



دانشگاه شهید بهشتی

فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

بهار و تابستان ۹۹، دوره ۱۳، شماره ۱، صفحه های ۲۷-۳۹

تأثیر تمرین هوازی بر محور کلوتو- FGF23 و کلسیمی شدن شریان در زنان یائسه و دیابتی نوع ۲

حمید رجبی، محمدرضا افخمی اردکانی*، پژمان معتمدی، ندا خالدی

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: محمدرضا افخمی اردکانی، تلفن: ۰۹۱۳۳۷۳۳۱۴۴، رایانامه: std_m.r.afkhamy@khu.ac.ir

پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۱۳

ویرایش مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۰۱

دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۳۰

چکیده

هدف: سازوکار فعالیت ورزشی در کمک به کاهش سختی شریانی در بیماران دیابتی معلوم نیست. هدف از این پژوهش عبارت است از تعیین اثر فعالیت هوازی بر محور کلوتو- عامل رشدی فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و کلسیمی شدن شریان در زنان یائسه و دیابتی نوع ۲.

روش‌ها: بیست و چهار زن یائسه و دیابتی نوع ۲ به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: تمرین (۱۲ نفر) با میانگین سنی 61 ± 5 سال و توده بدن 31.5 ± 9 kg/m²؛ و کنترل (۱۲ نفر) با میانگین سن 52 ± 5 سال و توده بدن 29.3 ± 2.8 kg/m². تمرینات هوازی عبارت بود از ۳ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته و هر جلسه ۴۵-۶۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۷۰-۴۵ درصد ضربان قلب ذخیره. نمونه خون، قبل و پس از دوره تمرین در حالت ناشتا گرفته و برای اندازه‌گیری کلوتو و FGF23 از روش الایزا استفاده شد. همچنین، آزمون سختی شریان‌ها و فشارخون با استفاده از دستگاه VaSera-VS-2000 انجام و داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی وابسته و مستقل ($P < 0.05$) تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: تغییر معناداری در فسفر، FGF23، حاصل ضرب کلسیم در فسفر، فشارخون دیاستولی و اکسیژن مصرفی بیشینه طی دوره تحقیق مشاهده نشد ($P > 0.05$). اما، کلسیم در گروه تمرین نسبت به پیش‌آزمون به‌طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.05$). همچنین، فشارخون سیستولی، نسبت کلوتو به FGF23 و سختی شریانی در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش و کلوتو به‌طور معناداری افزایش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرینات هوازی ممکن است سختی عروقی در زنان یائسه و مبتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش دهد، که با عوامل مرتبط با کلوتو، نسبت کلوتو به FGF23 و فشارخون تحقق می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، دیابت نوع ۲، سختی شریانی، کلوتو- FGF23.

مقدمه

عوارض متعدد دیابت، به ویژه بیماری میکروواسکولار و ماکروواسکولار^۲ (عروقی و تصلب شریانی) مهم ترین نگرانی در بیماران دیابتی است [۱]. از طرفی، در تحقیقات گوناگون نشان داده شده است که جنسیت در ابتلا به دیابت و عوارض آن، یکی از عوامل تأثیرگذار است [۲]. در تأیید این موضوع، شیوع دیابت در سنین یائسگی ۴ تا ۸ درصد گزارش شده است که با خطر سه برابری یا بیشتر بیماری کرونری قلب همراه است [۳]. علاوه بر این، یائسگی و دیابت موجب افزایش شدت سختی شریانی با افزایش سن می شود [۴]. در واقع، وضعیت ساختاری و عملکردی شریان ها، بازتاب تأثیر عوامل خطر قلبی-عروقی است و سختی شریان ها، قبل از حوادث قلبی-عروقی بروز می کند که نشانه خوبی از شروع سریع تر و مؤثرتر اقدامات پیشگیرانه اولیه است [۵] و می توان جلوی بروز خطرهای بعدی را گرفت.

با توجه به ممنوعیت مصرف انواع دارو ها، عوارض جبران ناپذیر آن در افراد دیابتی، همچنین هزینه زیاد درمان این بیماران [۶]، ورزش راهبردی کم هزینه و بدون عوارض جانبی برای مقابله با عوارض دیابت محسوب می شود [۷]. افراد سالم با ورزش منظم هوازی اختلال عملکرد اندوتلیومی کمتری نشان می دهند [۸]. اگر چه سازوکارهای افزایش سختی شریانی هنوز به طور کامل درک نشده است، اختلال عملکرد اندوتلیال به سختی دیواره شریانی منجر می شود [۹]. به هر حال، سازو کار اثربخشی ورزش بر عملکرد اندوتلیالی موضوعی است که نیاز به مطالعه دارد.

در مطالعات نشان داده شده است کلو تو شامل خواص ضد سالخوردگی و محافظتی قلبی-عروقی است و با مهار مستقیم رسوب مواد معدنی، جذب فسفات و تمایز سلول های دیواره عروق عمل می کند. با کاهش کلو تو، اختلالات عروقی تسریع می شود و حاصل آن کلسیمی شدن عروق در بیماران مبتلا به بیمار مزمن کلیوی (CKD)^۳ و

دیابت و یکی از عوامل اصلی مرگ بر اثر اختلالات قلبی-عروقی زودرس در این بیماران است [۱۰]؛ بنابراین، کلسیمی شدن عروق در مرحله اول، به علت اختلال در تنظیم هوموستاز ویتامین D و فسفات ناشی از کمبود کلو تو و نشان دهنده عملکردهای ضروری پروتئین کلو تو است [۱۱]. کمبود کلو تو عروقی به توسعه بیشتر کلسیمی شدن عروق انسان منجر می شود و مقاومت به FGF23 را میانجیگری می کند [۱۲]. در مجموع، کلسیم و فسفات با FGF23 تنظیم می شود و کلو تو، گیرنده مشترک و اجباری FGF23 است [۱۳]. به علاوه، کاهش کلو تو نشان دهنده سندرم شبه افزایش سن است، شامل آترواسکلروز، تخلخل استخوانی، آمفیزم ریوی، ناباروری و بیماری های مرتبط با عملکرد غیرطبیعی اندوتلیال عروقی [۱۴].

کلسیمی شدن داخل عروق ممکن است با کاهش کلسسانی عروقی در سالخوردگی همراه باشد. در همین راستا، بلومنتان و همکاران [۱۵] رابطه نزدیکی بین تکامل کلسیمی شدن سطح داخلی عروق و سالخوردگی یافتند. در مطالعات بعدی، ارتباط بین کلسیمی شدن و سختی شریان مطرح شد [۱۶]. کلو تو حداقل با سه روش-هورمون های فسفات اوریک، حفظ تسویه گلو موری و تأثیر مستقیم-بر بافت های نرم، از جمله عضلات صاف عروق، آثار ضد کلسیمی شدن دارد. اثبات شده است که فسفات فرایند کلسیمی شدن را سرعت می بخشد (تمایز تبدیل سلول های عضله صاف به استئوبلاست و استئوکلاست) [۱۷]. از طرفی، FGF23 سطح کلسیم، فسفر، ویتامین D و PTH^۴ را تنظیم می کند؛ از این رو، با عملکرد غیرطبیعی قلب مرتبط است. FGF23 در بازسازی قلبی نقش پاتوفیزیولوژی بایی دارد، در حالی که تعدیل غلظت کلو تو و فعالیت FGF23 فرایندهای قلبی را بهبود می بخشد [۱۸].

همچنین، کلو تو در تنظیم تولید نیتریک اکسید، یکپارچگی و نفوذپذیری اندوتلیوم عروق درگیر است. کلو تو،

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

این پژوهش بخشی از مطالعه‌ای توسعه‌ای است. جمعیت تحت مطالعه، زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و مراجعه‌کننده به انجمن دیابت شهر شاهرود بودند. بیست‌و‌چهار نفر از آن‌ها به صورت تصادفی در دو گروه تجربی و کنترل قرار گرفتند. افراد داوطلبی که آسیب بدنی مانند قطع عضو نداشتند و از داروهای مسکن استفاده نمی‌کردند، در پژوهش شرکت داده شدند. در جدول ۱، مشخصات افراد مورد پژوهش آمده است. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از میزان قند خون بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در حالت ناشتا، نداشتن فشارخون بالاتر از ۱۶۰/۹۵ میلی‌متر جیوه، نداشتن فعالیت ورزشی منظم و منع پزشکی از ورزش.

بر اساس اصول کمیته اخلاق، نحوه اجرای آزمون به آزمودنی‌ها به‌طور کامل توضیح داده و از آن‌ها رضایت‌نامه گرفته شد. برای آشنایی با پروتکل فعالیت مقاومتی، آزمودنی‌ها یک جلسه تمرین هوازی با شدت کم انجام دادند. به‌علاوه، مختار بودند در هر مرحله از تحقیق از ادامه همکاری انصراف دهند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت است از عدم رعایت موارد لازم برای حضور در جلسات خون‌گیری، عدم پیروی از برنامه‌های ورزشی ارائه‌شده در گروه تجربی و حضور نامنظم در تمرینات. در همین راستا، ۳ نفر از ۲۷ نفر اولیه کاسته شد و تعداد آزمودنی‌ها به ۲۴ نفر رسید و تعداد افراد در هر گروه به ۱۲ نفر کاهش یافت.

داروی مصرفی آزمودنی‌ها در طول تحقیق بر اساس گزارش‌های فردی ثبت شد. این داروها عمدتاً عبارت بود از داروهای کاهنده قند خون و کاهنده چربی، از جمله متفورمین (تمامی آزمودنی‌ها)، آترواستاتین (۹ نفر)، متوپرولول (۴ نفر) و لوزارتان (۳ نفر). با توجه به کوتاه‌بودن طول دوره تحقیق، تغییری در میزان داروی مصرفی بیماران به‌وجود نیامد. هر چند بیشتر آزمودنی‌ها از داروهای یکسان

TNF α را سرکوب می‌کند، زیرا TNF α به بیان مولکول‌های چسبان داخل سلولی و سلول‌های عروقی (Vcam-1) منجر می‌شود. نشان داده شده است FGF23 در تحریک تولید مولکول‌های چسبان Vcam-1 و E-selectin نقش دارد. افزایش مولکول‌های چسبان در عملکرد غیرطبیعی اندوتلیال عروق مشاهده شده است [۱۷].

به‌نظر می‌رسد، با فعالیت ورزشی بتوان میزان کلتو را افزایش داد. ماستابورا و همکاران [۴] در مطالعه‌ای روی ۱۱ زن سالم یائسه با سن ۵۰-۷۶ سال با تمرین هوازی به مدت ۱۲ هفته، در مقایسه با گروه کنترل بدون فعالیت ورزشی، نشان دادند که کلتو در گروه تمرینی به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. این مشاهدات از مطالعات انسان، نشان می‌دهد که ورزش به تحریک افزایش کلتوپلازما منجر می‌شود، در حالی که در گزارش‌های ناموفقی، وجود هر گونه رابطه مستقیم بین فعالیت بدنی و سطح کلتوی سرمی رد شده است [۱۹]. به‌علاوه، با ۱۶ هفته تمرین ترکیبی^۵ افزایشی، تفاوت معناداری در FGF23 و کلسیم سرمی بین گروه کنترل و تمرین به‌دست نیامد [۲۰].

با توجه به مطالب بیان‌شده، از آنجا که در رابطه با تأثیر تمرینات هوازی طولانی‌مدت بر عوامل مکانیکی (شاخص عروقی- قلبی مج‌پا)، بیوشیمیایی (کلتو، FGF23، فسفات و کلسیم) و نیز تعدیل غلظت محور کلتو- FGF23 مرتبط با سختی شریانی تحقیقاتی صورت‌نپذیرفته است، در تحقیق حاضر به‌دنبال آن بودیم که اثر ۸ هفته تمرین هوازی را بر عامل مکانیکی و بیوشیمیایی (کلتو، FGF23، فسفات و کلسیم) مرتبط با سختی شریانی در زنان دیابتی نوع ۲ بررسی کنیم.

استفاده می‌کردند، در برخی موارد از نظر دوز دارو و متفاوت بودن داروی مصرفی، از کنترل محقق خارج بودند. وضعیت روانی و استرس آزمودنی‌ها طی دوره تحقیق نیز تا حد زیادی خارج از کنترل محقق بود.

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌ها

گروه	سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی‌متر)	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	سابقه یائسگی (سال)	سابقه بیماری (سال)	چربی (درصد)
کنترل (میانگین انحراف استاندارد)	۵۱/۴	۷۱/۵	۱۵۵/۷	۲۹/۲	۴/۹	۷/۲	۳۴/۳
تجربی (میانگین انحراف استاندارد)	۶	۹/۲۵	۶/۱	۳/۸۸	۳/۶	۲/۵	۶/۴
	۵۲/۳	۸۱/۸	۱۵۹/۳	۳۱/۹	۴/۳	۶/۷	۳۷
	۵/۴	۱۴/۸	۴/۲	۴/۹۲	۳/۴	۲/۲	۴/۳

پروتکل پژوهش

شدت و مدت تمرینات در طول تحقیق بر اساس جدول ۲ اعمال شد [۲۳، ۲۴]. هر جلسه از تمرین با ۱۵ دقیقه گرم‌کردن، شامل پیاده‌روی و حرکات کششی، شروع می‌شد و با ۱۰ دقیقه سردکردن خاتمه می‌یافت. شدت تمرینات برای هر فرد با استفاده از معادله کارونن تعیین شد. بدین منظور از طریق معادله کارونن بر اساس ضربان قلب 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. ضربان قلب استراحت نیز هنگام آزمون سختی شریانی و پس از ۱۵ دقیقه استراحت گرفته شد. مداخله ورزشی بر اساس توصیه‌های سازمان دیابت آمریکا طرح‌ریزی شد که در مطالعه شونندی و همکاران [۲۵] در بیماران دیابتی استفاده شده است و به کاهش وزن و BMI، کاهش سطوح رزیستین و مقاومت به انسولین منجر شد.

جدول ۲. شدت و مدت تمرینات هوازی

هفته	مدت (دقیقه)	شدت (درصد ضربان قلب ذخیره)
۲-۱	۳۰	۴۵-۲۵
۴-۳	۴۰	۵۵-۴۵
۶-۵	۵۰	۶۵-۵۵
۸-۷	۶۰	۶۵-۷۵

روش‌های آزمایشگاهی

ترکیب بدنی با استفاده از دستگاه In Body 3.0 (ساخت کره) اندازه‌گیری شد. قد با استفاده از قدسنج ساخت شرکت آلمانی سکا و ضربان قلب با ضربان سنج پولار بیت ساخت فنلاند ثبت شد. اکسیژن مصرفی بیشینه با استفاده از آزمون پیاده‌روی ۱ مایل راک پورت^۶ و با فرمول اختصاصی آن، قبل و بعد از ۸ هفته برآورد گردید [۲۱].

- (وزن به کیلوگرم $\times 0/1692$) - $132/853$ = (میلی لیتر بر

کیلوگرم/ دقیقه) اکسیژن مصرفی بیشینه

(ضربان قلب در دقیقه $\times 0/1565$) - (زمان با دقت صدم

ثانیه $\times 3/2649$) - (جنس $\times 6/315$) + (سن $\times 0/38779$)

اندازه‌گیری شاخص عروقی- قلبی مج با (CAVI)^۷ با

استفاده از دستگاه VaSera-VS-2000 (شرکت فوکودا

به وسیله کیت‌های ساخت شرکت پارس آزمون و با استفاده از روش اسپکتوفتومتری و گلوکز نیز با کیت‌های ساخت شرکت پیشتاز و با استفاده از روش اسپکتوفتومتری اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شپیرو-ویلک تعیین شد. برای مقایسه داده‌های درون گروهی، از آزمون تی وابسته و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها، اختلاف داده‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون در هر گروه محاسبه شد. سپس، از آزمون آماری تی مستقل استفاده شد. سطح معناداری در تمام تحلیل‌های آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

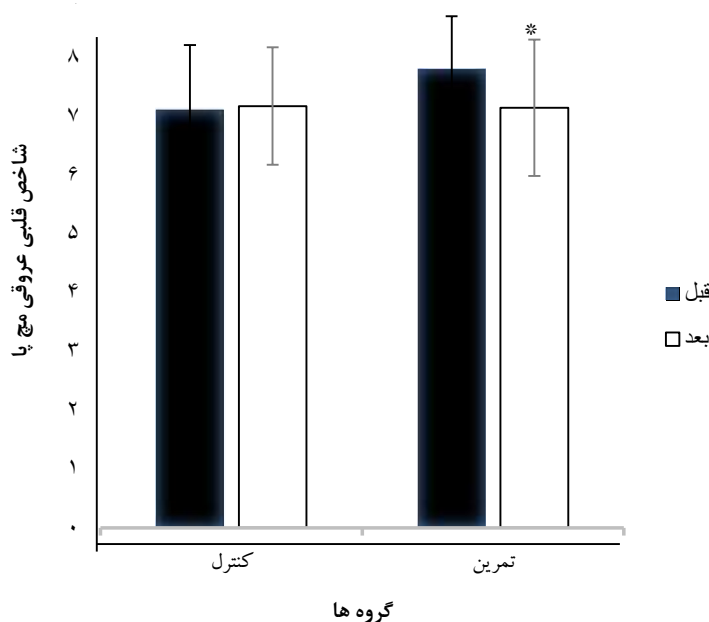
بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر (جدول ۳)، قند خون ناشتا، درصد چربی، وزن، کلوتو، کلسیم سرمی و شاخص CAVI در گروه تمرین به طور معناداری نسبت به پیش‌آزمون تغییر یافت و از بین همه متغیرها نیز تفاوت معنادار بین گروهی در تغییرات قند خون ناشتا، کلوتو و شاخص CAVI (شکل ۱) مشاهده شد. در متغیرهای وزن، فسفر، FGF23 و اکسیژن مصرفی بیشینه در هیچ کدام از مراحل تحقیق تغییر معناداری مشاهده نشد.

Denshi ژاپن) بین ساعات ۹ تا ۱۲ صبح انجام شد. قبل از آزمایش، شرکت کنندگان برای جلوگیری از اثر بالقوه استرس در وضعیت خوابیده به پشت به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کردند. در زمان معاینه، افراد در وضعیت خوابیده به پشت باقی می‌ماندند و ۲ الکتروود در هر دو مچ دست قرار داده می‌شد و ۴ کاف فشارخون در اطراف بازوها و مچ پا پیچیده می‌شد و یک میکروفون بر روی جناغ سینه در فضای بین دنده‌ای دوم قرار می‌گرفت. در خصوص اعتبار CAVI، در تحقیقات نشان داده شده است که رابطه مثبت و معناداری بین این روش و پارامتر β^A وجود دارد ($P < 0.01$ و $r = 0.67$) [۲۶] و رابطه بین CAVI و سرعت موج نبض (PWV) نیز مثبت و معنادار گزارش شده است ($P < 0.001$ و $r = 0.88$) [۲۷، ۲۸].

برای همسان‌سازی رژیم غذایی در روزهای قبل از خونگیری، در جلسه اول از آزمودنی‌ها خواسته شد تا رژیم غذایی روز قبل از خونگیری اول را ثبت کنند. روز قبل از جلسه خونگیری نهایی، از آزمودنی‌ها خواسته شد از همان رژیم غذایی پیروی کنند. از هر آزمودنی ۱۰ سی‌سی خون از ورید آنتی‌کیوبیتال (پیش‌آرنجی) گرفته شد و نمونه‌های خونی برای جداسازی سرم‌های مربوط سانتریفیوژ شد. سپس، در میکروتیوب‌های ۵۰۰ میکرولیتری و در فریزر با دمای -80 درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری‌های بعدی نگهداری شد. به منظور اندازه‌گیری کلوتو و FGF23 با روش ELISA از کیت انسانی شرکت آلمانی (ELISA, ZellBio GmbH, Ulm, Germany) استفاده شد. کلسیم و فسفر

جدول ۳. مقادیر متغیرهای بیوشیمیایی سختی شریانی و عملکردی

شاخص	گروه	زمان اندازه‌گیری	میانگین	انحراف استاندارد	تی وابسته	معناداری	تی مستقل و معناداری
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	کنترل	قبل از دوره	۱۴۵	۴۸	۰/۹۶۱	۰/۳۵۷	$t=2/819$ $P=0/01$
		بعد از دوره	۱۵۲	۶۰			
	تمرین	قبل از دوره	۱۷۳	۵۵	۲/۹۶۷	۰/۰۱۳	
		بعد از دوره	۱۴۹	۴۵			
وزن (کیلوگرم)	کنترل	قبل از دوره	۷۱/۹۳	۲/۶۷	۰/۳۶	۰/۷۱	$t=0/11$ $P=0/09$
		بعد از دوره	۷۱/۲۷	۲/۶۱			
	تمرین	قبل از دوره	۸۴/۶۱	۳/۸۴	۴/۷۸	۰/۰۰۱	
		بعد از دوره	۸۴/۰۱	۳/۸۹			
درصد چربی	کنترل	قبل از دوره	۳۷	۴/۳	۱/۰۷	۰/۳۳	$t=1/17$ $P=0/25$
		بعد از دوره	۳۷/۵	۵/۱			
	تمرین	قبل از دوره	۳۴/۳	۶/۴	۲/۷۹	۰/۰۱	
		بعد از دوره	۳۵/۳	۵/۵			
فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	کنترل	قبل از دوره	۴/۳۱	۰/۴۶	۱/۱۲	۰/۲۸	$t=0/59$ $P=0/59$
		بعد از دوره	۴/۱	۰/۶۵			
	تمرین	قبل از دوره	۴/۱۶	۰/۳۲	۱/۳۹	۰/۱۹	
		بعد از دوره	۳/۹۳	۰/۳۹			
کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	کنترل	قبل از دوره	۹/۰۵	۰/۲۸	۰/۴۸	۰/۶۳	$t=1/31$ $P=0/12$
		بعد از دوره	۹/۰۱	۰/۱۸			
	تمرین	قبل از دوره	۹/۰۲	۰/۳۱	-۲/۸۲	۰/۰۱	
		بعد از دوره	۸/۸۴	۰/۲			
کلوتو (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	کنترل	قبل از دوره	۳/۷۶	۰/۶	۰/۴۴	۰/۶۶	$t=2/1$ $P=0/047$
		بعد از دوره	۳/۹۲	۰/۸۹			
	تمرین	قبل از دوره	۳/۴۳	۰/۸۰	۳/۹۷	۰/۰۰۲	
		بعد از دوره	۴/۲۸	۰/۹			
FGF23 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	کنترل	قبل از دوره	۲۹۷/۶۲	۵۸/۳۹	۰/۳۸	۰/۷	$t=0/1$ $P=0/91$
		بعد از دوره	۲۹۲/۸۷	۸۴/۳۶			
	تمرین	قبل از دوره	۲۸۴/۳۷	۹۴/۴۶	۰/۶	۰/۵۵	
		بعد از دوره	۲۷۴/۸۵	۶۷/۱۱			
CAVI (میلی‌گرم)	کنترل	قبل از دوره	۷/۱۲	۱	۰/۳۷	۰/۷۱۹	$t=3/44$ $P=0/002$
		بعد از دوره	۷/۱۸	۱/۱۶			
	تمرین	قبل از دوره	۷/۸۱	۱/۱	۴/۷۸	۰/۰۰۱	
		بعد از دوره	۷/۱۵	۰/۹			
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی‌لیتر، کیلوگرم بر دقیقه)	کنترل	قبل از دوره	۲۵/۸	۶/۷	۱/۰۸۹	۰/۳	$t=13/02$ $P=0/123$
		بعد از دوره	۲۴/۹	۸			
	تمرین	قبل از دوره	۲۴/۳	۴/۴	۲/۰۸۸	۰/۰۶۱	
		بعد از دوره	۲۴/۸	۴/۱			



شکل ۱. میانگین \pm انحراف معیار مقادیر شاخص عروقی - قلبی مجع با (CAVI)

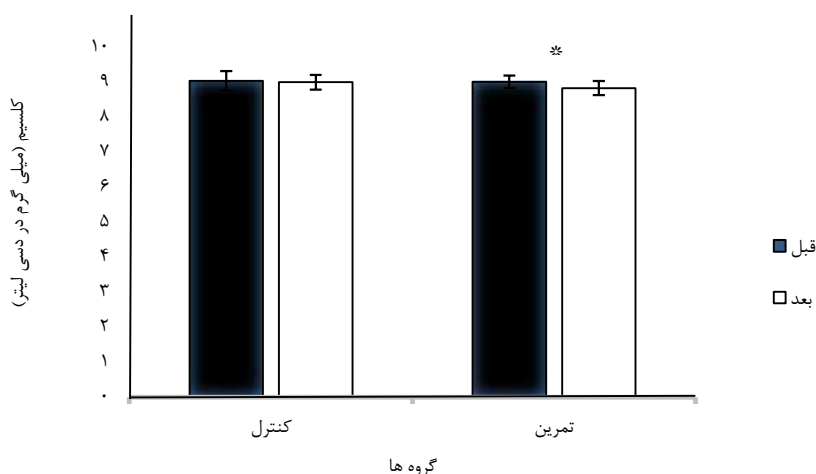
* تفاوت معنادار درون گروهی نسبت به پیش‌آزمون

تفاوت معنادار با گروه کنترل

مشاهده نشد ($P > 0.05$). موافق با نتایج تحقیق حاضر، با ۱۶ هفته تمرین ترکیبی افزایشی، تفاوت معناداری در سطوح FGF23 و کلسیم سرمی بین گروه کنترل و تمرین به وجود نیامد. اما برخلاف مطالعه حاضر، مقدار فسفر در گروه تمرین پس از پایان دوره تمرینی به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد [۲۰]. همچنین، در مطالعه مستفیدی و همکاران [۳۰]، پاسخ کلوتو به یک جلسه تمرین هوازی روی ۳۰ فوتبالیست مرد ۱۸-۲۲ ساله با افزایش همراه بود و موافق با مطالعه حاضر سطح کلسیم و فسفر در خون تمامی آزمودنی‌ها طبیعی بود. این در حالی است که در سازگاری در پاسخ کلوتو به ۱۶ هفته تمرین هوازی، افزایش معناداری در کلوتوی سرمی در گروه جوان‌تر (سن ۲۵-۴۵ سال) پس از یک جلسه تمرین وجود داشت. این پاسخ در گروه مسن‌تر (سن ۶۵-۷۴ سال) کمتر و غیرمعنادار بود [۱۹].

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر کاهش معناداری را در سختی شریانی (۸/۴۵ درصد) نشان داد، که معرف تأثیر مطلوب تمرین هوازی است. این یافته با نتایج دانلی و همکاران [۲۹] همسوست. آن‌ها نشان دادند ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش سختی شریانی در افراد مبتلا به سندرم سوخت و سازی می‌شود. از طرفی، کاهش معنادار قند خون ناشتا (۱۳/۹ درصد) و افزایش معنادار کلوتو (۲۴/۷ درصد) پس از این فعالیت، احتمالاً کاهش سختی شریانی در این بیماران را توجیه می‌کند. همچنین، کاهش معنادار مقادیر کلسیم سرمی (۲/۰۳ درصد) در گروه تجربی در پاسخ به تمرینات به‌وجود آمد (شکل ۲)، اما این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل معنادار نبود ($P = 0.02$ و $t = 3.1$)، همچنین در متغیرهای فسفر (۵/۸۵ درصد)، FGF23 (۳/۳۴ درصد) و اکسیژن مصرفی بیشینه (۲/۴ درصد) تفاوت معناداری



شکل ۲. نمایش تفاوت میانگین‌های پیش و پس‌آزمون

* تفاوت معنادار درون گروهی نسبت به پیش‌آزمون

سازوکارهای متعددی وجود دارد که نقش FGF23 در بیماری‌های قلبی-عروقی را نشان می‌دهد. یکی از سازوکارهای احتمالی، مشارکت FGF23 در فرایند پیچیدهٔ کلسیمی شدن عروقی است. ایزاکوا و کولز^۹ پیشنهاد کردند که سطح بالای FGF23 منجر به کمبود کلوتو می‌شود. آندروخا و کولز^{۱۰} گزارش کردند FGF23 با عث افزایش جذب مجدد سدیم کلیه می‌شود، بنابراین با عث پرفشاری خون و هیپرتروفی قلبی می‌شود. گزارش شده است که سطوح FGF23 مرتبط با نشانگرهای التهابی مختلف است. شواهد رو به رشدی در ارتباط بین افزایش فشارخون و هیپوفسفاتی وجود دارد [۳۳].

دیابت با خطر کاهش مواد معدنی استخوان و دفع ادراری کلسیم و فسفات همراه است و افزایش تحلیل استخوانی در این بیماران گزارش شده است. این در حالی است که سطح کلسیم توتال سرم، تغییر معناداری ندارد [۳۴]. اما، در مطالعهٔ حاضر در گروه تجربی، کلسیم سرم به‌طور معناداری

کاهش سطح قند خون ناشتا با فعالیت هوازی به بهبود کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی منجر می‌شود که ممکن است از پیشرفت عوارض این بیماری و وقوع مشکلات قلبی-عروقی پیشگیری کند یا این موارد را به تأخیر اندازد [۳۱]. ارتباط سختی شریانی و کاهش سطح قند خون ناشتا وابسته به سازوکار هموگلوبین گلیکوزیله است. از طرفی، در فعالیت هوازی، کلوتو افزایش می‌یابد و بهبود سختی شریانی را از مسیرهای مختلفی میسر می‌سازد. مشخص شده است که کلوتو، پیام IGF-1 را سرکوب می‌کند و هوموستاز کلسیم و فسفات را به دلیل تأثیر بر FGF23 و کانال سدیم-پتاسیم ATPase تنظیم می‌کند. تنظیم و عملکردهای FGF23، علاوه بر تعیین مسیرهای فیزیولوژیایی جدید، به چارچوب پاتوفیزیولوژیایی جدیدی (برای طبقه‌بندی اختلالات کم‌وبیش فسفاتی اکتسابی و ارثی و بازنگری روش‌های درمانی) برای کنترل اختلالات ارثی کم فسفاتی منجر می‌شود و بینش جدیدی به پاتوژنز سوخت‌وسازی مواد معدنی در بیماری مزمن کلیوی ایجاد می‌کند [۳۲].

ناشتا و سختی شریانی در نتیجه فعالیت هوازی در افراد دیابتی رخ می‌دهد. با وجود این، برای اظهار نظر قطعی به پژوهش‌های بیشتری نیاز است. از آنجا که کلاسیمی شدن عروق در مرحله اول، به علت اختلال در تنظیم هوموستاز ویتامین D و فسفر است، به محققان آتی پیشنهاد می‌شود رابطه ویتامین D، FGF23 و کلوتو و مسیر پایین‌دستی کلوتو-FGF23 را با ورزش مطالعه کنند.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر از نوع تحقیقات توسعه‌ای است که در قالب روش نیمه تجربی و طرح دو گروهی (تجربی و کنترل) با اندازه‌گیری پیش‌آزمون-پس‌آزمون انجام شد. اجرای این پژوهش با همکاری انجمن دیابت شاهرود انجام گرفت. از کارمندان مرکز دیابت و بیماری‌های که نهایت همکاری را مبذول داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

پی‌نوشت‌ها

¹ Microvascular

² Macrovascular

³ Chronic kidney disease

⁴ Parathyroid hormone^e

⁵ Combined training

⁶ Rockport Walking Test

⁷ Cardio-ankle vascular index

⁸ ضریب هم‌بستگی بین میزان فشار و تغییر قطر شریانی، که برای ارزیابی تغییرات

آترواسکلروز اولیه، حتی قبل از تغییرات مورفولوژیایی مفید است [۲۲].

⁹ Isakova and Cols

¹⁰ Andrukova and Cols

¹¹ Biscetti

¹² Extracellular-signal-regulated kinase

کاهش یافت و این احتمالاً ناشی از نسبت کلوتو-FGF23 است.

بیسکتی^{۱۱} و همکاران، بیماری شریانی محیطی را با توجه به شاخص بازویی مچ پا تشخیص دادند. افزایش سطح سرمی FGF23 عامل مهمی در بیماری شریانی محیطی (از جمله آترواسکلروز اندام تحتانی) است. نتایج نشان داد که افزایش سطح سرمی FGF23 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ممکن است نشان‌دهنده حضور آترواسکلروز اندام تحتانی باشد. نشان داده شد پس از تنظیم GFR، Ca و P، ارتباط بین سطح سرمی FGF23 و آترواسکلروز اندام تحتانی از لحاظ آماری معنادار بود [۳۵].

در شرایط طبیعی و غیرآزمایشگاهی، اعتقاد بر این است که گیرنده FGF3 میانجی اصلی تأثیرات FGF23 است. کلوتو ظاهراً به FGF23 اجازه می‌دهد با تمایل بیشتری نسبت به زمانی که به‌تنهایی عمل می‌کند به گیرنده‌اش وصل شود. به‌علاوه FGF23، در حضور کلوتو، پیام‌های پایین‌دستی را فعال می‌کند، از جمله فعال‌سازی عناصر پاسخ‌رشدی زودرس (Egr1) و فسفوریله شدن سوپرسترای α2 گیرنده FGF، کینازهای تنظیم‌کننده خارج سلولی (ERK^{۱۲})، P38، کینازهای پایانه‌های (junc)c jun و پروتئین‌های AKT. این مشاهدات نشان می‌دهد که تعامل FGF23 و گیرنده‌اش و فعالیت پیام‌رسانی پس از آن به کوفاکتور کلوتو نیاز دارد [۳۶]. نشان داده شده است که کلوتو موضعی رابطه فیزیکی با گیرنده FGF دارد و تحت استرس پیش‌کلسیمی شدن، تفکیک فیزیکی بین کلوتو و گیرنده FGF به وجود می‌آید و سرکوب می‌شود. FGF23 باعث تنظیم افزایش P-AKT و P-ERK می‌شود که به تکثیر و مهار HA-SMC رسوب کلسیم ماتریکس در شرایط آزمایشگاهی می‌انجامد [۳۷].

در پایان، بر اساس عمده یافته‌های این پژوهش، می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که افزایش کلوتو و کاهش قند

منابع

- [1] Taherkhani M, Safi M. Evaluation of correlation between microvascular complications and coronary disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Research in medicine*. 2014; 38(3):167-172
- [2] Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001; 44(1): 3-15.
- [3] Moosavi J, Habibian M, Farzanegi P. The effect of regular aerobic exercise on plasma levels of 25- hydroxy Vitamin D and insulin resistance in hypertensive postmenopausal women with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2016; 22: 80-90.
- [4] Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra SG, Tanahashi K, Kumagai H, Oikawa S, Maeda S. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014; 306(3): H348-55.
- [5] Fakhrzadeh H, Sharifi F. Pre-clinical atherosclerosis, a review article. *Iran Journal of Diabetes and Metabolism*. 2017; 15; 10(2): 117-29.
- [6] Hassanzade S, Raz A, Mansouri M, Mirzaeezadeh Z, Larijani B. Assessment of the relationship between (THR399ILE) polymorphism of TLR4 gene with diabetic foot ulcer in type 2 diabetic patients referred to the clinic of diabetes & metabolic diseases. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2017 Aug 15; 16(1): 9-16.
- [7] Arazi H, Afkhami M. Effects of acute resistance exercise on blood pressure and pain threshold in type 2 diabetic overweight patients. *Knowledge and Health*. 2013; 8(2): 57-61. [in Persian]
- [8] DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000 Sep 19; 102(12): 1351-7.
- [9] Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, Simo R, Albert L, Berlanga E, Vendrell J, González-Clemente JM. Impaired endothelial function is not associated with arterial stiffness in adults with type 1 diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2013 Sep 1; 39(4): 355-62.
- [10] Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, Hsiao LL. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012 May 8; 125(18): 2243-55.
- [11] Kuro-o M., ed. *Endocrine FGFs and Klothos*. Vol. 728, Springer Science & Business Media, 2012.
- [12] Kuro-o M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017; 21.1: 64-69.
- [13] Saghiv M, Sherve C, Ben-Sira D, Sagiv M, Goldhammer E. Aerobic training effect on blood S-Klotho levels in coronary artery disease patients. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2016; 7: 1-4.
- [14] Xiao, N. M., Zhang, Y. M., Zheng, Q., & Gu, J. Klotho is a serum factor related to human aging. *Chinese Medical Journal*. 2004; 117.5: 742-747.
- [15] Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *Journal of Applied Physiology*. 2008; 105.5: 1643-1651.

- [16] Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 22: 124-527.
- [17] Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, Yamanari T, Kikumoto Y, Uchida HA, Kitamura S, Maeshima Y. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PloS one*. 2013 Feb 19; 8(2): e56695.
- [18] Ding HY, Ma HX. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2015 Jul; 12(4): 439.
- [19] Avin KG, Coen PM, Huang W, Stolz DB, Sowa GA, Dubé JJ, Goodpaster BH, O'Doherty RM, Ambrosio F. Skeletal muscle as a regulator of the longevity protein, Klotho. *Frontiers in Physiology*. 2014 Jun 17; 5: 189.
- [20] 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.
- [21] Seneli RM, Ebersole KT, O'Connor KM, Snyder AC. Estimated V (combining dot above) O₂max from the rockport walk test on a nonmotorized curved treadmill. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2013; 27(12): 3495-505.
- [22] Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, Yamazaki M, Sengoku R, Kono Y, Kamiyama T, Suzuki M, Furuhashi H, Iguchi Y. Stiffness parameter β of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 Jul 1; 23(6):1391-5.
- [23] Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012; 26(5): 424-9.
- [24] Lippincott W, Wilkins. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. American College of Sports Medicine. 2013 Mar 4.
- [25] Shavandi N, Saremi A, Ghorbani A, Parastesh M. Effects of aerobic training on resistin, adiponectin and insulin resistance index in type 2 diabetic men. *Sport Physiology (Research on Sport Science)*. 2011; 3(10): 89-102. [in Persian]
- [26] Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *Journal of Hypertension*. 2015; 33(9): 1742-57.
- [27] Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal*. 2008; 72(11): 1762-7.
- [28] Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid parameters are independently associated with cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018 Jan 12: 42291.
- [29] Donley DA, Fournier SB, Reger BL, DeVallance E, Bonner DE, Olfert IM, et al. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2014; 116(11): 1396-404.

- [30] Mostafidi E, Moeen A, Nasri H, Hagjo AG, Ardalan M. Serum Klotho levels in trained athletes. *Nephro-Urology Monthly*. 2016; 8(1). [in Persian]
- [31] Nathan D, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007; 50(11): 2239-44.
- [32] Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/ Klotho endocrine pathways. *Physiological Reviews*. 2012 Jan 1; 92(1): 131-55.
- [33] Kizilgul M, Kan S, Beysel S, Apaydin M, Ozcelik O, Caliskan M, Ozbek M, Ozdemir S, Cakal E. Is fibroblast growth factor 23 a new cardiovascular risk marker in gestational diabetes?. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017, 61(6): 562-566.
- [34] Shirinzadeh M, Shakerhoseini R, Navaee L, Hoshyar rad A, Saadat N, Golestan B. Assessment of vitamin D supplementation effect on insulin resistance among type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2008; 15; 1(2):1-6. [in Persian]
- [35] Su H, Peng J, Zhou J, Ying L, Jia W, Hu X, Ma X, Pan X, He X, Bao Y. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2017; 16(1): 77.
- [36] Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009; 1; 296(3): F470-6.
- [37] Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, Hsiao LL. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012 May 8; 125(18): 2243-55.



Shahid Beheshti University

Sport and Exercise Physiology

Spring and Summer 2020; Vol.13; No.1

The effect of aerobic training on Klotho-FGF23 axis and arterial calcification in type 2 diabetic postmenopausal women

Hamid Rajabi, Mohammad Reza Afkhami*, Pejman Motamedi, Neda Khaledi

Faculty of Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Mohammad Reza Afkhami, Tel: +98-9133733144, E-mail: std_m.r.afkhamy@khu.ac.ir

Received: 19/02/2018

Revised: 23/07/2018

Accepted: 04/08/2018

Abstract

Purpose: Although physical activity is one of the medical aid strategies to reduce arterial stiffness in diabetic patients, the mechanism remains unclear. The purpose of this study was to determine the effect of aerobic exercise on Klotho-fibroblast growth factor-23 (FGF23) axis and arterial calcification in type 2 diabetic postmenopausal women.

Methods: Twenty-four type 2 diabetic postmenopausal women who were registered at the diabetes association of Shahrood, were randomly assigned into two groups including exercise ($n=12$, 51 ± 6 yrs., 31.9 ± 5 kg/m²) and control ($n=12$, 52 ± 5 yrs., $29.23.8$ kg/m²). The aerobic training consisted of 45 to 60 minutes running with 45 to 70 percent of heart rate reserve, three sessions per week for 8 weeks. Before and after the experimental period, blood fasting samples were taken and the ELISA method was used to analyze Klotho-FGF23. Arterial stiffness analysis was also performed using VaSera-VS-2000. The data were analyzed using the statistical tests of Paired and Independent t-test ($P<0.05$).

Results: No significant changes in phosphorus, FGF23, phosphorus \times calcium, diastolic blood pressure and VO₂max were found in this study ($P>0.05$). But, calcium levels in exercise group decreased significantly following the experimental period ($P<0.05$). Moreover, systolic blood pressure, Klotho-FGF23 and arterial stiffness significantly decreased and Klotho significantly increased in exercise group ($P<0.05$).

Conclusion: Aerobic training can decrease the arterial stiffness by modifying the underlying causes of SBP, Klotho and Klotho-FGF23 in postmenopausal women with diabetes. However, due to the few studies in this regard, these findings need to be validated in the future studies.

Keywords: Aerobic exercise, Type 2 diabetes, Arterial stiffness, Klotho- FGF23.