# Αργυρώ Κρασέ MSc

# «Η επίδραση της θεραπευτικής άσκησης σε συνδυασμό με αλλαγές στη θεραπεία της αιμοκάθαρσης στους δείκτες ποιότητας ζωής και υγεία σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο –

# The effect of exercise rehabilitation regimes in combination with changes in dialysis procedures in aspects related to quality of life and health in end stage renal disease patients ».

# Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση παρουσιάζουν αρκετές διαταραχές όπως ενδοσυνεδριακή υπόταση, έντονο θερμικό στρες κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρση, διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, έντονο μυϊκό καταβολισμό και μυϊκή ατροφία καθώς και γενικευμένη κόπωση, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να υποφέρουν από έλλειψη ενέργειας οδηγώντας τους σε μειωμένη ποιότητα ζωής. Η μείωση της θερμοκρασίας του διαλύματος της αιμοκάθαρσης από τους 37°C (Τυπικής Αιμοκάθαρση, TD) στους 35°C (Κρύα Αιμοκάθαρση, CD) έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει ότι η «Κρύα Αιμοκάθαρση» βελτιώνει αρκετούς φυσιολογικούς παράγοντες, όπως η αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, βελτίωση της συσταλτικής ικανότητα της καρδίας και της περιφερειακής αντίστασης των αγγείων, καλύτερη διαχείριση της θερμοκρασίας του σώματος τους καθώς επίσης τους παρέχει και αρκετά οφέλη που σχετίζονται με τη γενικότερη ποιότητα της ζωής τους. Παράλληλα η ενδοσυνεδριακή άσκηση (ΕΑ) είναι καλά τεκμηριωμένο ότι βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα των αιμοκαθαρόμενων ασθενών. Συγκεκριμένα αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει την ευεργετική επίδραση της ΕΑ στη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και κατανάλωσης οξυγόνου, στην βελτίωση της ποιότητα κάθαρσης καθώς επίσης συμβάλει θετικά στη θρεπτιδική κατάσταση και ποιότητα ζωής των ασθενών κ.α. Ωστόσο, παρά τα πολυάριθμα οφέλη τόσο της ενδοσυνεδριακή άσκησης όσο και την κρύας αιμοκάθαρσης καμία μελέτη μέχρι τώρα δεν έχει εξετάσει την συνδυαστική χρόνια και οξεία επίδραση αυτών των δύο παραμέτρων.

**Σκοπός:** Να διερευνηθεί η χρόνια και οξεία συνδυαστική επίδραση της «κρύας αιμοκάθαρσης» και της «ενδοσυνεδριακή άσκησης» σε παραμέτρους που σχετίζονται με την υγεία και ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

**Μεθοδολογία:** Η παρούσα διδακτορική διατριβή χωρίζεται σε 4 μελέτες

**Μελέτη 1:** Διερευνήθηκαν οι οξείς θερμορυθμιστικές αποκρίσεις των αιμοκαθαρόμενων ασθενών μετά τη συμμετοχή τους σε 4 διαφορετικά πρωτόκολλα αιμοκάθαρσης (Πειραματικά πρωτόκολλα: TD, CD, TD+EX, CD+EX). Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 10 αιμοκαθαρόμενοι ασθενές ηλικίας 57.2 ± 14.9.

**Μελέτη 2:** Αξιολογήθηκε η οξεία συνδυαστική επίδραση της «κρύας αιμοκάθαρσης» και της «ενδοσυνεδριακή άσκησης» σε παραμέτρους που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, λειτουργική ικανότητα και την ποιότητά ζωής των αιμοκαθαρόμενων ασθενών μετά τη συμμετοχή τους σε 4 διαφορετικά πρωτόκολλα αιμοκάθαρσης (Πειραματικά Πρωτόκολλά: TD, CD, TD+EX, CD+EX) Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 10 αιμοκαθαρόμενοι ασθενές ηλικίας 57.2 ± 14.9.

**Μελέτη 3:** Αξιολογήθηκε η χρόνια επίδραση της «κρύας αιμοκάθαρσης» και της «ενδοσυνεδριακή άσκησης» σε παραμέτρους που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, λειτουργική ικανότητα και την ποιότητά ζωής των αιμοκαθαρόμενων ασθενών μετά από 7 μήνες παρέμβασης. Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 14 αιμοκαθαρόμενοι ασθενές ηλικίας 63.57 ± 9.93 οι οποίοι με τυχαία δειγματοληψία χωρίστηκαν σε δυο ομάδες (Πειραματικές ομάδες: Τυπική αιμοκάθαρση στους 37°C + Ενδοσυνεδριακή Άσκηση vs Κρύα Αιμοκάθαρση στους 35°C+ Ενδοσυνεδριακή Άσκηση)

**Μελέτη 4:** Αξιολογήθηκε η επίδραση της κρύας αιμοκάθαρσης και της ενδοσυνεδριακής άσκησης στην αρχιτεκτονική δομή του έξω πλατύ μηριαίου μυός καθώς και η λειτουργική ικανότητα των αιμοκαθαρόμενων ασθενών μετά από 7 μήνες παρέμβασης. Στη παρούσα μελέτη 14 ασθενείς οι οποίοι με τυχαία δειγματοληψία χωρίστηκαν σε δυο ομάδες (Πειραματικό πρωτόκολλο Κρύα Αιμοκάθαρση +Ενδοσυνεδριακή Άσκηση Ν=7 vs Τυπική Αιμοκάθαρση+Ενδοσυνεδριακή Άσκηση Ν=7; Data set 1.) Παράλληλα με την παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν ακόμη 44 αιμοκαθαρόμενοι ασθενείς όπου με τυχαία δειγματοληψία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Πειραματικό πρωτόκολλο: Ομάδα ενδοσυνεδριακής άσκησης vs Ομάδα ελέγχου; Data set 2).

**Αποτελέσματα**: Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής συνοψίζονται παρακάτω:

**Μελέτη 1:** Κατά την διάρκεια των πρωτοκόλλων TD και TD+E παρουσιάστηκε αυξημένη συσσώρευση θερμότητας στο σώμα των ασθενών η οποία οδήγησε σε μέτριου βαθμού αύξηση της θερμοκρασίας πυρήνα του σώματος τους (έως και 0.4°C). Η μειωμένη θερμοκρασία αιμοκάθαρσης (35°C) κατά τη διάρκεια των πρωτοκόλλων CD και CD+E εμπόδισαν την αυξημένη συσσώρευση θερμότητας στο σώμα των ασθενών καθώς και της θερμοκρασίας πυρήνα του σώματος τους (p> 0.05), ακόμη και κατά την περίοδο της ενδοσυνεδριακής άσκησης.

**Μελέτη 2:** Δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των πειραματικών συνθηκών (p> 0.05). Ωστόσο, παρατηρήσαμε μικρές αριθμητικές μεταβολές και ένα μέτριο προς υψηλό effect size (d: 0,50-0,85) μεταξύ της TD και της CD, όπως επίσης και μεταξύ της TD και της TD+EX στον ρυθμό αύξησης της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα κατά τη δοκιμασία OGTT. Επιπλέον, η συστολική αρτηριακή πίεση παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση μετά το τέλος της CD σε σύγκριση με την TD. Ωστόσο καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη λειτουργική ικανότητα και στους δείκτες κόπωσης μετά από μια συνεδρία κρύας αιμοκάθαρσης και ενδοσυνεδριακής κόπωσης.

**Μελέτη 3:** Παρατηρήθηκε βελτίωση του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 32% στην ομάδα CD+EX σε σύγκριση με την ομάδα TD+EX. Επιπλέον, ο ρυθμός αύξησης της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια της OGTT βελτιώθηκε στην ομάδα CD+EX συγκριτικά με την ομάδα TD+EX. Η λειτουργική ικανότητα και οι δείκτες ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν και στις δύο ομάδες (p<0.05) ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία του διαλύματος.

**Μελέτη 4:** H μείωση της θερμοκρασία του διαλλείματος φαίνεται να επηρεάζει την αρχιτεκτονική δομή του έξω πλατύ μηριαίου μυός αυξάνοντας το μήκος των μυϊκών δεματίων (Data set 1). Η γωνία πρόσφυσης και το μήκος των μυϊκών δεματιών του έξω πλατύ μηριαίου μυός δεν μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων στην υποομάδα 2 (p> 0.05) ωστόσο το πάχος των έξω πλατύ μηριαίου μυός μειώθηκε στην ομάδα CG (p=0.02, p<0.05) ενώ παρέμεινε αμετάβλητο στην ομάδα EG. Η λειτουργική ικανότητα και οι δείκτες ποιότητας ζωής αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά μόνο στην ομάδα EG (Data set 2).

**Συμπέρασμα:** Η μείωση της θερμοκρασίας του διαλύματος της αιμοκάθαρσης κατά 2°C προκάλεσε ευνοϊκές αλλαγές στις παραμέτρου που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη διάθεση της γλυκόζης, την αρχιτεκτονική του μυός και το βαθμό της θερμικής επιβάρυνσης. Η κρύα αιμοκάθαρση παρέχει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μειώνοντας έτσι τα πιθανά συμπτώματα ενδοσυνεδριακής υπότασης που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Η ενδοσυνεδριακή άσκησης βελτιώνει τη συνολική ικανότητα των ασθενών για άσκηση καθώς επίσης και τους δείκτες ποιότητας ζωής, ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία του διαλύματος, ωστόσο, δεν παρουσιάζει μεγάλες αλλαγές στην αρχιτεκτονική δομή του έξω πλατύ μηριαίου μυός μεταξύ των συνθηκών CD και TD. Η κρύα αιμοκάθαρση και η ενδοσυνεδριακή άσκηση αυξάνουν τα οφέλη για την υγεία βελτιώνοντας τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Συνιστούσαμε ότι η CD με ή χωρίς ενδοσυνεδριακή άσκηση μπορεί να αποτρέψει την υπερβολική αύξηση της συσσώρευσης θερμότητας στο σώμα των ασθενών και μπορεί επίσης να προσφέρει ένα "οξύ" χρονικό ερέθισμα για τη βελτίωση της αυξημένης γλυκόζης στο αίμα τους. Επιπλέον, η ενδοσυνεδριακή άσκηση παρέχει ένα σημαντικό ερέθισμα για την αύξηση της λειτουργικής ικανότητας των αιμοκαθαρόμενων ασθενών ενώ μεγαλύτερες μεταβολές στην αρχιτεκτονική δομή του έξω πλατύ μηριαίου μυός ίσως απαιτούν υψηλότερα φορτία άσκησης ή συμπληρωματική άσκηση αντιστάσεων για να παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλλαγές.

**Abstract**

**Background:** Hemodialysis (HD) patients suffer from various symptoms including intradialytic hypotension, heat stress, insulin resistance, muscle atrophy and fatigue, which all these parameters leading to the lack of energy and reduce patients quality of life. Lowering the dialysate temperature from 37°C (Typical dialysis; TD) to 35°C (Cold dialysis; CD) could act as an important factor in patients’ hemodynamic stability during hemodialysis. It has recently been proposed that CD can improve many physiological factors including stabilizing body temperature, increasing the activity of sympathetic nervous system and consequently increasing the contraction power of the heart and the resistance of peripheral vessels. However many other benefits have been observed on patient’s overall health and quality of life levels during the CD. Intradialytic exercise training (IET) it is well documented that improved functional capacity in HD patients. Moreover, intradialytic exercise can improve solute removal, [dialysis adequacy](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dialysis-adequacy), intradialytic [protein synthesis](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/protein-synthesis), muscular strength, peak oxygen consumption, [nutritional status, and quality](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nutritional-value) of life. However, despite a strong rationale for the implementation of IET programs and the aforementioned benefits of CD, the separate and combined effects of exercise rehabiliation regimes in combination with changes in dialysis procedures in aspects related to quality of life and health in HD patients have not been investigated to date. The aim of the current PhD thesis was to assess the acute and chronic effect of CD and IET in parameters aspects related to glucose disposal, quality of life and health in HD patients.

**Methodology:** The present PhD thesis divided into 4 studies:

**Study 1:** Investigate the thermoregulatory responses of hemodialysis patients under four different single bouts of hemodialysis (240 min) protocols (TD, CD, TD+EX, CD+EX) (acute phase). Participates 10 HD patients age: 57.2±14.9

**Study 2:** To assess the separate and combined effects of CD and IET in parameters related to insulin sensitivity, health and fitness under four different single bouts of hemodialysis (240 min) protocols (TD, CD, TD+EX, CD+EX) (acute phase). Participates 10 HD patients age: 57.2±14.9

**Study 3:** To assess the chronic effect of intradialytic exercise training and cold dialysis in parameters related to insulin resistance and exercise capacity of patients with ESRD after 7 months of intervention (chronic phase). Participates 14 HD patients were randomized into two groups (TD+EX; mean age 63.57±9.93 & CD+EX; mean age 52.71±16.84)

**Study 4:** To assess the chronic effect of cold dialysis and 7-month of intradialytic exercise training (IET) on changes in vastus lateralis (VL) muscle architecture, functional capacity and quality of life in hemodialysis (HD) patients. In the first part of the study (data set 1) 14 HD patients randomized into a CD+EX group (N = 7) and a TD+EX group (N=7). In the second part of the study (data set 2) 44 HD patients were randomized into an Exercise Group (EG=21) and a Control Group (CG=23) using the current practice (no exercise).

**Results:** The results of the current PhD thesis summarized below:

**Study 1:** The TD and TD+E protocols were associated with increased body heat storage leading to moderate effect size increases in core body temperature (as high as 0.4°C). The low temperature of the dialysate during the CD and the CD+E protocols prevented the rise in body heat storage and core temperature (p>0.05), even during the period that IET took place.

**Study 2:** None of the four different sessions have shown any statistical significant differences in glucose disposal (p>0.05). However, slightly numerical changes and moderate to high effect size (d:0.50-0.85) observed between TD vs CD and TD vs TD+EX in the rate of glucose and insulin disposal during the oral glucose tolerance test (OGTT). In addition, the systolic blood pressure observed statistically significant increased at the end of CD compared to TD. No statistical significant improvement observed in any aspect of functional capacity and fatigue parameters after an acute single session of CD and IET

**Study 3:** Insulin sensitivity index was improved by 32% in CD+EX group compared to TD+EX group. In addition, rate of glucose and insulin disposal during OGTT was improved in CD+EX group compered to TD+EX group. Functional capacity and indices of quality of life improved in both groups (P<0.05) independent of dialysate temperature.

**Study 4:** Cooling the dialysis temperature (CD) showed significant changes in VL fascicle length compared with TD (data set 1). In the second subset of data (data set 2) VL fascicle angle and length did not change significantly between the two groups (P>0.05) however, muscle thickness decreased in CG (p=0.02, p<0.05) while it remained unchanged in the EG. Physical performance and quality of life increased only in the EG (data set 2).

**Conclusion:** Reduction of dialysate temperature by 2°C induced favorable changes in aspects related to insulin sensitivity, glucose disposal, muscle architecture and the level of heat storage. Cold dialysis, also improved hemodynamic changes, occurring during dialysis reducing thus possible hypotension symptoms.Exercise training improved overall exercise capacity and indices of quality of life, irrespective dialysate temperature. Cold dialysis and Intradialytic exercise training enhances health benefits improving overall patients’ quality of life. We recommended that CD with or without IET can prevent the excessive rise of body heat storage and also may provide an “acute” time-effective stimulus for improvements in glucose disposal. In addition IET provides a time-effective stimulus for increasing the functional capacity in HD patients while larger thigh muscle architectural changes may require higher exercise training loading or supplemented with resistance exercise to reveal more clinically meaningful changes.

#