

تاثیر تمرین استقامتی بر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکروستین در زنان مبتلا به بیماری

مزمین کلیوی

فاطمه محمدیان^۱، الهام وسدی^۲، عادل دنیایی^۳

چکیده

اهداف: اختلال تراکم معدنی استخوان با تغییر در سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست و اسکروستین در افراد مبتلا به بیماری مزمین کلیه اتفاق می افتد. به نظر می رسد، تمرینات ورزشی به طور مثبت بر تراکم مواد معدنی استخوان تأثیر داشته باشد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکروستین در زنان مبتلا به بیماری مزمین کلیوی است.

روش مطالعه: این تحقیق، از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون - پس آزمون و آزمایشگاهی می باشد. جامعه آماری تحقیق زنان میانسال مبتلا به بیماری مزمین کلیوی شهرستان شاهرود بودند که از این میان ۲۴ نفر انتخاب شده و بطور تصادفی در دو گروه تجربی (تمرین استقامتی) و کنترل قرار گرفتند. گروه تجربی، تمرین هوایی با شدت متوسط را به مدت ۱۲ هفته و هر هفته ۳ جلسه انجام دادند و در این مدت گروه کنترل فعالیت های روزمره خود را دنبال کردند. در ابتدا و انتهای پژوهش، سطوح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکروستین اندازه گیری و ارزیابی شد. به منظور تحلیل آماری، از آزمون آنکوا برای مقایسه بین گروهی استفاده شد.

یافته ها: سطح سرمی فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳، با اندازه اثر متوسط بطور معناداری در گروه تمرین کاهش یافته بود ($p = 0/029$). سطح سرمی فاکتور اسکروستین نیز، با اندازه اثر بزرگ در گروه تمرین کاهش یافته بود ($p = 0/003$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر به نظر می رسد، تمرین استقامتی با کاهش فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکروستین در بیماران مزمین کلیوی در کاهش اختلالات تراکم مواد معدنی نقش داشته باشد

واژه های کلیدی: بیماری مزمین کلیوی، اسکروستین، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳، تمرین استقامتی

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

^۲ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران. نویسنده مسئول: e.vosadi@yahoo.com

^۳ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

مقدمه

اختلال در مواد معدنی استخوان در بیماران مزمن کلیوی، به عنوان یک عامل خطر برای ناهنجاری‌های استخوانی است که منجر به شکستگی و افزایش مرگ و میر در آن‌ها می‌شود (Desbiens et al., 2018). تغییر تراکم معدنی استخوان مسئله‌ای بسیار شایع در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه^۱ (CKD) است. پاتوفیزیولوژی بیماری کلیوی پیچیده است و با تغییرات بیوشیمیایی کلسیم سرم، فسفات، هورمون پاراتیروئید و ویتامین D مشخص می‌شود که به نوبه خود توسط اسکروستین^۲ و فاکتور رشد فیبروبلاست^۳ (FGF-23) در محور کلوتو^۴ تنظیم می‌شوند (Desbiens et al., 2018; Elmenyawi et al., 2019).

تغییر در سطوح فاکتور رشد فیبروبلاست در اوایل ابتلا به بیماری‌های کلیوی مشاهده می‌شود و مکانیزم جبرانی برای جلوگیری از هیپر فسفاتمی و هیپرپاراتیروئیدسم ناشی از آن و ناهنجاری‌های گردشی در نظر گرفته می‌شود (Lima et al., 2023). همچنین شواهدی وجود دارد که غلظت بسیار بالای FGF-23 خون با ناهنجاری‌های معدنی، در ارتباط است (Lima et al., 2014). افزایش سطح خونی FGF-23 با پیشرفت قابل توجه از دست دادن عملکرد کلیه و افزایش مرگ و میر مستقل از سطح سرمی فسفر همراه است (Wolf et al., 2011). سطوح بالای خونی FGF-23 ارتباط مثبتی با دیالیز و هورمون پاراتیروئید^۵ (PTH) دارد و مشخص شده است که با بیماری قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی مرتبط است (Lima et al., 2023).

از طرفی دیگر غلظت اسکروستین در خون نیز در مراحل اولیه CKD افزایش می‌یابد (Lima et al., 2023). اسکروستین در استئوسیت‌ها بیان می‌شود و یک مهارکننده فعالیت استئوبلاست است که منجر به تشکیل استخوان با تراکم پایین تر، جدا شدن بین استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها و کاهش حجم استخوان می‌شود (Delgado-Calle et al., 2017). همچنین مشخص شده است که اسکروستین سرم یک پیش‌بینی کننده مستقل مرگ و میر در بیماران دیالیزی است (Gonçalveste al., 2014). اسکروستین توسط استئوسیت‌ها تولید می‌شود و می‌تواند به طور مثبت FGF23 را تنظیم کند که به عنوان یک مهارکننده معدنی شدن استخوان و دفع فسفات عمل می‌کند و همچنین بیان کلیوی کلسیتریول را مهار می‌کند و برون‌ده کلسیم را از استخوان‌ها افزایش می‌دهد (Neves et al., 2021). این مکانیسم تحت شرایط عادی تحت بازخورد منفی قرار می‌گیرد که در آن FGF23 از طریق کلوتو از ترشح PTH و نهایتاً از تحلیل استخوان و کاهش چگالی آن جلوگیری می‌کند (Ott et al., 2015). این فرآیند در بیماران بستری مبتلا به CKD به دلیل سطوح پایین کلوتو، همراه با افزایش موازی در سطوح اسکروستین و کاهش نرخ فیلتراسیون اینگلوامرولی^۶ (GFR) با شکست مواجه می‌شود (Elmenyawi et al., 2019). افزایش اسکروستین و کاهش کلوتو با کاهش تدریجی میزان فیلتراسیون گلوامرولی در CKD همراه است (Cejka et al., 2016) و به این مکانیسم اجازه می‌دهد تا یک هدف درمانی بالقوه برای درمان‌های دارویی و غیردارویی استئوپنی و پوکی استخوان در بیماران مبتلا به CKD در مرحله نهایی باشد (Elmenyawi et al., 2019).

¹ Chronic Kidney Disease

² Sclerostin

³ Fibroblast Growth Factor 23

⁴ Klotho Axis

⁵ Parathyroid Hormone

⁶ Glomerular Filtration Rate

در وضعیت فعلی، ایمنی و اثربخشی داروهای ضد تحلیل برای درمان پوکی استخوان به وضوح ثابت نشده است به دلیل اینکه احتمال بروز عوارض جانبی در بین بیماران مبتلا به مرحله ۳-۵ CKD وجود دارد (Cardoso et al., 2020). در میان توصیه‌های درمانی مفید برای پوکی استخوان، ورزش درمانی به عنوان یک مداخله موثر و آسان در نظر گرفته شده است (Cardoso et al., 2020). مطالعات قبلی نشان داده است که تمرینات ورزشی به طور مثبت بر تراکم مواد معدنی استخوان در افراد بدون CKD تأثیر می‌گذارد (Cardoso et al., 2020). ورزش یک بار مکانیکی بر بافت استخوانی وارد می‌کند که اثر ترکیبی نیروهای خارجی و انقباض عضلانی را دارد که در نتیجه تأثیر بیشتری بر استخوان نسبت به سایر نیروهای مرتبط با جاذبه دارد. شدت تمرین، فاصله بین تکرارهای یک تمرین و جلسات تمرینی خاص، این سه مورد بر اثربخشی تمرین در پیشگیری از پوکی استخوان تأثیر می‌گذارد (Luziani et al., 2022). نشان داده شده است که تمرینات ورزشی باعث بهبود نتایج قلبی عروقی، عملکرد فیزیکی، کارایی دیالیز و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در بیماران دیالیزی می‌شود (Salhab et al., 2019). بسیاری از بررسی‌های سیستماتیک و متآنالیز گزارش کرده‌اند که یک مداخله ورزشی می‌تواند باعث افزایش تراکم استخوان در ستون فقرات کمری و گردن فمور شود (Marques et al., 2012). در زنان یائسه، تمرینات تحمل وزن باعث بهبود تراکم استخوان شد (Bonaiuti et al., 2002). مارکس و همکاران (۲۰۱۲)، در مطالعه مروری خود به بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر تراکم استخوان در افراد میانسال پرداختند و به نتایج نسبتاً متناقضی در زمینه تأثیر ورزش بر تراکم استخوان این افراد دست یافتند (Marques et al., 2012). اگرچه مداخلات ورزشی مختلف (متفاوت بر اساس نوع، شدت، فرکانس و مدت زمان) به طور گسترده در جمعیت‌های سالم و مبتلا به پوکی استخوان مورد بررسی قرار گرفته است، اما تأثیر فعالیت بدنی بخصوص ورزش استقامتی بر سلامت استخوان در بیماران مزمن کلیوی کمتر نشان داده شده است. لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر FGF-23 و اسکروستین در زنان مبتلا به بیماری مزمن کلیوی است.

روش‌شناسی تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تحقیقات نیمه تجربی است که در قالب طرح‌های تجربی دوگروهی (تجربی و کنترل) با اندازه‌گیری پیش‌آزمون - پس‌آزمون انجام شد. جامعه آماری تحقیق حاضر بانوان یائسه مبتلا به بیماری مزمن کلیه مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین و مرکز دیالیز رضویان شهر شاهرود بودند. مطالعه حاضر کد اخلاق به شماره IR.SHAHROODUT.REC.1403.010 از کمیته اخلاق دانشگاه صنعتی شاهرود دارد و در این مطالعه، همه اصول و موازین اخلاقی کار طبق قوانین مصوب کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده است. آزمودنی‌ها بر اساس شرایط لازم جهت ورود به تحقیق انتخاب شدند. این شرایط عبارت بود از: بیماران در دامنه سنی ۵۰ تا ۶۵ سال قرار داشته باشند. دامنه ۴ تا ۵ بیماری مزمن کلیوی در آنها تشخیص داده شده باشد. فعالیت ورزشی منظم نداشته و منع پزشکی از ورزش و فعالیت ورزشی نیز نداشته باشند. به پرکاری و کم کاری تیروئید مبتلا نباشند. داروهای داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مصرف نمایند و فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک آنها به ترتیب بالاتر از ۱۸۰ و ۱۰۰ میلیمتر جیوه نباشد. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل این موارد بود: عدم پیروی از برنامه‌های ورزشی ارائه شده در گروه‌های تجربی و حضور نامنظم در تمرینات (حداکثر سه جلسه عدم شرکت در تمرینات)، ابتلا به بیماری‌های واگیردار، تغییر در مصرف دارو، بالا رفتن فشار خون سیستمولیک به مقادیری بیش از ۱۸۰ میلیمتر جیوه.

آزمودنی‌های واجد شرایط در تحقیق ۳۲ نفر بود که به روش تصادفی سازی ساده، ۱۶ نفر از آن‌ها در گروه تمرین (با میانگین سن $52/28 \pm 13/98$) و ۱۶ نفر در گروه کنترل (با میانگین سن $52/75 \pm 9/13$) قرار گرفتند. از افراد گروه کنترل خواسته شد تا رژیم غذایی و فعالیت روزانه معمول و مصرف داروی خود را در طی دوره سه ماهه تحقیق حفظ کنند و در صورت هرگونه تغییر محقق را مطلع نمایند. آزمودنی‌های گروه تمرین نیز علاوه بر رعایت موارد مذکور در طی روزهای فرد هفته از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح در محل سالن ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه صنعتی شاهرود به اجرای تمرینات ورزشی پرداختند. شدت و مدت تمرینات در طول تحقیق بر اساس جدول ۲ اعمال شد (Batrakoulis et al., 2025). هر جلسه تمرینی شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن و بعد از آن فعالیت هوازی (راه رفتن و دویدن بر روی تردمیل) و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. شدت تمرینات از طریق معادله کارونن تعیین شد. بدین منظور از طریق معادله کارونن براساس ضربان قلب نشان یا نسبتی از ضربان قلب ذخیره این مقدار تعیین و تنظیم شد؛ در این معادله، حداکثر ضربان قلب، حاصل تفریق سن (سال) از عدد ثابت ۲۲۰ است (Thompson et al., 2023). معادله کارونن: ضربان قلب هدف = ضربان قلب استراحت + ((درصد شدت مورد نظر) × (ضربان قلب بیشینه - ضربان قلب استراحت))

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

زمان (هفته)	زمان تمرین هوازی (دقیقه)	شدت تمرین هوازی (ضربان قلب هدف)
هفته اول و دوم	۲۰	۵۰٪
هفته سوم و چهارم	۲۵	۵۵٪
هفته پنجم و ششم	۳۰	۶۰٪
هفته هفتم و هشتم	۳۵	۶۵٪
هفته نهم و دهم	۴۰	۷۰٪
هفته یازدهم و دوازدهم	۴۵	۷۵٪

به‌منظور رعایت جوانب احتیاط و پیشگیری از وقوع افزایش فشارخون احتمالی از افراد خواسته شد تا وعده غذایی قبل از تمرین را تا دو ساعت قبل از حضور در باشگاه مصرف کنند و از مصرف هرگونه مواد غذایی به‌ویژه کربوهیدراتی در فاصله دو ساعت قبل از تمرین خودداری نمایند. همچنین به‌منظور پیشگیری از وقوع هایپوگلیسمی یا هایپرگلیسمی احتمالی، قند خون آزمودنی‌ها در طی جلسات ابتدایی قبل از تمرین با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد تا در صورت پایین یا بالا بودن مقادیر قند خون تمرین در آن جلسه لغو گردد. از سوی دیگر، داروی مصرفی آزمودنی‌ها در طول تحقیق بر اساس گزارشات فردی ثبت شد. در پایان تحقیق ۲۴ نفر در آزمایش‌ها پس‌آزمون شرکت کردند و طرح حاضر با ریزش هشت نفر آزمودنی مواجه شد. در ابتدای تحقیق و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین از آزمودنی‌ها خواسته شد برای آزمایش‌ها ترکیب بدن، سختی شریانی و تهیه نمونه خون از ساعت ۷:۳۰ الی ۹:۳۰ صبح به‌صورت ناشتا در آزمایشگاه حضور داشته باشند. از آزمودنی‌ها خواسته شده بود قبل از جلسات خون‌گیری شام را تا ساعت ۱۰ میل کرده و از ساعت ۱۲ شب به بعد از خوردن امتناع کنند. از آزمودنی‌ها خواسته شد از ۴۸ ساعت قبل از خون‌گیری از انجام هرگونه فعالیت ورزشی خودداری نموده و اقدامات لازم ارائه شده توسط محقق را پیش از حضور در آزمایشگاه رعایت نمایند. بعد از مراجعه آزمودنی‌ها به آزمایشگاه ۱۰ سی‌سی

خون از ورید آنتی کوپیتال (بازویی) گرفته شد و به لوله‌های مربوطه منتقل شد. نمونه‌های خون جهت جداسازی سرم سانتریفیوژ شدند سپس سرم‌های جدا شده در میکروتیوب ریخته و در فریزر با دمای -80°C درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری شاخص‌های فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکلوستین با روش الایزا (کیت شرکت zelbio ساخت کشور آلمان با ضریب حساسیت $9/375 \text{ pg/ml}$) انجام شد.

در این تحقیق از آزمون شاپیروویلیک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. در صورت طبیعی بودن داده‌ها از آنکووا (ANCOVA) برای مقایسه بین گروهی استفاده شد برای بررسی های آماری از نرم افزار ۲۹ SPSS استفاده و $P \leq 0.05$ بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که با کنترل اثر پیش‌آزمون، که خود تأثیر معناداری نداشت ($p = 0.7$)، بین مقادیر سرمی FGF-23 گروه‌ها تفاوت معناداری وجود داشت ($F = 1.166$, $p = 0.029$) و اندازه اثر آن متوسط بود ($\eta^2 = 0.097$). همچنین نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که مدل کلی در پیش‌بینی اسکلوستین معنادار است ($p = 0.009$) و حدود $42/5$ درصد از واریانس آن را تبیین می‌کند. پس از کنترل اثر پیش‌آزمون، که خود تأثیر آماری معناداری نداشت ($p = 0.098$)، بین مقادیر سرمی اسکلوستین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود داشت ($p = 0.003$) و اندازه اثر آن بزرگ بود (41 درصد از واریانس) جدول ۲.

جدول ۲. مقادیر متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف

شاخص	گروه	زمان	میانگین و انحراف معیار	P بین گروهی
اسکلوستین (ng/ml)	تمرین	پیش آزمون	$64/53 \pm 8/91$	۰/۰۰۳
		پس آزمون	$36/04 \pm 4/2$	
	کنترل	پیش آزمون	$67/92 \pm 2/86$	
		پس آزمون	$56/2 \pm 4/21$	
FGF-23 (pg/ml)	تمرین	پیش آزمون	$615/9 \pm 86/72$	۰/۰۲۹
		پس آزمون	$499/32 \pm 158/36$	
	کنترل	پیش آزمون	$564/78 \pm 169/27$	
		پس آزمون	$578/51 \pm 180/23$	

$P \leq 0.05$ بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد.

بحث و بررسی

نتایج نشان داد که مقدار FGF-23 بین دو گروه تمرین و کنترل در پس آزمون تفاوت معناداری وجود دارد. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، فاضلی و همکاران (۱۴۰۲) تأثیر تمرین ترکیبی بر آترواسکلروز آئورت و FGF23 در رت‌های نر مبتلا به نارسایی مزمن کلیه را بررسی کردند. نتایج بدست آمده نشان داد تمرین ترکیبی باعث کاهش آترواسکلروزیس آئورت و کاهش پلاک‌ها شد، همچنین FGF23، هورمون پارائورمون، کلسیم و فسفر کاهش معنی‌داری را داشتند (fazeli et al., 2023). در تحقیقی گزارش شده است، تمرین پویا و نه ایزومتریک بیماری

استئو دیستروفی کلیه^۱ را کاهش می‌دهد و محور اسکروستین/فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳/کلوتو را در بیماران همودیالیزی نگهدارنده بهبود می‌بخشد (Neves et al., 2021). اما بر خلاف یافته‌های مطالعه حاضر، رخصتی و همکاران (۱۳۹۹) تاثیر تمرینات تناوبی بر شدت بر میزان فیبروبلاستون دهلزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ و پروتئین کلوتو را در رت‌های نر مبتلا به نارسایی کلیوی بررسی کردند. فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ بین گروه تمرین و کنترل از تفاوت معنی‌داری برخوردار نبود (Rokhsati et al., 2020). از آنجایی که در مطالعه رخصتی و همکاران تمرین تناوبی نتوانسته سطح فسفر سرم را به طور معنی‌داری بهبود بخشد بنابراین عدم کنترل معنی‌دار فسفر باعث کاهش اندک FGF23 شد. در پژوهشی دیگر تاثیر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر میزان سرمی کلوتو و بیان ژن FGF23 در قلب موش‌های صحرایی دیابتی بررسی شد. اما میزان بیان ژن FGF23 در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (Bolboli et al., 2021). دلایل مختلفی در ناهم‌سویی تحقیقات دخیل هستند که از جمله آن تفاوت در پروتکل برنامه تمرینی، شدت و حجم و نوع آزمودنی‌ها می‌تواند باشد.

نتایج متفاوت در نتایج پژوهش‌ها را می‌توان به نوع و شدت تمرین و همچنین تفاوت در نوع نمونه‌ها نسبت داد. به نظر می‌رسد، فعالیت ورزشی، از طریق کاهش کلسیفیکاسیون عروق و تعدیل کردن میزان مواد معدنی در کاهش سطح FGF-23 در بیماران نارسایی مزمن کلیه نقش دارد. مطالعات اخیر نشان داده است، کلسیفیکاسیون عروقی یک روند فعال است و فسفر نقش تنظیم‌کننده را در این روند ایفا می‌کند. فسفر در تنظیم پروتئین‌ها و هورمون‌های استخوانی که در بافت عروقی کلسیفیه ثابت شده‌اند، از جمله؛ FGF-23 نقش بسزایی دارد. در بیماران مزمن کلیه، سطوح FGF-23 به میزان ۸ برابر نسبت به افراد سالم بالاتر می‌رود. در نتیجه به نظر می‌رسد، تأثیری که تمرین هوازی بر تصفیه گلوامرولی و بر فسفر دارد، نهایتاً بر FGF-23 سرم تأثیر مثبت می‌گذارد (fazeli et al., 2023).

از سوی دیگر، اسکروستین توسط استئوسیت‌ها تولید می‌شود و می‌تواند به طور مثبت FGF23 را تنظیم کند که به عنوان یک مهارکننده معدنی شدن استخوان و دفع فسفات عمل می‌کند و همچنین بیان کلیوی کلسیتریول^۲ را مهار می‌کند و برون ده کلسیم را از استخوان‌ها افزایش می‌دهد (Neves et al., 2021). این مکانیسم تحت شرایط عادی تحت بازخورد منفی قرار می‌گیرد، که در آن FGF23 از طریق کلوتو از ترشح PTH جلوگیری می‌کند و از تحلیل استخوان و در نتیجه کاهش BMD^۳ جلوگیری می‌کند (Ott et al., 2015). این فرآیند در بیماران بستری مبتلا به CKD به دلیل سطوح پایین کلوتو، همراه با افزایش موزی در سطوح اسکروستین و کاهش نرخ فیلتراسیون اینگلوامرولی با شکست مواجه می‌شود (Elmenyawawi et al., 2019). افزایش اسکروستین و کاهش کلوتو با کاهش تدریجی میزان فیلتراسیون گلوامرولی در CKD همراه است (Cejka et al., 2016) و به این مکانیسم اجازه می‌دهد تا یک هدف درمانی بالقوه برای درمان‌های دارویی و غیردارویی استئوپنی و پوکی استخوان در بیماران مبتلا به CKD در مرحله نهایی باشد (Elmenyawawi et al., 2019).

در پژوهش حاضر، سطوح اسکروستین در پس‌آزمون، بین گروه تمرین و کنترل تفاوت معناداری داشت. نشان داده شده است، غلظت اسکروستین سرم با نشانگرهای خاص چربی، عضله و بافت استخوانی در دختران نوجوان لاغر

¹ Renal Osteodystrophy Disease

² Calcitriol

³ Bone Mineral Densitometry

با افزایش فعالیت بدنی مرتبط است. تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره نشان داد که توده چربی، لپتین، آیریزین و ^۱CTx مهم‌ترین پیش‌بینی کننده غلظت اسکروستین سرم بودند (Jürimäe et al., 2021). تأثیر اثربخشی فعالیت بدنی در یک محیط مجازی بر تنظیم سطوح اسکروستین و اینترلوکین ۶ در بیماران همودیالیزی بررسی شد و تفاوت معنی‌داری بین گروه تجربی و شاهد مشاهده نشد (Turoń-Skrzypińska et al., 2024). همچنین تأثیر تمرینات هوازی حاد و طولانی مدت با شدت‌های متفاوت بر استخوان موش مورد بررسی قرار گرفت. پس از فعالیت ورزشی با شدت کم و زیاد، فعالیت استئوبلاست و استئوکلاست بدون تغییر ماند و تنها در گروه با شدت متوسط، افزایش در تعداد سلول‌های β -catenin و کاهش سلول‌های اسکروستین مشاهده شد (Hatakeyama et al., 2024). در یک دوره تمرینی، افزایش گذرا در اسکروستین ممکن است به دلیل وجود مخزن اسکروستین سنتز شده قبلی باشد که به عنوان پاسخی به محرک فعالیت ورزشی در جریان خون آزاد می‌شود. تنظیم فیزیولوژیکی کلیه نیز ممکن است با افزایش اسکروستین مرتبط باشد. ممکن است به دلیل کاهش دفع یا افزایش بازجذب اسکروستین باشد. گمانه‌زنی دیگر این است که، آستانه‌ای از شدت کرنش مکانیکی منجر به تحریک استخوان شده است (Pickering et al., 2017). سطح اسکروستین ممکن است به نوع، مدت، دفعات و شدت فعالیت ورزشی بستگی داشته باشد. با این حال، این مکانیسم‌ها هنوز نامشخص است و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد (Pickering et al., 2017).

تأثیر دقیق تمرینات ورزشی بر سطوح اسکروستین نامشخص است. در مطالعه‌ای تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح اسکروستین خون و ادرار زنان قبل از یائسگی بررسی شد. آزمودنی‌ها به دو گروه تقسیم شدند، که یک گروه زنان فعال و گروه دیگر زنان کم‌تحرك بودند. نتایج نشان داد، سطح اسکروستین خون و ادرار در زنان فعال بدنی به طور قابل توجهی کمتر از زنان کم‌تحرك بوده است (Yavropoulou et al., 2014). نتایج مشابهی در زنان ۷۵-۵۰ ساله که از استئوپنی رنج می‌برند به دست آمد (Janik et al., 2018). در مطالعه دیگر، همبستگی منفی بین مدت زمان برنامه تمرینی (سرم خون ۴۸ ساعت قبل از برنامه تمرین و سپس بعد از ۴، ۶ و ۱۲ ماه تمرین جمع‌آوری شد) و سطح اسکروستین در زنان چاق مشاهده شد (Bimonte et al., 2017). نتایج مشابهی به دست آمد، که سطوح پایین‌تر برخی از عوامل کلیدی استخوان‌ساز، مانند ^۲Runx2، ^۳BMP4 و ^۴BALP را در مقایسه گروه تمرین و کنترل نشان دادند. همچنین کاهش معنی‌دار بیان ^۵cMyc و ^۶axin2 ژن‌های هدف خاص مسیر پیام‌رسانی متعارف وینت/بتا کاتنین^۵ مشاهده کردند (Wannenes et al., 2014).

پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی وینت یک لیگاند برای پروتئین‌های فریزلد^۶ و پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین واقع در غشای پلاسمایی سلول هدف تشکیل می‌دهند. گیرنده‌های لیپوپروتئین نقش انتقال و سیگنال‌دهی در مسیر دارند. هنگامی که پروتئین‌ها به گیرنده‌های خود متصل می‌شوند، هدایت سیگنال‌ها از غشای سلول به هسته سلول، جایی که بیان ژن رخ می‌دهد، آغاز می‌شود. ترکیب ^۷Dvl با گیرنده فریزلد و اکسین با

¹ Carbon Trade Exchange

² Runt-Related Transcription Factor 2

³ Bone Morphogenetic Protein 4

⁴ Bone Alkaline Phosphatase

⁵ Wnt/B-Catenin Pathway

⁶ Frizzled Protein

⁷ Dishevelled Protein

گیرنده لیپوپروتئین منجر به فعال شدن بتا-کاتنین می‌شود که سپس با فاکتورهای رونویسی TCF/LEF^۱ ترکیب می‌شود تا یک عامل فعال تشکیل شود. مجموعه ای که منجر به بیان ژن‌های هدف می‌شود. عدم بیان پروتئین وینت یا ممانعت از اتصال آنها به گیرنده ها، بتا-کاتنین را تخریب می‌کند و مسیر سیگنالینگ را غیرفعال می‌کند. اسکروستین به عنوان یک مهارکننده مسیر وینت به گیرنده های LRP5/6 متصل می‌شود و آنها را از پروتئین‌های وینت می‌پوشاند. این مانع از تشکیل سیستم Wnt-Frizzled-LRP5/6 می‌شود که منجر به غیرفعال شدن فرستنده‌های مسیر سیگنالینگ می‌شود. این در نهایت منجر به مهار فرآیندهای آنابولیک بافت استخوانی با غیرفعال کردن تمایز استئوبلاست می‌شود. علاوه بر این، از طریق مسیر وینت، طول عمر استئوبلاست‌ها با مهار آپوپتوز آنها طولانی می‌شود (Oniszczuk et al., 2014). مطالعات نشان داده است که افزایش بار مکانیکی روی بافت استخوان منجر به کاهش فعالیت اسکروستین توسط استئوسیت‌ها می‌شود (Holdsworth et al., 2019). مطالعات مشابه در موش‌ها نشان داده‌اند که کاهش استرس مکانیکی بافت اثر، افزایش تولید اسکروستین را به همراه دارد که به نوبه خود باعث کاهش فعالیت مسیر Wnt می‌شود (Robling et al., 2008). به گفته شریف و همکاران کاهش اسکروستین ممکن است در درمان پوکی استخوان موثر باشد (Sharifi et al., 2015). با توجه به اثرات تمرین استقامتی در تحقیق حاضر، بر بهبود عوامل موثر در پوکی استخوان در بیماران مزمن کلیوی، پیشنهاد می‌گردد این افراد در برنامه‌های منظم ورزش هوازی شرکت کنند. از سوی دیگر، با توجه به تاثیر فعالیت ورزشی بر مسیر سیگنالی وینت و کلتو در نمونه‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به بررسی تاثیر فعالیت ورزشی بر این عوامل پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات تمرین استقامتی در کاهش اختلالات تراکم مواد معدنی با واسطه فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ و اسکروستین در بیماران مزمن کلیوی، پیشنهاد می‌گردد این افراد در برنامه‌های منظم ورزش استقامتی و هوازی شرکت کنند. از سوی دیگر با توجه به محدودیت‌های تحقیق پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده، اثر تمرین بر مسیر سیگنالی Wnt و کلتو در نمونه‌های مبتلا به بیماری مزمن کلیوی مورد بررسی قرار گیرد.

تضاد منافع

این پژوهش هیچ‌گونه تضاد و تعارض منافی ندارد.

منابع

- Batrakoulis A, Sorace P, Sakkas GK. Exercise Training with Chronic Kidney Disease. *ACSM's Health & Fitness Journal*. 2025 Nov 1;29(6):63-6.
- Bimonte VM, Fittipaldi S, Marocco C, Emerenziani GP, Fornari R, Guidetti L, et al. Physical activity and hypocaloric diet recovers osteoblasts homeostasis in women affected by abdominal obesity. *Endocrine*. 2017;58:340-8.
- Bolboli L, Khajehlandi M. The Effect of Six Weeks of Moderate-Intensity Endurance Training on Serum Levels of Klotho and Expression of the Fibroblast-23 Growth Factor Gene (FGF23) in the Hearts of Diabetic

¹ T-Cell Factor/Lymphoid Enhancer Factor (TCF/LEF) Transcription Factors

- Rats: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2021;20(4):371-86.
- Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper H, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(3):CD000333-CD.
- Cardoso DF, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Baker LA, Smith AC, Viana JL. Impact of physical activity and exercise on bone health in patients with chronic kidney disease: a systematic review of observational and experimental studies. *BMC Nephrol*. 2020;21:1-11.
- Cejka D, Parada-Rodriguez D, Pichler S, Marculescu R, Kramer I, Kneissel M, et al. Only minor differences in renal osteodystrophy features between wild-type and sclerostin knockout mice with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2016;90(4):828-34.
- Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017;96:29-37.
- Desbiens L-C, Sidibé A, Ung R-V, Fortier C, Munger M, Wang Y-P, et al. FGF23-klotho axis, bone fractures, and arterial stiffness in dialysis: a case-control study. *Osteoporosis International*. 2018;29:2345-53.
- Elmenyawi AAI, Hassan A. Role of sclerostin, fibroblast growth factor-23, and Klotho in hemodialysis patients. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 2019;2(1):8.
- fazeli v, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. The Effect Of Combined Training On Aortic Atherosclerosis And FGF23 In Male Rats With Chronic Renal Failure. *Research in Sport Medicine and Technology*. 2023;21(26):129-40.
- Gonçalves FLC, Elias RM, Dos Reis LM, Gracioli FG, Zampieri FG, Oliveira RB, et al. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:1-7.
- Hatakeyama J, Inoue S, Li C, Takamura D, Jiang H, Kuroki H, Moriyama H. Effects of acute-and long-term aerobic exercises at different intensities on bone in mice. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2024:1-11.
- Holdsworth G, Roberts SJ, Ke HZ. Novel actions of sclerostin on bone. *J Mol Endocrinol*. 2019;62(2):R167-R85.
- Janik M, Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Jegier A, Sewerynek E. Effects of physical activity on sclerostin concentrations. *Endokrynol Pol*. 2018;69 (2): 142-149.
- Jürimäe J, Karvelyte V, Rimmel L, Tamm A-L, Purge P, Gruodyte-Raciene R, et al. Serum sclerostin concentration is associated with specific adipose, muscle and bone tissue markers in lean adolescent females

- with increased physical activity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021;34(6):755-61.
- Lima F, El-Husseini A, Monier-Faugere M-C, David V, Mawad H, Quarles D, Malluche HH. FGF-23 serum levels and bone histomorphometric results in adult patients with chronic kidney disease on dialysis. *Clin Nephrol*. 2014;82(5):287.
- Lima F, Monier-Faugere M-C, Mawad H, David V, Malluche HH. FGF-23 and sclerostin in serum and bone of CKD patients. *Clin Nephrol*. 2023;99(5):209.
- Luziani S, Candy H, Angraini R, Darma P, Juniari S, Juhanna IV, Adiatmika IPG. Effect of exercise on sclerostin concentrations in blood serum. *Sport Fit J*. 2022;10:138-47.
- Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Age*. 2012;34: 1493-1515
- Neves RV, Corrêa HL, Deus LA, Reis AL, Souza MK, Simões HG, et al. Dynamic not isometric training blunts osteo-renal disease and improves the sclerostin/FGF23/Klotho axis in maintenance hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Physiology*. 2021;130(2):508-16.
- Oniszczyk A, Kaczmarek A, Kaczmarek M, Ciałowicz M, Arslan E, Silva AF, et al. Sclerostin as a biomarker of physical exercise in osteoporosis: A narrative review. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:954895.
- Ott SM. Bone cells, sclerostin, and FGF23: what's bred in the bone will come out in the flesh. *Kidney international*. 2015;87(3):499-501.
- Pickering M-E, Simon M, Sornay-Rendu E, Chikh K, Carlier M-C, Raby A-L, et al. Serum sclerostin increases after acute physical activity. *Calcified tissue international*. 2017;101:170-3.
- Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(9):5866-75.
- Rokhsati S, Souri R, Shabkhiz F, Rabbani S, Shahsavari Z. Effect of High Intensity Interval Training on the Level of Atrial Fibrillation, Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho Protein in Male Rats with Renal Failure. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2020;28(5):2660-72.
- Salhab N, Karavetian M, Kooman J, Fiaccadori E, El Khoury CF. Effects of intradialytic aerobic exercise on hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*. 2019;32:549-66.

- Sharifi M, Ereifej L, Lewiecki EM. Sclerostin and skeletal health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16:149-56.
- Thompson WR, Ozemek C. *ACSM's clinical exercise physiology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2023 Nov 16.
- Turoń-Skrzypińska A, Mińko A, Rył A, Mańkowska K, Ciechanowski K, Bereda Z, et al. Impact of Effectiveness of Physical Activity in a Virtual Environment on the Regulation of Sclerostin and Interleukin 6 Levels in Haemodialysis Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(8):2321.
- Wannenes F, Papa V, Greco EA, Fornari R, Marocco C, Baldari C, et al. Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ β -Catenin Dependent Mechanism. *International Journal of Endocrinology*; 2014(1):278316.
- Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2011;22(5):956.
- Yavropoulou MP, Xygonakis C, Lolou M, Karadimou F, Yovos JG .The sclerostin story: from human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis. *Hormones*. 2014;13(4):476-87.

The Effect of Endurance Training on Fibroblast Growth Factor 23 and Sclerostin in Women with Chronic Kidney Disease

Fatemeh Mohammadian, Elham Vosadi^{*}, Adel Donyaei

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

***Corresponding author:** e.vosadi@yahoo.com

Abstract

Objectives: Bone mineral density disorders occur with changes in the levels of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and sclerostin in people with chronic kidney disease. Exercise training seems to have a positive effect on bone mineral density. The aim of the present study was to investigate the effect of endurance training on FGF-23 and sclerostin in women with chronic kidney disease.

Methods: The present study was a semi-experimental study with a pre-test-post-test design. The statistical population of the study was 32 women with chronic kidney disease, who were classified as 3 to 5. The Subjects were divided into two endurance training and control groups. The experimental group performed aerobic training for 12 weeks, 3 sessions per week, and during this period the control group continued their daily activities. At the beginning and end of the study, serum levels of fibroblast growth factor 23 and sclerostin were measured and evaluated. Data were analyzed using analysis of covariance (ANCOVA).

Results: The training program resulted in significant reductions in serum FGF-23 and sclerostin levels in the experimental group compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, it seems that endurance training plays a role in reducing mineral density disorders mediated by fibroblast growth factor 23 and sclerostin in chronic kidney disease patients.

Key words: Chronic Kidney Disease, Sclerostin, Fibroblast Growth Factor 23, Endurance Training