DOI: 10.22100/jkh.v16i2.2617

مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۶، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۰

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

تأثیر ۳ ماه تمرین بسکتبال بر برخی نشانگرهای متابولیسم استخوانی مردان ۵۵-۴۵ ساله دارای اضافه وزن

ساسان غفّاری فارسانی[۱]، اکرم جعفری[۲*]

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- واحد شهرکرد- دانشگاه آزاد اسلامی- ایران.

۲- استادیار- فیزیولوژی ورزش- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- واحد شهرکرد- دانشگاه آزاد اسلامی- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۱۴، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۵/۱۶

چکیده

مقدمه: *افزایش وزن و پوکی استخوان دو مشکل شایع در سلامت افراد بزرگسال است که غالباً درپی کاهش فعالیت بدنی ایجاد می‌شود. نشانگرهای بیوشیمیایی تغییرات دینامیکی در عملکرد استخوان را ارزیابی و میزان پاسخ متابولیسم استخوان به فعالیت بدنی را تعیین می‌کند. فاکتور رشد شبه انسولینی، پاراتورمون و آلکالین فسفاتاز از جمله مارکرهای استخوانی مهم در متابولیسم استخوان می‌باشند که هنوز ابهامات زیادی درباره آنها وجود دارد. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر ۳ ماه تمرین بسکتبال بر فاکتور رشد شبه انسولینی، پاراتورمون و آلکالین فسفاتاز مردان ۵۵- ۴۵ ساله دارای اضافه‌وزن می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *۲۴ مرد دارای اضافه وزن (۲/۰۶ ±۴۷/۹۱ سال، ۱/۱۳ ±۲۷/۸۰ کیلوگرم بر متر مربع) به‌صورت هدفمند و براساس معیارهای ورود انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه کنترل و تجربی قرار گرفتند. گروه تجربی هفته‌ای سه روز و هر جلسه به‌مدت ۹۰ دقیقه و به‌مدت ۳ ماه تمرینات بسکتبال را انجام دادند. ۲۴ ساعت قبل‌از تمرین و ۴۸ ساعت پس‌از آخرین جلسهٔ تمرین، شاخص توده بدن و نمونهٔ خونی ناشتا برای سنجش فاکتور رشد شبه انسولینی، پاراتورمون و آلکالین فسفاتاز به‌روش الایزا انجام گرفت.*

نتایج: *۱۲ هفته تمرین بسکتبال باعث افزایش فاکتور رشد شبه انسولینی (P=۰/۰۰۲) و آلکالین فسفاتاز شد (P=۰/۰۳) اما بر مقدار پاراتورمون تأثیر معناداری نداشت.*

نتیجه‌گیری: *به‌نظر می‌رسد که ۳ ماه تمرین بسکتبال می‌تواند فشار مکانیکی مؤثّر بر بافت اسکلتی- عضلانی را ایجاد کرده و بدن را در شرایط آنابولیکی قرار دهد.*

واژه‌های کلیدی: ورزش، پاراتورمون، فاکتور رشد شبه انسولینی، آلکالین فسفاتاز، اضافه وزن، استخوان.

***نویسنده مسئول:** گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، چهارمحال و بختیاری، ایران ، **تلفن:** ۰۹۱۲۵۴۷۹۲۶۷، **نمابر:** ۰۳۸۳۳۳۶۱۰۴۴، **Email:** Jafari.akm@gmail.com

ارجاع: غفّاری فارسانی ساسان، جعفری اکرم. تأثیر ۳ ماه تمرین بسکتبال بر برخی نشانگرهای متابولیسم استخوانی مردان ۵۵-۴۵ ساله دارای اضافه وزن. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛۱۶(۲):۳۷-۴۶.

مقدمه

امروزه کاهش تراکم استخوان یکی از نگرانی‌های شایع در سلامت افراد است زیرا هزینه‌های درمان زیادی برای مراقبت‌های بهداشتی و مداخلات دارویی به دنبال دارد (۱). راهنمای کلی برای پیشگیری و درمان کاهش تراکم استخوان، تغذیه مناسب و انجام فعالیت‌های بدنی منظم است. فعالیت بدنی و ورزش می‌تواند باعث اثرات آنابولیکی و هورمونی مثبتی بر استخوان‌ها گردد (۲). در سال‌های اخیر دیده شده که بروز پوکی و شکستگی استخوان با افزایش وزن بیشتر می‌شود (۳). یکی از مکانیسم‌های احتمالی که موردتوجه محققین قرار گرفته است، تغییرات فاکتور رشدی شبه انسولیتی (IGF-1) در افراد دارای اضافه‌وزن است.IGF-1 یکی از هورمون‌های آنابولیک است که در بافت‌های مختلفی و به‌ویژه در کبد تولید و وارد گردش خون می‌شود (۴). اثرات متابولیکی IGF-1 غالباً تحریک سنتز پروتین، افزایش مصرف اسیدهای چرب آزاد و افزایش حساسیت انسولین است (۵). در تحقیقاتی که به بررسی ارتباط بین IGF-1 و تندرستی پرداخته شده از آن به‌عنوان عامل مهمی در سنجش سلامت و تندرستی نام برده شده و یکی از میانجی‌های اثرات مثبت ورزش، در بدن است (۴). با این حال در سال‌های اخیر، وجود IGF-1 در سایر بافت‌های بدن مانند استخوان‌ها، موردتوجه محققین قرار گرفته است. در تحقیقات invitro دیده شده که سلول‌های استئوبلاست مقدار زیادی IGF-1 می‌سازند. همچنین IGF-1 توسط سایر سلول‌های استخوانی مانند استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌ها نیز تولید می‌شود و همین امر باعث افزایش توجه محققین به نقش احتمالی IGF-1 در تنظیم متابولیسم و رشد استخوان شده است (۶). در تحقیقات نمونه‌های انسانی دیده شده که IGF-1 با برخی نشانگرهای متابولیسم استخوان ارتباط دارد. شواهدی وجود دارد که پارارتورمون (PTH) و IGF-1 در سیستم اسکلتی همکاری می‌کنند و اثرات آنابولیکی PTH بر استخوان، توسط IGF-1 تنظیم می‌شود (۷). PTH هورمون کلیدی در تنظیم عملکرد اندام‌ها و سیستم‌های مختلف بدن است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم کلسیم، فسفات و شکل‌گیری استخوان‌ها دارد و اختلال در بیان PTH یا ترشح آن، می‌تواند متابولیسم آنها را با اختلال مواجه نماید (۸). تحقیقات گذشته نشان دادند که استفاده از PTH می‌تواند باعث فعال شدن مسیر آنابولیکی استخوان شود و این مسیر از طریق سیستم پیام رسانی IGF-1 انجام می‌شود (۹). علیرغم شواهد ارزشمندی که از تأثیر IGF-1 بر عملکرد آنابولیکی PTH بر استخوان‌ها در تحقیقات invitro وجود دارد، هنوز ابهامات زیادی درباره رابطه و عملکرد آنها در نمونه‌های انسانی وجود دارد (۱۰). علاوه‌بر IGF-1 و PTH یکی دیگر از نشانگرهای عملکرد سلول‌های استئوبلاست، ALP می‌باشد (۱۱). ALP آنزیمی است که در بافت‌های بسیاری مانند کبد، استخوان، کلیه، روده وجود دارد. این آنزیم غالباً در کبد و مغز استخوان تولید می‌شود. در بیماری‌های استخوانی مقادیر ALP افزایش می‌یابد (۱۲). در تحقیقات invitro مشاهده شد که IGF-1 به‌طور معناداری باعث افزایش فعالیت ALP در سلول‌های استئوبلاست می‌شود و IGF-1 می‌تواند منجر به افزایش ساخته شدن ALP شود (۱۳). در تحقیقی که روی نمونه‌های حیوانی انجام شد مشاهده گردید که تزریق IGF-1 در رت‌ها می‌تواند منجر به افزایش معنادار فعالیت ALP در خون و افزایش شکل‌گیری استخوان‌ها گردد (۱۴). با این حال در خصوص رابطه بین IGF-1 و ALP در نمونه‌های انسانی اطلاعات کمی وجود دارد. باتوجه به تأثیر ورزش بر متابولیسم استخوان، تحقیقات مختلفی به بررسی مکانیسم‌های فیزیولوزیکی و چگونکی سازگاری‌های اسکلتی ناشی از ورزش پرداخته‌اند ولی هنوز ابهامات فراوانی در بسیاری از آنها وجود دارد. در تحقیقات دیده شده ورزش می‌تواند باعث افزایش (۴)، کاهش (۱۵) و یا عدم تغییر (۱۶) IGF-1 شود. همچنین درباره تأثیر ورزش بر PTH، افزایش (۱۷) و عدم تغییر (۱۸) گزارش شده است. در خصوص تأثیر ورزش برALP نیز نتایج متناقض و اندک دیده شده است (۱۷ و ۱۹). علاوه‌بر این نتایج متناقض، نوع فعالیت ورزشی بر سازگاری‌های استخوان‌ها نیز عاملی اثرگذار است. در تحقیقات سال‌های اخیر دیده شده که در ورزش‌های برخوردی مانند بسکتبال، فوتبال و ... که ماهیت تناوبی شدید دارند، نیروی واکنش زمین و فشار وارده بر بدن می‌تواند منجر به بهبود تراکم استخوان گردد و این ورزش‌ها در مقایسه با ورزش‌های غیربرخوردی، دارای اثرات مفیدتری بر بهبود سلامت استخوان‌ها هستند (۲۰). باتوجه به‌اینکه تحقیقات بسیار کمی درباره تأثیر ورزش‌هایی با ماهیت تناوبی شدید بر عوامل مؤثر در تراکم استخوان انجام شده است، هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی تأثیر سه ماه تمرین بسکتبال بر IGF-1، ALP و PTH مردان ۵۵– ۴۵ ساله دارای اضافه‌وزن است.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر دارای مجوّز کد اخلاق با شمارهٔ IR.IAU.SHK.REC.1399.038 از کمیتهٔ اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد و کد ثبت کارآزمایی بالینی به شمارهٔ IRCT20180822040849N15 می‌باشد. تحقیق حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی یه‌سویه کور (RCT) می‌باشد که براساس بیانیه کانسورت (CONSORT) برای آزمایش‌های تصادفی درمان غیر دارویی انجام شد (۲۱). در این تحقیق از بین ۲۸ نفر مراجعه کنندهٔ اولیه و پس از بررسی شرایط ورود و خروج، ۱ نفر به‌دلیل نداشتن شرایط ورود به مطالعه و ۲ نفر به‌دلیل انصراف از شرکت در تحقیق، از

مطالعه خارج شدند. ۲۵ نفر باقی‌مانده به‌صورت تصادفی به ۲ گروه تجربی (۱۳ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. در مدت ۳ ماه پروتکل تحقیق، ۱ نفر از گروه تجربی (به‌دلیل بیماری) از ادامهٔ تحقیق حذف شد. درنهایت ۱۲ نفر در گروه تجربی و ۱۲ نفر در گروه کنترل، تحقیق را به انتها رساندند و از اطّلاعات این افراد به‌عنوان داده‌های تحقیق حاضر استفاده گردید. قبل از شروع تحقیق، افراد واجد شرایط توسط پزشک متخصص قلب و عروق معاینه و انتخاب شدند. شرایط ورود به تحقیق شامل: عدم فعالیت ورزشی منظم در ۶ ماه گذشته، عدم وجود بیماری‌های قلبی–عروقی و متابولیکی، استعمال دخانیات و عدم انجام عمل جراحی طی یک سال گذشته، عدم سابقهٔ مصرف دارویی خاص و ممنوعیت انجام فعالیت ورزشی توسط پزشک معالج بود. همچنین معیارهای خروج از تحقیق شامل: غیبت بیش از ۳ جلسه، بیمارشدن آزمودنی‌ها و عدم رضایت آزمودنی به ادامهٔ کار و همکاری بود. رضایت آگاهانه از تمام افراد بعد از ارزیابی اولیه و تصادفی‌سازی اخذ شد و تصادفی‌سازی توسط یک دستیار تحقیق به‌صورت بلوک‌های دوتایی انجام شد. افراد گروه کنترل در هیچ برنامه‌ای تغذیه یا تمرینی شرکت نداشتند و به‌صورت تماس تلفنی و یا مصاحبه حضوری، یک‌بار در هفته مورد کنترل قرار می‌گرفتند و شرایط بهداشتی، مشکلات عملکردی و استفاده از دارو توسط یک محقّق آموزش دیده ثبت می‌گردید. همچنین محقق، در طول تحقیق بر حفظ رژیم غذایی معمول و فعالیت‌های روزانه تأکید داشت. بعد از اندازه‌گیری‌های قد و وزن برای سنجش شاخص توده بدنی، اندازه‌گیری نمونه خونی از افراد انجام شد. بعد از آن، برنامه تمرین به‌مدت سه ماه آغاز گردید و بعد از اتمام دورهٔ تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین مجدداً خون‌گیری و اندازه‌گیری‌های شاخص توده بدنی در شرایط و زمان آزمون‌های اولیه و با همان ابزار توسط متخصص انجام شد.

پروتکل تمرینی شامل ۱۲ هفته تمرینات بسکتبال به‌صورت ۳ جلسه در هفته، و هر جلسه به‌مدت ۹۰ دقیقه بود. هر جلسه شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با تمرینات بسکتبال هم‌چون لی آپ، شوت و دریبل بود؛ سپس ۴ زمان ۱۲ دقیقه‌ای بازی بسکتبال انجام می‌شد. زمان استراحت ۳ دقیقه‌ای بین هر یکی از کوارترها در نظر گرفته شده بود. بازی بسکتبال به‌صورت ۳ به ۳ و در زمین‌هایی به ابعاد ۱۰×۱۲ یا ۲۰×۱۲ انجام می‌گرفت (۲۲) و کلیه تمرینات زیر نظر مربیان بسکتبال انجام گرفت. پس از پایان هر جلسه نیز ۱۰ دقیقه زمان؛ برای سرد کردن آزمودنی‌ها در نظر گرفته شد.

قد و وزن آزمودنی‌ها با دستگاه قدسنج و ترازو (مدل seca) ساخت آلمان اندازه‌گیری شد. خونگیری آزمودنی‌ها بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی (ساعت ۸ تا ۹ صبح) و در دو مرحله، ۲۴ ساعت پیش از شروع تمرینات و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین در آزمایشگاه و توسط تکنسین مربوطه انجام شد. نمونهٔ خونی از هر آزمودنی حدوداً به میزان ده سی‌سی گرفته شد و ابتدا در دمای اتاق به‌مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه قرار داده شد تا لخته شود. سپس به‌مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. بعد از آن، نمونه سرمی جدا و جهت اندازه گیری‌های بعدی در فریزر منفی ۷۰ نگه داری شد. سطح IGF-1 با استفاده از کیت Accubind ساخت کشور آلمان، با حساسیت µIU/ml ۰/۰۲۵؛ و به‌روش الایزا اندازه‌گیری شد. همچنین مقدار PTH با استفاده از کیت Diametra ساخت کشور ایتالیا، با حساسیت pg/ml ۰/۰۰۳؛ و به‌روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری سطح سرمی ALP از روش اتوآنالیزر و کیت شرکت پارس آزمون استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری، ابتدا از آزمون شاپیروویلک برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها و آزمون لوین برای همگنی واریانس‌ها استفاده شد. برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار و برای بررسی تغییرات برون‌گروهی و درون‌گروهی داده‌ها، از آزمون‌های t مستقل و زوجی و نیز برای بررسی رابطه بین متغیرها از آزمون ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. تجزیه وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و نرم‌افزار graph pad انجام شد. سطح معناداری برابر با $P\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

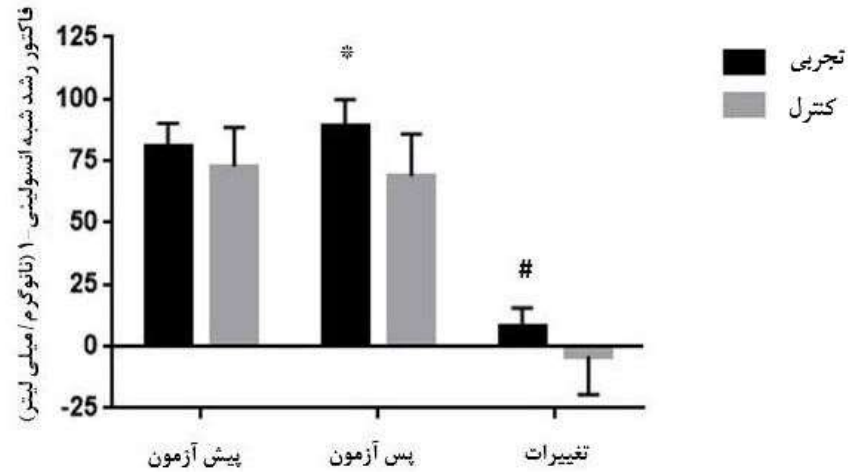
نتایج

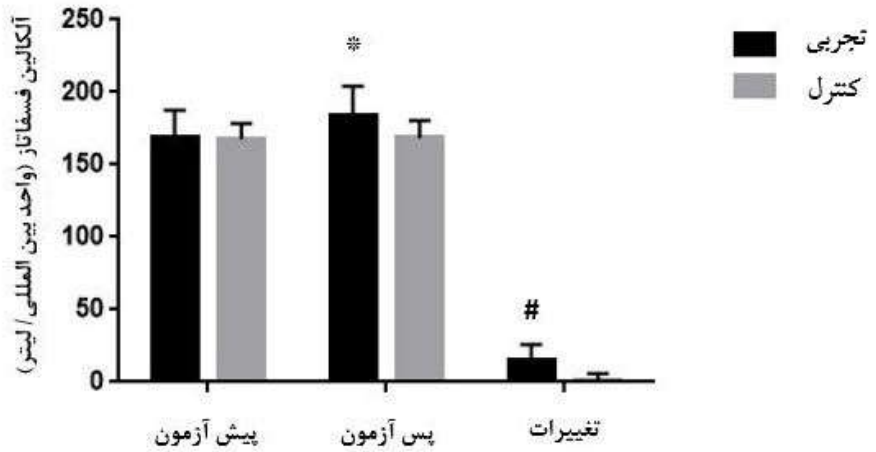
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه تجربی و کنترل در شاخص‌های سن (P=۰/۱۳)، شاخص توده بدنی (P=۰/۹۷)، IGF-1 (P=۰/۲۰)، PTH (P=۰/۹۰) و ALP (P=۰/۸۲) وجود نداشت. نتایج آزمون t مستقل و t زوجی در جدول ۱ آمده است. مشاهده شد که بین مقدار IGF-1 گروه کنترل و تجربی بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۰۲) (نمودار۱). همچنین نتایج آزمون t زوجی نیز نشانگر تغییر معنادار IGF-1 در گروه تجربی می‌باشد (P=۰/۰۰۳). نتایج تجزیه و تحلیل ALP نشان داد که تفاوت معناداری بین مقدار ALP گروه تجربی و کنترل قبل و بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال مشاهده شد (P=/۰۳۱) (نمودار۱) و بین مقدار ALP گروه تجربی قبل و بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). نتایج آزمون t مستقل نشان داد که بین مقدار پاراتورمون گروه تجربی و کنترل تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۹۹) (نمودار ۱) اما بین مقدار پاراتورمون گروه تجربی قبل و بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال تفاوت معناداری مشاهده شد (P=/۰۱۶). نتایج حاصل از آزمون همبستگی پیرسون بیانگر عدم ارتباط معنادار بین IGF-1 با PTH و ALP قبل و بعد از تمرین در گروه تجربی و گروه کنترل بود (نمودار ۲).

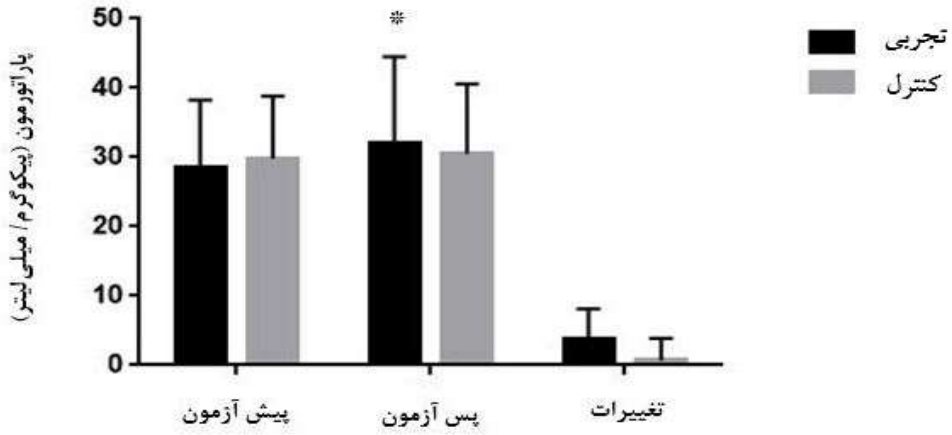
جدول ۱- متغیرهای تحقیق قبل و بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال در گروه‌های کنترل و تجربی (میانگین ± انحراف معیار)

شاخص‌ها	گروه	پیش‌آزمون	پس آزمون	تغییرات درون‌گروهی		تغییرات برون‌گروهی	
				t	معناداری	t	معناداری
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	تجربی	۲۷/۸۰±۱/۲۱	۲۷/۴۲±۱/۳۳	۴/۵۲	۰/۰۰۱	-۱/۲۹	۰/۲۰
	کنترل	۲۷/۰۴±۱/۰۶	۲۸/۰۵±۱/۰۶	۱/۲۹	۰/۲۲		
فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ (نانوگرم/ میلی‌لیتر)	تجربی	۸۰/۹±۶۴/۵۹	۸۸/۱۰±۸۷/۷۶	-۳/۳۵۹	*۰/۰۰۳	۳/۴۴۱	#۰/۰۰۲
	کنترل	۷۲/۱۵±۸۲/۷۶	۶۸/۱۷±۸۵/۰۳	۰/۸۸	۰/۳۹۵		
آلکالین فسفاتاز (واحد بر لیتر)	تجربی	۱۶۹/۱۸±۲۰/۳۰	۱۸۴/۲۰±۲۰/۲۶	-۴/۲۳۵	*۰/۰۰۱	۲/۳۰	۰#/۰۳۱
	کنترل	۱۶۷/۱۰±۵۷/۸۶	۱۶۸/۱۲±۳۰/۱۲	-۰/۴۹	۰/۶۳		
پاراتورمون (نانوگرم بر لیتر)	تجربی	۲۸/۹±۴۴/۸۳	۳۲/۱۲±۱۲/۳۹	-۲/۸۸۷	*۰/۰۱۶	۰/۰۱۳	۰/۹۹
	کنترل	۲۹/۸±۸۳/۹۸	۳۰/۱۰±۰۶/۰۶	-۰/۷۲	۰/۴۸۳		

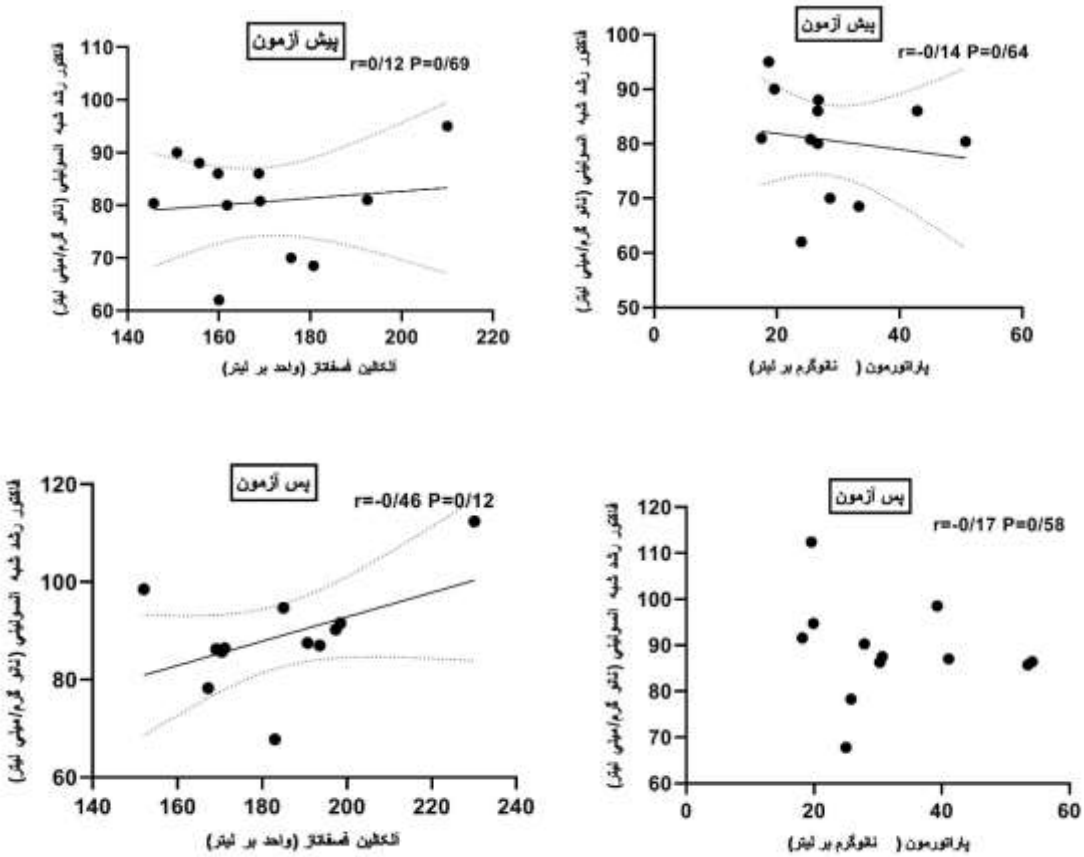
* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار درون‌گروهی از پیش آزمون تا پس آزمون. # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین‌گروهی







نمودار ۱- میانگین و انحراف معیار فاکتور شبه انسولینی رشد آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون در پیش‌آزمون، پس‌آزمون و میزان تغییرات. * نشان‌دهندهٔ تفاوت معنی‌دار درون‌گروهی از پیش آزمون تا پس آزمون. # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین‌گروهی.



نمودار۲- ارتباط بین سطوح فاکتور رشد شبه انسولینی با آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون قبل و بعد از ۳ ماه تمرین بسکتبال در گروه تجربی

بحث

در تحقیق حاضر مشاهده شد که ۳ ماه تمرین بسکتبال باعث افزایش مقدار IGF-1 در گروه تجربی گردید (P=۰/۰۰۲). در برخی تحقیقات دیده شد که IGF-1 تحت تأثیر فعالیت‌های ورزشی مناسب، افزایش می‌یابد و درنتیجه بی‌تحرکی کاهش می‌یابد (۲۳).IGF-1 فاکتور حساسی به وضعیت بدن بعد از تمرین است و شاید از آن بتوان برای بررسی شرایط متابولیکی بدن بعد از تمرین استفاده کرد. بعد از تمرین، بدن در فاز آنابولیک قرار دارد و مقدار IGF-1 افزایش می‌یابد (۲۴). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در این زمان مقدار IGF-1 افزایش می‌یابد که نشانگر وضعیت آنابولیک بدن در این فاز است (۲۵) در تأیید این امر دیده شده در خستگی‌های شدید و بیش تمرینی که بدن در فاز کاتابولیک قرار دارد، مقدار IGF-1 کاهش می‌یابد (۲۴). تحقیقات بسیار کمی درباره تأثیر تمرینات ورزشی با ماهیت تناوبی شدید (مانند بسکتبال، فوتبال و ...) بر مقدار IGF-1 انجام شده است. Roli و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی به مقایسهٔ سطوح تستوسترون، کورتیزول، هورمون رشد، و IGF-1 بین والیبالیست‌های حرفه‌ای و همتایان غیر فعّال خود پرداختند. نتایج نشان داد که سطوح IGF-1 به شکل معنی‌داری در والیبالیست‌های حرفه‌ای بالاتر از همتایان غیر فعّال خود است (۲۶). همچنین هربرت و همکاران (۲۰۱۷) در پژوهش خود نشان دادند که ۱۲ هفته تمرینات تناوبی شدید موجب افزایش معنی‌دار سطوح IGF-1 در مردان سالمند می‌شود (۲۷). باتوجه به افزایش معنادار IGF-1 در تحقیق حاضر، به‌نظر می‌رسد که شدت و مدت تمرینات بسکتبال توانسته است پاسخ هورمونی مؤثری در آزمودنی‌ها ایجاد کند و این امر در راستای تحقیقاتی است که بیان می‌کنند تمرینات ورزشی با شدت بالا، نسبت به تمرینات با شدت پایین، تأثیر بیشتری بر سطوح IGF-1 دارند (۲۷). نتایج تحقیق حاضر با برخی تحقیقات گذشته ناهمسو بود (۲۷). در تحقیق نیکولینی و همکاران مشاهده شد که ۶ هفته تمرین تناوبی شدید تأثیری بر مقدار IGF-1 سرم ندارد (۲۸). باتوجه به‌اینکه مدت زمان تمرین یکی از دلایل ایجاد سازگاری در مقدار IGF-1 است (۲۰)، ممکن است دلیل اختلاف نتایج تحقیق حاضر و تحقیق نیکولینی و همکاران (۲۰۱۹) به‌مدت زمان تمرین مربوط باشد زیرا در تحقیق آنها مدت زمان تمرینات ۶ هفته بود اما در تحقیق حاضر مدت زمان تمرینات ۳ ماه بود. از طرف دیگر در تحقیق هربرت و همکاران مشاهده شد که تمرینات تناوبی شدید در افراد غیر فعال می‌تواند باعث افزایش IGF-1 شود اما در افراد ورزشکار تأثیری ندارد (۲۷). دیده شده ورزشکار بودن یا نبودن می‌تواند بر مقدار IGF-1 تأثیرگذار باشد زیرا مقادیر IGF-1 در افراد ورزشکار غالباً بیشتر از افراد غیر ورزشکار است (۲۹). باتوجه به‌اینکه آزمودنی‌های تحقیق حاضر غیر ورزشکار بودند، ممکن است این امر یکی از دلایل تفاوت در نتایج تحقیق حاضر با تحقیق Herbert و همکاران (۲۰۱۷) باشد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۳ ماه تمرین بسکتبال باعث افزایش معنادار ALP در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل شد (P=۰/۰۳۱). تحقیقات بسیار کمی به بررسی تغییرات ALP در پی ورزش‌های تناوبی شدید انجام شده است. به‌نظر می‌رسد که شدت تمرین عامل مهمی در تغییرات ALP است. Huangو همکاران (۲۰۱۰) در تحقیق خود که به بررسی تأثیر تمرین شنا با دو شدت کم و زیاد پرداختند و مشاهده کردند که شدت تمرین بر مقدار ALP تأثیر دارد و تمرینات شدید می‌تواند مقادیر ALP را افزایش دهد (۳۰). این نتیجه در تحقیق ترتیبیان و همکاران (۲۰۰۹) نیز گزارش شد آنها مشاهده کردند که تمرینات با شدت بالا، می‌تواند باعث افزایش ALP گردد (۱۹). در همین راستا دیده شده که تمرینات پلیومتریک که ماهیت تناوبی شدید دارد می‌تواند باعث افزایش ALP گردد (۳۱). شدت تمرین می‌تواند تحریک مکانیکی لازم برای سازگاری‌های ساختاری استخوان را فراهم آورد. افزایش ALP سرمی به کشش و فشارهای وارده بر سیستم عضلانی وابسته است که باعث انتقال فشارهای مکانیکی و تبدیل آن به سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌شود و معدنی سازی مواد استخوانی را افزایش می‌دهد (۳۲). در تحقیق حاضر به‌نظر می‌رسد که شدت تمرینات بسکتبال با سیگنالینگ سطوح ALP گردش خون همراستا بوده است (۳۳). به عبارت دیگر این تمرینات، موجب انتقال فشارهای مکانیکی به درون سیگنالینگ سلولی بیوشیمیایی سلول‌های استئوبلاست شده و درنتیجه براساس فرضیه انتقال فشارهای مکانیکی این احتمال وجود دارد که باعث افزایش ALP شده باشد (۳۳). از آنجا که استئوبلاستها منشاء عظیمی از ALP هستند، از اینرو احتمالاً افزایش سطوح سرمی ALP نشانه‌ای از تحریک سلولهای استئوبلاست بوده است (۳۴).

در تحقیق حاضر مشاهده شد که مقدار PTH سرم مردان دارای اضافه وزن، تحت تأثیر ۳ ماه تمرین بسکتبال قرار نمی‌گیرد. در تحقیقاتی که به بررسی تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر PTH انجام شد نتایج متناقضی گزارش شده است. شیباتا و همکاران (۲۰۰۳) در تحقیق خود مشاهده کرد که بعد از ورزش‌های تناوبی شدید، مقدار PTH تغییر معناداری نداشت (۳۵). اما در تحقیق وینیونپا و همکاران (۲۰۰۹) کاهش مقدار PTH بعد از یک دوره ورزش‌های شدید گزارش شد (۳۶) در برخی تحقیقات دیده شده که بین مقدار PTH و ورزش‌های شدید ممکن است رابطه منفی وجود داشته باشد (۳۶) و حتی در برخی تحقیقات رابطه منفی بین آمادگی جسمانی و تراکم استخوان با PTH در ورزشکاران نشان داده شده است (۱۷). از نظر این محققین ورزش‌های شدید باعث کاهش PTH می‌شود که باعث اثرات استئوژنیک قویتری بعد از هر جلسه تمرین می‌شود چراکه باعث ایجاد

تفاوت بیشتری بین مقدار PTH پایه و حداکثر PTH در پی ورزش می‌شود. این نتایج ممکن است باعث تغییر متابولیسم استخوان از طریق کلسیم و تغییرات استخوانی با واسطه PTH داشته باشد. در مقابل این تحقیقات، برخی تحقیقات دیگر نشان دادند که تمرینات شدید باعث افزایش مقدار PTH می‌شود و تمرینات با شدت کمتر، تأثیری بر مقدار PTH ندارد (۳۷). در مقابل با نتایج این تحقیقات، دیده شده که علاوه بر ورزش، عوامل دیگری مانند وضعیت بیولوژیکی بدن بر مقدار PTH اثرگذار است. مثلاً تغییرات ویتامین دی یکی از عوامل مؤثر بر مقدار PTH است. PTH و ویتامین دی تنظیم کننده‌های سوخت و ساز استخوان هستند و دیده شده که PTH اثرات دوگانه‌ای بر استخوان دارد (۳۸). فتحی و همکاران در تحقق خود مشاهده کردند که به‌دنبال ورزش و فعالیت بدنی، افزایش PTH همسو با افزایش کلسیم و فسفر بود (۳۹). در مطالعه کپک و همکاران افزایش PTH در فصل تابستان و در ارتباط با افزایش سطوح ویتامین D مشاهده شده است (۴۰). دیده شده که دریافت کلسیم و ویتامین D پاسخ‌های هورمونی و بافتی استخوان به فعّالیّت ورزشی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۱). در این زمینه مشخّص شده است که سطوح ویتامین D، PTH و تراکم مواد معدنی استخوانی در ورزشکاران؛ در تابستان بیشتر از فصل زمستان است. از طرف مقابل نیز مشخّص شده است که ورزشکاران با سطوح پایین ویتامین D؛ سطوح پایین‌تری از PTH؛ و کیفیت استخوانی پایین‌تری دارند (۴۲). آخرین یافته‌ها در سال ۲۰۲۰ نیز از این فرضیه حمایت می‌کند که فعّالیّت ورزشی در معرض نور خورشید و دریافت ویتامین D بالاتر، با سطوح بالاتری از PTH و سایر شاخص‌های مرتبط با متابولیسم استخوان همراه است (۴۱). علاوه‌بر این موضوع در تحقیقات دیده شده که PTH در هنگام ورزش افزایش می‌یابد اما بعد از ورزش به‌میزان کمتر از قبل از ورزش کاهش می‌یابد و تا ۲۴ ساعت بعد از ورزش به سطح اولیه خود بازمی‌گردد (۴۳). باتوجه به‌این افزایش کوتاه‌مدت PTH بعد از ورزش، ممکن است این امر در ساخته شدن استخوان‌ها اثرگذار باشد چراکه در تحقیقات آزمایشگاهی گزارش شده که تزریق PTH می‌تواند باعث بهبود تراکم استخوان در افراد دچار کاهش تراکم استخوان شد (۴۴) بنابراین اگر چه در تحقیق حاضر پاسخ حاد PTH بلافاصله بعداز تمرین اندازه‌گیری نشد اما نمی‌توان با قطعیت درباره عدم تأثیر ۳ ماه تمرین بسکتبال بر مقدار PTH اظهار نظر کرد و تحقیقات بیشتری با اندازه‌گیری‌های مکرر می‌تواند نتایج روشن‌تری را نشان دهد. در این تحقیق محدودیت‌هایی وجود داشت که می‌توان به تعداد کم آزمودنی‌ها، عدم کنترل کامل تغذیه، خواب و استراحت آزمودنی‌ها اشاره کرد. پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده با کنترل این متغیرها به بررسی تأثیر ورزش بسکتبال بر شاخص‌های مؤثر بر متابولیسم استخوان پرداخته شود و نتایج بین تحقیقات مقایسه گردد.

تحقیق حاضر یکی از معدود تحقیقاتی بود که به بررسی تغییرات IGF-1، PTHو ALP در پی تمرینات بسکتبال پرداخت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۳ ماه تمرین بسکتبال می‌تواند باعث افزایش معنادار IGF-1 وALP در مردان دارای اضافه‌وزن گردد و این ورزش از مدت و شدت کافی برای ایجاد شرایط هورمونی آنابولیکی در مردان میانسال ۴۵ تا ۵۵ سال برخوردار است. اگرچه در متابولیسم استخوان، عوامل هورمونی، آنزیمی، تغذیه‌ای و ... زیادی درگیر می‌باشند و نمی‌توان تنها با تغییرات این دو هورمون درباره مکانیسم تأثیر ورزش بر استخوان اظهار نظر کرد اما نتایج این تحقیق می‌تواند دریچه کوچکی از نقش احتمالی IGF-1 بر تغییرات نشانگرهای استخوانی بگشاید. هر چند کم بودن پیشینه تحقیق و نیز عدم امکان بررسی کلیه عوامل اثرگذار بر متابولیسم استخوان، تفسیر نتایج را مشکل می ساخت اما امید است که در تحقیقات آتی یافته‌های جدیدی از تعامل سیستم عضلانی و اسکلتی در پی فعالیت‌های بدنی به دست آید.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد می‌باشد. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در این تحقیق شرکت داشتند تقدیر و تشکر می‌شود.

تحقیق حاضر دارای مجوز کد اخلاق با شماره IR.IAU.SHK.REC.1399.038 از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد و کد ثبت کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20180822040849N15 می‌باشد.

References

1. Kendler D, Bauer DC, Davison K, Dian L, Hanley DA, Harris S, et al. Vertebral fractures: clinical importance and management. The American Journal of Medicine 2016;129:221e1-e10. doi:10.1016/j.amjmed.2015.09.020
2. McMillan LB, Zengin A, Ebeling PR, Scott D. Prescribing physical activity for the prevention and treatment of osteoporosis in older adults. Healthcare; 2017: Multidisciplinary Digital Publishing Institute. doi:10.3390/healthcare5040085
3. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2011;6. doi:10.1186/1749-799x-6-30
4. Nindl BC, Pierce JR. Insulin-like growth factor I as a biomarker of health, fitness, and training status. Medicine and Science in Sports and Exercise 2010;42:39-49. doi:10.1249/mss.0b013e3181b07c4d
5. Clemmons DR. Role of IGF binding proteins in regulating metabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism 2016;27:375-91. doi:10.1530/jme-18-0016
6. Sheng MH, Lau KW, Baylink DJ. Role of osteocyte-derived insulin-like growth factor I in developmental growth, modeling, remodeling, and regeneration of the bone. Journal of Bone Metabolism 2014;21. doi:10.11005/jbm.2014.21.1.41

7. Bikle DD, Sakata T, Leary C, Elalieh H, Ginzinger D, Rosen CJ, et al. Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone. Journal of Bone and Mineral Research 2002;17:1570-8. doi:10.1359/jbmr.2002.17.9.1570

8. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical activity-dependent regulation of parathyroid hormone and calcium-phosphorous metabolism. International Journal of Molecular Sciences 2020;21:5388. doi:10.3390/ijms21155388

9. Pfeilschifter J, Laukhuf F, Müller-Beckmann B, Blum WF, Pfister T, Ziegler R. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta 1 in rat bone. The Journal of Clinical Investigation 1995;96:767-74. doi:10.1172/jci118121

10. Wang Y, Nishida S, Boudignon BM, Burghardt A ,Elalieh HZ, Hamilton MM, et al. IGF-I receptor is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Journal of Bone and Mineral Research 2007;22:1329-37. doi:10.1359/jbmr.070517

11. Collette J, Bruyère O, Kaufman J, Lorenc R, Felsenberg D, Spector T, et al. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. Osteoporosis International 2010;21:233-41. doi:10.1007/s00198-009-0940-z

12. Daly RM, Bass S, Nowson C. Long-term effects of calcium–vitamin-D3-fortified milk on bone geometry and strength in older men. Bone 2006;39:946-53. doi:10.1016/j.bone.2006.04.003

13. Li S, Yin H, Guo D, Zhou W, Li B. Effect of insulin-like growth factor-1 on the proliferation and differentiation of osteoblastic cells from Holstein cattle. Chinese Journal of Veterinary Science 2010;30:798-802. doi:10.1016/j.tvjl.2007.10.026

14. Sakata T, Wang Y, Halloran BP, Elalieh HZ, Cao J, Bikle DD. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor-I (IGF-I) by inhibiting activation of the IGF-I signaling pathways. Journal of Bone and Mineral Research 2004;1:436-46. doi:10.1359/jbmr.0301241

15. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. Sports Medicine 2005;35:339-61. doi:10.2165/00007256-200535040-00004

16. Nindl BC, Kraemer WJ, Marx JO, Arciero PJ, Dohi K, Kellogg MD, et al. Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. Journal of Applied Physiology 2001;90:1319-26. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1319

17. Brahm H, Ström H, Piehl-Aulin K, Mallmin H, Ljunghall S. Bone metabolism in endurance trained athletes: a comparison to population-based controls based on DXA, SXA, quantitative ultrasound, and biochemical markers. Calcified Tissue International 1997;61:448-54. doi:10.1007/s002239900366

18. Falk B, Haddad F, Klentrou P, Ward W, Kish K, Mezil Y, et al. Differential sclerostin and parathyroid hormone response to exercise in boys and men. Osteoporosis International 2016;27:1245-9. doi:10.1007/s00198-015-3310-z

19. Tartibian B, Moutab SN. Effects of 9-weeks high intensity aerobic exercises on parathyroid hormone and marker of metabolism of bone formation in young women. 2009;3:519-24.

20. Agostinete RR, Lynch KR, Gobbo LA, Lima MCS, Ito IH, Luiz-de-Marco R, et al. Basketball affects bone mineral density accrual in boys more than swimming and other impact sports: 9-mo follow-up. Journal of Clinical Densitometry 2016;19:375-81. doi:10.1016/j.jocd.2016.04.006

21. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. PLoS Med 2008;5:e20. doi:10.3736/jcim20080301

22. Randers MB, Hagman M, Brix J, Christensen JF, Pedersen MT, Nielsen JJ, et al. Effects of 3 months of full-court and half-court street basketball training on health profile in untrained men. Journal of Sport and Health Science 2018;7:132-8. doi:10.1016/j.jshs.2017.09.004

23. Timmer LT, Hoogaars WM, Jaspers RT. The role of IGF-1 signaling in skeletal muscle atrophy. Muscle Atrophy 2018:109-37. doi:10.1007/978-981-13-1435-3_6

24. Tourinho Filho H, Pires M, Puggina E, Papoti M, Barbieri R, Martinelli Jr C. Serum IGF-I, IGFBP-3 and ALS concentrations and physical performance in young swimmers during a training season. Growth Hormone & IGF Research 2017;32:49-54. doi:10.1016/j.ghir.2016.12.004

25. Khalid K, Szewczyk A, Kiszałkiewicz J, Migdalska-Sęk M, Domańska-Senderowska D, Brzeziański M, et al. Type of training has a significant influence on the GH/IGF-1 axis but not on regulating miRNAs. Biology of Sport 2020;37:217. doi:10.5114/biolsport.2020.94248

26. Roli L, De Vincentis S, Rocchi MBL, Trenti T, De Santis MC, Savino G. Testosterone, cortisol, hGH, and IGF-1 levels in an Italian female elite volleyball team. Health Science Reports 2018;1:e32. doi:10.1002/hsr2.32

27. Herbert P, Hayes LD, Sculthorpe N, Grace FM. High-intensity interval training (HIIT) increases insulin-like growth factor-I (IGF-I) in sedentary aging men but not masters' athletes: an observational study. The Aging Male 2017;20:54-9. doi:10.1080/13685538.2016.1260108

28. Nicolini C, Toepp S, Harasym D, Michalski B, Fahnestock M, Gibala MJ, et al. No changes in corticospinal excitability, biochemical markers, and working memory after six weeks of high-intensity interval training in sedentary males. Physiological Reports 2019;7:e14140. doi:10.14814/phy2.14140

29. Rubin MR, Kraemer WJ, Maresh CM, Volek JS, Ratamess NA, Vanheest JL, et al. High-affinity growth hormone binding protein and acute heavy resistance exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise 2005;37:395-403. doi:10.1249/01.mss.0000155402.93987.c0

30. Huang T-H, Hsieh SS, Liu S-H, Chang F-L, Lin S-C, Yang R-S. Swimming training increases the post-yield energy of bone in young male rats. Calcified Tissue International 2010;86:142-53. doi:10.1007/s00223-009-9320-0

31. Kish K, Mezil Y, Ward WE, Klentrou P, Falk B. Effects of plyometric exercise session on markers of bone turnover in boys and young men. European Journal of Applied Physiology 2015;115:2115-24. doi:10.1007/s00421-015-3191-z

32. Jemili H, Mejri M, Bouhlel E, Amri M. Biochemical status, oxidative and antioxidant responses after 3-month specific training in elite karate athletes. Physiology International 2017;104:344-54. doi:10.1556/2060.104.2017.4.5

33. Weinstein RS, Jilka RL, Almeida M, Roberson PK, Manolagas SC. Intermittent parathyroid hormone administration counteracts the adverse effects of glucocorticoids on osteoblast and osteocyte viability, bone formation, and strength in mice. Endocrinology 2010;151:2641-9. doi:10.1210/en.2009-1488

34. Sheikhlou Z, Tartibian B, Malandish A, Rahmati-Yamhi M. Effect of 12 weeks of moderate intensity aerobic exercise on hormonal markers and gene expression of alkaline phosphatase in postmenopausal women. 9th ed International Congress of Physical Education and Sport Sciences Tehran: Shahid Beheshti University; 2016 .

35. Shibata Y, Ohsawa I, Watanabe T, Miura T, Sato Y. Effects of physical training on bone mineral density and bone metabolism. Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science 2003;22:203-8. doi:10.2114/jpa.22.203

36. Vainionpää A, Korpelainen R, Väänänen H, Haapalahti J, Jämsä T, Leppäluoto J. Effect of impact exercise on bone metabolism. Osteoporosis International 2009;20:1725-33. doi:10.1007/s00198-009-0881-6

37. Maimoun L, Manetta J, Couret I, Dupuy A, Mariano-Goulart D, Micallef J, et al. The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. International Journal of Sports Medicine 2006;27:105-11. doi:10.1055/s-2005-837621

38. Bouassida A, Zalleg D ,Ajina MZ, Gharbi N, Duclos M, Richalet J, et al. Parathyroid hormone concentrations during and after two periods of high intensity exercise with and without an intervening recovery period. European Journal of Applied Physiology 2003;88:339-44. doi:10.1007/s00421-002-0721-2

39. Fathi M, Attarzadeh Hosseini SR, Hejazi K. Effect of eight weeks aerobic training on serum parathormone, estrogen and Alkaline phosphatase concentration in obese women with premature menopause. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2017;20:8-17. doi:10.22038/IJOGI.2017.9503

40. Kopeć A, Solarz K, Majda F, Słowińska-Lisowska M, Mędraś M. An evaluation of the levels of vitamin D and bone turnover markers after the summer and winter periods in polish professional soccer players. Journal of Human Kinetics. 2013:135-8. doi:10.2478/hukin-2013-0053

41. Nowak A, Dalz M, Śliwicka E, Elegańczyk-Kot H, Kryściak J, Domaszewska K, et al. Vitamin D and indices of bone and carbohydrate metabolism in postmenopausal women subjected to a 12-week Aerobic training program—the pilot study. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;17:1074. doi:10.3390/ijerph17031074

42. Farrokhyar F, Tabasinejad R, Dao D, Peterson D, Ayeni OR, Hadioonzadeh R, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in athletes: a systematic-review and meta-analysis. Sports Medicine 2015;45:365-78. doi:10.1007/s40279-014-0267-6

43. Rogers RS, Dawson AW, Wang Z, Thyfault JP, Hinton PS. Acute response of plasma markers of bone turnover to a single bout of resistance training or plyometrics. Journal of Applied Physiology 2011;111:1353-60. doi:10.1152/japplphysiol.00333.2011

44. Mosekilde L ,Torring O, Rejnmark L. Emerging anabolic treatments in osteoporosis. Current Drug Safety 2011;6:62-74. doi:10.2174/157488611795684712

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2021; Vol 16, No 2

DOI: 10.22100/jkh.v16i2.2617

Original Article

Effect of Basketball Training on Some of Bone Turnover Markers in 45-55 Years Old Overweight Men

Sasan Ghafari Farsani (M.Sc.)[1], Akram Jafari (Ph.D.)[1*]

1- Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

Received: 4 June 2021**, Accepted:** 7 August 2021

Abstract:

Introduction: *Overweight and osteoporosis are two common health problems in adults that often result from decreased physical activity. Biochemical markers evaluate the effects of dynamic changes on bone function and determine the response of bone metabolism to physical activity. Insulin-like growth factor-1, parathyroid hormone and alkaline phosphatase are important bone markers in bone metabolism, but there is still much ambiguity about them. The purpose of this study was to evaluate the effect of three months basketball training on Insulin-like growth factor-1, parathyroid hormone and alkaline phosphatase in 45-55 years old overweight men.*

Methods: *24 overweight men (47.91±2.06 years, 27.80±1.13 kg/m2) were purposefully selected based on inclusion criteria and randomly divided into control and experimental groups. The experimental group practiced basketball training three days a week, 90 min in each session, for three months. 24 h before training and 48 h after the last training session, the fasting blood sample was taken to measure insulin-like growth factor-1, parathyroid hormone and alkaline phosphatase by ELISA method.*

Results: *Insulin-like growth factor-1 (P=0.002) and alkaline phosphatase (P=0.03) were increased after three months basketball training. However, parathyroid hormone was not changed significantly.*

Conclusion: *It seems that three months basketball training can induce mechanical loading effects on musculoskeletal tissue and has anabolic effect on the body.*

Keywords: Basketball, Parathyroid hormone, Insulin-like growth factor-1, Alkaline phosphatase, Overweight, Osteoporosis.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** A. Jafari, **Email**: Jafari.akm@gmail.com*

Citation: Ghafari Farsani S, Jafari A. Effect of basketball training on some of bone turnover markers in 45-55 years old overweight men. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2021;16(2):37-46.