

# تأثیر تمرینات تناوبی پر شدت بر میزان فیبریلاسیون دهلیزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ و پروتئین Klotho در رت‌های نر مبتلا به نارسایی کلیوی

سینا رخصتی<sup>۱</sup>، رحمان سوری<sup>۲\*</sup>، فاطمه شب‌خیز<sup>۳</sup>، شهرام ربانی<sup>۴</sup>، زهرا شهسوار<sup>۵</sup>

## مقاله پژوهشی

**مقدمه:** مشکلات قلبی-عروقی و فیبریلاسیون دهلیزی یکی از شایع‌ترین عوارض ثانویه در بیماران همودیالیزی می‌باشد. هدف از این تحقیق بررسی نقش تمرین تناوبی پر شدت بر میزان فیبریلاسیون دهلیزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ و پروتئین کلوئو در رت‌های مبتلا به بیمار کلیوی می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۳۰ موش صحرایی نر ویستار (۸-۷ هفته) به‌طور تصادفی در سه گروه تمرین، کنترل و شم تقسیم شده است. موش‌های گروه تمرین و کنترل بعد از ایجاد عارضه کلیوی از طریق روش جراحی  $Nx \ 5/6$  وارد پروتکل تحقیق شدند. پروتکل تمرینی به‌صورت تمرینات تناوبی پر شدت (۸۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) بر روی تردمیل ۸ هفته و در هر هفته ۳ جلسه انجام شد. فیبریلاسیون دهلیزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳، پروتئین کلوئو و دیگر پارامترهای درگیر در انتهای پروتکل در هر سه گروه اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS version 16 و از طریق آزمون تحلیل واریانس یک راهه و از آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی تفاوت بین گروهی در سطح  $P < 0/05$  استفاده شد.

**نتایج:** تمرین تناوبی توانست در میزان فیبریلاسیون دهلیزی بین گروه تمرین و کنترل تفاوت معنی‌دار ایجاد کند ( $P < 0/05$ ). پروتئین کلوئو نیز در گروه تمرین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت. با این حال فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ بین گروه تمرین و کنترل از تفاوت معنی‌داری برخوردار نبود ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** تمرینات تناوبی پر شدت توانست بر فیبریلاسیون دهلیزی ایجاد شده در بیماران کلیوی اثر کاهشی موثری داشته باشد. با این حال در روند این بهبود تغییرات فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ و فاکتورهای وابسته به آن کم‌تر و نقش پروتئین کلوئو دارای تأثیر بسزایی می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** فیبریلاسیون دهلیزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳، پروتئین کلوئو، بیماری کلیوی

**ارجاع:** رخصتی سینا، سوری رحمان، شب‌خیز فاطمه، ربانی شهرام، شهسوار زهرا. تأثیر تمرینات تناوبی پر شدت بر میزان فیبریلاسیون دهلیزی، فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ و پروتئین Klotho در رت‌های نر مبتلا به نارسایی کلیوی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۵): ۷۲-۲۶۶.

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، پردیس البرز دانشگاه تهران، تهران، ایران.
  - ۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
  - ۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
  - ۴- استادیار، مرکز تحقیقات فناوری های نوین قلب و عروق، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
  - ۵- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
- \* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۱۶۱۱۱۸۸۴۴، پست الکترونیکی: Soori@ut.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۱۹۸۱۳۱۱۷

ناحیه چپ قلب و ایجاد اتساع دهلیز چپ و در نهایت ایجاد فیبروز در آن شروعی برای فیبریلاسیون دهلیزی است. اختلال در عملکرد بطن چپ نیز می‌تواند منجر به افزایش سایز دهلیز چپ شود که این خود عاملی قوی برای آریتمی در دهلیز می‌باشد (۶،۹،۱۰). عامل بعدی در ارتباط با افزایش فیبریلاسیون دهلیزی کاهش klotho عنوان شده است (۱۱). Klotho به صورت گسترده در کلیه بیان می‌شود و نارسایی klotho باعث می‌شود که اثرات منفی چندگانه‌ای بر اندام‌های متعدد از جمله سیستم قلبی عروقی بگذارد (۱۲). در واقع klotho قلب را از ریمدلینگ شدن بعد از آسیب حاد کلیه محافظت کرده و باعث بازسازی قلب بعد از Chronic kidney disease CKD می‌شود (۱۳). Klotho در اوایل CKD به دلیل افزایش مقاومت FGF23 کاهش پیدا می‌کند و ممکن است افزایش FGF23 در روند CKD به دلیل سطوح پایین klotho باشد (۱۳، ۵). بنابراین کاهش میزان klotho در پاسخ به افزایش FGF23 در بیماران کلیوی عامل قوی دیگری در ایجاد فیلتراسیون دهلیزی می‌باشد (۱۴). مطالعاتی که روی بیماران کلیوی انجام شد تاثیر مثبت تمرین را بر میزان تصفیه گلومرولی و کاهش فاکتورهای مربوط به مشکلات قلبی عروقی را نشان دادند (۱۵). تمرینات ورزشی باعث افزایش تصفیه گلومرولی و کاهش سیستین و کراتینین (۱۶)، کاهش التهاب و کاهش پروتئین واکنشی C (CRP) و اینترلوکین ۶ (IL-6) در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه شد و همچنین در افزایش میزان میتوکندری در بیماران مبتلا به CKD متوسط تا شدید موثر است و اختلالات میتوکندریال را در بیماران مزمن کلیوی بهبود می‌بخشد (۱۶). مطالعاتی که تاثیر ورزش بر FGF23 را بررسی کردند به این نتیجه رسیدند که تمرین باعث کاهش میزان ضخامت بطن چپ در بیماران فشارخون بالا می‌شود. همچنین نشان دادند که سطح سرمی FGF23 با تمرین در بیماران فشارخون بالا کاهش یافت اما معنادار نبود (۱۷). فخرپور و همکاران به بررسی تاثیر تمرینات منتخب با شدت متوسط بر میزان fgf23 در بیماران کلیوی پرداخت که نتوانست از طریق این پروتکل تغییری در میزان غلظت fgf23 ایجاد کند ولی باعث کاهش معنی‌دار سطوح فسفر و پاراتیروئید در گروه

مبتلایان به بیماری کلیوی همزمان با خود بیماری از فرایندهای پاتولوژیکی متعددی رنج می‌برند. مرگ و میر در بیماران کلیوی بیشتر از آنکه حاصل روند نارسایی کلیه باشد، برگرفته از بیماری‌های قلبی عروقی وابسته به آن است (۱). فیبریلاسیون دهلیزی یکی از شایع‌ترین عوارض ثانویه در بیماران همودیالیزی می‌باشد که به دلیل اختلال در تنظیم مواد معدنی و التهاب مزمن در این بیماران ایجاد می‌گردد (۲). متابولیسم غیرطبیعی مواد به علت نقص عملکرد کلیه و اتلاف مواد معدنی از استخوان‌ها، افزایش فاکتور رشدی فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23 (Fibroblast Growth Factor را به دنبال دارد که خود به عنوان یک آغازگر در ایجاد روند پاتولوژیک فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران کلیوی قلمداد می‌گردد (۳،۴). FGF23 یک بیومارکر حساس برای اختلال در تنظیم کلیوی فسفات محسوب می‌شود و با میزان فیلتراسیون گلومرولی رابطه عکس دارد و عملکردهای بیولوژیک خود را از راه اتصال به گیرنده شناخته شده خود یعنی FGFR1 در حضور klotho که یک پروتئین غشایی نوع I و هومولوگ بتا-گلیکوزیداز می‌باشد اعمال می‌نماید (۵). در بیماران کلیوی افزایش ترشح FGF23 با تاثیر بر مسیرهای مختلفی چون هایپرتروفی عضله قلب و تغییر در اندازه دهلیز، افزایش کلسیفیکاسیون عروق و تغییر در سطح پروتئین کلتو klotho، باعث ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی می‌گردد (۶). این هورمون در تنظیم متابولیسم فسفر، کلسیم و فرم فعال ویتامین D دخیل است و نقش خود را به طور عمده بر روی کلیه‌ها از طریق القاء نمودن دفع ادراری فسفر و نیز سرکوب کردن سنتز ۲۵(OH)D<sub>3</sub> دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> (۱،۲۵(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) اعمال می‌نماید (۷). کاهش ویتامین D باعث افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید، رنین، آنژیوتانسین دو، افزایش فشارخون و هایپرتروفی قلبی می‌گردد (۸). افزایش غلظت FGF23 از طریق تاثیر مستقیم آن بر روی دهلیز میوکارد باعث فیبریلاسیون دهلیزی می‌شود که عامل تعیین‌کننده و قوی آن میزان فسفات سرمی می‌باشد (۹). افزایش هایپرتروفی و تغییر اندازه عضله قلب در پاسخ به FGF23 باعث بالا رفتن فشارهای

## روش جراحی

بعد از ۲ هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه ۲۵ موش صحرایی برای گروه‌های تمرین و کنترل آماده جراحی کلیه (نفرکتومی) به روش NX ۵/۶ شدند. به صورت داخل صفاقی داروی بیهوشی ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتامین و ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زایلازین تزریق شد. بعد از بیهوشی کامل حیوان برشی به طول ۳ سانتی‌متر بر روی ناحیه شکم از محل linea alba داده شده، کپسول کلیوی پاره شده و کلیه چپ expose گردید. ۱/۳ بالایی و پایینی کلیه توسط نخ تای ۰/۳ لیگاتور شد تا از خونریزی شریان کلیوی جلوگیری شود سپس ۱/۳ کلیه بعد از ناحیه لیگاتور شده با قیچی بریده می‌شود عضلات ناحیه شکم و پوست با نخ ویکریل ۰/۳ بخیه گردید. بعد از دو هفته دوره نقاهت و سازگاری نسبی حیوان مرحله دوم جراحی اجرا شد و این بار کلیه راست بعد از لیگاتور کردن عروق آن از ناحیه انتهایی به صورت کامل نفرکتومی گردید و در نهایت پس از ۲ مرحله جراحی عارضه نارسایی کلیه ایجاد گردید. پس از جراحی موش‌ها مجدداً ۲ هفته استراحت را جهت بهبود و شروع پروتکل تمرینی ۸ هفته‌ای پشت سر گذاشتند. بعد از پایان پروتکل تمرین ۸ هفته‌ای موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از اتمام آخرین جلسه تمرینی مورد تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی قرار گرفتند.

## پروتکل تمرینی

تعداد ۲۰ موش نارسایی کلیه شده به صورت تصادفی (با احتساب مرگ و میر بعد از جراحی) برای گروه تمرین و کنترل و تعداد ۱۰ موش بدون نارسایی برای گروه شم تقسیم شدند. بعد از دوره یک هفته‌ای آشناسازی گروه تمرین با نوارگردان آزمون حداکثر اکسیژن مصرفی بر اساس پروتکل استاندارد مورد استفاده در پژوهش‌های قبلی گرفته شد (۲۲) گروه تجربی پروتکل تمرینی خود را به صورت تمرینات تناوبی پر شدت ( $VO_{2MAX}$  ۸۵%) برای هشت هفته انجام داد (جدول ۱). در قبل از شروع برنامه اصلی تمرین ۱۰ دقیقه گرم کردن و بعد از پایان مرحله اصلی ۵ دقیقه مرحله سرد کردن انجام می‌گرفت.

تمرین شد (۱۸). اثر تمرینات اینتروال پر شدت و شدت متوسط بر فیبروبلاسیون دهلیزی در بیماران مبتلا به فشارخون بالا تاثیر مثبت در هر دو پروتکل را نشان می‌دهد که سهم تمرینات کم شدت بیشتر می‌باشد (۱۹). تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات اینتروال، مداخله غیر دارویی معتبری در پیشگیری‌های اولیه و ثانویه عملکرد قلبی عروقی و فیبروبلاسیون دهلیزی است که سهم تمرینات و فعالیت بدنی با شدت متوسط بیشتر از از طریق تاثیر بر درصد چربی، کلسترول تام، LDL و میزان خاصیت کشسانی عروق باعث بالا رفتن عملکرد قلبی شده‌اند (۲۰). بعضی از تحقیقات نیز تمرینات اینتروال پر شدت را باعث افزایش بیشتر در سطح  $VO_{2MAX}$  و در ادامه باعث بهبود بیشتر در هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب، عملکرد میوسیت و اندوتلیایی قلبی به اثبات رسانیده‌اند (۲۱). در انتها با توجه تاثیرات مثبت تمرینات در بیماران نارسایی کلیه و عملکرد قلبی و عدم پژوهش صورت پذیرفته در مورد تمرینات اینتروال در افراد مبتلا به نارسایی کلیه و تاثیرات آن بر FGF23, Klotho & شاخص‌های مرتبط دیگر در بیماری CKD، این پژوهش سعی بر آن دارد تا بتواند تاثیر تمرینات تناوبی پر شدت را بر سطوح Klotho, FGF23 و فیبروبلاسیون دهلیزی در رت‌های نر مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CKD) را مورد بررسی قرار دهد.

## روش بررسی

پژوهش از نوع تجربی می‌باشد و از طرح پس آزمون، مقایسه با گروه کنترل استفاده و در دانشگاه تهران و مرکز قلب تهران به انجام رسید. ۳۰ موش صحرایی نر ویستار (۷-۸ هفته) در این پژوهش شرکت کردند. موش‌ها در محیط استاندارد  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ نگه‌داری شدند. تغذیه موش‌ها به صورت پلت و بر اساس وزن کشی هفتگی با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز و مصرف آب به صورت آزاد صورت پذیرفت. بعد از ۲ هفته سازگاری با محیط آزمایشگاهی موش‌ها آماده جراحی کلیه (نفرکتومی) شدند (۱۰-۹ هفته).

جدول ۱: برنامه تمرینات ۸ هفته‌ای گروه تجربی

گروه	متغیر	واحد	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸	
max ۲۷۰/۸۵ تمرینات اینترنال بر شدت	سرعت MAX	متر/دقیقه	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۴۵	
	شیب	درجه	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	
	مدت زمان	دقیقه	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	
	شدت	استراحت به صورت غیرفعال / ۱ دقیقه فعالیت در کنار ۱/۵ دقیقه استراحت									
	تکرار فعالیت‌ها	هر جلسه	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲	۱۲
	تکرار	هفته	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
	مسافت در هر جلسه	متر	۲۴۰	۳۰۰	۳۶۰	۴۲۰	۴۸۰	۴۸۰	۵۴۰	۵۴۰	۵۴۰
	مسافت در هر هفته	متر	۷۲۰	۹۰۰	۱۰۸۰	۱۲۶۰	۱۴۴۰	۱۴۴۰	۱۶۲۰	۱۶۲۰	۱۶۲۰

### الکتروکاردیوگرافی

پس از بیهوشی سطحی با تزریق درون صفاقی زایلازین و کتامین اندازه‌گیری فیبریلاسیون دهلیز از طریق دستگاه الکتروکاردیوگرافی space lab-USA موج قلبی ثبت گردید.

### روش استخراج بافت

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها با استفاده از ترکیب زایلازین و کتامین بیهوش شدند و با استفاده از تیغ جراحی و ایجاد برش در قسمت قدامی سینه بافت قلب استخراج شد و برای آزمایشات سلولی و مولکولی بافت قلب نیمی از هر گروه بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و سپس جهت انجام آزمایشات سلولی مولکولی در یخچال ۸۰- نگهداری شد و بافت قلب بقیه گروه‌ها برای انجام آزمایشات هیستوشیمیایی در فرمالین ۱۰ درصد تا انجام برش در دمای اتاق نگهداری شد. اندازه‌گیری فیبریلاسیون دهلیز از طریق بررسی پاتولوژی بافت: در این روش از طریق رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون و تجزیه و تحلیل از طریق نرم‌افزار Image J برای شناسایی رشته‌های کلژن در بافت قلب جهت شناسایی درصد بافت فیبروز بر اساس تثبیت بافت در فرمالین و برش قالب استفاده شد. اساس رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون شناسایی

رشته‌های کلژنی می‌باشد که به رنگ آبی دیده می‌شوند. در این رنگ-آمیزی رشته‌های کلژن آبی و هسته سیاه در یک زمینه قرمز مشاهده می‌شود.

### سنجش فاکتورهای خونی

به منظور اندازه‌گیری سطوح سرمی کلسیم، فسفات، ویتامین D و پاراتورمون (PTH) از تست بیوشیمی (اسپکتروفتومتریک) و با استفاده از کیت زیست شیمی و برای اندازه‌گیری سطوح سرمی FGF ۲۳، Klotho از تست الایزا با استفاده از کیت Zellbio chemical (campany, German) استفاده گردید. برای خوانش نتایج الایزا نیز از دستگاه میکروپلیت ریدر استفاده شد (Microplate reader, SYNERGY HT, BioTek).

### تجزیه تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار version 16 SPSS انجام گرفت. بعد از تایید طبیعی بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون کلموگروف اسمیرنوف، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد گزارش و سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## ملاحظات اخلاقی

پروپوال این تحقیق توسط دانشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران تایید شده است (کد اخلاقی این طرح پژوهشی ۱۳۹۸.۰۱۸ IR.UT.SPORT.REC است).

## نتایج

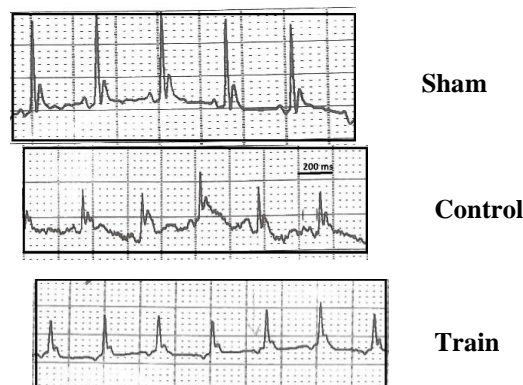
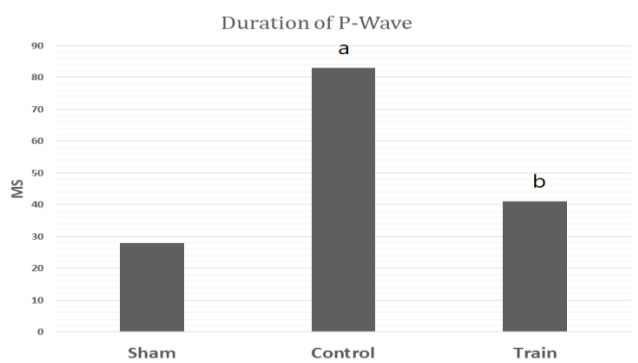
همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌گردد اندازه فاکتورهای وزن بدن و وزن قلب در گروه‌های مختلف در پایان ۸ هفته تمرین آورده شده است. چنانچه مشاهده می‌گردد در فاکتورهای وزن بدن و وزن قلب بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). با توجه به اندازه‌گیری الکتروکاردیوگرام گروه‌های تمرین، شم و کنترل و اندازه‌گیری مدت زمان موج P حاصل از آن، نشان می‌دهد که مدت زمان موج P در گروه کنترل بالاتر از همه گروه‌ها بوده که نشان‌دهنده میزان فیبریلاسیون دهلیزی بالا در این گروه می‌باشد (شکل ۱) (۲۲). ضمناً مدت زمان موج P در گروه تمرین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل از خود نشان

می‌دهد ( $P < 0.05$ ). بر اساس اندازه‌گیری‌های تصویربرداری پاتولوژیکی که در شکل ۲ مشاهده می‌گردد و تجزیه تحلیل آماری واریانس یک طرفه که در جدول ۲ عنوان گردیده، میزان فیبریلاسیون در بین گروه‌های تمرین، کنترل و شم تفاوت معنی‌دار دارد ( $P < 0.05$ ). نتایج این تحقیق در مورد متغیرهای FGF23 و Klotho در جدول ۲ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می‌گردد ۸ هفته تمرین تداومی شدت متوسط بر میزان FGF23 در بین گروه تمرین و کنترل معنی‌دار نیست ( $P > 0.05$ ). علاوه بر این بر اساس نتایج آماری در خصوص غلظت Klotho مشخص شد که میزان Klotho در بین گروه تمرین و کنترل دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد ( $P < 0.05$ ). بر اساس نتایج اندازه‌گیری داده‌های بیوشیمیایی که در جدول ۲ گزارش شده است و نیز بر اساس تحلیل آماری مشخص گردید ۸ هفته تمرین تدامی شدت متوسط بر فاکتورهای کلسیم، فسفر، ویتامین D و پاراتورمون بین گروه تمرین و کنترل تاثیر معنی‌دار ایجاد نکرد ( $P > 0.05$ ).

جدول ۲: نتایج اندازه‌های وزن بدن، وزن قلب، درصد فیبریلاسیون دهلیزی و پارامترهای خونی

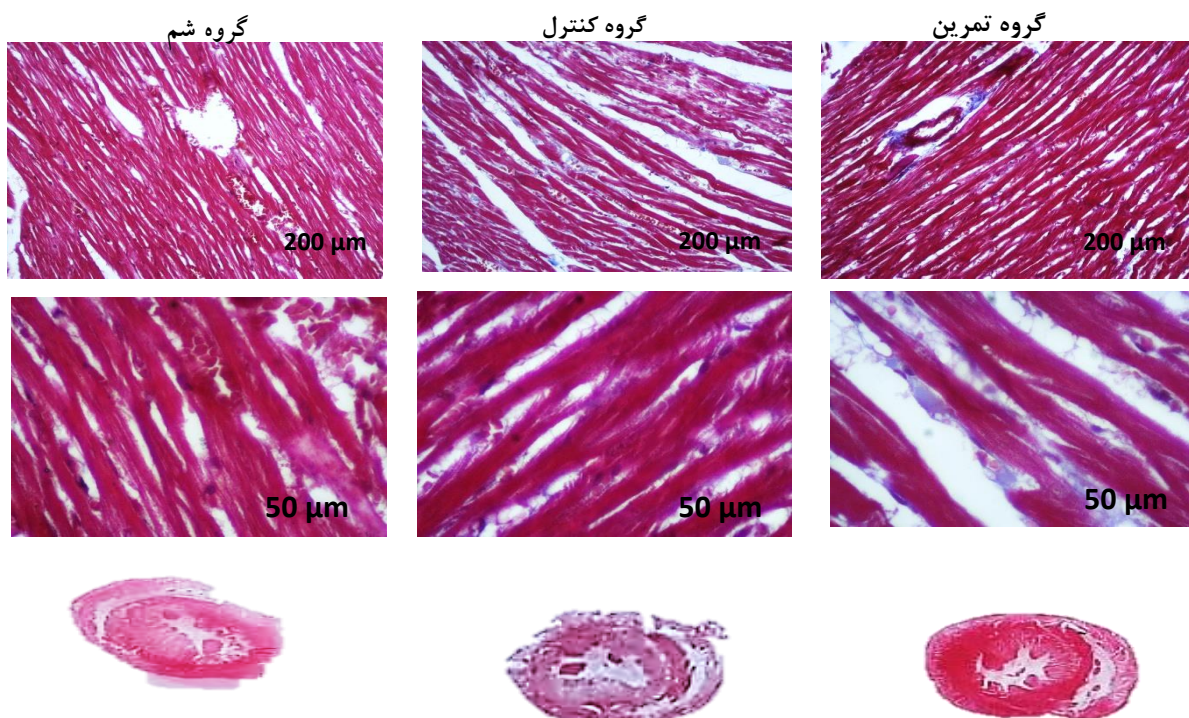
ارزش P	گروه تمرین		گروه کنترل		کنترل شم
	شم تمرین	کنترل تمرین	گروه شم	گروه کنترل	
وزن بدن (g)	۳۶۴±۱۱	۳۵۶±۱۵	۳۷۰±۱۴	۳۵۶±۱۵	۰/۷۴۸
وزن قلب (g)	۱/۲۶±۰/۱۲	۱/۱۹±۰/۱۱	۱/۳۱±۰/۱۰۸	۱/۱۹±۰/۱۱	۰/۶۳۰
درصد بافت فیبروز (%)	۱۲/۳۳±۲/۰۸	۳۴/۳۳±۴/۰۴	۲/۳۶±۱/۰۳	۳۴/۳۳±۴/۰۴	۰/۰۰۰
FGF23 (pg/ml)	۵۵۹/۲۷±۰/۷۸	۶۰۷/۲۸±۳۰/۴۳	۲۱۰/۳۱±۱۸/۹۲	۶۰۷/۲۸±۳۰/۴۳	۰/۰۰۰
Klotho & (ng/ml)	۵/۶۲±۰/۸۱	۲/۷۱±۰/۸	۶/۸۲±۰/۶	۲/۷۱±۰/۸	۰/۰۰۲
کلسیم (mg/dl)	۲/۳۶±۰/۱۱	۲/۴۶±۰/۱۱	۲/۳۴±۰/۱۱	۲/۴۶±۰/۱۱	۰/۶۹۰
فسفر (mg/dl)	۳/۲۶±۰/۲۵	۳/۵±۰/۴۳	۳/۴۱±۰/۶۳	۳/۵±۰/۴۳	۱/۰۰۰
پاراتورمون (pg/ml)	۱۵۴/۵۴±۱۳/۶۸	۱۶۶/۳۴±۱۲/۱۳	۳۸/۶±۲/۲	۱۶۶/۳۴±۱۲/۱۳	۰/۰۰۰
ویتامین D (ng/ml)	۵۸/۳۳±۵/۳۸	۴۲±۴/۵۶	۱۴۰±۱۲/۶۴	۴۲±۴/۵۶	۰/۰۰۰





شکل ۱: الکتروکاردیوگرام گروه‌های شم، کنترل، تمرین (ECG, Lead AVR) و نمودار مدت زمان موج P

a: تفاوت معنی‌داری با گروه شم ( $P < 0.05$ ). b: تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل ( $P < 0.05$ )



شکل ۲: تصویر پاتولوژی بافت دهلیز قلب و نمای بافت کلاژن

هیساشی و همکاران ۲۰۱۰ می‌باشد (۲۳، ۲۴). همچنین فیبریلاسیون دهلیزی نیز که از پیامدهای بعدی این تغییرات در بیماران CKD تلقی می‌گردد در این تحقیق در موش‌های جراحی شده ایجاد گردید. نتایج این تحقیق نشان داد که ۸ هفته تمرین تناوبی غلظت FGF23 را کاهش داد ولی این کاهش معنی‌دار نبود. با عدم کاهش معنی‌دار FGF23، اثر تمرین در تنظیمات سطح کلسیم در این تحقیق رد شد و

### بحث

چنانچه از نتایج این تحقیق مشاهده گردید روش جراحی Nephrectomy Nx، ۵/۶ بعد از ۱۰ هفته در رت‌های نر توانست فاکتورهای Klotho، FGF23، ویتامین D و پاراتورمون را هم جهت با تغییرات بیوشیمیایی بیماران CKD تغییر دهد که این خود هم‌راستا با نتایج تحقیقات شارون و همکاران ۲۰۰۹ و

ناپایداری کلسیم در خون که پیش‌بینی می‌شد با اثر تمرین کاهش پیدا کند تغییر معناداری نداشت و این عدم کاهش باعث شد که نتواند اثر منفی در تحریک سلول‌های استخوانی که باعث تولید FGF23 می‌شد را خنثی کند. اما کاهش جزئی سطح کلسیم با تمرینات تناوبی با تغییراتی که در فاکتورهای دیگر ایجاد کرد نهایتاً در کاهش فیبریلایسیون دهلیزی و عملکرد قلبی موثر واقع شد. این نتیجه با نتایج فخرپور ۲۰۱۶ که به تمرینات بلندمدت بر روی بیماران کلیوی پرداخته است هم راستا می‌باشد (۱۸). کشاورز ۱۳۹۶ نیز اثر تمرینات دراز مدت را بر روی زنان سالمند مبتلا به فشارخون انجام داد و علارغم عدم تشابه گروه هدف در این تحقیقات در رابطه با بیماران کلیوی FGF23 در این تحقیقات نیز تغییر نکرد (۱۷). لی و همکاران (۲۰۱۶) به اثر فعالیت ورزشی بر روی سطح سرمی FGF23 پرداختند و در نهایت شاهد افزایش معنی‌دار FGF23 در فعالیت ورزشی موش‌ها بودند (۲۵). دلیل ناهمسو بودن این تحقیقات با نتایج تحقیقات دیگر می‌تواند به این دلیل باشد که نوع تمرین در این تحقیق یک پروتکل کوتاه‌مدت است و افزایش FGF23 یک پاسخ کوتاه‌مدت به فعالیت ورزشی است چراکه FGF23 یک فاکتور رشدی محسوب می‌گردد از طرف دیگر آزمودنی‌های این تحقیق موش‌های سالم با سطح غلظت نرمال FGF23 می‌باشند چرا که در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها بیمار CKD بوده و غلظت FGF23 در بیماران CKD تا ۶ برابر می‌تواند افزایش پیدا کند (۲۴). با توجه به نتایج تحقیقات قبلی و تحقیق حاضر می‌توان فرض کرد که تغییرات FGF23 در برابر تمرین مقاوم بوده و نیاز به استفاده از پروتکل‌های تمرینی دیگر که بیشتر بر روی چگالی استخوان (به دلیل رابطه مستقیم تغییرات چگالی استخوان ران و FGF23 تمرکز داشته باشد، صورت گیرد. تمرین تناوبی باعث افزایش فیلتراسیون گلوبومرولی و متعاقب آن تاثیر مثبت بر سطح فسفر سرم شد و آن را کاهش داد که بر ترشح FGF23 تاثیرگذار بوده است اما در حد معناداری نتوانسته آن را کاهش دهد. سطح فسفر و FGF23 تاثیر دوسویه بر هم دارند. FGF23 باعث تنظیم مینرالیزاسیون استخوان از طریق تنظیم فسفات در کلیه می‌گردد (۲۶) در

نتیجه با تمرین ورزشی و افزایش فیلتراسیون گلوبومرولی در کلیه کاهش فسفر را به دنبال خواهد داشت که در کاهش FGF23 قطعاً تاثیرگذار خواهد بود و ممکن است عوامل دیگری در کاهش FGF23 دخالت داشته‌اند که با کاهش فسفر سرم متعاقب تمرین ورزشی، FGF23 در سطح معنادار کاهش نیافت. اما با کاهش فسفر سرم، تشکیل فسفوکلسیم و رسوب کمتر در بافت عروق، نهایتاً کاهش فشار و بهبود عملکرد قلبی و فیبریلایسیون دهلیز اتفاق افتاد. تنظیم و کاهش مقدار اندک FGF23 و فسفر سرم که به وسیله تمرین تناوبی پر شدت اتفاق افتاد ممکن است به این دلیل باشد که اثر شدت تمرین می‌تواند بر میزان فیلتراسیون گلوبومرولی و نیز تا حدودی بر چگالی استخوان تاثیرگذار باشد. در همین زمینه تحقیقات نشان داده است که چگالی استخوان ران و تغییرات آن رابطه مستقیم با FGF23 دارد که این تغییرات به طور مستقیم بر غده پاراتیروئید تاثیر گذاشته و سبب کاهش سنتر و ترشح هورمون پاراتیروئید شده است ولی این کاهش معنی‌دار نبوده است (۸). اطلاعات موجود اثبات می‌کند FGF23 دارای نقش تنظیمی بر عملکرد پاراتیروئید در فیزیولوژی نرمال است که در تحقیق حاضر این تغییرات در غده پاراتیروئید متعاقباً با تغییرات FGF23 به صورت اندک بوده است. در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه، سطح در گردش FGF23 به طور پیش‌رونده‌ای افزایش می‌یابد تا احتباس پایدار فسفر را جبران نماید، اما همین امر سبب کاهش تولید کلیوی فرم فعال ویتامین D شده و در نتیجه این سیگنال هم افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید را به همراه خواهد داشت (۲۷، ۲۶). تمرین تناوبی از آنجا که نتوانسته سطح فسفر سرم را به طور معنی‌داری بهبود ببخشد بنابراین عدم کنترل معنی‌دار فسفر باعث کاهش اندک FGF23 شد و این تغییرات موجب افزایش سطح ویتامین D فعال به صورت خیلی کم شد. چرا که مشخص شده است که حذف ژن FGF23 سبب افزایش فرم فعال ویتامین D می‌شود و افزایش گردش FGF23 طی بیماری CKD به طور پیش‌رونده‌ای افزایش می‌یابد تا احتباس پایدار فسفر را جبران نماید، اما همین امر سبب کاهش تولید کلیوی فرم فعال ویتامین D شده و در

چنانچه در مطالعات صورت پذیرفته نشان داده می‌شود، klotho در برابر آترواسکلروز مقاومت ایجاد کرده و کلسیفیکاسیون عروق را در بیماران کلیوی کاهش می‌دهد که با کاهش این عوامل، شروع روند فیبریلاسیون دهلیز و ایجاد بافت فیبروز قلب کاهش می‌یابد. Klotho این روند را از طریق تاثیر بر ROS و تولید نیتریک اکساید (NO) انجام می‌دهد (۱۵). کاهش سطح klotho می‌تواند باعث اختلال عملکرد گره سینوسی دهلیزی و تغییر در میزان آرتریواسکلروتیک شود که این خود یک عامل اصلی در ایجاد فیبریلاسیون دهلیز است (۳۸). چرا که تحقیقات نشان داده‌اند که klotho در عملکرد کانال‌های یونی مسئول در فعالیت نرمال گره سینوسی ضروری باشد. تاکشیتا و همکاران در سال ۲۰۰۴ این موضوع را به دلیل نقش klotho در سلول‌های Peacemaker گره سینوسی عنوان می‌کند (۳۸). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که klotho در تنظیم فراوانی سلول‌های پوشاننده کانال‌های یونی  $Ca^{2+}$  و K نقش موثری ایفا می‌کند (۳۹). در واقع تحریکات کانال‌های  $Ca^{2+}$  TPRV5، بازجذب  $Ca^{2+}$  را به‌وسیله افزایش klotho بالا می‌برد (۴۰). ضمناً klotho اثر محافظتی خود از قلب را از طریق تنظیم کانال‌های TRPC6 نشان داده است. در واقع افزایش klotho باعث مهار کانال‌های TRPC6 شده و این از ورود کلسیم بالا به سلول ممانعت به‌عمل آورده و از این طریق از کاهش عملکرد بطن‌ها و ایجاد بافت فیبروز و اختلال در عملکرد قلب جلوگیری به‌عمل می‌آورد (۴۱).

### نتیجه‌گیری

در نهایت با توجه به نتایج این تحقیق و با در نظر گرفتن مطالعات انجام گرفته در این خصوص می‌توان گفت که فیبریلاسیون دهلیزی نتیجه انتهایی روند بیماری کلیوی است که تحت دو عامل اصلی افزایش fgf23 و کاهش klotho ایجاد می‌گردد. گرچه مطالعاتی در جهت تاثیر تمرین ورزشی بر میزان تغییرات fgf23، klotho و فیبریلاسیون دهلیزی در گروه‌های مختلف انجام شده است ولی با این حال تحقیق حاضر در زمره اولین تحقیقات صورت گرفته در راستای بررسی تاثیر تمرین بر میزان فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران کلیوی که می‌تواند با

نتیجه افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید را به‌همراه خواهد داشت. ویتامین D با تمرین تناوبی افزایش یافت اما به سطح معناداری نرسید و از آنجا که فرم فعال ویتامین D با سطح پاراتورمون رابطه عکس دارد همین تغییرات باعث کاهش اندک سطح پاراتورمون شد که این کاهش نیز معنی‌دار نبود (۲۶). در تحقیق حاضر مشخص گردید که ۸ هفته تمرینات تناوبی پر شدت توانست تاثیر معنی‌داری در افزایش سطح Klotho داشته باشد. همچنین مشخص گردید تمرین توانست فیبریلاسیون دهلیزی را در موش‌های بیمار کلیوی به‌طور معنی‌داری کاهش دهد (نتایج پاتولوژیک بافتی و الکتروکاردیوگرافی). کلتو به‌عنوان یک پروتئین محافظت‌کننده از کلیه عمل می‌کند که عمدتاً در توبول‌های کلیوی بیان می‌شود که تمرین تناوبی با توجه به تحقیقات گذشته با تاثیر مثبت بر عملکرد توبول‌ها توانسته است که تولید و ترشح کلتو را افزایش دهد (۲۸، ۲۹). در پژوهش‌های گذشته تمرینات تناوبی پر شدت توانستند تاثیرات مثبت در محافظت قلبی و میزان فیبریلاسیون دهلیز را به‌اثبات برسانند. که این بیشتر تحت عواملی چون افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، افزایش بیان پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs)، بهبود عملکرد کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP، تغییر بیان NO و تغییرات سازشی در میتوکندریایی قلبی می‌باشد (۳۰-۳۲). اما فیبریلاسیون دهلیزی ایجاد شده در بیماران کلیوی بیشتر طی ۲ عامل افزایش FGF23 و کاهش Klotho می‌باشد. Klotho از طریق افزایش NO از عملکرد اندوتلیال محافظت می‌کند که خود باعث تنظیم ریتمیک عضلات صاف اندوتلیال می‌گردد (۳۳). Klotho همچنین از طریق تاثیر بر مسیر TGF-B1 (Transforming growth factor beta) باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌گردد (۳۴، ۳۵). چرا که تخریب اندوتلیال باعث افزایش کلسیفیکاسیون، ریمودلینگ قلب و در نهایت فیبریلاسیون دهلیز می‌گردد (۳۶). TGF-B1 و مسیر WNT به‌عنوان عوامل پیش‌فیبروزی می‌باشند که Klotho مانع فعالیت آن‌ها می‌شود. TGF-B1 نه تنها تنظیم‌کننده فیبرز بافتی است بلکه به‌نظر می‌رسد مانع فعالیت سلول‌های ماهواره‌ای و تمایز سلول‌های میوبلاست باشد (۳۷).



## سپاس‌گزاری

این مقاله حاصل رساله دکترای نویسنده اول (سینا رخصتی) می‌باشد.

حامی مالی: ندارد

تعارض در منافع: وجود ندارد.

منشا ۲ فاکتور مهم FGF23 و klotho صورت پذیرد باشد. تمرینات ۸ هفته‌ای تناوبی پر شدت توانست باعث کاهش فیبریلسیون دهلیزی در رت های بیمار کلیوی شود ولی این تغییر بیشتر تحت عامل افزایش klotho بود چرا که fgf23 نتوانست تحت این پروتکل تمرینی کاهش معنی‌دار داشته باشد.

## References:

- 1-Metzinger-Le Meuth V, Burtey S, Maitrias P, Massy ZA, Metzinger L. *Micrnas in the Pathophysiology of CKD-MBD: Biomarkers and Innovative Drugs*. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis Dis 2017;1863(1): 337-45.
- 2-Naranjo M, Lerma EV, Rangaswami J. *Cardio-Renal Syndrome: A Double Edged Sword*. Dis Mon 2017; 63(4): 92-100.
- 3-Levey AS, Coresh J. *Chronic Kidney Disease*. The Lancet 2012; 379(9811): 165-80.
- 4-Miyamura M, Fujita S-i, Morita H, Sakane K, Okamoto Y, Sohmiya K, et al. *Circulating Fibroblast Growth Factor 23 Has a U-Shaped Association with Atrial Fibrillation Prevalence*. Circulation J 2015; 79(8): 1742-8.
- 5-Christov M, Neyra JA, Gupta S, Leaf DE. *Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho in AKI*. Seminars in Nephrology 2019; 39(1): 57-75.
- 6- Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, et al. *The Phosphatonin Fibroblast Growth Factor 23 Links Calcium-Phosphate Metabolism with Left-Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*. Eur Heart J 2011; 32(21): 2688-96.
- 7-Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. *Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na<sup>+</sup>-Dependent Phosphate Co-Transport Activity and 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 Production*. J Biol Chem 2003; 278(4): 2206-11.
- 8-Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. *The Parathyroid is a Target Organ for FGF23 in Rats*. J Clin Inves 2007;117(12): 4003-8.
- 9- Geach T. *FGF-23 Associated with Incident AF—a Link With CKD?* Nat Rev Cardiol 2014; 11(8): 436.
- 10-Ratanapo S, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Ahmed S, Cheungpasitporn W, Chongnarungsin D. *The Role of Fibroblast Growth Factor-23 in Left Atrial Volume*. Am Heart J 2013; 165(5): e21.
- 11-Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. *Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho*. J Biol Chem 2006; 281(10): 6120-3.
- 12-Maltese G, Karalliedde J. *The Putative Role of the Antiaging Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease*. Int J Hypertens 2012; 2012: 757469.

- 13-Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, et al. *Establishment of Sandwich ELISA for Soluble Alpha-Klotho Measurement: Age-Dependent Change of Soluble Alpha-Klotho Levels in Healthy Subjects*. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(3): 513-8.
- 14-Nowak A, Friedrich B, Artunc F, Serra AL, Breidhardt T, Twerenbold R, et al. *Prognostic Value and Link to Atrial Fibrillation of Soluble Klotho and FGF23 in Hemodialysis Patients*. *PLoS One* 2014; 9(7): e100688.
- 15-Hu MC, Shi M, Gillings N, Flores B, Takahashi M, Kuro-o M, et al. *Recombinant A-Klotho May Be Prophylactic and Therapeutic for Acute to Chronic Kidney Disease Progression and Uremic Cardiomyopathy*. *Kidney Int* 2017; 91(5): 1104-14.
- 16-Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, MacLaughlin HL, Rush R, Lindup H, et al. *Effect of Exercise Training on Estimated GFR, Vascular Health, and Cardiorespiratory Fitness in Patients with CKD: a Pilot Randomized Controlled Trial*. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(3): 425-34.
- 17-Keshavarzi Z, Daryanoosh F, Kooshki Jahromi M, Mohammadi M. *The Effect of 12 Weeks of Aerobic Exercise on Plasma Levels of Fibroblast Growth Factor 23, Angiotensin Converting Enzyme And Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Elderly Women*. *SSU\_Js* 2017; 25(3): 222-9. [Persian]
- 18-Fakhrpour R, Ebrahim K, Ahmadizad S, Khoroshahi HT. *Effects of Combined Training on FGF23 and Some Vascular Calcification Risk Factors in Hemodialysis Patients*. *Med J Tabriz Uniof Med Sci* 2016; 38(3): 84-91.
- 19-Kiuchi MG, Chen S, Hoye NA. *The Effects of Different Physical Activities on Atrial Fibrillation in Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease*. *Kidney Res Clin* 2017; 36(3): 264-73.
- 20-Batacan Jr RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Connolly KJ, Fenning AS. *Light-Intensity and High-Intensity Interval Training Improve Cardiometabolic Health in Rats*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41(9): 945-52.
- 21-Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes J-B, Skomedal T, Wisløff U, et al. *Moderate Vs. High Exercise Intensity: Differential Effects on Aerobic Fitness, Cardiomyocyte Contractility, and Endothelial Function*. *Cardiovasc Res* 2005; 67(1): 161-72.
- 22-Fukunaga N, Takahashi N, Hagiwara S, Kume O, Fukui A, Teshima Y, et al. *Establishment of a Model of Atrial Fibrillation Associated with Chronic Kidney Disease in Rats and the Role of Oxidative Stress*. *Heart Rhythm* 2012; 9(12): 2023-31.
- 23-Moe SM, Chen NX, Seifert MF, Sindors RM, Duan D, Chen X, et al. *A Rat Model of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder*. *Kidney Int* 2009; 75(2): 176-84.
- 24-Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. *Direct Evidence for a Causative Role of FGF23 in the Abnormal Renal Phosphate Handling and Vitamin D Metabolism in Rats With Early-Stage Chronic Kidney Disease*. *Kidney int* 2010; 78(10): 975-80.
- 25-Li D-J, Fu H, Zhao T, Ni M, Shen F-M. *Exercise-Stimulated FGF23 Promotes Exercise Performance Via Controlling the Excess Reactive Oxygen Species*

- Production and Enhancing Mitochondrial Function in Skeletal Muscle*. *Metabol* 2016; 65(5): 747-56.
- 26-Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. *PTH Increases FGF23 Gene Expression and Mediates the High-FGF23 Levels of Experimental Kidney Failure: A Bone Parathyroid Feedback Loop*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(4): F882-F9.
- 27-Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, et al. *FGF23 Signaling Impairs Neutrophil Recruitment and Host Defense During CKD*. *J Clin Invest* 2016; 126(3): 962-74.
- 28-Amaro-Gahete FJ, Jurado-Fasoli L, Espuch-Oliver A, Robles-Gonzalez L, Navarro-Lomas G, de Haro T, et al. *Exercise Training as S-Klotho Protein Stimulator in Sedentary Healthy Adults: Rationale, Design, and Methodology*. *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 11: 10-9.
- 29-Amaro-Gahete F, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Espuch-Oliver A, de Haro T, Gutiérrez A, et al. *Exercise Training Increases the S-Klotho Plasma Levels in Sedentary Middle-Aged Adults: A Randomised Controlled Trial*. *J Sports Sci* 2019; 37(19): 2175-83.
- 30-Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. *Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotection*. *Physiol* 2014; 29(1): 27-38.
- 31-Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. *Exercise-Induced Cardioprotection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury*. *Free Radical Biology Med* 2008; 44(2): 193-201.
- 32-Borges JP, Lessa MA. *Mechanisms Involved in Exercise-Induced Cardioprotection: A Systematic Review*. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105(1): 71-81.
- 33-Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, et al. *Klotho Protein Protects Against Endothelial Dysfunction*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248(2): 324-9.
- 34-Doi S, Zou Y, Togao O, Pastor JV, John GB, Wang L, et al. *Klotho Inhibits Transforming Growth Factor-B1 (TGF-B1) Signaling and Suppresses Renal Fibrosis and Cancer Metastasis in Mice*. *J Biol Chem* 2011; 286(10): 8655-65.
- 35-Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. *Arterial Stiffening With Ageing is Associated with Transforming Growth Factor B1 Related Changes in Adventitial Collagen: Reversal by Aerobic Exercise*. *J Physiol* 2010; 588(20): 3971-82.
- 36-Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, et al. *Aerobic Exercise Training Increases Plasma Klotho Levels and Reduces Arterial Stiffness in Postmenopausal Women*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 306(3): H348-H55.
- 37-Cadigan KM, Liu YI. *Wnt Signaling: Complexity at the Surface*. *J Cell Sci* 2006; 119(3): 395-402.
- 38-Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, et al. *Sinoatrial Node Dysfunction and Early Unexpected Death of Mice with a Defect of Klotho Gene Expression*. *Circulation* 2004; 109(14): 1776-82.

- 39-Huang C-L. *Regulation of Ion Channels by Secreted Klotho: Mechanisms and Implications*. *Kidney Inter* 2010; 77(10): 855-60.
- 40-Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Buurman J, Dijkman H, van der Eerden BC, van Leeuwen JP, et al. *Klotho Prevents Renal Calcium Loss*. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(11): 2371-9.
- 41-Ramez M, Rajabi H, Ramezani F, Naderi N, Darbandi-Azar A, Nasirinezhad F. *The Greater Effect of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Klotho Levels and Attenuate of Myocardial TRPC6 Expression*. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19(1): 118.

## 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

Sina Rokhsati<sup>1</sup>, Rahman Souri<sup>\*2</sup>, Fatemeh Shabkhiz<sup>3</sup>, Shahram Rabbani<sup>4</sup>, Zahra Shahsavari<sup>5</sup>

### Original Article

**Introduction:** Cardiovascular problems and atrial fibrillation is one of the most prevalent secondary consequences in hemodialysis patients. This study aimed to examine the effect of high intensity interval training on the level of atrial fibrillation, fibroblast growth factor 23 and Klotho in male rats with chronic kidney disease.

**Methods:** In this study, 30 male rats Wistar (7-8 weeks) were randomly assigned into three groups of exercise, control and sham. Rats in the exercise and control groups were entered to the study by using nephrectomy 5/6Nx, which made renal failure. Exercise protocol included training protocol as high intensity interval training (85% Maximum oxygen consumption) on treadmill for 8 weeks and three sessions in each week. Atrial fibrillation, fibroblast growth factor 23, Klotho, and other parameters were examined at the post intervention in all three groups. Data analysis was performed by one-way ANOVA and to examine the difference between groups, followed post-hoc Bonferroni analysis test at  $P < 0.05$ .

**Results:** Interval training was able to make a significant difference between the exercise and control groups in the level of atrial fibrillation ( $P < 0/05$ ). Klotho protein also had a considerable increase in the exercise group compared to the control group. However, the fibroblast growth factor 23 did not differ significantly between the exercise and control groups ( $P > 0/05$ ).

**Conclusion:** High intensity interval training can cause a significant decrease in the level of atrial fibrillation in chronic kidney patients; however, in the process of this improvement, the changes in fibroblast growth factor 23 and related factors are less and the role of Klotho protein has an important effect.

**Keywords:** Atrial fibrillation, Fibroblast Growth Factor 23, Klotho, Chronic kidney disease.

**Citation:** Rokhsati S, Souri R, Shabkhiz F, Rabbani SH, 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.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(5): 2660-72

<sup>1,5</sup>Department of Exercise Physiology, Alborz Compus, Tehran University, Tehran, Iran.

<sup>2,3</sup>Department. of Exercise Physiology, College of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.

<sup>4</sup>Research Center for Advanced Technologies in Cardiovascular Medicine, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author: Tel: 021-61118844, email: Soori@ut.ac.ir