کنترل، و مطالعاتی که داده‌های کافی برای محاسبه اندازه اثر را گزارش نکرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

۲-۳- استراتژی جستجو

جستجوی نظام‌مند و جامع در سه پایگاه داده اصلی شامل PubMed، Scopus و Web of Science برای مقالات منتشر شده از ژانویه ۲۰۰۰ تا سپتامبر ۲۰۲۵ انجام شد. استراتژی جستجو به صورت تکراری توسعه یافت و ترکیبی از واژگان کنترل شده MeSH terms در PubMed و Emtree terms در Scopus با کلیدواژه‌های متن آزاد بود تا حساسیت جستجو بیشینه و ویژگی حفظ شود. مفاهیم اصلی جستجو شامل سه دسته بودند: دسته اول مربوط به تمرینات ورزشی با کلیدواژه‌های "Exercise"، "Physical Activity"، "Training"، "Aerobic Exercise"، "Resistance Exercise"، "Strength Training" و "Walking"؛ دسته دوم مربوط به پیامدهای عروقی با کلیدواژه‌های "Nitric Oxide"، "NO"، "Endothelial Function"، "Vascular Cell Adhesion Molecule-1" و "VCAM-1"؛ و دسته سوم مربوط به جمعیت با کلیدواژه‌های "Human"، "Adult"، "Elderly" و "Patients". این مفاهیم با عملگر بولی "AND" و کلیدواژه‌های مترادف در هر مفهوم با عملگر "OR" ترکیب شدند. علاوه بر جستجوی الکترونیکی، جستجوی دستی برای شناسایی مطالعات بیشتر انجام شد که شامل جستجوی رو به عقب بررسی فهرست منابع مطالعات وارد شده و مرورهای مرتبط، جستجوی رو به جلو با استفاده از Google Scholar برای شناسایی مطالعاتی که مقالات کلیدی را استناد کرده بودند، جستجوی ده صفحه اول Google Scholar با کلیدواژه‌های ساده شده، و بررسی شماره‌های اخیر مجلات معتبر در حوزه فیزیولوژی ورزش و قلب و عروق بود.

۲-۴- انتخاب مطالعات

فرآیند انتخاب مطالعات در دو مرحله انجام شد که توسط دو محقق مستقل صورت گرفت تا از کاهش سوگیری و افزایش دقت اطمینان حاصل شود. در مرحله اول (غربالگری عناوین و چکیده‌ها)، کلیه رکوردهای شناسایی شده از جستجوی الکترونیکی و دستی به نرم‌افزار EndNote 2025 وارد و پس از حذف رکوردهای تکراری، دو محقق مستقل به طور جداگانه عناوین و چکیده‌های همه مطالعات را بر اساس معیارهای ورود و خروج غربالگری کردند و در این مرحله، مقالات مروری، مقاله‌های سردبیری، گزارش موارد، چکیده کنفرانس‌ها و مطالعاتی که به وضوح معیارهای ورود را نداشتند، حذف شدند. در مرحله دوم (ارزیابی متن کامل)، متن کامل مقالاتی که در مرحله اول به عنوان بالقوه مرتبط شناسایی شده بودند، توسط دو محقق مستقل به دقت ارزیابی شد و مقالاتی که معیارهای ورود را نداشتند، با ذکر دلیل حذف گردیدند. اختلافات بین دو محقق در هر دو مرحله از طریق بحث و در صورت نیاز با نظر سومین محقق حل شد و فرآیند انتخاب مطالعات در نهایت در نمودار جریان PRISMA به تصویر کشیده شد تا شفافیت کامل فرآیند انتخاب تضمین گردد.

۲-۵- استخراج داده‌ها

استخراج داده‌ها توسط همان دو محقق مستقلاً با استفاده از یک فرم استاندارد شده انجام شد تا از دقت و یکنواختی در جمع‌آوری

اطلاعات اطمینان حاصل شود و اطلاعات زیر از هر مطالعه استخراج گردید: مشخصات مطالعه شامل نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور انجام مطالعه و طراحی مطالعه (کارآزمایی بالینی تصادفی شده یا غیرتصادفی)؛ ویژگی‌های جمعیت شامل حجم نمونه، میانگین سنی و انحراف معیار، جنسیت و وضعیت سلامت (سالم، مبتلا به بیماری قلبی-عروقی، دیابت، فشار خون، سالمند)؛ جزئیات مداخله تمرینی شامل نوع تمرین (استقامتی، قدرتی، پیاده‌روی، ترکیبی)، شدت تمرین، مدت هر جلسه تمرین، تکرار جلسات در هفته و کل مدت مداخله به هفته؛ پیامدهای اولیه و ثانویه شامل سطوح نیتریک اکساید و مولکول چسبان سلولی عروقی-۱ با مقادیر میانگین و انحراف معیار در ابتدا و انتهای مطالعه، روش اندازه‌گیری و واحد اندازه‌گیری؛ و همچنین محدودیت‌های مطالعه گزارش شده و منابع بالقوه سوگیری. در صورت عدم گزارش مقادیر عددی در متن، از نرم‌افزار WebPlotDigitizer نسخه ۴.۶ برای استخراج داده‌ها از نمودارها استفاده شد و هر گونه اختلاف در استخراج داده‌ها از طریق بحث بین محققان حل گردید.

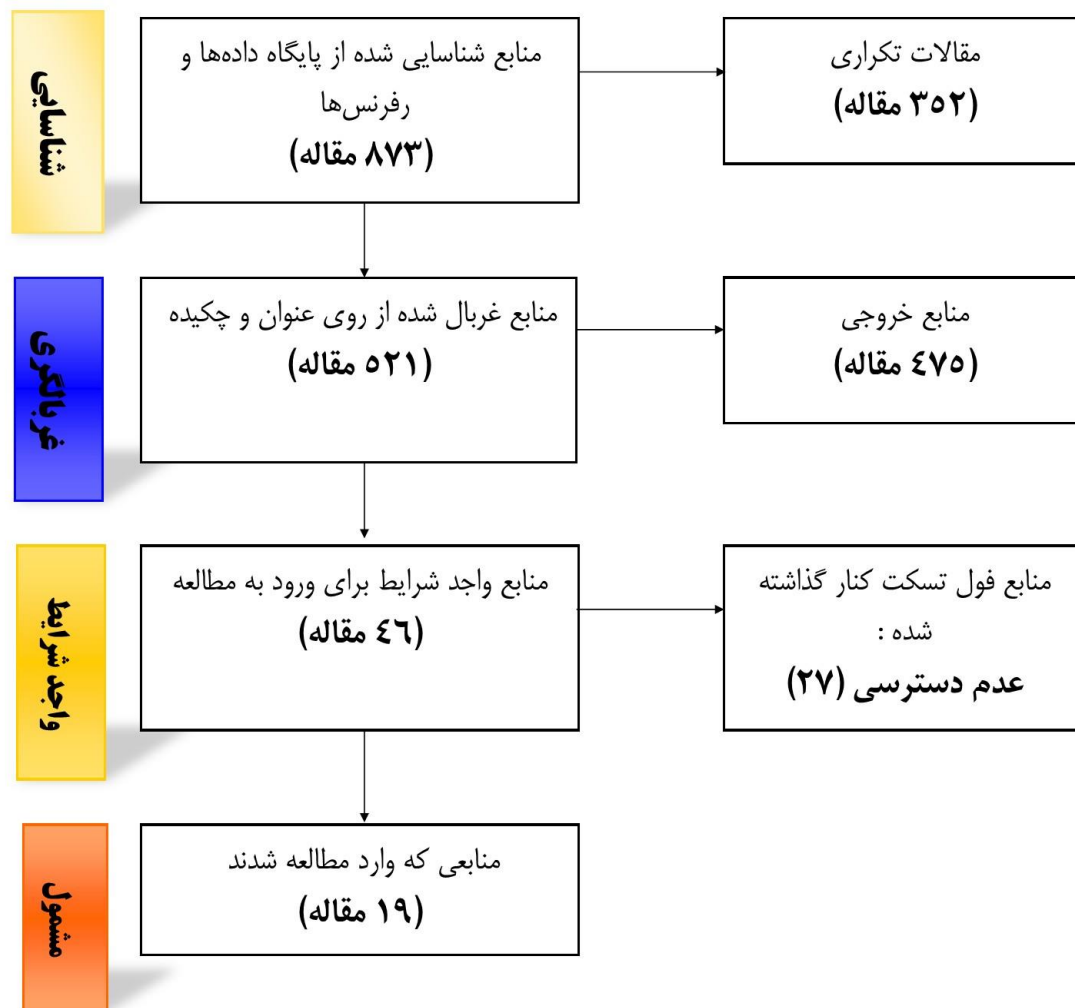
۲-۷- آنالیز آماری

متاآنالیز با استفاده از مدل اثرات تصادفی به روش Restricted Maximum Likelihood (REML) انجام شد که به دلیل وجود ناهمگنی قابل‌انتظار بین مطالعات از نظر جمعیت، پروتکل‌های تمرینی و روش‌های اندازه‌گیری پیامدها انتخاب گردید و اندازه اثر به صورت تفاوت میانگین استاندارد شده (SMD) از نوع Hedges' g با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد تا امکان ترکیب مطالعات با روش‌های اندازه‌گیری و واحدهای مختلف فراهم شود. برای پیامدهایی که مقادیر پایه و پس از مداخله گزارش شده بود، تفاوت نمرات و انحراف معیار آنها با استفاده از رویکرد ضریب همبستگی محافظه‌کارانه محاسبه شد و تمام تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis (CMA) نسخه ۴ انجام گردید.

۳- نتایج

۳-۱- ویژگی‌های مطالعات وارد شده

پس از جستجوی اولیه، ۸۷۳ رکورد از پایگاه‌های داده و ۲۲ رکورد اضافی از جستجوی دستی شناسایی شدند. پس از حذف ۳۵۲ رکورد تکراری، ۵۲۱ رکورد بر اساس عنوان و چکیده غربالگری شدند که ۴۷۵ رکورد به دلیل نامرتب بودن حذف شدند. از ۴۶ مقاله باقیمانده، ۲۷ مقاله قابل‌دسترسی نبودند. در نهایت، از مجموع ۱۹ مطالعه انسانی وارد مرور نظام‌مند شدند. مطالعات وارد شده عمدتاً از کشورهای برزیل، ایالات متحده آمریکا، کره جنوبی و چین بودند و شامل جمعیت‌های مختلفی از جمله بزرگسالان سالم، سالمندان، زنان یائسه، بیماران مبتلا به فشار خون، بیماران دیابتی و بیماران همودیالیزی با دامنه سنی ۳۰ تا ۷۵ سال بودند. انواع تمرینات شامل تمرینات هوازی (۱۱ مطالعه)، تمرینات مقاومتی (۱۰ مطالعه)، تمرینات ترکیبی (۵ مطالعه) و پیاده‌روی (۳ مطالعه) با مدت زمان مداخله از ۴ تا ۲۴ هفته و تکرار جلسات ۲ تا ۶ جلسه در هفته بود.



شکل ۱. فرایند انتخاب مقاله مطابق با دستورالعمل‌های PRISMA

خلاصه روش کار و نتایج این مطالعات در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. مشخصات مطالعات انسانی وارد شده در متاآنالیز بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر بهبود استرس نیتریک اکساید و عملکرد اندوتلیال.

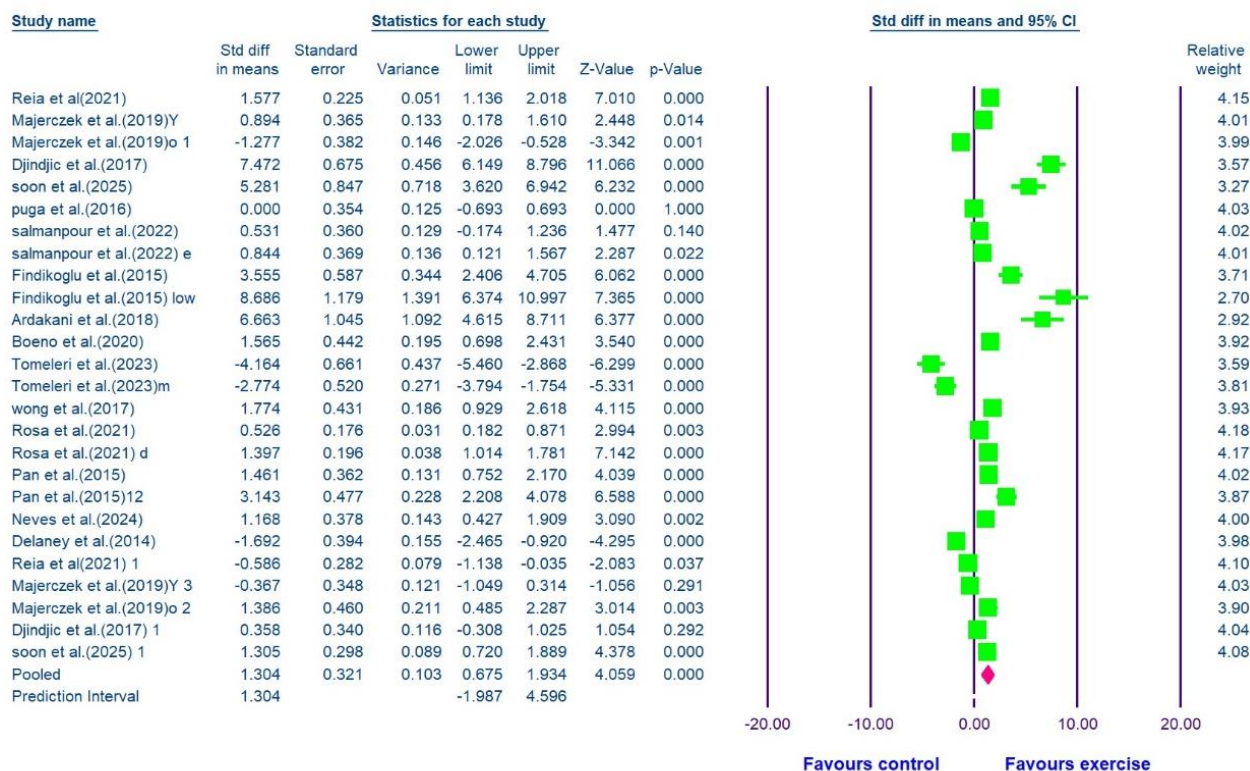
ردیف	نویسنده (سال)	کشور	حجم نمونه	جمعیت هدف	گروه سنی (سال)	جنسی ت	نوع تمرین	مدت (هفته)	تکرار (جلسه/هفته و جلسه/هفته ۵)	شدت	متغیرهای مرتبط	جهت تغییر	اندازه اثر (SMD)
۱	Djindjić et al. (2017) [۴]	صربستان	۷۲ (۳۵ تمرین، ۳۷ کنترل)	IHD بیماران	۵۷-۵۹	هر دو جنس	هوازی (تردمیل، دوچرخه)	۶	۳ جلسه/هفته	تا ۸۰٪ HRmax	NO, VCA M-1	NO ↑ VCAM-1 ↓	NO: ۱.۴۲-
۲	Son et al. (2025) [۵]	کره جنوبی	۲۵ (۱۳ تمرین، ۱۲ کنترل)	BMI مردان چاق (≥ 25)	۳۰-۳۵	مرد	تمرین دایره‌ای (ترکیبی)	۱۲	۳ جلسه/هفته	۶۰-۸۰٪ HRR	NO	NO ↑	۱.۸۳-
۳	Zarost et al. (2009) [۱۰]	برزیل	۱۱	زنان یائسه هایپرنتشن	~۵۰	زن	دوچرخه‌سوار ی هوازی	۲۴ (۶ ماه)	۳ جلسه/هفته	۵۰٪ HRR	NOx	NOx ↑ 60%	۲.۱۵-
۴	Salmanpour et al. (2022) [۱۱]	ایران	۴۵ (۱۵ INT+RT ۱۵، EN+RT.	مردان هایپرنتشن	۴۰-۶۰	مرد	INT+RT / EN+RT	۸	۳ جلسه/هفته	INT: ۸۰-۹۰٪ HRmax EN: ۶۰-۷۰٪ HRmax	NO	NO ↑ (فقط INT+RT)	۱.۹۳-

۵	Aksoy et al. (2015) [۱۷]	ترکیه	۴۵ (۱۵) CAE۱۵، IAE۱۵، (کنترل)	نارسانای قلبی (NYHA II-III)	۴۱-۸۱	عمدتاً مرد	CAE / IAE	۱۰	جلسه/هفته ۳	۵۰-۷۵٪ VO ₂ -peak	NO، VCA M-1	NO ↑ (IAE)، VCAM -1 ↓ (IAE)	NO: ۱۸۸-VCAM -1: ۰.۹۳-
۶	Behjati Ardakani et al. (2018) [۱۷]	ایران	۲۴ (۱۲) تمرین، ۱۲ (کنترل)	زنان یائسه سالمند	۶۷.۳۷ ± ۶.۰۲	زن	مقاومتی (دایره‌ای)	۸	جلسه/هفته ۳	۴۰-۶۵٪ ۱RM	NO	NO ↑ (P=0.008)	۱.۲۶-
۷	Boeno et al. (2020) [۱۷]	برزیل	۴۲ (۱۵) AT۱۵، RT۱۲، (کنترل)	بزرگسالان، هایپرتنشن	۳۰-۵۹	هر دو جنس	هوازی / مقاومتی	۱۲	جلسه/هفته ۳	AT: ۶۰-۸۰٪ HRR RT: ۸-۲۰ تکرار	NOx، VC AM-1	NOx ↑ (AT)، VCAM-1 ↓ (AT)	NOx: ۱.۵۴-VCAM -1: ۰.۹۸-
۸	Hasegawa et al. (2018) [۱۹]	ژاپن	۲۱ (۷) HIIT۷، AT۷، (کنترل)	مردان جوان سالم	~۲۲.۵	مرد	HIIT / هوازی / مقاومتی	۶ (HIIT) / ۸ (AT، RT)	HIIT: ۴ AT & RT: ۳	HIIT: ~۱۷۰٪ VOmax AT: ۶۰-۷۰٪ VOmax	NOx	NOx ↑ (HIIT و AT)	HIIT: ۱.۵۳-AT: ۱.۴۷-
۹	Rosa et al. (2021) [۲۰]	برزیل	۱۹۷ (۶۵) DRT۶۷، IRT۶۵، (کنترل)	بیماران همودیالیزی	بزرگسالان	هر دو جنس	DRT / IRT	۲۴	جلسه/هفته ۳	RPE ۵-۸	NO	NO ↑ (فقط DRT)	۱.۱۲-
۱۰	Jo et al. (2020) [۲۱]	کره جنوبی	۲۴ (۱۷) HIIT۱۷، MICT)	سندرم متابولیک + هایپرتنشن	~۵۱	هر دو جنس	HIIT / MICT	۸	جلسه/هفته ۳	HIIT: ۸۰٪ HRR / ۴٪ HRR MICT: ۶۰٪ HRR	NOx	NOx ↑ (فقط HIIT)	۱.۹۶-
۱۱	Pan et al. (2015) [۲۲]	چین	۵۶ (۲۴) HTC۱۶، HP۱۶، NP)	مرحله هایپرتنشن (I-II)	۵۰-۷۰	هر دو جنس	تای چی	۱۲	جلسه/هفته ۶	~۶۰٪ HRmax	NO	NO ↑ (r=-0.45 با SBP)	۱.۷۸-
۱۲	Teixeira et al. (2015) [۲۳]	برزیل	۸۷ (۵۵) TT/TG، ۲۲ GG)	زنان چاق سالمند	۶۰-۸۶	زن	مقاومتی خارج مرکزی	تک جلسه	یک جلسه	۱۱۰٪ ۱۰RM	NO	NO ↑ (تا ۴۸ ساعت)	۰.۸۵-
۱۳	Gomes et al. (2008) [۲۸]	برزیل	۲۸ (۲۰) ساله، MetS)	سندرم متابولیک	بزرگسالان	هر دو جنس	هوازی (دوچرخه)	۱۲	جلسه/هفته ۳	زیر نقطه جبران تنفسی	NO، ADM A	NO ↑، ADMA ↓	NO: ۱.۶۵-
۱۴	Neves et al. (2024) [۲۹]	برزیل	۳۳ (۱۵) تمرین، ۱۸ (کنترل)	همودیالیزی	≥۱۸	هر دو جنس	مقاومتی دوره‌بندی‌شده	۲۴	جلسه/هفته ۳	OMNI-RES ۵-۸	NO	NO ↑	۱.۰-۸-
۱۵	Ghardashi Afousi et al. (2025) [۲۶]	ایران	۵۲ (۱۸) LV-HIIT۱۷، CMIT، ۱۷ (کنترل)	دیابت نوع ۲	۴۵-۶۰	هر دو جنس	LV-HIIT / CMIT	۱۲	جلسه/هفته ۳	LV-HIIT: ۸۵-۹۰٪ HRmax CMIT: ۷۰٪ HRmax	NOx	NOx ↑ (LV-HIIT)	۱.۱۳-
۱۶	Olher et al. (2019) [۲۹]	برزیل	۲۴ (۱۴) هایپرتنشن، ۱۰ (نرموتنشن)	هایپرتنشن/نرموتنشن	بزرگسالان	هر دو جنس	ایزومتریک (پرس پا+سینه)	تک جلسه	یک جلسه	۳۰٪ MVIC	NO	NO ↑ (گروه هایپرتنشن)	۱.۲۵-
۱۷	Otsuki et al. (2019) [۴۰]	ژاپن	۴۹ (۲۳) تمرین، ۲۶ (کنترل)	سالمندان	~۶۵-۶۷	هر دو جنس	پیاده‌روی هوازی	۶	~۴.۴ جلسه/هفته	۶۰-۷۵٪ HRmax	NOx	NOx ↑	۱.۴۳-
۱۸	Corrêa et al. (2020) [۳۴]	برزیل	۵۵ (۳۰) تمرین، ۲۵ (کنترل)	همودیالیزی	≥۵۰	مرد	مقاومتی درون‌دیالیزی	۱۲	جلسه/هفته ۳	OMNI-RES ۶-۸	NO ₂ ، AD MA	NO ₂ ↑، ADMA ↓	NO ₂ : ۱.۳۸-
۱۹	Lima et al. (2015) [۳۵]	برزیل	۱۴	PAD	۵۰-۸۰	هر دو جنس	مقاومتی	تک جلسه	یک جلسه	OMNI-RES ۵-۷	NO	NO ↑	۱.۵۴-

۳-۲- تأثیر تمرینات ورزشی بر دسترسی زیستی NO

بر اساس شکل ۲، متاآنالیز با مجموع ۱۰۳۴ شرکت‌کننده نشان داد که تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری بیودسترس نیتریک اکساید را در بزرگسالان افزایش می‌دهند (SMD=1.30، ۹۵٪ CI: ۰.۶۷ تا ۱.۹۳، $p=0.001$) که بر اساس معیار کوهن،

این اندازه اثر بزرگ محسوب می‌شود و نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه تمرینات ورزشی بر افزایش NO است. با این حال، همگنی قابل توجهی بین مطالعات مشاهده شد ($P=95.04\%$ ، $\tau^2=2.44$ ، (که نشان می‌دهد 95% از واریانس کلی نتایج ناشی از ناهمگنی بین مطالعات است و نه خطای نمونه‌گیری، و این ناهمگنی از نظر آماری نیز معنی‌دار بود.



شکل ۲. نمودار جنگلی تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح نیتریک اکساید (NO) را نشان می‌دهد.

۳-۳- تأثیر انواع مختلف تمرین بر دسترسی زیستی NO

تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس نوع تمرین نشان داد که پیاده‌روی با اندازه اثر بسیار بزرگ ($SMD=6.01$ ، $95\%CI: 0.99$ تا 11.04 ، $p=0.019$) بیشترین تأثیر را بر افزایش بیودستر نیتریک اکساید دارد که این میزان افزایش بیش از ۴ برابر تأثیر کلی تمرینات است و نشان‌دهنده نقش ویژه پیاده‌روی در بهبود بیودستر نیتریک اکساید است، هرچند به دلیل تعداد کم مطالعات (تنها ۲ مطالعه) باید با احتیاط تفسیر شود و همگنی بالایی بین این دو مطالعه وجود داشت ($P=93.40$) در مقابل، تمرینات هوازی تأثیر افزایشی بر NO داشت ($SMD=1.02$ و $95\%CI: 0.40$ تا 2.44 ، $p=0.16$) اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود و همگنی بالایی بین مطالعات وجود داشت (96.12%) که نشان‌دهنده تنوع زیاد در پروتکل‌های تمرین هوازی، جمعیت‌های مورد مطالعه و روش‌های اندازه‌گیری است. تمرینات قدرتی کمترین تأثیر را بر NO نشان دادند ($SMD=0.27$ ، $95\%CI: 0.57$ تا 1.11 ، $p=0.52$) که این اندازه اثر بسیار کوچک و غیرمعنی‌دار بود و همگنی بالایی نیز بین مطالعات وجود داشت (94.68%) تفاوت بین زیرگروه‌های نوع تمرین از نظر آماری معنی‌دار بود که نشان می‌دهد انتخاب نوع تمرین تأثیر قابل توجهی بر میزان افزایش

NO دارد و پیاده‌روی به عنوان مؤثرترین نوع تمرین شناسایی شد.

۳-۴- تأثیر مدت تمرین بر بیودسترس NO

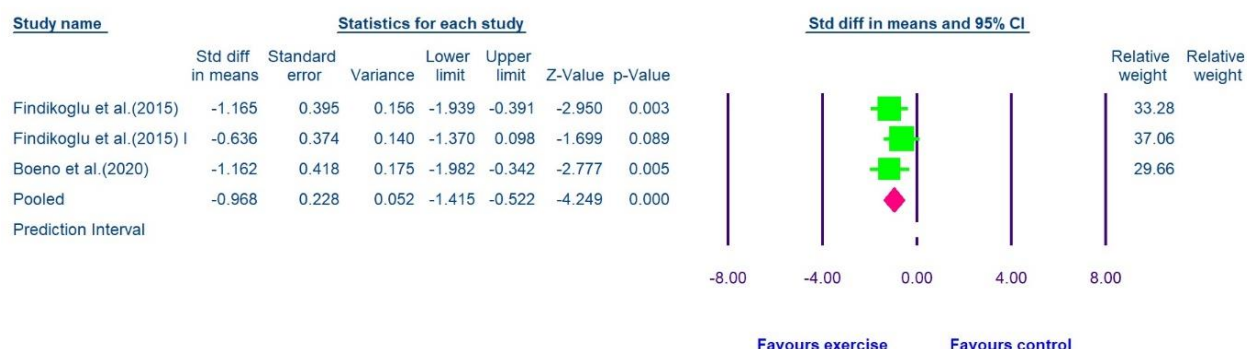
تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس مدت تمرین نشان داد که هر دو برنامه تمرینی کوتاه‌مدت و بلندمدت می‌توانند بیودسترس NO را افزایش دهند، اما تمرینات بلندمدت با اندازه اثر کمی بزرگتر و معنی‌دارتر همراه بودند. تمرینات با مدت بیش از ۶ هفته افزایش معنی‌دار NO را نشان دادند ($SMD=1.56$ ، $CI_{95\%}: 0.24$ تا 2.89 ، $p=0.021$ ، $k=7$) با همگنی بالا ($I^2=95.82\%$)، در حالی که تمرینات با مدت < 6 هفته نیز افزایش معنی‌دار NO را نشان دادند ($SMD=1.51$ ، $CI_{95\%}: 0.65$ تا 2.38 ، $p=0.001$ ، $k=16$) با همگنی بالا ($I^2=95.24\%$). اگرچه هر دو زیرگروه افزایش معنی‌دار نشان دادند، تفاوت بین آنها از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0.001$) که نشان می‌دهد تمرینات با مدت بیش از ۶ هفته تأثیر بیشتری بر افزایش NO دارند.

۳-۵- تأثیر شدت تمرین بر بیودسترس NO

تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس شدت تمرین نشان داد که تمرینات با شدت بالا و متوسط به طور معنی‌داری بیودسترس NO را افزایش می‌دهند، در حالی که تمرینات با شدت پایین تأثیر معنی‌داری ندارند. تمرینات با شدت بالا افزایش معنی‌دار NO را نشان دادند ($SMD=1.40$ ، $CI_{95\%}: 0.10$ تا 2.70 ، $p=0.034$ ، $k=12$) با همگنی بالا ($I^2=96.09\%$)، و تمرینات با شدت متوسط با اندازه اثر بزرگ‌تری همراه بودند ($SMD=3.35$ ، $CI_{95\%}: 1.22$ تا 5.48 ، $p=0.002$ ، $k=3$) با همگنی بالا ($I^2=92.16\%$) که نشان می‌دهد شدت متوسط ممکن است مطلوب‌ترین شدت برای افزایش NO باشد. در مقابل، تمرینات با شدت پایین تأثیر معنی‌داری بر NO نداشتند ($SMD=1.40$ ، $CI_{95\%}: -0.20$ تا 1.33 ، $p=0.14$ ، $k=10$) با همگنی بالا ($I^2=93.58\%$) که نشان می‌دهد شدت پایین تمرین برای تحریک تولید و افزایش بیودسترس NO کافی نیست. تفاوت بین زیرگروه‌های شدت تمرین از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0.08$)، هرچند شدت متوسط با اندازه اثر 3.35 (بیش از دو برابر شدت بالا) بیشترین تأثیر را نشان داد و این تفاوت نزدیک به معنی‌داری بود که می‌تواند نشان‌دهنده وجود یک رابطه غیرخطی (U-shaped یا معکوس) بین شدت تمرین و پاسخ NO باشد.

۳-۶- تأثیر تمرینات ورزشی بر VCAM-1

بر اساس شکل ۳، متاآنالیز ۳ مطالعه با مجموع ۱۵۶ شرکت‌کننده نشان داد که تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری سطوح VCAM-1 را در بزرگسالان کاهش می‌دهند ($SMD=-0.96$ ، $CI_{95\%}: -1.41$ تا -0.52 ، $p=0.001$) که بر اساس معیار کوهن، این اندازه اثر بزرگ محسوب می‌شود و نشان‌دهنده تأثیر قابل‌توجه تمرینات ورزشی در کاهش فعال‌سازی اندوتلیال و بهبود عملکرد آن است. نکته بسیار مهم و قابل‌توجه، همگنی کامل بین مطالعات بود ($I^2=0.00\%$ ، $\tau^2=0.00$ ، $p=0.82$) که نشان‌دهنده ثبات بالای این یافته و عدم وجود تنوع قابل‌توجه بین نتایج مطالعات است و این یافته را از سایر پیامدها که همگنی بالایی داشتند، متمایز می‌سازد. تحلیل حساسیت با روش Leave-one-out نشان داد که با حذف هر یک از مطالعات، اندازه اثر کلی بین -0.87 تا -1.02 متغیر بود که همگی معنی‌دار بودند ($p<0.05$) و این نشان‌دهنده استحکام بالای یافته‌هاست. ارزیابی سوگیری انتشار با آزمون Egger ($p=0.35$) و Begg ($p=0.60$) نشان داد که شواهدی برای سوگیری انتشار وجود ندارد، هرچند تعداد کم مطالعات ($k=3$) انجام این آزمون‌ها را با محدودیت مواجه می‌کند.



شکل ۳. نمودار جنگلی تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی-۱ (VCAM-1) را نشان می‌دهد.

۴- بحث

۴-۱- تأثیر کلی تمرینات ورزشی بر بیودسترس NO

یافته‌های متاآنالیز نشان داد که تمرینات ورزشی ساختاریافته با اندازه اثر بزرگ ($SMD = 1.30$) بیودسترس نیتریک‌اکساید را در جمعیت بزرگسال افزایش می‌دهند. این نتیجه با یافته‌های مطالعات در جدول ۱ همسو است، به گونه‌ای که مطالعه Djindjić و همکاران [۴] بر روی بیماران IHD افزایش NO را گزارش کرد. مطالعه Son و همکاران [۵] بر روی مردان چاق نیز افزایش NO را نشان داد. همچنین، مطالعه Zarost و همکاران [۱۰] بر روی زنان یائسه هایپرتنشن، افزایش ۶۰ درصدی NOx را به دنبال ۲۴ هفته تمرین هوازی گزارش کرد و مطالعه Salmanpour و همکاران [۱۱] بر روی مردان هایپرتنشن نیز افزایش NO را تنها در گروه تمرینات تناوبی با شدت بالا همراه با تمرینات مقاومتی نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی به عنوان یک مداخله غیردارویی، قادر به افزایش معنادار بیودسترس NO در طیف وسیعی از جمعیت‌ها از جمله بیماران قلبی-عروقی، بیماران متابولیک و زنان یائسه می‌باشند. با این حال، همگنی بالای بین مطالعات ($I^2 = 95.04\%$) نشان‌دهنده تنوع قابل توجه در پاسخ به تمرین است که نیازمند بررسی دقیق‌تر متغیرهای تعدیل‌کننده می‌باشد.

۴-۲- تأثیر نوع تمرین بر بیودسترس نیتریک‌اکساید

تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس نوع تمرین نشان داد که پیاده‌روی با اندازه اثر بسیار بزرگ ($SMD = 6.01$) بیشترین تأثیر را بر افزایش بیودسترس نیتریک‌اکساید دارد. این یافته بر اساس دو مطالعه از جدول است: مطالعه Otsuki و همکاران [۴۰] بر روی سالمندان که ۶ هفته پیاده‌روی هوازی با شدت $HR_{max} 60-75\%$ را به کار برد و افزایش NOx را گزارش کرد و مطالعه Pan و همکاران [۲۴] که ۱۲ هفته تمرین تای چی با شدت حدود $HR_{max} 60\%$ را بر روی بیماران هایپرتنشن اجرا کرد و افزایش NO را نشان داد. در مقابل، تمرینات هوازی تأثیر افزایشی بر NO داشتند اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0.16$). از میان مطالعات هوازی جدول شماره ۱، مطالعه Aksoy و همکاران [۱۲] بر روی بیماران نارسیایی قلبی نشان داد که تمرینات تناوبی هوازی (IAE) با شدت $VO_{2peak} 50-75\%$ ، NO را افزایش می‌دهد اما تمرینات هوازی پیوسته (CAE) تأثیر مشابهی نداشت. همچنین، مطالعه Hasegawa و همکاران [۱۹] بر روی مردان جوان سالم نشان داد که هر دو نوع تمرین

HIIT و هوازی قادر به افزایش NOx هستند، هر چند این افزایش در تحلیل تجمیعی به سطح معنی‌داری نرسید. تمرینات قدرتی کمترین تأثیر را بر NO نشان دادند. مطالعه Behjati Ardakani و همکاران [۱۳] بر روی زنان یائسه سالمند، ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای با شدت ۴۰-۶۵٪ را اجرا کرد و افزایش NO را گزارش کرد؛ همچنین، مطالعه Teixeira و همکاران [۲۷] بر روی زنان چاق سالمند، یک جلسه تمرین مقاومتی خارج مرکزی با شدت ۱۱۰٪ را به کار برد و افزایش NO را تا ۴۸ ساعت نشان داد. با این حال، مطالعه Rosa و همکاران [۲۰] بر روی بیماران همودیالیزی نشان داد که تنها تمرینات مقاومتی درون‌دیالیزی (DRT) با ۵-۸ RPE قادر به افزایش NO هستند و تمرینات مقاومتی معمولی تأثیر معناداری نداشتند. تفاوت بین زیرگروه‌های نوع تمرین از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0.001$) که نشان می‌دهد انتخاب نوع تمرین تأثیر قابل توجهی بر میزان افزایش NO دارد و پیاده‌روی به عنوان مؤثرترین نوع تمرین شناسایی شد.

۳-۴- تأثیر مدت تمرین بر بیودسترس NO

تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس مدت تمرین نشان داد که هر دو برنامه تمرینی کوتاه‌مدت (≥ 6 هفته) و بلندمدت (< 6 هفته) افزایش معنی‌دار NO را به همراه دارند، اما تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود داشت ($p = 0.001$) که نشان می‌دهد تمرینات با مدت بیش از ۶ هفته تأثیر بیشتری بر افزایش NO دارند. مطالعه Djindjić و همکاران [۴] با ۶ هفته تمرین هوازی، افزایش NO را نشان داد و مطالعه Otsuki و همکاران [۴۰] نیز با ۶ هفته پیاده‌روی، افزایش NOx را گزارش کرد.

۴-۴- تأثیر شدت تمرین بر بیودسترس NO

تحلیل زیرگروه‌ها بر اساس شدت تمرین نشان داد که تمرینات با شدت بالا ($p = 0.034$) و شدت متوسط ($p = 0.002$) به طور معنی‌داری بیودسترس NO را افزایش می‌دهند، در حالی که تمرینات با شدت پایین تأثیر معنی‌داری نداشتند ($p = 0.14$). مطالعه Jo و همکاران [۲۱] بر روی بیماران سندرم متابولیک و هایپرنتشن نشان داد که ۸ هفته تمرین HIIT با شدت ۸۰٪، NOx را افزایش می‌دهد در حالی که تمرینات با شدت متوسط با شدت ۶۰٪ تأثیر معناداری نداشت. مطالعه Ghardashi Afousi و همکاران [۳۶] بر روی بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داد که ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با حجم کم با شدت ۸۵-۹۰٪ HRmax، NOx را افزایش می‌دهد. در حالی که تمرینات با شدت متوسط با شدت ۷۰٪ HRmax تأثیر چندانی نداشت. مطالعه Salmanpour و همکاران [۱۱] نیز نشان داد که تنها تمرینات تناوبی با شدت بالا با شدت ۸۰-۹۰٪ HRmax همراه با تمرینات مقاومتی، قادر به افزایش NO هستند و تمرینات هوازی با شدت معمولی با شدت ۶۰-۷۰٪ HRmax همراه با تمرینات مقاومتی تأثیر معناداری نداشت. در مقابل، مطالعه Aksoy و همکاران [۱۲] بر روی بیماران نارسایی قلبی نشان داد که تمرینات تناوبی هوازی با شدت ۵۰-۷۵٪ VO₂peak، NO را افزایش می‌دهد.

۴-۵- تأثیر تمرینات ورزشی بر VCAM-1

متآنالیز با مجموع ۱۵۶ شرکت‌کننده نشان داد که تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری سطوح VCAM-1 را در بزرگسالان کاهش می‌دهند. مطالعه Djindjić و همکاران [۴] بر روی بیماران IHD نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی، VCAM-1 را کاهش می‌دهد و این کاهش با افزایش NO همراه بود. مطالعه Aksoy و همکاران [۱۲] بر روی بیماران نارسایی قلبی نشان داد که ۱۰ هفته تمرین تناوبی هوازی با شدت ۵۰-۷۵٪ VO₂peak، VCAM-1 را کاهش می‌دهد و این کاهش با افزایش NO همراه بود، در حالی که تمرینات هوازی پیوسته تأثیر مشابهی نداشت. مطالعه Boeno و همکاران [۱۴] بر روی بزرگسالان هایپرنتشن

نشان داد که ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰-۸۰٪HRR، VCAM-1 را کاهش می‌دهد و این کاهش با افزایش NOx همراه بود. همگنی کامل بین این سه مطالعه نشان‌دهنده ثبات بالای این یافته است. تحلیل حساسیت با روش Leave-one-out نشان داد که با حذف هر یک از مطالعات، اندازه اثر کلی بین ۰.۸۷- تا ۱.۰۲- متغیر بود که همگی معنی‌دار بودند و این نشان‌دهنده استحکام بالای یافته‌هاست.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعات انسانی وارد شده در این مرور نظام‌مند و متآنالیز، تمرینات ورزشی ساختاریافته با اندازه اثر بزرگ بیودسترس نیتریک‌اکساید را افزایش ($SMD = 1.30$) و نشانگر چسبندگی اندوتلیال (VCAM-1) را کاهش می‌دهند ($SMD = -0.96$). از میان انواع مختلف تمرین، پیاده‌روی با اندازه اثر بسیار بزرگ ($SMD = 6.01$) بیشترین تأثیر را بر افزایش NO دارد، در حالی که تمرینات هوازی و قدرتی به ترتیب تأثیر غیرمعنادار و کوچکی نشان دادند. تمرینات با شدت متوسط ($SMD = 3.35$) و بالا ($SMD = 1.40$) هر دو مؤثر هستند، اما شدت متوسط بیش از دو برابر شدت بالا در افزایش NO مؤثر بود و شدت پایین تأثیر معنی‌داری نداشت. هر دو برنامه تمرینی کوتاه‌مدت (≥ 6 هفته) و بلندمدت (< 6 هفته) مؤثر بودند، اما تمرینات با مدت بیش از ۶ هفته تأثیر بیشتری داشتند. با توجه به همگنی بالا ($I^2 > 90\%$) که نشان‌دهنده تنوع قابل‌توجه در پروتکل‌های تمرینی، جمعیت‌های مورد مطالعه و روش‌های اندازه‌گیری است، انجام مطالعات بیشتر با استانداردسازی پروتکل‌های تمرینی و یکسان‌سازی روش‌های اندازه‌گیری برای تأیید این یافته‌ها و ارائه توصیه‌های دقیق‌تر برای گروه‌های مختلف جمعیتی توصیه می‌شود. با این حال، شواهد موجود به طور قوی تأکید می‌کند که تمرینات ورزشی، به ویژه پیاده‌روی با شدت متوسط در برنامه‌های بلندمدت، یک استراتژی مؤثر و ایمن برای بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی از طریق افزایش بیودسترس نیتریک‌اکساید و کاهش فعال‌سازی اندوتلیال است.

تضاد منافع:

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در رابطه با انتشار این مقاله وجود ندارد. این مطالعه به طور مستقل انجام شده است و هیچ رابطه مالی یا شخصی بر فرآیند پژوهش، تحلیل داده‌ها یا تفسیر یافته‌ها تأثیر نداشته است.

تشکر و قدردانی^۱

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی پژوهشگرانی که مطالعاتشان در این مرور نظام‌مند و متآنالیز وارد شده است، ابراز می‌دارند. همچنین از همکاران و اساتید محترم که در طول فرآیند پژوهش راهنمایی و حمایت خود را ارائه نمودند، سپاسگزاری می‌شود. تشکر ویژه از تیم پژوهش به دلیل مشارکت ارزشمند در جمع‌آوری داده‌ها، غربالگری و تحلیل‌های آماری به عمل می‌آید.

حامی مالی^۲

این پژوهش هیچ گونه کمک مالی از هیچ نهاد تأمین‌کننده بودجه در بخش‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است. مطالعه با استفاده از منابع شخصی نویسندگان و امکانات مؤسسه محل فعالیت انجام شده است.

¹. Acknowledgments

² Funding

مشارکت نویسندگان^۳

مفهوم‌سازی، طراحی مطالعه، توسعه پروتکل، جستجوی نظام‌مند، استخراج داده‌ها، تحلیل آماری، تفسیر نتایج و نگارش نسخه اولیه مقاله.

References

1. Farzizadeh, R., F. Seifi Asg Shahr, and A. Ashour Abbas Al-Omiri, Exercise-Induced Redox Remodeling: A Review of Animal Evidence and Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Journal of Exercise Physiology in Special Populations*, 2026. <https://doi.org/10.22098/epsp.2026.20452.1135>
2. RAMEZANI ERDI, H., Physiological Effects of Long-Term Aerobic Exercise on Cardiovascular Health Indices : A Systematic Review. *Journal of Exercise Physiology in Special Populations*, 2026. <https://doi.org/10.22098/epsp.2026.19701.1112>
3. Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circulation Research*, *87*(10), 840–844. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.10.840>
4. Landmesser, U., Hornig, B., & Drexler, H. (2004). Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, *109*, 27–33. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129506.38638.5A>
5. Förstermann, U., & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation*, *113*(13), 1708–1714. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532>
6. Green, D. J., Hopman, M. T., Padilla, J., Laughlin, M. H., & Thijssen, D. H. (2017). Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. *Physiological Reviews*, *97*(2), 495–528. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2016>
7. Piri E, Farzizade R, Barghamadi M. The effect of exercises in water and thera-band on the frequency spectrum of ground reaction forces in people with pronate foot during walking: A clinical trial. *Studies in Medical Sciences*. 2022 Nov 10;33(8):621-33. <https://doi.org/10.52547/umj.33.8.621>
8. Abdulhamza Azeez Al-Agele, B., F. Seifi-asgshahr, and R. Farzizadeh, Optimizing Training to Improve Mitochondrial Function in Football Players: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Exercise Physiology in Special Populations*, 2026. <https://doi.org/10.22098/epsp.2026.20210.1124>
9. Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological Reviews*, *88*(4), 1243–1276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2007>
10. ShojaAnzabi B, Piri E, Farzizadeh R. The effect of eight weeks of resistance training on the record of young sprint runners. *Journal of Sport Biomechanics*. 2023 Dec 10;9(3):204-18. <https://doi.org/10.61186/JSportBiomech.9.3.204>
11. Karisa, P., Sylviana, N., Rosdianto, A. M., Goenawan, H., Syamsunarno, M. R. A. A., & Setiawan. (2026). Different types of exercise and myocardial angiogenesis regulation: A scoping review of cardiac-specific evidence in animal models. *Physiological Reports*, *14*(5), e70775. <https://doi.org/10.14814/phy2.70775>
12. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
13. Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., De Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, *14*(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
14. Dargel, A. A., Godin, O., Kapczynski, F., Kupfer, D. J., & Leboyer, M. (2015). Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*, *76*(2), 142–150. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08870>

³ Author Contributions

15. Petitti, D. B. (2001). Approaches to heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *20*(23), 3625–3633. <https://doi.org/10.1002/sim.1091>
16. Thornton, A., & Lee, P. (2000). Publication bias in meta-analysis: Its causes and consequences. *Journal of Clinical Epidemiology*, *53*(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00161-4](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00161-4)
17. Shojah-anzabi, B., et al., Impact of resistance, endurance, and combined exercise training on lipid profile, apolipoprotein A-1, and nitric oxide synthase expression in women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Human Nutrition & Metabolism*, 2026. 44: p. 200360. [In Persian].
18. Guizoni, D. M., Dorigheo, G. G., Oliveira, H. C., Delbin, M. A., Krieger, M. H., & Davel, A. P. (2016). Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0972-z>
19. Mendonça, A. A. S., Gonçalves, R. V., Souza-Silva, T. G., Maldonado, I., Talvani, A., Natali, A. J., ... Silva, P. M. (2019). Concomitant exercise training attenuates the cardioprotective effects of pharmacological therapy in a murine model of acute infectious myocarditis. *Life Sciences*, *230*, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.067>
20. Sun, A., Huang, A., Kertowidjojo, E., Song, S., Hintze, T. H., & Sun, D. (2017). Divergent outcomes of fructose consumption on exercise capacity of rats: Friend or foe. *Journal of Applied Physiology* (1985), *122*(2), 368–375. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00546.2016>
21. Monnier, A., Garnier, P., Quirie, A., Pernet, N., Demougeot, C., Marie, C., ... Martin, A. (2017). Effect of short-term exercise training on brain-derived neurotrophic factor signaling in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, *35*(2), 279–290. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001167>
22. Mota, M. M., Silva, T., Macedo, F. N., Mesquita, T. R. R., Quintans, L. J. J., Santana-Filho, V. J., ... Santos, M. R. V. (2017). Effects of a single bout of resistance exercise in different volumes on endothelium adaptations in healthy animals. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *108*(5), 436–442. <https://doi.org/10.5935/abc.20170055>
23. Battault, S., Singh, F., Gayraud, S., Zoll, J., Reboul, C., & Meyer, G. (2016). Endothelial function does not improve with high-intensity continuous exercise training in SHR: Implications of eNOS uncoupling. *Hypertension Research*, *39*(2), 70–78. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.112>
24. Tanaka, L. Y., Bechara, L. R., dos Santos, A. M., Jordão, C. P., de Sousa, L. G., Bartholomeu, T., ... Ramires, P. R. (2015). Exercise improves endothelial function: A local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide*, *45*, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.12.006>
25. Zimmer, A., Teixeira, R. B., Bonetto, J. H., Siqueira, R., Carraro, C. C., Donatti, L. M., ... Bello-Klein, A. (2017). Effects of aerobic exercise training on metabolism of nitric oxide and endothelin-1 in lung parenchyma of rats with pulmonary arterial hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *429*(1–2), 73–89. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-2937-1>
26. Oliveira, P. R., Oliveira, P. B., Rossignoli, P. S., Spadella, M. A., & Chies, A. B. (2020). Exercise training attenuates angiotensin II-induced vasoconstriction in the aorta of normotensive but not hypertensive rats. *Experimental Physiology*, *105*(4), 732–742. <https://doi.org/10.1113/EP088094>
27. de Oliveira, S. G., Claudio, E. R. G., de Almeida, S. A., Mengal, V., da Silva, F. B., Silva, N. F., ... Abreu, G. R. (2019). Exercise training improves vascular reactivity in ovariectomized rats subjected to myocardial infarction. *PLoS One*, *14*(4), e0215568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215568>
28. Couto, G. K., Paula, S. M., Gomes-Santos, I. L., Negrão, C. E., & Rossoni, L. V. (2018). Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *314*(4), H878–H887. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645.2017>
29. Lavier, J., Beaumann, M., Menétrey, S., Bouzourène, K., Rosenblatt-Velin, N., Pialoux, V., ... Ponsot, E. (2021). High-intensity exercise in hypoxia improves endothelial function via increased nitric oxide bioavailability in C57BL/6 mice. *Acta Physiologica (Oxf)*, *233*(2), e13700. <https://doi.org/10.1111/apha.13700>
30. Nogueira, M. E., Sousa Neto, I. V., Motta-Santos, D., Cantuária, A. P. C., Lima, S. M. F., Rezende, T. M.

- B., ... Franco, O. L. (2022). High-protein diet associated with resistance training reduces cardiac TNF- α levels and up-regulates MMP-2 activity in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *128*(6), 1630–1636. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1777167>
31. Shoja Anzabi, B., Farzizadeh, R., Seifi-askishahr, F., & Nejati-afkham, A. (2026). The effect of resistance and endurance training on triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein A-1 levels in women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Sport Physiology*, 18(69), 81-98. [In Persian].
 32. Wang, B., Xu, M., Li, W., Li, X., Zheng, Q., & Niu, X. (2017). Aerobic exercise protects against pressure overload-induced cardiac dysfunction and hypertrophy via β 3-AR-nNOS-NO activation. *PLoS One*, *12*(6), e0179648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179648>
 33. Luo, J. Y., Cheng, C. K., Gou, L., He, L., Zhao, L., Zhang, Y., ... Huang, Y. (2023). Induction of KLF2 by exercise activates eNOS to improve vasodilatation in diabetic mice. *Diabetes*, *72*(9), 1330–1342. <https://doi.org/10.2337/db23-0026>
 34. Farah, C., Nascimento, A., Bolea, G., Meyer, G., Gayraud, S., Lacampagne, A., ... Reboul, C. (2017). Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *102*, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.10.018>
 35. Garcia, N. F., de Moraes, C., Rebelo, M. A., de Castro, F. M. P., Peters, S., Pernomian, L., ... Oliveira, E. M. (2022). Low load strength training, associated with or without blood flow restriction increased NO production and decreased production of reactive oxygen species in rats aorta. *Life Sciences*, *294*, 120350. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120350>
 36. Al-Dhuhli, F., Al-Siyabi, S., Al-Maamari, H., Al-Farsi, S., & Albarwani, S. (2022). Moderate-intensity exercise training reduces vasorelaxation of mesenteric arteries: Role of BKCa channels and nitric oxide. *Physiological Research*, *71*(1), 67–77. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934834>
 37. Guzzoni, V., Cunha, T. S., das Neves, V. J., Briet, L., Costa, R., Moura, M., ... Marcondes, F. K. (2018). Nandrolone combined with strenuous resistance training reduces vascular nitric oxide bioavailability and impairs endothelium-dependent vasodilation. *Steroids*, *131*, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.01.001>
 38. Burgos, J. I., Yeves, A. M., Barrena, J. P., Portiansky, E. L., Vila-Petroff, M. G., & Ennis, I. L. (2017). Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response to IGF-1 and swim training. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *112*, 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.08.012>
 39. Ren, J., Yang, L., Tian, W., Zhu, M., Liu, J., Lu, P., ... Li, Y. (2015). Nitric oxide synthase inhibition abolishes exercise-mediated protection against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in female mice. *Cardiology*, *130*(3), 175–184. <https://doi.org/10.1159/000371546>
 40. Sousa, A. S., Sponton, A. C. S., & Delbin, M. A. (2021). Perivascular adipose tissue and microvascular endothelial dysfunction in obese mice: Beneficial effects of aerobic exercise in adiponectin receptor (AdipoR1) and peNOS(Ser1177). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *48*(10), 1430–1440. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13506>
 41. Cheang, W. S., Wong, W. T., Zhao, L., Xu, J., Wang, L., Lau, C. W., ... Huang, Y. (2017). PPAR δ is required for exercise to attenuate endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction in diabetic mice. *Diabetes*, *66*(2), 519–528. <https://doi.org/10.2337/db16-0908>
 42. Brooks, S., Branyan, K. W., DeVallance, E., Skinner, R., Lemaster, K., Sheets, J. W., ... Frisbee, J. C. (2018). Psychological stress-induced cerebrovascular dysfunction: The role of metabolic syndrome and exercise. *Experimental Physiology*, *103*(5), 761–776. <https://doi.org/10.1113/EP086731>
 43. Araujo, J. E. S., Santos, R. M. D., Oliveira, D. P. M., Macedo, F. N., Quintans, J. S. S., Barreto, R. S. S., ... Santos, M. R. V. (2021). Resistance training increases insulin-induced vasodilation in the mesenteric artery of healthy rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, *93*(Suppl. 4), e20210222. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120210222>
 44. La Favor, J. D., Kraus, R. M., Carrithers, J. A., Roseno, S. L., Gavin, T. P., & Hickner, R. C. (2014). Sex differences with aging in nutritive skeletal muscle blood flow: Impact of exercise training, nitric oxide, and α -adrenergic-mediated mechanisms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *307*(4), H524–H532. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00895.2013>

45. Faria, T. O., Angeli, J. K., Mello, L. G. M., Pinto, G. C., Stefanon, I., Vassallo, D. V., & Figueroa, D. R. (2017). A single resistance exercise session improves aortic endothelial function in hypertensive rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *108*(3), 228–236. <https://doi.org/10.5935/abc.20170022>
46. Souza, L. R., Vicente, J. B., Melo, G. R., Moraes, V. C., Olher, R. R., Sousa, I. C., ... Martins, R. A. L. (2018). Acute hypotension after moderate-intensity handgrip exercise in hypertensive elderly people. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *32*(10), 2971–2977. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002645>