Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 38, No. 3, Aug. – Sep. 2016, Pages: 84-91

Original Article

Effects of Combined Training on FGF23 and Some Vascular Calcification Risk Factors in Hemodialysis Patients

Roghayeh Fakhrpour[1*], Khosro Ebrahim[1], Sajad Ahmadizad[1], Hamid Tayebi Khoroshahi[2]

[1] Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
[2] Department of Nephrology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] Department of Sport Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Received: 10 May, 2014 **Accepted: 11 Mar, 2016**

Abstract

Background & Objectives: Deaths from cardiovascular diseases following chronic kidney diseases are rising widely .The aim of this study was to evaluate the efficacy of a combined regular exercise during dialysis on intervening risk factors for vascular calcification diseases.

Materials and Methods: Forty-five selected hemodialysis patients with a mean age of 61±9.02 years weighing 69±11.25 kg, were randomly assigned to the exercise (n=24) and control (n=21) groups. The exercise group participated in a 16-week combined exercise program. Training program included foot pedal ergometer and foot resistance exercises using weights during dialysis sessions three times a week. Parameters associated with calcification and renal function (FGF23, PTH, P and Ca) and quality of life were measured before and after the training program period.

Results: Following four months combined training, parathyroid hormone and phosphorus levels significantly reduced. There were not any significant changes in blood fibroblast growth factor 23 and calcium levels. Also, exercise significantly improved the quality of life and physical functions in hemodialysis patients.

Conclusion: Physical activity in hemodialysis patients is associated with changes in some factors related to vascular calcification and also improvement in the quality of life.

Keywords: Hemodialysis Patients, Combined Exercise, Fibroblast Growth Factor 23, Parathyroid Hormone, Phosphorus, Calcium, Quality Of Life

*Corresponding author:

E-mail: r.fakhrpour@yahoo.com

Citation: Fakhrpour R, Ebrahim Kh, Ahmadizad S, Tayebi Khoroshahi H. Effects of Combined Training on FGF23 and Some Vascular Calcification Risk Factors in Hemodialysis Patients. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2016;38(3):84-91.

Archive of SID
www.SID.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین ترکیبی بر فاکتور رشد فیبروبلاستی۲۳ و برخی ازعوامل خطرزای مرتبط با کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران همودیالیزی

رقیه فخرپور*[۱]، خسرو ابراهیم[۱]، سجاد احمدی زاد[۱]، حمید طیبی خسروشاهی[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
[۲] گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۱۲/۲۰ پذیرش: ۹۵/۱/۲۴

چکیده

زمینه و اهداف: مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی- عروقی در بیماران کلیوی مزمن به طور گسترده‌ای در حال افزایش است. هدف این مطالعه ارزیابی اثر بخشی تمرینات منظم ترکیبی حین دیالیز بر فاکتورهای خطر مداخله‌گر در کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران همودیالیزی بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۵ نفر بیمار همودیالیزی با میانگین سن ۹/۰۲± ۶۱ سال و وزن ۱۱/۲۵± ۶۹ کیلوگرم، به طور تصادفی در دو گروه تمرین (۲۴ نفر) و گروه کنترل (۲۱ نفر) انتخاب شدند. گروه تمرین در یک دوره برنامه تمرین ترکیبی ۱۶ هفته‌ای شرکت کردند. تمرینات شامل رکاب زدن بوسیله ارگومتر و تمرینات مقاومتی پا با استفاده از وزنه در طول سه جلسه هفتگی دیالیز بود. قبل از شروع تمرینات و پس از پایان دوره تمرینی، پارامترهای مرتبط با کلسیفیکاسیون و عملکرد کلیه (فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳، پاراتورمون، فسفر و کلسیم) و کیفیت زندگی اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: بر اساس نتایج، ۴ ماه تمرین ترکیبی، موجب کاهش معنی‌دار مقدار هورمون پاراتیروئید و فسفر گردید ($P>0/05$). اما تغییر معنی‌داری در مقدار فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ و کلسیم در اثر تمرین مشاهده نگردید ($P<0/05$). همچنین فعالیت ورزشی به‌طور معنی‌داری، باعث بهبود کیفیت زندگی و عملکرد بدنی بیماران همودیالیزی گردید ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: تغییر در برخی فاکتورهای مرتبط با کلسیفیکاسیون عروقی و همچنین بهبود کیفیت زندگی نشان دهنده اثر مثبت تمرینات ترکیبی بر این بیماران است.

کلید واژه‌ها: بیماران همودیالیزی، تمرین ترکیبی، فاکتور فیبروبلاستی ۲۳، هورمون پاراتیروئید، فسفر، کلسیم، کیفیت زندگی

* ایمیل نویسنده رابط: r.fakhrpour@yahoo.com

مقدمه

افراد مبتلا به بیماری کلیوی که تحت درمان همودیالیز قرار دارند، همزمان با بیماری کلیوی، از فرایندهای پاتولوژیکی متعددی رنج می‌برند که بسیاری از این بیماری‌ها از لحاظ مکانیسمی به هم مرتبط هستند (۱).

عوارض قلبی- عروقی به عنوان یکی از علل اصلی مرگ در بیماران نارسایی کلیوی قلمداد شده است (۲-۴). نارسایی کلیوی با کلسیفیکاسیون عروقی همراه بوده که این امر با تشکیل پلاک های آترواسکلروز و همچنین نفوذ ترکیبات حاصل از کلسیفیکاسیون به لایه‌های داخلی عروق همراه می‌باشد (۵). متابولیسم غیرطبیعی مواد معدنی در نتیجه نقص عملکرد کلیه، اتلاف مواد معدنی را از استخوان‌ها افزایش می‌دهد و باعث ته - نشین شدن مواد معدنی در ساختمان عروق می‌گردد. کلسیفیکاسیون عروقی با انواع مختلف از اختلالات قلبی-عروقی شامل سختی شریان‌ها، هایپرتروفی بطن چپ و کاهش عملکرد قلبی همراه است (۶).

یکی از مهمترین فاکتورهایی که در توسعه عملکرد غیرطبیعی این بیماران مشارکت می‌کند و به طور مستقیم و غیرمستقیم در فرایند کلسیفیکاسیون و آترواسکلروز دخالت دارد، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ می‌باشد. در بیماران مزمن کلیوی، فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ یک بیومارکر حساس برای اختلال در تنظیم

Archive of SID
www.SID.ir

کلیوی فسفات، محسوب می‌شود. به‌طوری که سطوح آن در مراحل اولیه اختلال عملکرد کلیه افزایش می‌یابد، تا به فیلتراسیون گلومرولی در بیماران کمک کرده و دفع فسفات از ادرار را زیاد کند (۷).

سطح بالای FGF23 با مرگ و میر در افراد مبتلا به مرحله آخر بیماری کلیوی در ارتباط بوده و با میزان فیلتراسیون گلومرولی رابطه عکس دارد. همچنین سطوح بالای FGF23 با هایپرتروفی بطن چپ در افراد بیمار کلیوی متوسط تا شدید نیز در ارتباط است (۸). در یک مطالعه gutierrez و همکاران (۲۰۰۵) تایید کردند که با کاهش ترشح گلومرولی به زیر ۶۰ میلی‌متر در دقیقه، سطوح FGF23 افزایش می‌یابد و این افزایش قبل از اینکه سایر علائم مربوط به وضعیت غیرطبیعی مواد معدنی ایجاد شوند و مستقل از میزان تغییرات فسفات سرم، صورت می‌گیرد.

این یافته‌ها و نتایج، افزایش FGF23 را با کلسیفه شدن قلب و عروق و مرگ و میر در بیماران دیالیزی مرتبط می‌دانند (۸). همچنین وجود فسفر بالا و حاصل‌ضرب فسفر در میزان کلسیم از ریسک فاکتورهای مهم در بروز کلسیفیکاسیون عروقی و افزایش درگیری‌های قلبی- عروقی و میزان مرگ و میر بیماران دیالیزی محسوب می‌شود (۹). با افزایش فسفات سرم، فسفات کلسیم در بافت‌های نرم رسوب می‌کند و غلظت کلسیم یونیزه پلاسما کاهش می‌یابد. هیپوکلسمی محرک هورمون پاراتیروئید است و سبب هیپرپلازی غدد پاراتیروئید می‌شود.

بنابراین کنترل فسفر باعث بهبودی پرکاری پاراتیروئید و همچنین کاهش کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران مرحله آخر بیماری کلیوی می‌شود (۱۰). آسیب متابولیسم فسفات و کلسیم با اختلال در تنظیمات فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ نیز همراه است. سطوح پاراتورمون بالا به همراه ترشح زیاد کلسیم و فسفر در خون با افزایش فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ همراه است.

بیماران مرحله آخر کلیوی، عموماً دارای فعالیت بدنی کمتر، عملکرد عضلانی ضعیف‌تر و کیفیت زندگی پائین‌تری نسبت به افراد سالم می‌باشند (۱۱). در مطالعه‌ای که بوسیله Razavian و همکاران (۲۰۰۹) به منظور مقایسه کیفیت زندگی و میزان ناتوانی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی با افراد سالم انجام گرفت، این نتیجه بدست آمد که درک عملکرد فیزیکی بیماران در مقایسه با افراد سالم پایین‌تراست (۱۲).

انجام تمرینات مرتب ورزشی بخش غیرقابل انکار یک شیوه زندگی سالم می‌باشد و از طرفی اثرات منفی رفتارهای کم تحرک در توسعه و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های پیشرونده مزمن به خوبی شناخته شده است و در ضمن نقش فعالیت بدنی در مدیریت و پیشگیری بیماری‌های مزمن مورد پذیرش قرار گرفته است. اکثر تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی باعث بهبود عملکرد بدنی و ارتقاء کیفیت زندگی بیماران مرحله آخر بیماری کلیوی می‌گردد. همچنین انجام فعالیت ورزشی اثرات شناخته شده مثبتی بر روی قلب و عضله اسکلتی و دیواره عروق دارد (۱۳). اطلاعات بدست آمده از تحقیقات طولانی مدت مختلف نشان داده است که فعالیت ورزشی منظم، مداخله غیر دارویی معتبری در پیشگیری‌های اولیه و ثانویه بیماری قلبی- عروقی است. علیرغم آشکار بودن اثرات فعالیت بدنی درکاهش عوارض قلبی- عروقی، اجرای تمرینات ورزشی منظم توسط بیماران کلیوی کمتر دیده می‌شود و به طور کلی کارهای فیزیکی در این بیماران محدود است (۱۴).

به دلیل افزایش وقوع بیماری‌های کلیوی (CKD) و ارتباط آن با خطرات و آسیب‌های قلبی-عروقی در دهه اخیر، بررسی اثرات تمرین ورزشی بر فاکتورهای موثر در کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران کلیوی از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۵). همچنین علیرغم یافته‌های گسترده و ارزشمندی که در مورد نحوه اثر فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ در تنظیم سیستمیک بازجذب فسفات وجود دارد، هنوز در مورد فاکتورهایی که در بیان اسکلتی آن نقش دارند به درستی مشخص نیست. فعالیت بدنی خون‌رسانی و تغذیه مفاصل و استخوان را بهبود می‌بخشد و باعث فشار مناسب به استخوان‌ها می‌شوند. استخوان‌ها با بزرگتر و قوی‌تر شدن وجذب بیشتر کلسیم به این فشار پاسخ می‌دهند.

بخشی از کنترل متابولیسم استخوان و تغییرات حاصل در مواد دخیل در مینرلاسیون تحت تاثیر نوع فشار مکانیکی و نوع تمرین، قرار می‌گیرد. نتایج تحقیقات نشان داده است که تمرینات هوازی، دویدن، جاگینگ و وزنه برداری که حداقل سه بار در هفته انجام شود، باعث افزایش تراکم استخوان اسفنجی و متراکم در اندام‌های فوقانی و تحتانی می‌گردد (۱۶). بنابراین با توجه به ماهیت هر کدام از این ورزش‌ها به نظر می‌رسد، ترکیب این فعالیت‌ها بتواند اثرات گسترده‌تری بر هورمون‌های مترشحه از استخوان مانندFGF23 داشته باشد. از طرفی تغییرات نشانگرهای بیوشیمیایی استخوان مانند پاراتیروئید و میزان فسفر و کلسیم می‌توانند رابطه بین فعالیت بدنی و سوخت و ساز استخوان را توضیح دهد.

اما با وجود اطلاعات نسبتا مستدل در مورد آثار فعالیت بدنی منظم بر کیفیت زندگی و جنبه‌های مختلف آن در بیماران کلیوی، در مورد تاثیر دوره‌های تمرین ورزشی بر شاخص‌های خطر قلبی- عروقی و کلسیفیکاسیون عروقی مانند FGF23 و پاراتورمون در افراد بیمارکلیوی و دیالیزی، اطلاعات بسیار اندکی وجود دارد. با توجه به تاثیر ورزش‌های مقاومتی در کاهش میزان تحلیل توده عضلانی، قدرت و توان و تاثیر تمرینات استقامتی در بهبود آمادگی هوازی و عملکرد و با احتمال اینکه کاربرد مداخله‌ای تمرین استقامتی و مقاومتی بتواند در بهبود شاخص‌های کلسیفیکاسیون و به دنبال آن شاخص‌های قلبی- عروقی نقش داشته باشد (۱۷)، تحقیق حاضر در صدد پاسخگویی به این پرسش است که آیا ۱۶ هفته تمرین ترکیبی بر میزان عوامل خطرزای مرتبط با کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران همودیالیزی تأثیر دارد؟

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی با اندازه‌گیری پیش آزمون و پس آزمون با گروه کنترل است. آزمودنی‌های تحقیق شامل ۴۵ بیمار همودیالیزی (۳۹ مرد و ۶ زن) با میانگین سنی ۹/۰۲± ۶۱ و محدوده سنی ۳۹ تا ۷۹ سال و با طول مدت دیالیز بیش از ۶ سال

Archive of SID

www.SID.ir

بود. بیماران جهت واجد شرایط بودن با استفاده از پرسشنامه سلامتی و پرونده پزشکی غربال شدند. آزمودنی‌هایی که دارای سابقه بیماری‌های خاصی مانند: بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلالات ادراکی، مصرف سیگار، آرتروز و هر نوع اختلالی که توانایی فرد را در اجرای پروتکل تحقیق تحت الشعاع قرار دهد، از شرکت در تحقیق منع شدند.

پس از آشنایی بیماران با ماهیت تحقیق، بیماران داوطلب و واجد شرایط با رضایت آگاهانه در مطالعه شرکت کردند. بعد از انتخاب آزمودنی‌ها و انجام ارزیابی‌های پایه، بیماران به طور تصادفی به دو گروه تمرین (۲۴ نفر) و کنترل (۲۱ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین مطابق با برنامه دیالیز سه جلسه در هفته و به مدت ۱۶ هفته تحت اجرای برنامه تمرینی ترکیبی قرار گرفتند.

آزمودنی‌ها در طول مراحل اجرای تحقیق در وضعیت درمانی و برنامهٔ دیالیز ثابتی قرار داشتند. انجام تمرینات برای گروه تمرینی، در طول جلسه دیالیز و در وضعیت درازکش بر روی تخت‌های همودیالیز انجام گرفت. جهت اجتناب از تاثیر فشار بدنی که در نیمه دوم فرایند دیالیز به بیمار وارد می‌شود، انجام تمرینات در دو ساعت اولیه همودیالیز انجام می‌پذیرفت. برنامه تمرینی ترکیبی در برگیرنده دو بخش تمرین هوازی و تمرین مقاومتی بود. هر جلسه تمرین شامل چهار مرحله گرم کردن، تمرینات هوازی، تمرینات مقاومتی و مرحله سرد کردن بود. مرحله گرم کردن شامل تمرینات کششی در اندام تحتانی و فعالیت رکاب زدن روی دوچرخه با سرعت ۳۵ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه بود (۱۸).

برنامهٔ تمرین هوازی با توجه به توصیه های موجود در زمینهٔ فعالیت ورزشی برای افراد بیمار دیالیزی طراحی شد (۱۹). در مرحله تمرین هوازی آزمودنی‌ها تمرینات رکاب زدن را روی دوچرخه ارگومتری که در پای تخت هر بیمار نصب شده بود انجام می‌دادند. تمرینات با پایین‌ترین شدت (۵۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه) و طول مدت زمان کوتاه (۱۰ الی ۲۰ دقیقه) شروع شد و به تدریج در هر جلسه به شدت و مدت تمرین افزوده گردید. به دلیل اینکه در این بیماران خاص به علت شرایط دیالیز، پاسخ‌های ضربان قلب و فشار خون به تمرین متفاوت و مختلف می‌باشد، جهت تعیین شدت تمرین از مقیاس بورگ استفاده شد و پیشرفت در شدت و مدت تمرین بر اساس ادراک بیماران از فشار تمرین تعیین می‌گردید.

بر اساس مقیاس بیست امتیازی بورگ فشار تمرین در ماه‌های اول با RPE برابر ۹ الی ۱۱ و در ماههای آخر شدت کار به RPE ۱۲ الی ۱۴ رسید. تمرینات مقاومتی با استفاده از وزنه هایی که به ساق پا بسته می‌شد، انجام گرفت. این تمرینات شامل حرکات باز کردن زانو، خم کردن ران، دورکردن ران و بالا آوردن ران در حالت صاف بود (۱۹). هر حرکت در ماه اول ۱ الی ۲ نوبت، در ماه دوم ۲ الی ۳ نوبت و در ماه سوم و چهارم ۳ نوبت با ۱۲ الی ۱۵ بار تکرار انجام می‌شد. میزان اضافه بار برای هر بیمار به صورت اختصاصی و از طریق اضافه کردن وزنه صورت می‌گرفت. به منظور اجرای این بخش از پروتکل، ابتدا قدرت یک تکرار بیشینهٔ همهٔ آزمودنی‌ها با استفاده از فرمول برزیسکی در حرکات ذکر شده تعیین گردید و بر طبق آن برنامه تمرینی مربوط به گروه تمرین در طول شانزده هفته طرح ریزی شد.

در طول هر دو نوع تمرین هوازی و قدرتی هر ۵ دقیقه از بیمار خواسته می‌شد تا میزان فشار تمرین و میزان خستگی خود را در آن لحظه بر اساس مقیاس بیست امتیازی فشار بورگ مشخص کند. مرحله سرد کردن شامل دو دقیقه رکاب زدن با سرعت ۳۵ دور در دقیقه و کشش غیرفعال اندام تحتانی بود. کلیه جلسات تمرین، تحت نظارت محقق انجام می‌گرفت تا ضمن تشویق آزمودنی‌ها پاسخ‌های آنان به تمرین (مانند فشار خون و ضربان قلب) را کنترل نماید. گروه کنترل نیز در مدت ۱۶ هفته بدون دریافت هیچگونه مداخلهٔ تمرینی تحت درمان همودیالیز قرار داشتند.

به منظور بررسی اثرات تمرین، در آغاز پژوهش و پس از پایان ۴ ماه تمرین (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین) از بیماران در حین استراحت خونگیری به عمل آمد. سرم نمونه‌های خون بوسیله سانتریفوژ جدا گردید و بلافاصله در دمای منهای ۸۰ درجه تا زمان آنالیز نگهداری شد. غلظت FGF23 و هورمون پاراتیروئید با استفاده از کیت‌های الیزا مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت کلسیم تام و فسفات معدنی تام سرم با روش فتومتریک سنجیده شدند. فشار خون بازوئی با استفاده از مونیتور دیجیتال استاندارد اندازه‌گیری می‌شد.

اطلاعات مربوط به کیفیت زندگی با استفاده از پرسشنامه کیفیت زندگی بیماران کلیوی که یک پرسشنامه چند بعدی است، مورد بررسی قرار گرفت. این پرسشنامه ۱۲ فاکتور سلامت و کیفیت زندگی را ارزیابی می‌کند، که شامل عملکرد جسمی، سلامت عمومی، تأثیر بیماری کلیوی بر زندگی، شرایط تحمیل شده، درد، خواب، عملکرد اجتماعی، انرژی، نقشهای عاطفی، عملکرد جنسی و رضایتمندی بیمار است. نمره‌گذاری پرسشنامه و حیطه‌های آن ۰-۱۰۰ می‌باشد که نمرات بالاتر نشان دهنده کیفیت زندگی بهتر افراد است (۲۰). اعتبار این پرسشنامه از طریق آلفای کرونباخ ۰/۹۴ بدست آمده است. تمام تحلیل‌های آماری از طریق نرم افزار SPSS در سطح معنی‌داری آماری ($P>0/05$) انجام گرفت. پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف، برای بررسی اثر متغیر مستقل برمتغیرهای وابسته از آزمون t مستقل و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای وابسته ازآزمون همبستگی پیرسون استفاده شد.

لازم به ذکر است که این مطالعه در سایت مرکز ثبت کارآزمایی ایران به نشانی www.irct.ir و با کد IRCT201106092858N5 به ثبت رسیده است.

یافته‌ها

مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. در تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به ویژگی‌های آزمودنی‌های دو گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی داری از نظر سن، وزن بدن، طول مدت بیماری، فشار خون مشاهده نشد.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱: اطلاعات مربوط به ویژگی های فردی بیماران دیالیزی

متغیر	گروه	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف استاندارد
سن	تمرین	۳۹	۷۹	۶۱/۳۳	۹/۵۴۰
(سال)	کنترل	۴۰	۷۲	۶۰	۸/۴۰
وزن	تمرین	۴۵	۹۰	۶۷/۴۷	۱۲/۲۷
(کیلوگرم)	کنترل	۵۰	۹۰	۷۰/۷۵	۹/۹۰
قد	تمرین	۱۵۲	۱۸۰	۱۶۸/۶۶	۷/ ۳۷
(سانتی متر)	کنترل	۱۵۵	۱۷۸	۱۶۸/۱۰	۹/۹۰
سابقه دیالیز	تمرین	۲	۲۰	۶/۵۰	۵/۰۹
(سال)	کنترل	۲	۲۲	۷/۳۱	۶/۴۶
فشار خون سیستولی	تمرین	۹۰	۱۸۰	۱۲۶	۲۱/۴۸
(میلیمتر جیوه)	کنترل	۹۰	۱۷۰	۱۲۵	۲۲/۶۲
فشار خون دیاستولی	تمرین	۵۰	۹۰	۷۱	۹/۹۲
(میلیمتر جیوه)	کنترل	۵۵	۱۰۰	۷۵	۱۲/۳۵

جدول۲: میانگین متغیرهای اندازه گیری شده و مقایسه بین گروهی آنها

فاکتور	گروه	میانگین قبل	میانگین بعد	df	T	معنی داری
FGF23 (Pg/mL)	تمرین	۲۷۳/۱۰	۲۹۴/۶۷	۴۳	۰/۷۳۵	۰/۴۵۶
	کنترل	۲۷۴/۰۴	۲۷۶/۴۹			
هورمون پاراتیروئید (Pg/dl)	تمرین	۴۳۱/۳۸	۳۷۱/۷۹	۴۳	-۲/۳۸۰	۰/۰۲۲
	کنترل	۳۸۲/۱۰	۴۱۵/۴۹			
کلسیم (Mg/dl)	تمرین	۸/۹۲	۸/۱۳	۴۳	-۱/۴۱۴	۰/۱۶۵
	کنترل	۸/۸۱	۸/۴۵			
فسفر (Mg/dl)	تمرین	۶/۲۷	۵/۱۷	۳۰	-۳/۹۵	۰/۰۰۱
	کنترل	۴/۱۵	۵/۰۳			
کیفیت زندگی (میانگین)	تمرین	۶۲/۶۳	۸۰/۶	۴۴	۱۴/۲۴	۰/۰۰۱
	کنترل	۵۷/۷۵	۴۵/۵۴			

بر اساس نتایج آزمون t پس از ۴ ماه تمرین (جدول ۲)، تفاوت معنی‌داری در سطوح در گردش FGF23 و کلسیم بین گروه کنترل و تمرین مشاهده نشد (P<۰/۰۵). ولی مقدار هورمون پاراتیروئید و فسفر در گروه تمرین پس از پایان دوره تمرینی بطور معنی‌داری کاهش پیدا کرد (P>۰/۰۵). نتایج بررسی‌های ضریب همبستگی نشان داد که بین تغییرات FGF23 و پاراتورمون و فسفر و کلسیم رابطه معنی‌داری بدست نیامد (P<۰/۰۵). بعلاوه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۴ ماه تمرین ترکیبی موجب بهبود کیفیت زندگی بیماران دیالیزی شد، بطوریکه میانگین نمرات کیفیت زندگی بیماران گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد (P>۰/۰۵). زیر مجموعه‌های عملکرد فیزیکی، رضایت‌مندی بیمار، احساس خوب بودن، انرژی، خستگی و عملکرد اجتماعی پیشرفت معنی‌داری نشان داد. درحالی که در گروه کنترل این حیطه‌ها کاهش معنی‌داری پیدا کردند.

بحث

مقدار اولیه هورمون FGF23 در گروه تمرین و کنترل به ترتیب ۲۷۳/۱ و ۲۷۴/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود که در مقایسه با افراد عادی مقدار پایه FGF23 در آزمودنی‌های تحقیق حاضر هشت برابر بیشتر بوده است. بنابراین درمان‌هایی که باعث کاهش FGF23 می‌شود و از افزایش آن پیشگیری می‌کند، جزء اولین اولویت‌های درمانی در بیماران کلیوی محسوب می‌شود. یافته‌های این پژوهش نشان داد، مقدار فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ سرم خون بین دو گروه مورد مطالعه پس از ۱۶ هفته تمرینات ترکیبی تغییر معنی‌داری نداشته است. پژوهش کنونی در زمره اولین پژوهش‌ها در بررسی اثر فعالیت ورزشی بر سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ در بیماران دیالیزی است و اطلاعات قبلی که بتوانیم در نتیجه‌گیری تحقیق حاضر برآنها استناد کنیم بسیار محدود است. تنها تحقیقی که در این زمینه انجام گرفته کار تحقیقی Lombardi و همکاران (۲۰۱۴) است که بر روی دوچرخه سواران حرفه‌ای در یک دوره مسابقات تور ایتالیا انجام گرفت و یک جلسه فعالیت رکاب زنی باعث افزایش ترشح FGF23 گردید (۲۱). اما نتایج آن به دلیل حاد بودن فعالیت، قابل استناد در تحقیق حاضر نمی‌باشد.

در سازگاری‌هایی که در اثر فعالیت‌های طولانی مدت در بدن اتفاق می‌افتد، به نظر می‌رسد که با تغییراتی که دربیان افزایشی پروتئین‌های مهار کننده ترشح FGF23 (مانند DMP1) صورت می پذیرد، انتظار داریم در اثر انجام ۴ ماه تمرین در مقدار این هورمون کاهش بوجود آید (۲۲). همچنین گزارشات اخیر نشان داده‌اند که لپتین به طور مستقیم بیان FGF23 را در استخوان‌ها تحریک می‌کند (۲۳). همچنین با تنظیمات کاهشی فسفر دراثر تمرین طولانی

Archive of SID

www.SID.ir

مدت این فرضیه قویتر می‌گردد. مضافا با سازگاری‌هایی که در درون سلول‌ها نسبت به هموستاز کلسیم اتفاق می‌افتد و ناپایداری کلسیم در سلول‌ها تحت تاثیر تمرین کاهش پیدا می‌کند و از طرفی با کاهش ایجاد شده در هورمون پاراتیروئید در اثر تمرین که می‌تواند اثر منفی در تحریک سلول‌های استخوانی در تولید FGF23 داشته باشد، انتظار داشتیم مقدار این هورمون در اثر انجام تمرینات کاهش داشته باشد.

اما با عدم ایجاد تغییر در مقدار FGF23 در تحقیق حاضر می توان اینگونه فرض کرد که از آنجائیکه تمرینات انجام گرفته در این تحقیق در حالت خوابیده و درازکش انجام می‌گرفته سلول‌های استخوان ران و فاکتورهای مرتبط با آن مانند FGF23 کمترتحت تاثیر تغییرات ناشی از فشار تمرین و جاذبه قرار گرفته است. تحقیقات نیز نشان داده‌اند که بین تغییرات چگالی استخوان ران و تغییرات در سطوحFGF23 ارتباط و همبستگی وجود دارد. مطالعه ما برمتابولیسم و تغییرات سطوح فاکتورهای موثر در کلسیفیکاسیون عروقی و استخوانی در بیماران کلیوی متمرکز شده است و برای آزمودنی‌های بیمار خود هیچ نوع ارزیابی استخوانی و اندازه‌گیری‌های ساختاری بیماری عروقی اجرا نشده است. در مطالعه حاضر تمرین باعث کاهش در مقدار فسفات آزمودنی‌ها گردید. سطوح بالای فسفات در بیماران کلیوی باعث کلسیفیکاسیون عروق صاف و بیماری‌های عروقی مرتبط با آن می‌گردد (۲۴). در افراد عادی نیز افزایش خطر کلسیفیکاسیون عروقی و مرگ و میر با سطوح بالای فسفات در گردش دیده شده است. کاهش فسفر سرم در گروه تمرین تحقیق حاضر با یافته‌های Vaithilingam و همکاران (۲۰۰۴) همخوانی دارد (۲۵). اما با تحقیق Fallahi و همکاران (۲۰۰۸) مغایر است (۲۶). اختلال در متابولیسم مواد معدنی مانند فسفر نقش اصلی در ایجاد ضایعات استخوان و کلسیفیکاسیون عروقی متعاقب هایپرپاراتیروئیدیسم دارند و هایپرفسفاتمیا به همراه افزایش سیتوکاین‌های التهابی باعث تغییر شکل سلولهای عضلات صاف عروق به سمت معدنی شدن می‌شود (۲۷). بنابراین درمان و کنترل هایپرفسفاتمی توسط فعالیت ورزشی در این تحقیق می‌تواند از بروز عوارض کلسیفیکاسیون عروقی پیشگیری کند. همچنین کاهش فسفات پس از تمرین نشان می‌دهد که انجام ورزش به طور دائم و مؤثرتر موجب کاهش مقدار مصرف داروهای باند شونده به فسفات می‌گردد. نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که مقدار کلسیم پس از تمرین کاهش یافته است، هر چند این کاهش معنی‌دار نبوده است. از تحقیقات انجام گرفته بر روی افراد عادی چنین نتیجه‌گیری شد که سطح کلسیم خون افراد فعال به طور معنی‌داری پایین‌تر از کلسیم خون افراد غیرفعال است. تغییرات مربوط به مقدار کلسیم دراثر فعالیت به ماهیت و مدت زمان برنامه تمرینی بر می‌گردد. به این صورت که در فعالیت‌های کوتاه مدت و طاقت فرسا کلسیم خون افزایش می‌یابد که علت آن به احتمال زیاد افزایش هورمون پاراتورمون در اثر این گونه تمرین‌ها است. کاهش کلسیم می‌تواند با افزایش دفع ادراری کلسیم پس از تمرین توضیح داده شود. تمرین موجب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود. مکانیسمهای مختلفی جهت افزایش دفع ادراری کلسیم شناخته شده‌اند. اسیدوز متابولیک مهمترین دلیل افزایش دفع ادراری کلسیم در انسان می‌باشد. از طرفی در برخی از تحقیقات نشان داده شده‌است که کاهش کلسیم تغذیه‌ای و ویتامین D در موش‌های ویستار با عملکرد کلیه نرمال با کاهش سطوح فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ همراه است (۲۸). همان محققان مشاهده کردند که افزایش کلسیم تغذیه‌ای و ایجاد پاراتیروئیدیسم منجر به افزایش سطوح کلسیم و فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ و کاهش کلسی تریول در سرم می‌شود. اما در مقدار فسفوروز تغییراتی مشاهده نمی گردد (۲۸).

بر اساس نتایج حاصل از تحقیق حاضر، انجام تمرین ترکیبی در طول ۴ ماه باعث کاهش معنی‌دار هورمون پاراتیروئید شده است. در اکثر بیماران مورد مطالعه سطح سرمی هورمون پاراتیروئید و فسفات خارج از حد طبیعی بود که نشان دهنده عدم کنترل مناسب هیپرپاراتیروئیدیسم و فسفات در این بیماران می‌باشد. پرکاری پاراتیروئید باعث افزایش ترشح فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ می‌گردد. افزایش مداوم پاراتورمون باعث تحریک ترشح فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ می‌شود اما ترشح متناوب آن این کار را انجام نمی‌دهد. از آنجائیکه جریان مداوم پاراتیروئید بر روی استخوان‌ها خاصیت کاتابولیک دارد اما جریان متناوب آن خاصیت آنابولیکی بر استخوان دارد، بنابراین می‌توان حدس زد بازگردش استخوان در نتیجه انجام فعالیت بدنی باعث تنظیمات فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ می‌گردد. در تحقیق حاضرکاهش در هورمون پاراتیروئید سرم و عدم تغییر فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ نشان می‌دهد که کاهش پاراتورمون در اثر تمرینات مستقل از تغییرات فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ است. همچنین اثر کاهش دهنده تمرین بر روی هورمون پاراتیروئید در بیماران دیالیزی می‌تواند مانع از بروز برخی از بیماری‌های ناشی از تغییر در متابولیسم مواد معدنی گردد. مطالعات نشان می‌دهند که کیفیت زندگی در بیماران تحت دیالیز نسبت به افراد عادی جامعه پائین‌تر است (۲۰). در تحقیق حاضر، فعالیت ورزشی بر ابعاد عملکرد فیزیکی و حرکتی و عملکرد اجتماعی کیفیت زندگی بیماران دیالیزی تأثیر معنی‌داری داشته است. نتایج تحقیق اخیر با اکثر تحقیقات گذشته هم سو است. Romano و همکاران چنین نتیجه‌ای را پس از ۱۰ هفته تمرین اینتروال بدست آوردند (۲۹). Painter و همکاران یک افزایش معنی‌دار در حیطه عملکرد حرکتی پس از ۱۲ ماه تمرین ورزشی و بدون تغییر معنی‌دار در عملکرد اجتماعی بدست آوردند (۳۰). Chen و همکاران نشان دادند که ۴۸ جلسه تمرینات قدرتی با شدت متوسط، باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران همودیالیزی می‌شود (۱۹).

نتیجه‌گیری

علیرغم اینکه در مطالعه حاضر انجام تمرینات توسط بیماران دیالیزی باعث بهبود فاکتورهایی مانند هورمون پاراتیروئید و فسفر و کیفیت زندگی شده است، ولی شواهدی دال بر ارتباط انجام تمرین ورزشی و بی‌تمرینی در بیماران مزمن کلیوی با تغییرات غلظت FGF23 در ۴۵ نفر از افراد مورد مطالعه پیدا نشد. البته این

Archive of SID

www.SID.ir

احتمال وجود دارد مواردی مانند عدم تنظیمات درست مقادیر کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید و دیگر فاکتورهائی که نقش مهمی در اختلال عملکرد اندوتلیال و ایجاد کلسیفیکاسیون عروقی و توسعه بیماری قلبی–عروقی در این بیماران دارند، باعث ایجاد چالش‌هائی در تجزیه و تحلیل مطالعات و همچنین مقابله با اثرات فزاینده و مخرب کلسیفیکاسیون را فراهم می‌آورند. در ضمن با توجه به این که در این تحقیق انجام فعالیت ورزشی و رکاب زنی با پا به صورت درازکش بوده است و با توجه به احتمال متفاوت بودن پاسخ‌های فیزیولوژیکی هورمونی، استخوانی و قلبی– عروقی در فعالیت‌هایی که به صورت ایستاده اجرا می‌شوند، شاید در بیماران دیالیزی فعالیت‌هایی مانند دویدن پاسخ های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی متفاوتی ایجاد کنند که مستلزم تحقیق بیشتر درآینده است. یافته‌های این پژوهش بیانگر این است که تمرینات ترکیبی در کنار درمان دیالیز آثار مطلوبی بر کیفیت زندگی و برخی از شاخص‌های سلامت قلبی–عروقی بیماران دیالیزی دارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از بیماران و پرسنل محترم بخش همودیالیز بیمارستان‌های شهید مدنی تبریز و کلیه اساتید محترمی که در انجام این کار با ما همکاری کردند، تشکر و قدردانی می نمائیم.

References

1. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu P-T, Chung HR, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et.al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; **25**(8): 2695-2701.
2. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et.al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; **15**(5): 7-15.
3. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 2004; **350**(26): 2654-2662.
4. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et.al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney International* 2002; **61**(2): 621-629.
5. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **53**(23): 2129-2140.
6. Palazzuoli A, Masson S, Ronco C, Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Failure Reviews* 2014; **19**(2): 267-284.
7. Schnedl C, Fahrleitner-Pammer A, Pietschmann P, Amrein K. FGF23 in Acute and Chronic Illness. *Disease Markers* 2015; **20**: 15.
8. Gutierrez O IT, Rhee E, Shah A, Holmes J, Juppner H, Wolf M. fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am soc Nephrol* 2005; **16**: 2205-2215.
9. Hénaut L, Sanchez-Nino MD, Aldamiz-Echevarría Castillo G, Sanz AB, Ortiz A. Targeting local vascular and systemic consequences of inflammation on vascular and cardiac valve calcification. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2015; **7**: 1-17.
10. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. McGraw-Hill Professional, 2011; PP: 107-120.
11. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Cho GJ, Hwang TG, et.al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clinical Endocrinology* 2011; **75**(4): 464-469.
12. Razavian F, Abbasi M, Kazemnejad A. The relationship between depression and the quality of life in patients with rheumatoid arthritis. 2009.
13. Anding K, Bär T, Trojniak-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et.al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ Open* 2015; **5**(8): e008709.
14. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Kouidi E, Vrints CJ, Couttenye MM, Conraads VM. Vascular effects of exercise training in CKD: Current evidence and pathophysiological mechanisms. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; CJN. 13031213.
15. Luiz RdS SK, Rampaso RR, Antonio EL, Montemor J, et.al. Exercise Attenuates Renal Dysfunction with Preservation of Myocardial Function in Chronic Kidney Disease. *Plos ONE* 2013; **8**(2): 56-95.
16. Shibata Y, Ohsawa I, Watanabe T, Miura T, Sato Y. Effects of physical training on bone mineral density and bone metabolism. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science* 2003; **22**(4): 203-208.
17. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S, Kopple JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005; **20**(7): 1429-1437.
18. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006; **87**(5): 680-687.
19. Chen JL, Godfrey S, Ng TT, Moorthi R, Liangos O, Ruthazer R, et.al. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; **739**: 1268-1275.

Archive of SID

www.SID.ir

20. Walters BA, Hays RD, Spritzer KL, Fridman M, Carter WB. Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; **40**(6): 1185-1194.
21. Lombardi G, Corsetti R, Lanteri P, Grasso D, Vianello E, Marazzi M, et.al. Reciprocal regulation of calcium-/phosphate-regulating hormones in cyclists during the Giro d'Italia 3-week stage race. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2014; **24**(5): 779-787.
22. Kawakami T, Takise S, Kawata H. Effects Of Physical Exercise On Femoral Bone Mineral Density And Osteocyte Micromorphology In Young Ovariectomized (Ovx) Rats. *体力科学* 2010; **59**(4): 395-406.
23. Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, Erben RG, Michaëlsson K, Tivesten Å, et.al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; **31**(1): 219-227.
24. Razzaque M. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clinical Science* 2011; **120**: 91-97.
25. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; **43**(1): 85-89.
26. Fallahi MJ, Shahidi S, Farajzadegan Z. The effect of intradialytic exercise on dialysis efficacy, serum phosphate, hemoglobin and blood pressure control and comparison between two exercise programs in hemodialysis patients. *Journal of Isfahan Medical School* 2008; **26**(89): 148-157.
27. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011: gfr609.
28. Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, Martinez-Moreno JM, Ramírez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; ASN. 2011101006.
29. Romano G, Simonella R, Falleti E, Bortolotti N, Deiuri E, Antonutto G, et.al. Physical training effects in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2010; **24**(4): 510-514.
30. Painter P. Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. *Hemodialysis International* 2005; **9**(3): 218-235.

Archive of SID

www.SID.ir