# بررسی نقش جنسیت بر میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی، در مردان و زنان سالمند

**(مقاله پژوهشی برگرفته از پایان نامه دانشجویی)**

**میثم غلامعلی[۱]، مریم نورشاهی[۲]، مهدی هدایتی[۳*]**

**چکیده:**

**هدف:** هدف از این مطالعه، بررسی نقش جنسیت بر میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی در مردان و زنان سالمند است.

**روش بررسی:** در این مطالعه دوازده مرد (سن ۱/۲۳±۶۹ سال و BMI=۲۵±۱/۳ kg/m$^2$) و دوازده زن (سن ۲/۱۴±۶۸ سال و BMI=۲۴±۱/۴ kg/m$^2$) سالمند سالم، به‌صورت داوطلبانه شرکت داشتند. هفتاد دو ساعت پس از تعیین حداکثر قدرت بیشینه (با استفاده از آزمون RM-۱)، آزمودنی‌ها در جلسه‌ای مقاومتی با شدت ۷۵ درصد ۱RM شرکت کردند. در این پژوهش، سه نمونه خونی در سه زمان قبل، بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی، از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. به‌منظور تعیین میزان مایواستاتین پلاسما از روش الایزا استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌های تحقیق از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. سطح معنی‌دار P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما، در حالت استراحت، در زنان به‌طور معناداری بیشتر از مردان است (P=۰/۰۰۱ و T(۲۲)=-۱۰/۹۰). همچنین میزان مایواستاتین پلاسما در زمان‌های بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، در هر دو گروه مردان و زنان، کاهش معنی‌داری یافت (P≤۰/۰۵). در هر دو گروه میزان مایواستاتین پلاسما، در چهار ساعت بعد از فعالیت، نسبت به بلافاصله بعد از فعالیت کاهش یافت؛ اما این کاهش معنی‌دار نبود. بین گروه‌ها نیز ازلحاظ پاسخ مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

**بحث:** یافته‌های این پژوهش نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما، در حالت استراحت، در زنان سالمند به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان سالمند است؛ اما میزان این پروتئین، در هر دو گروه، در پاسخ به فعالیت مقاومتی در بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، کاهش معنی‌داری یافت. همچنین نشان داده شد که جنسیت، عاملی تأثیرگذار بر پاسخ مایواستاتین پلاسما، به فعالیت مقاومتی در مردان و زنان سالمند نیست. بنابر یافته‌های این تحقیق، به‌نظر می‌رسد که با اعمال محرک تمرینی مشابه، می‌توان موجب کاهش مشابه مایواستاتین و در پی آن، فرایند سارکوپنیا در هر دو گروه مردان و زنان سالمند شد.

**کلیدواژه‌ها:** جنسیت، مایواستاتین، سارکوپنیا، افراد سالمند.

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۱/۶/۷

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی تهران.
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی تهران.
۳. استادیار پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی تهران.
*آدرس نویسنده مسئول: تهران، اوین، ولنجک، دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزشی دانشگاه شهید بهشتی
*تلفن: ۰۹۱۹۲۸۲۳۰۷۹ و ۰۲۸۲۵۲۴۶۲۸۷
*رایانامه:
Meysam_Gholamali2010@yahoo.com

## مقدمه

سالمندی[۱] دوران حساسی از زندگانی انسان است. مطالعات بسیاری ثابت کرده است که این دوران ممکن است با اختلالات فیزیویوژیکی فراوانی همراه باشد و فرد سالمند را در معرض ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها و موقعیت‌های پاتولوژیکی خطرناک قرار دهد. این بیماری‌ها و اختلالات فیزیولوژیکی عوارض اجتناب‌ناپذیر فراوانی را مانند کاهش تحرک، افزایش ناتوانی‌ها و افزایش وابستگی به دیگران برای سالمندان به‌همراه دارد. یکی از این اختلالات مهم شایع در افراد سالمند، آتروفی عضلانی وابسته‌به سن یا همان سارکوپنیاست[۲]. سارکوپنیا از واژه‌ای یونانی به‌معنای «ضعف بطن عضله»[۳] گرفته شده است و اولین‌بار روزنبرگ[۴] درسال ۱۹۸۹ آن را به‌کار گرفت. سارکوپنیا با کاهش

1- Aging 2- Sarcopenia 3- Poverty of flesh 4- Rosenberg

چشمگیر در توانایی تولید نیرو و حجم توده عضلانی همراه است (۱-۲). آمارها نشان می‌دهند که افراد، ۱۰ تا ۱۵ درصد از حجم توده عضلانی خود را بین بیست تا شصت سالگی از دست می‌دهند؛ اما این رقم بین شصت تا هشتاد سالگی به ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌رسد (۳). همچنین نشان داده شده است که سارکوپنیا در افراد سالمند نشانه‌ها و عوارض بسیار وخیمی را مانند: کاهش عملکرد جسمانی (مانند: کاهش سرعت راه‌رفتن، سخت شدن بالا رفتن از پله‌ها، سخت شدن بلند شدن از روی صندلی)، افزایش خستگی، کاهش هم‌زمان قدرت و توان عضلانی، آتروفی و کاهش تعداد تارهای عضلانی به‌همراه دارد (۴-۹). اما تحقیقات مختلف آتروفی و کاهش تعداد تارهای عضلانی را از نشانه‌های مهم و عوارض این اختلال فیزیولوژیکی ذکر کرده‌اند (۴, ۱۰-۱۲).

مطالعات نشان داده‌اند که یکی از علل مهم آتروفی و کاهش تعداد تارهای عضلانی در فرایند سارکوپنیا، افزایش بیان مایواستاتین[1] است (۱۳-۱۴). مایواستاتین فاکتور رشدی تغییرشکل‌یافته و متعلق به فوق خانواده رشدی انتقال‌دهنده بتاست[2]. فوق خانواده TGFβ (شامل TGFβ و پروتئین مورفولوژیکی استخوان[3] و اکتیوین[4]) سایتوکاین‌هایی هستند که موجب جلوگیری از فرایند تمایزیافتگی[4] و رشد تارهای عضلانی شده و تنظیم‌کننده منفی فرایند مایوزنزیس[5] در عضله اسکلتی شناخته می‌شوند (۱۳, ۱۵)؛ اما دربین اعضای این خانواده، مایواستاین اهمیت ویژه‌ای دارد. این پروتئین با وزن مولکولی ۲۶ kD، قبل از تولد (در دوران رویانی)[7] از کمپارتمانت‌های سلول‌های مایوتیوم[8] و در دوران توسعه جنینی[9] از سلول‌های عضلانی درحال توسعه، محسوب می‌شود (۱۵)؛ اما بعد از تولد، تحت‌تأثیر فرایندی بسیار پیچیده و کاملاً کنترل شده از عضله اسکلتی بیان می‌شود. بدین‌صورت‌که پروتئاز فورین مانند[10] موجب شکاف[11] اولیه پایانه پروپپتیدی N از پایانه پروپپتیدی C مایواستاتین می‌شود. سپس BMP1/TLD که متعلق به خانواده متالوپرتئینازهاست،[12] موجب شکاف نهایی این دو پایانه از هم می‌شود. این عمل باعث تبدیل پایانه پروپپتیدی C به مایواستاتین بالغ، به‌صورت یک بایواکتیودایمر[13] (شکل فعال مایواستاتین)، می‌شود (۱۶). مایواستاتین فعال بعد از اتصال به گیرنده اکتیوینی نوع IIB و ALK۴ و ALK۵ موجب تحریک فسفوریلاسیون Smad۲/۳ یا P۳۸ می‌شود (۱۷). همچنین شکل فعال مایواستاتین موجب تحریک و هدایت مسیرهای سیگنالی‌آبشاری خاصی می‌گردد که در بیان ژن و فعال کردن پروتئین‌های تنظیم‌کننده فرایند نسخه‌برداری (مانند: فاکتورهای تنظیم‌کننده عضله[14] و فاکتورهای افزایش‌دهنده مایوسیت۲-)[15] و پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی (مانند: P۲۱) و فاکتورهای تجزیه‌کننده آبیکواتین- پروتئازوم- وابسته به Fox۱[16] نقش دارند (۱۸). اما مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مهم‌ترین عملکرد مایواستاتین، تنظیم منفی حجم توده عضلانی است.

به‌نظر می‌رسد کاهش حجم توده عضلانی ناشی از افزایش مایواستاتین، به‌دلیل اعمال مهم ذکر شده برای مایواستاتین یعنی کاهش فعالیت، تمایزیافتگی، تکثیر[17] و خاصیت بازسازی خودبه‌خودی[18] سلول‌های ماهواره‌ای[19] ازطریق مسیرهای سیگنالی Smad-۲ و Smad-۳ و Smad-۴ است (۱۹-۲۰). سلول‌های ماهواره‌ای، سلول‌های تک‌هسته‌ای و از اعضای خانواده سلول‌های ساقه عضله اسکلتی هستند. این سلول‌ها بین لامینای پایه و سارکولمای سلول‌های عضلانی قرار دارند (۲۱). سلول‌های ماهواره‌ای در دوران بعد از تولد (بعد از فعال شدن)، ازطریق ترکیب شدن با تارچه‌های عضلانی موجود، موجب تحریک تولید هسته‌های عضلانی جدید و در پی آن، افزایش ظرفیت نسخه‌برداری تارهای عضلانی می‌شوند (۲۲-۲۴). این فرایندها برای بازسازی و هایپرتروفی تارچه‌های عضلانی بسیار مهم هستند. همچنین این سلول‌ها در آسیب‌های موضعی تارهای عضلانی به‌وسیله تحریک فرایندهای تعمیر و نوسازی، نقش دارند (۲۵-۲۶). هرچند نقش مایواستاتین، در روند آتروفیِ وابسته‌به سن مشخص نیست (۲۷)، به‌نظر می‌رسد هم‌زمان با افزایش سن، افزایش بیان مایواستاتین موجب کاهش تعداد و فعالیت و تمایزیافتگی سلول‌های ماهواره‌ای و در پی آن، کاهش حجم توده عضلانی و درنهایت افزایش میزان شیوع سارکوپنیا در افراد سالمند می‌شود.

---

1- Myostatin 2- Transforming growth factor β (TGFβ) 3- Bone Morphogenic Protein (BMP1/TLD)
4- Activin 5- ifferentiation 6- Myogenesis 7- Embryogenesis 8- Myotome
9- Fetal development 10- Furin-like protease 11- Cleavage 12- Metalloproteinases
13- Bioactive dimmer 14- Muscle regulatory factors 15- Myocyte enhancer factor 2
16- Foxo1-dependent ubiquitin proteasome degradation factors 17- Proliferation
18- Self-renewal 19- Satellite cells

به‌علاوه، مطالعات نشان می‌دهند که میزان شیوع سارکوپنیا در زنان سالمند بیشتر از مردان سالمند است. در همین راستا، در مطالعه‌ای که کاستیولو[1] و همکاران (۲۰۰۳) روی ۶۹۴ مرد و ۱۰۰۶ زن با میانگین سنی ۷۳ سال انجام دادند، دریافتند که میزان شیوع سارکوپنیا در زنان بیشتر از مردان است (۲۸). همچنین زوسیچ[2] و همکاران (۲۰۰۲) (۲۹) و کایرچنگست[3] و همکاران (۲۰۰۹) (۳۰) دریافتند که میزان شیوع سارکوپنیا، در زنان سالمند به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان سالمند است. با وجود این مطالعات اپیدیمیولوژیک، علت این تفاوت هنوز کاملاً مشخص نیست.

تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی، با بهبود عملکرد فیزیولوژیکی بافت عضله اسکلتی، بهترین نوع روش پیشگیری و مقابله با سارکوپنیاست (۳۱-۳۴). یکی از انواع فعالیت‌های ورزشی که با تنوع و کاربردهای فراوان، در اقشار مختلف جامعه طرفداران بسیاری دارد، فعالیت‌های مقاومتی است. در همین راستا، تحقیقات نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی، در افراد مسن موجب بهبود شرایط فیزیولوژیکی (۳ , ۳۵-۳۶) و افزایش بیوسنتز پروتئین همچنین افزایش قدرت و حجم و عملکرد توده عضلانی و هایپتروفی تارهای FT می‌شود (۴ , ۳۵-۴۱). بنابراین، با توجه به این تأثیرات مثبت فیزیولوژیک فعالیت مقاومتی در افراد سالمند، به‌نظر می‌رسد به‌کارگیری این نوع از فعالیت‌های ورزشی موجب حفظ یا حتی افزایش حجم توده عضلانی و افزایش قدرت عضلانی و درنهایت کاهش یا توقف روند شیوع سارکوپنیا در این افراد شود (۳۵). اما با وجود این مسئله درخصوص پاسخ مایواستاتین به فعالیت مقاومتی، نتایج متناقضی گزارش شده است. مایواستاتین یکی از پروتئین‌های بسیار مهم درگیر در فرایند سارکوپنیا در مردان و زنان سالمند است.

در همین راستا، کیم[4] و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که در ۲۴ ساعت بعد از یک جلسه فعالیت مقاومتی، با در نظر گرفتن تعامل جنسیت × بار،[5] میزان مایواستاتین در مردان سالمند ۴۰ درصد کاهش یافت؛ اما در زنان سالمند کاهشی مشاهده نشد (۴۲). اما کیم و همکاران (۲۰۰۷) در تحقیق دیگری گزارش دادند که میزان پروتئین مایواستاتین در مردان و زنان ۶۰ تا ۷۵ ساله، ۲۴ ساعت بعد از فعالیت مقاومتی به میزان ۴۴ درصد کاهش یافت (۴۳). گفتنی است که کیم و همکاران، در هر دو تحقیق خود، به‌منظور بررسی اثر حاد فعالیت مقاومتی بر میزان مایواستانین، میزان این پروتئین را ۲۴ پس از فعالیت مقاومتی اندازه‌گیری کردند؛ این مسئله درحالی است که به‌نظر می‌رسد اوج تحریک مایواستاتین، در چند ساعت اولیه پس از فعالیت مقاومتی، به‌ویژه بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی است (۴۴-۴۵)؛ اما تابه‌حال هیچ مطالعه‌ای پاسخ مایواستاتین را بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی، در هر دو گروه مردان و زنان سالمند بررسی نکرده است.

بنابراین با توجه به نامشخص‌بودن علت میزان شیوع بیشتر سارکوپنیا در زنان سالمند نسبت به مردان سالمند و با توجه به نتایج متناقضی که درباره پاسخ پروتئین مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی در مردان و زنان سالمند وجود دارد، هدف از این مطالعه، بررسی نقش جنسیت بر میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی در مردان و زنان سالمند است.

## روش بررسی

در این تحقیق دوازده مرد و دوازده زن با دامنه سنی ۶۰-۷۵ سال، به‌صورت داوطلبانه، مشارکت داشتند. آزمودنی‌ها سابقه بیماری‌های خاصی مانند: بیماری‌های قلبی‌عروقی، فشارخون بالا، دیابت ملیتوس، اختلالات درکی،[6] آرتروز یا مصرف دارو و سیگار و هرنوع اختلالی که توانایی فرد را در اجرای پروتکل تحقیق تحت‌الشعاع قرار می‌داد، نبودند. به‌علاوه، آزمودنی‌ها تحت درمان‌های هورمونی مانند: تستوسترون و استروژن و یا هرنوع داروی دیگر که بر حجم توده عضلانی تأثیرگذار باشد، نبودند (۴۲). سپس اهداف و روش انجام دادن مطالعه و ملاحظات اخلاقی، به طور کامل برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و تمام آزمودنی‌ها فرم رضایت‌نامه شرکت در تحقیق را مطالعه و امضا کردند. در ادامه قد آزمودنی‌ها با استفاده از قدسنج Seca Seca (ساخت کشور آلمان) با دقت ۰/۰۱ اندازه‌گیری شد. برخی دیگر از متغیرهای مربوط به ترکیب بدنی افراد با استفاده از دستگاه Analyzer Body Composition (مدل X-PLUS، ساخت کشور کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. در جدول۱ اطلاعات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها نشان داده شده است.

1- Castillo 2- Sucich 3- Kirchengast 4- Kim 5- Gender-load interactions 6- Cognitive dysfunctions

جدول ۱- اطلاعات فیزیولوژیکی و توصیفی آزمودنی‌های تحقیق (Mean±SD)

| گروه | مردان | زنان |
|---|---|---|
| تعداد | ۱۲ | ۱۲ |
| سن (سال) | ۶۹ ± ۱/۲۳ | ۶۸ ± ۲/۱۴ |
| قد (cm) | ۱۷۶ ± ۲/۴۵* | ۱۶۴ ± ۲/۶۵ |
| وزن (kg) | ۷۸ ± ۱/۲* | ۶۶ ± ۲/۸ |
| شاخص توده بدن (BMI) | ۲۵ ± ۱/۳ | ۲۴ ± ۱/۴ |
| حجم توده چربی بدن (kg) | ۱۷/۴ ± ۰/۸ | ۲۰/۶ ± ۰/۲ |
| حجم توده بدون چربی بدن (kg) | ۶۱/۴ ± ۲/۹* | ۴۶/۹ ± ۱/۲ |
| نسبت دور کمر به دور باسن | ۰/۸۵ ± ۰/۰۲ | ۰/۸۹ ± ۰/۰۴ |

* نشانه اختلاف معنی‌دار بین دوگروه، سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

قبل از اجرای پروتکل اصلی، آزمودنی‌ها در جلسه‌ای با حرکات مقاومتی پرس پا با ماشین (با شیب ۴۵ درجه)، پشت پا با ماشین و اسکات پا با ماشین (هاگ) و نحوه صحیح این حرکات آشنا شدند. همچنین در این جلسه آشناسازی، با آزمون تعیین یک تکرار بیشینه[1] نیز آشنا شدند. یک روز پس از جلسه آشناسازی، از آزمودنی‌ها دعوت به‌عمل آمد که به‌منظور تعیین میزان ۱-RM برای هر حرکت مقاومتی، به آزمایشگاه مراجعه کنند.

## آزمون تعیین یک تکرار بیشینه (۱-RM):

ابتدا آزمودنی‌ها به‌منظور گرم کردن، مدت پنج دقیقه و با شدت کم، روی نوارگردان دویدند (۴۲). سپس حرکات کششی سبکی را به‌ویژه در عضلات پایین تنه، اجرا کرده و سپس با مقاومتی اندک (به‌صورت توافق با آزمودنی) شروع به انجام دادن حرکات مقاومتی کردند. ترتیب حرکات شامل ۱- پرس پا با ماشین؛ ۲- هاگ؛ ۳- پشت پا با ماشین بود. این چرخه با افزایش تدریجی مقاومت و استراحت نود ثانیه‌ای بین حرکات ادامه داشت. حداکثر مقاومتی (وزنه‌ای) که آزمودنی، قبل از دو تلاش ناموفق آخر می‌توانست بر آن غلبه کند، به‌عنوان ۱-RM یا حداکثر قدرت فرد در حرکت مقاومتی مدنظر، ثبت می‌شد. درهنگام اجرای آزمون، آزمودنی‌ها برای بروز حداکثر تلاش، تشویق زبانی می‌شدند. در پایان آزمونِ تعیین ۱-RM، به‌منظور سرد کردن بدن، آزمودنی‌ها ، مدت پنج دقیقه و با شدت کم، روی نوارگردان دویدند و سپس حرکات کششی سبکی را در تمام بدن، به‌ویژه در عضلات پایین‌تنه، اجرا کردند.

## پروتکل اصلی

سه روز پس از تعیین ۱-RM، از آزمودنی‌ها درخواست شد تا برای اجرای پروتکل اصلی، دوباره در آزمایشگاه حضور داشته باشند. بدین‌منظور از آزمودنی‌ها درخواست شده بود که ۴۸ ساعت قبل از اجرای پروتکل اصلی، از فعالیت بدنی شدید و ۱۲ ساعت قبل از آن، از مصرف کافئین خودداری کنند. میزان پایهٔ مایواستاتین پلاسما، بعد از سی دقیقه نشستن روی صندلی گرفته شد. سپس پروتکل اصلی اجرا شد که شامل سه حرکت مقاومتی پرس پا با ماشین، هاگ و پشت پا با ماشین با شدت ۷۵٪ ۱-RM برای هر حرکت بود. آزمودنی‌ها هر حرکت را در سه نوبت با دوازده تکرار و با استرحت نود ثانیه بین نوبت‌ها و حرکات مقاومتی اجرا کردند (۴۲ و ۴۱). مراحل درون‌گرا و برون‌گرای هر تکرار به‌ترتیب یک و دو ثانیه طول می‌کشید (۴۷). قبل از اجرای پروتکل اصلی، به‌منظور گرم کردن بدن، آزمودنی‌ها به مدت پنج دقیقه با شدت کم، روی نوارگردان دویدند و سپس حرکات کششی سبکی را به‌ویژه در عضلات پایین تنه، اجرا کردند.

نمونه‌های خونی دوم و سوم نیز به‌ترتیب، بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. در هر بار خون‌گیری میزان ده میلی‌لیتر خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. برای جلوگیری از همولیزشدن، نمونه‌های خونی در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شده و به آرامی مخلوط شد. سپس برای جدا کردن پلاسمای خون، نمونه‌ها مدت پانزده دقیقه، در دمای چهار درجه سانتیگراد در سانتریفوژ با دور g ۳۰۰۰ در دقیقه قرار داده شدند.

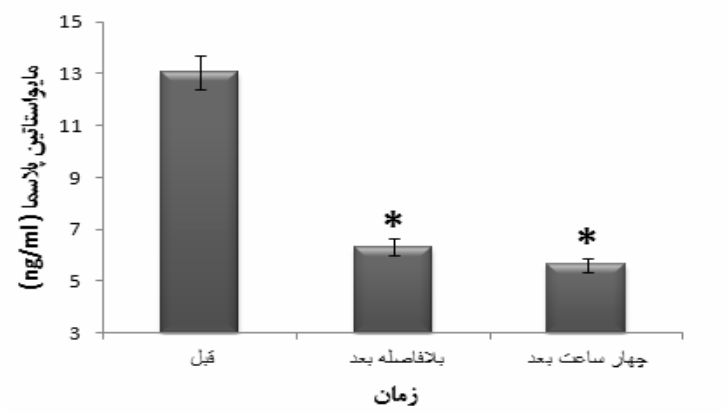
1- One repetition maximum (1-RM)

پلاسمای جدا شده، در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد تا بعداً میزان مایواستاتین اندازه‌گیری شود. برای سنجش داده‌های مربوط به مایواستاتین پلاسما از کیت آزمایشگاهی الایزا (Human Myostatin, ELISA, CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China, Sensitivity: ۰/۳۱۲ ng/ml) استفاده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها به‌وسیله آزمون کولموگروف‌اسمیرنوف، از آزمون مستقل تست تی برای تعیین اختلاف مایواستاتین پلاسما، در دوگروه، در حالت استراحت استفاده شد. همچنین تغییرات درون‌گروهی مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت، با روش آماری One-way ANOVA تعیین شد. تغییرات بین گروهی مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت، به‌وسیله روش آماری ۳×۲ Repeated measure و با عامل بین گروهی جنسیت تعیین شد. سطح معنی‌دار P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

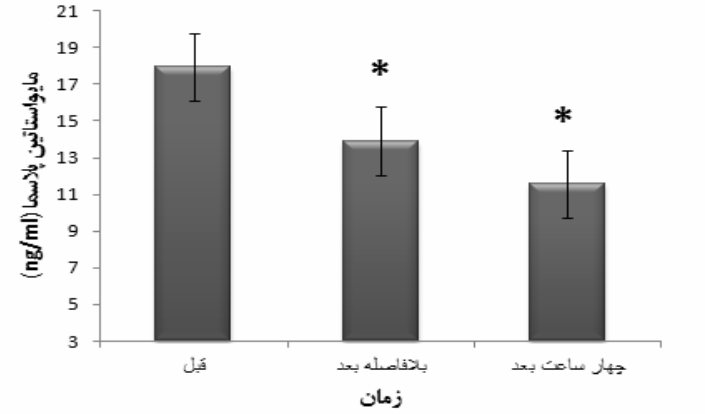
نتایج نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت در زنان (۱۷/۹۴±۰/۸۶ ng/ml) به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان (۱۳/۰۵±۱/۲۹ng/ml) است (P=۰/۰۰۱ و ۱۰/۹۰- = (P(۲۲). همچنین نتایج آزمون آماری One-way ANOVA نشان داد که در هر دو گروه مردان (P=۰/۰۰۰۱ و ۲۴۳/۱۳ = F۲/۳۵) و زنان سالمند (P=۰/۰۰۱ و F۲/۳۵=۲۵۰/۸۶) مایواستاتین پلاسما تحت‌تأثیر فعالیت مقاومتی قرار گرفت. در همین راستا، آزمون آماری تعقیبی بانفرونی نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما در بلافاصله (P=۰/۰۰۰۱) و چهار ساعت بعد از فعالیت (P=۰/۰۰۱)، در مردان کاهش معنی‌داری یافت (نمودار ۱).




نمودار ۱- تغییرات مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت مقاومتی در مردان سالمند

* نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به قبل از فعالیت، سطح معنی‌دار P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در زنان نیز میزان مایواستاتین پلاسما در بلافاصله (P=۰/۰۰۱) و چهار ساعت بعد از فعالیت (P=۰/۰۰۳)، کاهش معنی‌داری یافت (نمودار ۲).




نمودار ۲- تغییرات مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت مقاومتی در زنان سالمند

* نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به قبل از فعالیت، سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در هر دو گروه مردان (P=۰/۲۲) و زنان (P=۰/۳۱) میزان مایواستاتین پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت نسبت به بلافاصله بعد از فعالیت کاهش یافت؛ اما این کاهش معنی‌دار نبود. نتایج آزمون آماری Repeated measure ۲×۳ با عامل بین گروهی جنسیت نیز نشان داد که بین گروه‌ها ازلحاظ پاسخ مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی در بازه‌های زمانی بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P=۰/۳۲ و F۱/۱۱=۷/۳۸).

## بحث

هدف از انجام دادن این تحقیق، بررسی نقش جنسیت بر میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی در مردان و زنان سالمند بود. نتایج این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما، در حالت استراحت، در زنان سالمند به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان سالمند است. این یافته با نتایج کسب شده توسط مک ماهون[1] و همکاران (۲۰۰۳) موافق است؛ آنان نشان دادند که در حالت استراحت در موش‌های نر، میزان مایواستاتین نسبت به موش‌های ماده ۴۰ تا ۶۰ درصد پایین‌تر بود (۴۸)؛ اما با نتایج اوی[2] و همکاران (۲۰۰۰) در تناقض است که بیان کردند هیچ تفاوت جنسیتی در میزان mRNA مایواستاتین وجود ندارد (۴۹). احتمالاً علت این تناقض ناشی از تفاوت در نوع اندازه‌گیری میزان مایواستاتین (با سوزن نمونه‌برداری)،[3] دامنه سنی، سطح آمادگی و ترکیب بدنی آزمودنی‌های تحقیق اوی و همکاران (۲۰۰۰) نسبت به این مطالعه باشد.

نشان داده شده است که میزان پپتید وابسته تأخیری،[4] به‌عنوان مهم‌ترین پیش‌ساز مایواستاتین، در زنان بیشتر از مردان است (۴۸). مایواستاتین بعد از ساخته شدن از LPL در دستگاه گلژی سلول‌های عضلانی، طی فرایندی پروتئولیکی از LPL جدا شده و مجدداً به‌منظور پردازش کامل‌تر بیوشیمایی، با LPL تحت واکنشی غیر کووالانسی ترکیب می‌شود. این فرایندها و واکنش‌ها به‌منظور تاخوردگی صحیح[5] و ترشح مایواستاتین به داخل خون، ضروری هستند (۵۰-۵۱)؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد که یکی از علل احتمالی بیشتر بودن میزان مایواستاتین پلاسما در زنان سالمند نسبت به مردان سالمند، بیشتر بودن میزان LPL و واکنش‌هایی است که به ساخته شدن مایواستاتین از آن منجر می‌شوند.

یکی دیگر از علل احتمالی بیشتر بودن میزان مایواستاتین پلاسما، در حالت استراحت، در زنان سالمند نسبت به مردان سالمند را می‌توان به تجزیه[6] بیشتر مایواستاتین در مردان نسبت به زنان نسبت داد. به‌طوری‌که نشان داده شده است، سرعت پاک‌شدگی مایواستاتین در مردان، بسیار بیشتر از زنان است (۴۸). علت بیشتر بودن میزان تجزیه و سرعت پاک‌شدگی[7] مایواستاتین در مردان نسبت به زنان کاملاً ناشناخته است؛ اما به‌نظر می‌رسد همین مسئله یکی از علل بیشتر بودن میزان مایواستاتین پلاسمای زنان سالمند نسبت به مردان سالمند است.

همچنین به‌نظر می‌رسد بیشتر بودن میزان مایواستاتین پلاسما در زنان سالمند نسبت به مردان سالمند را می‌توان به پایین‌بودن برخی هورمون‌هایی نسبت داد که با ایجاد تأثیرات آنابولیکی، مسئول رشد بوده و در تنظیم منفی بیان و ترشح مایواستاتین از عضله اسکلتی نقش دارند. این هورمون‌های مهم شامل تستوسترون (۵۲) و هورمون رشد و هورمون رشدی شبه‌انسولین (۵۳) است. این هورمون‌ها ازطریق فعال کردن مسیرهای سیگنالی مختلف، به‌ویژه مسیر سیگنالی فعال‌کننده نخسه‌برداری 5b[8] (۵۴)، با فعال کردن یک سری مسیرهای آبشاری‌سلولی بسیار پیچیده، موجب تنظیم منفی بیان مایواستاتین از سلول‌های عضلانی و در پی آن کاهش میزان ترشح آن به خون می‌شوند.

اوی و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که میزان مایواستاتین لیز ۱۵۳ آرگ،[9] به‌عنوان مهم‌ترین ژنوتایپ[10] مایواستاتین، در زنان بیشتر از مردان است (۴۹). احتمالاً همین مسئله یکی از علل بیشتر بودن میزان نسخه‌برداری، ترجمه، بیان و درنهایت ترشح مایواستاتین در عضله اسکلتی زنان سالمند نسبت به مردان سالمند، در حالت استراحت است.

نتایج این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما، در هردو گروه مردان و زنان سالمند، بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. این یافته با نتایج گزارش شده توسط روت[11] و همکاران (۲۰۰۳) (۵۵) و ریان[12] و همکاران (۲۰۱۰) (۵۶) موافق است که کاهش میزان مایواستاتین را بعد از فعالیت مقاومتی گزارش کرده بودند؛ اما این یافته با نتایج مطالعه

1- McMahon 2- Ivey 3- Needle biopsy 4- Latency associated peptide (LPL)
5- Correct folding 6- Degradation 7- Clearance 8- Activator of transcription 5b
9- Myostatin Lys 153 Arg 10- Genotype 11- Roth 12- Ryan

ویلوخبای و همکاران (۲۰۰۳) در تضاد است که افزایش ۵۶ درصدی را در میزان مایواستاتین گزارش کرده بودند (۴۷). احتمالاً علت این تناقض، ناشی از تفاوت در دامنه سنی آزمودنی‌های مطالعه ویلوخبای و همکاران (۲۰۰۳) و مدت زمان بیشتر (دوازده هفته) همچنین شدت بیشتر پروتکل مقاومتی (1-RM ۸۵-۹۰٪) نسبت به این تحقیق است.

تکامل چرخه سلولی از مرحله آغاز (مرحله G1) تا مرحله تکامل، نیازمند حضور کینازهای نوع E و D است. از بین این کینازها، سایکلین D1 اهمیت ویژه‌ای دارد. این کیناز در تحریک آغاز چرخه سلولی نقش بسیار مهمی دارد. در همین راستا، یانگ[1] و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند درصورتی‌که از بیان سایکلین D1 در سلول‌های C۱۲ C۲ جلوگیری شود (ازطریق تجزیه وابسته‌به پروتئازوم)،[2] میزان مایواستاتین در این سلول‌ها افزایش می‌یابد. به‌علاوه بیش‌بیانی این سایکلین موجب توقف تأثیر بازدارندگی مایواستاتین در فرایند تکثیر سلول‌های C۱۲C۲ می‌شود (۵۷). هرچند که مکانیسم فیزیولوژیکی این ارتباط کاملاً مشخص نیست، به‌نظر می‌رسد افزایش میزان این سایکلین با کاهش میزان مایواستاتین همراه است. همچنین نشان داده شده است که در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی، میزان این سایکلین افزایش می‌یابد (۴۳)؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های احتمالی کاهش میزان مایواستاین در پاسخ به فعالیت مقاومتی، ناشی از افزایش میزان سایکلین D1 است.

همچنین نشان داده شده است که به‌دنبال فعالیت حاد مقاومتی میزان فول‌استاتین[3] افزایش می‌یابد. فول‌استاتین به‌عنوان یکی از بازدارنده‌های مهم بیان مایواستاتین، تحت‌تأثیر مکانیسم مولکولی و سلولی‌ای بسیار پیچیده، از بیان مایواستاتین جلوگیری می‌کند. ضمناً نشان داده شده است که فول‌استاتین می‌تواند به‌عنوان مهارکننده رقابتی برای مایواستاتین باشد. بدین صورت که فول‌استاتین با اتصال به مکان اتصال گیرنده اکتیوینی نوع IIB، از اتصال مایواستاتین به گیرنده‌اش جلوگیری می‌کند (۵۸-۵۹). به‌علاوه هانسن[4] و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که به‌دنبال فعالیت مقاومتی، میزان فول‌استاتین افزایش می‌یابد (۶۰)؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد یکی از علل کاهش میزان مایواستاتین، بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی، ناشی از افزایش فول‌استاتین است.

در این تحقیق، از دیگر دلایل کاهش میزان مایواستاتین پلاسما بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی را می‌توان برهم خوردن تعادل تنظیم‌کننده‌های رشدی عضله به‌سمت تنظیم‌کننده‌های مثبت دانست. لالانی[5] و همکاران (۲۰۰۰) بیان کردند که در وضعیت عادی، به‌منظور حفظ اندازه تار عضلانی، یک تعادل هموستاتیک بین تنظیم‌کننده‌های مهم مثبت (مانند: IGF-۱) و منفی (مانند: مایواستاتین) رشدی عضله وجود دارد؛ اما این تعادل درصورتی‌که عضله دچار آتروفی شود، به‌سمت تنظیم‌کننده‌های منفی و درصورتی‌که باری روی عضله اعمال شود، (مانند فعالیت مقاومتی) به‌سمت تنظیم‌کننده‌های مثبت سوق می‌یابد (۶۱). هرچند که مکانیسم ارتباط این تنظیم‌کننده‌ها با یکدیگر کاملاً روشن نیست، به‌نظر می‌رسد این ارتباط ازطریق حلقه بازخورد منفی[6] بسیار پیچیده‌ای برقرار می‌شود (۶۲). ازاین‌رو یکی از علل احتمالی کاهش میزان مایواستاتین پلاسما، بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی را می‌توان ناشی از برهم‌خوردن تعادل تنظیم‌کننده‌های رشدی عضله به‌سمت تنظیم کننده‌های مثبت دانست.

مایواستاتین، در داخل سلول عضلانی، عملکردی دوگانه دارد. ازسویی موجب افزایش می‌زان[7] Fox۱ (به‌عنوان یکی از مسیرهای مهم سلولی، مسئول افزایش تجزیه پروتئین و نهایتاً آپوپتوز) شده و ازسویی دیگر موجب کاهش میزان[8] mTOR (به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده درون‌سلولی سنتز پروتئین) می‌شود. افزایش هر کدام از فاکتورها، در حلقه بازخورد مثبت (Fox۱) یا منفی (mTOR)، ازطریق برخی عوامل مربوط مانند PI۳K[9]، GSK۳β[10]، MuRF-۱ و آتروژین-۱ بر میزان بیان و ترشح مایواستاتین از سلول‌های عضلانی تأثیر می‌گذارد (۶۳). نشان داده شده است که در وضعیت استفاده‌نکردن از عضله[11] و افزایش سن، این فعالیت دوگانه مایواستاتین تشدید شده که این امر درنهایت موجب افزایش میزان مایواستاتین و در پی آن آتروفی و نکروز سلول‌های عضلانی می‌شود؛ به‌طوری‌که در سالمندان میزان Fox۱ بیشتر و میزان mTOR کمتر از حد طبیعی است (۶۴). در همین راستا نشان دادند که به‌دنبال فعالیت مقاومتی، میزان Fox۱ کاهش و میزان mTOR افزایش می‌یابد (۶۵)؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد یکی دیگر از دلایل کاهش میزان

1- Yung 2- Proteasome-dependent degradation 3- Follistatin 4- Hansen
5- Lalani 6- Negative feedback 7- Forkhead box1 8- Mammalian target of rapamycin
9- Phosphatidylinositol 3-kinase 10- Glycogen synthesis kinase-3β 11- Muscle disuse

مایواستاتین پلاسما بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی، ناشی از افزایش میزان mTOR و کاهش میزان Fox۱ است.

به‌علاوه نتایج این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در هر دو گروه مردان و زنان سالمند در چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی، نسبت به قبل از فعالیت مقاومتی، کاهش معنی‌داری یافت. علت این کاهش را می‌توان به «مدل خودتنظیمی مایواستاتین»[1] نسبت داد که فابرس[2] و همکاران (۲۰۰۶) مطرح کردند (۶۶). طبق این مدل، پروتئین مایواستاتین ازطریق مکانیسم وابسته به Smad-۷ و یک حلقه بازخود منفی، موجب کاهش بیان mRNA مایواستاتین از دستگاه گلژی سلول‌های عضلانی می‌شود. فعال شدن این مکانیسم موجب کاهش میزان مایواستاتین موجود در خون می‌شود. همچنین نشان داده شده است که فعالیت حاد مقاومتی موجب فعال شدن این مدل می‌شود (۴۳). لذا به‌نظر می‌رسد در این تحقیق، کاهش میزان پروتئین مایواستاتین، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی، ناشی از فعال شدن «مدل خودتنظیمی مایواستاتین» است.

دلیل دیگر کاهش میزان مایواستاتین پلاسما، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی را در این تحقیق، می‌توان به برتری مسیر سیگنالی Pax۷ بر مسیر سیگنالی مایواستاتین نسبت داد. عملکرد اصلی مسیر سیگنالی Pax۷ تنظیم افزایشی فعالیت خودسازی سلول‌های ماهواره‌ای است (۶۷). اما مک فارلان و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که تحت‌تأثیر مکانیسمی کاملاً ناشناخته، افزایش فعالیت مسیر سیگنالی Pax۷ موجب کاهش میزان بیان و درنهایت، ترشح مایواستاتین از عضله اسکلتی به خون می‌شود (۶۸). همچنین کافی (۲۰۰۷) نشان داد که فعالیت مقاومتی موجب افزایش فعالیت این مسیر سیگنالی می‌شود (۶۵). بنابراین به‌نظر می‌رسد برتری و افزایش فعالیت مسیر سیگنالی Pax۷ درمقابل مسیر سیگنالی مایواستاتین، یکی از علل کاهش میزان مایواستاتین پلاسما، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی در این تحقیق است.

مایواستاتین ازطریق فعال/متوقف شدن برخی مسیرهای سیگنالی خاص، همواره با فاکتورهای مسئول هایپرتروفی سلول‌های عضلانی در تعامل است. از این فاکتورهای مهم می‌توان به P۳۸ MAPK[3] و MAPK Erk۱/۲[4] اشاره کرد (۱۸). فعال شدن P۳۸ MAPK ازطریق مسیر سیگنالی TAK۱-MKK۶ و MAPK Erk۱/۲ ازطریق مسیر سیگنالی Ras (مسئول تنظیم افزایشی-داخل سلولی Erk۱/۲) موجب کاهش فعالیت مسیر سیگنالی مایواستاتین و درنهایت کاهش میزان نسخه‌برداری، ترجمه، بیان و ترشح مایواستاتین از سلول‌های عضلانی می‌شود. ازطرفی به‌نظر می‌رسد فعالیت مقاومتی، ازطریق فعال کردن این مسیرهای سیگنالی، موجب افزایش میزان این فاکتورهای هایپرترفیک می‌شود (۶۳ و ۶۵). بنابراین ممکن است بتوان یکی دیگر از علل کاهش میزان مایواستاتین پلاسما، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی در این تحقیق را به افزایش فعالیت این مسیرهای سیگنالی، افزایش میزان فاکتورهای هایپرتروفیک مربوطه و درنهایت کاهش فعالیت مسیر سیگنالی مسئول سنتز و ترشح مایواستاتین از سلول‌های عضلانی دانست.

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما، چهار ساعت بعد از فعالیت نسبت به بلافاصله بعد از فعالیت، در هر دو گروه تحت مطالعه کاهش یافت؛ اما این کاهش معنی‌دار نبود. نشان داده شده است که تغییرات میزان مایواستاتین، در پاسخ به عوامل مداخله‌گر[5] (مانند فعالیت مقاومتی) همراه با تغییرات در تعداد و میزان فعالیت گیرنده‌های آن در عضله اسکلتی است (۶۲). تغییرات در تعداد و میزان فعالیت گیرنده‌های مایواستاتین، در عضله اسکلتی، به‌دلیل افزایش و یا کاهش برخی فاکتورهاست که در تنظیم تعداد و فعالیت گیرنده‌های مایواستاتین و اتصال آن به این گیرنده‌ها نقش دارند (مانند مایواستاتین پروپپتید[6] FLRG[7]، GASP-۱[8]، hSGT[9]، Titin-cap فولاستاتین و دکورین).[10] مایواستاتین پروپپتید، FLRG، GASP-۱، hSGT و فولاستاتین موجب کاهش تعداد گیرنده‌های اکتیوینی مایواستاتین و کاهش اتصال آن به این گیرنده‌ها می‌شوند؛ درحالی‌که Titin-cap و دکورین موجب افزایش تعداد گیرنده‌های اکتیوینی مایواستاتین و افزایش اتصال آن به این گیرنده‌ها می‌شوند (۶۷). به‌نظر می‌رسد، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی، افزایش برتری عملکرد تنظیم‌کننده‌های افزایشی (به‌ویژه دکورین) تعداد گیرنده‌های کینازی سرین/تروئونینی اکتیوین IIa و IIb (به‌ویژه گیرنده اکتیوین IIb) مایواستاتین و اتصال آن به این گیرنده‌ها، بر عملکرد

1- Model of "Myostatin auto-regulation" 2- Forbes 3- Mitogen protein activated kinas 4- Marly response kinase1 or2
5- Interventions 6- Myostatin propeptide
7- Follistatin like related gene 8- Growth and differentiation factor associated serum protein-1
9- Human small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein 10- Decorin

تنظیم‌کننده‌های کاهشی، موجب افزایش بیشتر اتصال مایواستاتین به این گیرنده‌های درون‌عضلانی شده و درنهایت موجب کاهش میزان مایواستاتین پلاسما، چهار ساعت بعد از فعالیت مقاومتی نسبت به دو ساعت بعد از آن می‌شود.

همچنین نتایج آزمون آماری Repeated measure با عامل بین گروهی جنسیت، نشان داد که تفاوت معنی‌داری در پاسخ مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی در مردان و زنان سالمند، در بازه‌های زمانی بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، وجود ندارد. این یافته با نتایج کیم و همکاران (۲۰۰۷) همسوست. نتایجی که نشان داد صرف نظر از جنسیت، میزان مایواستاتین در هر دو گروه مردان و زنان سالمند دچار کاهش می‌شود (۴۳). ازاین‌رو و برطبق این یافته از تحقیق، به‌نظر می‌رسد که در افراد سالمند، جنسیت روی پاسخ مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی، تأثیر معنی‌داری ندارد. برهمین اساس، با به‌کارگیری فعالیت مقاومتی مشابه، می‌توان انتظار پاسخ یکسان را در میزان مایواستاتین پلاسما در مردان و زنان سالمند داشت.

## نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، یافته‌های این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما، در حالت استراحت، در زنان سالمند به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان سالمند است. اما میزان این پروتئین، در هر دو گروه، در پاسخ به فعالیت مقاومتی (بلافاصله و چهارساعت بعد از فعالیت) کاهش معنی‌داری یافت. همچنین نشان داده شد که جنسیت روی پاسخ پروتئین مایواستاتین پلاسما به فعالیت مقاومتی، اثرگذار نیست. بنابراین به‌نظر می‌رسد با به‌کارگیری فعالیت مقاومتی مشابه (که ویژگی‌های هایپرتروفیکی مانند پروتکل این تحقیق دارد) می‌توان موجب کاهش میزان مایواستاتین پلاسما در هر دو گروه مردان و زنان سالمند شد و از بسیاری اختلالات فیزیولوژیکی‌عضلانی وابسته‌به این سندروم تحلیل عضلانی وابسته‌به سن، مانند چاقی عضلانی و ضعف عضلانی و کچکسیا[1]، در این افراد، جلوگیری کرد.

## تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در اجرای هرچه بهتر این پژوهش ما را یاری کردند، به‌ویژه آزمودنی‌های محترم و همچنین سرکارخانم قربانی، مدیر سرای سلامت محله ولنجک، سپاسگزاریم. امیدواریم که این تحقیق موجب باز شدن افقی جدید به‌منظور افزایش کیفیت زندگی این قشر ارزشمند جامعه شود.

1- Cachexia

## REFERENCES منابع


1. Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. Mech Ageing Dev. 2003 Mar;124(3):287-99.
2. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporos Int. 2010 Apr;21(4):543-59.
3. Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. Sports Med. 2004;34(5):329-48.
4. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Nov;50 Spec No:11-6.
5. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. J Nutr Health Aging. 2008 Aug-Sep;12(7):452-6.
6. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. J Nutr Health Aging. 2009 Oct;13(8):717-23.
7. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. J Appl Physiol. 2003 Oct;95(4):1717-27.
8. Dutta C, Hadley EC. The significance of sarcopenia in old age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Nov;50 Spec No:1-4
9. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. Metabolism. 1970 Sep;19(9):653-63.
10. Proctor DN, Sinning WE, Walro JM, Sieck GC, Lemon PW. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. J Appl Physiol. 1995 Jun;78(6):2033.
11. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, Haddad F, Wetzstein CJ, Gower BA, et al. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003 Feb;58(2):108-16.
12. Grimby G. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Nov;50 Spec No:17-22.
13. Siriett V, Salerno MS, Berry C, Nicholas G, Bower R, Kambadur R, et al. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. Mol Ther. 2007 Aug;15(8):1463-70.
14. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. Am J Physiol. 1999 Aug;277(2 Pt 2):R601-6.
15. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature. 1997 May 1;387(6628):83-90.
16. Tsuchida K. Myostatin inhibition by a follistatin-derived peptide ameliorates the pathophysiology of muscular dystrophy model mice. Acta Myol. 2008 Jul;27:14-8.
17. Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana JL, Celeste AJ, Attisano L. Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signaling pathway to block adipogenesis. Mol Cell Biol. 2003 Oct;23(20):7230-42.
18. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011 Sep;2(3):143-51.
19. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. J Cell Biol. 2003 Sep 15;162(6):1135-47.
20. Taylor WE, Bhasin S, Artaza J, Byhower F, Azam M, Willard DH, Jr., et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Feb;280(2):E221-8.
21. Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. Clin Genet. 2000 Jan;57(1):16-25.
22. Allen DL, Monke SR, Talmadge RJ, Roy RR, Edgerton VR. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied and atrophied mammalian skeletal muscle fibers. J Appl Physiol. 1995 May;78(5):1969-76.
23. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. J Physiol. 2004 Aug 1;558 (Pt3):1005-12.
24. Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. J Appl Physiol. 2006 Aug;101(2):531-44.
25. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, Mahabadi V, Artaza J, Gonzalez-Cadavid N, et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Aug;285(2):E363-71.

26. Holterman CE, Rudnicki MA. Molecular regulation of satellite cell function. Semin Cell Dev Biol. 2005 Aug-Oct;16(4-5):575-84.
27. LeBrasseur NK, Schelhorn TM, Bernardo BL, Cosgrove PG, Loria PM, Brown TA. Myostatin inhibition enhances the effects of exercise on performance and metabolic outcomes in aged mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Sep;64(9):940-8.
28. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. Am J Prev Med. 2003 Oct;25(3):226-31.
29. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci ۲۰۰۲ .Dec;57(12):M772-7.
30. Kirchengast S, Huber J. Gender and age differences in lean soft tissue mass and sarcopenia among healthy elderly. Anthropol Anz. 2009 Jun;67(2):139-51.
31. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Laurent-Winter C, et al. Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. Acta Physiol Scand. 1990 Sep;140(1):41-54.
32. Sullivan DH, Wall PT, Bariola JR, Bopp MM, Frost YM. Progressive resistance muscle strength training of hospitalized frail elderly. Am J Phys Med Rehabil. 2001 Jul;80(7):503-9.
33. Hauer K, Rost B, Rutschle K, Opitz H, Specht N, Bartsch P, et al. Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with a history of injurious falls. J Am Geriatr Soc. 2001 Jan;49(1):10-20.
34. Witham MD, Sumukadas D, McMurdo ME. ACE inhibitors for sarcopenia--as good as exercise training? Age Ageing. 2008 Jul;37(4):363-5.
35. Lambert CP, Evans WJ. Adaptations to aerobic and resistance exercise in the elderly. Rev Endocr Metab Disord. 2005 May;6(2):137-43.
36. Lexell J, Downham DY, Larsson Y, Bruhn E, Morsing B. Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. Scand J Med Sci Sports. 1995 Dec;5(6):329-41.
37. Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Feb;280(2):E203-8.
38. Trappe S, Williamson D, Godard M, Porter D, Rowden G, Costill D. Effect of resistance training on single muscle fiber contractile function in older men. J Appl Physiol. 2000 Jul;89(1):143-52.
39. Trappe S.Godard M, Gallagher P, Carroll C, Rowden G, Porter D. Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. Am J Physiol Cell Physiol. 2001 Aug;281(2):C398-406.
40. Hakkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. Acta Physiol Scand. 2001 Jan;171(1):51-62.
41. Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S, et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmic relationships. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Jul;55(7):B347-54.
42. Kim JS, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Jun;288(6):E1110-9.
43. Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Load-mediated downregulation of myostatin mRNA is not sufficient to promote myofiber hypertrophy in humans: a cluster analysis. J Appl Physiol. 2007 Nov;103(5):1488-95.
44. Yang Y, Creer A, Jemiolo B, Trappe S. Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2005 May;98(5):1745-52.
45. Louis E, Raue U, Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. J Appl Physiol. 2007 Nov;103(5):1744-51.
46. Roberts MD, Dalbo VJ, Sunderland K, Poole C, Hassell SE, Kerksick CM. Myogenic mRNA markers in young and old human skeletal muscle prior to and following sequential exercise bouts. Appl Physiol Nutr Metab. 2011 Feb;36(1):96-106.
47. Willoughby DS. Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. Med Sci Sports Exerc. 2004 Apr;36(4):574-82.
48. McMahon CD, Popovic L, Jeanplong F, Oldham JM, Kirk SP, Osepchook CC, et al. Sexual dimorphism is associated with decreased expression of processed myostatin in males. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Feb;284(2):E377-81.

49. Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, Tracy BL, Lemmer JT, Hurlbut DE, et al. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Nov;55(11):M641-8.
50. Gray AM, Mason AJ. Requirement for activin A and transforming growth factor--beta 1 pro-regions in homodimer assembly. Science. 1990 Mar 16;247(4948):13.
51. Griffin GE, Goldspink G. The increase in skeletal muscle mass in male and female mice. Anat Rec. 1973 Nov;177(3):465-9.
52. Bardin CW, Catterall JF. Testosterone: a major determinant of extragenital sexual dimorphism. Science. 1981 Mar 20;211(4488):1285-94.
53. Liu JL, LeRoith D. Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. Endocrinology. 1999 Nov;140(11):5178-84.
54. Udy GB, Towers RP, Snell RG, Wilkins RJ, Park SH, Ram PA, et al. Requirement of STAT5b for sexual dimorphism of body growth rates and liver gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Jul 8;94(14):7239-44.
55. Roth SM, Martel GF, Ferrell RE, Metter EJ, Hurley BF, Rogers MA. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication. Exp Biol Med (Maywood). 2003 Jun;228(6):706-9.
56. Ryan AS, Ivey FM, Prior S, Li G, Hafer-Macko C. Skeletal muscle hypertrophy and muscle myostatin reduction after resistive training in stroke survivors. Stroke. 2011 Feb;42(2):416-20.
57. Yang W, Zhang Y, Li Y, Wu Z, Zhu D. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor.1. J Biol Chem. 2007 Feb 9;282(6):3799-808.
58. Willoughby DS. Effects of an alleged myostatin-binding supplement and heavy resistance training on serum myostatin, muscle strength and mass, and body composition. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2004 Aug;14(4)461-72.
59. Dutra DB, Bueno PG, Silva RN, Nakahara NH, Selistre-Araujo HS, Nonaka KO, et al. Expression of myostatin, myostatin receptors and follistatin in diabetic rats submitted to exercise. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012 May;39(5):417-22.
60. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. Endocrinology. 2011 Jan;152(1):164-71.
61. Lalani R, Bhasin S, Byhower F, Tarnuzzer R, Grant M, Shen R, et al. Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. J Endocrinol. 2000 Dec;167(3):417-28.
62. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 31;98(16):9306-11.
63. Favier FB, Benoit H, Freyssenet D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. Pflugers Arch. 2008 Jun;456(3):587-600.
64. Sacheck JM, Hyatt JP, Raffaello A, Jagoe RT, Roy RR, Edgerton VR, et al. Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. FASEB J. 2007 Jan;21(1):140-55.
65. Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. Sports Med. 2007;37(9):737-63.
66. Forbes D, Jackman M, Bishop A, Thomas M, Kambadur R, Sharma M. Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. J Cell Physiol. 2006 Jan;206(1):264-72.
67. Carnac G, Vernus B, Bonnieu A. Myostatin in the pathophysiology of skeletal muscle. Curr Genomics. 2007 Nov;8(7):415-22.
68. McFarlane C, Hennebry A, Thomas M, Plummer E, Ling N, Sharma M, et al. Myostatin signals through Pax7 to regulate satellite cell self-renewal. Exp Cell Res. 2008 Jan 15;314(2):317-29.