Research Paper

The Effect of Acute Endurance Exercise on Plasma Myostastin in Healthy Elderly Men

***Meysam Gholamali[1], Maryam Nourshahi[2], Mahdi Hedayati[3]**

1. Department of Exercise Physiology, School of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
3. Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Citation: Gholamali M, Nourshahi M, Hedayati M. [The Effect of Acute Endurance Exercise on Plasma Myostastin in Healthy Elderly Men (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2015; 10(1):82-91.

Received: 24 Jul. 2014
Accepted: 03 Dec. 2014

ABSTRACT

Objectives We aimed to investigate the effect of acute endurance exercise on the amount of Myostatin, as most important protein, involved in sarcopenia in healthy elderly men.

Methods & Materials 11 healthy elderly men (mean age=68±2.1 years, height=177±1.3 cm, weight=79±1.5) volunteered to participate in this study. At first, the subject's descriptive and physiological measurements have been done. 72 hours after the determination of maximal oxygen consumption (VO2max), subjects performed acute endurance exercise via 70% VO_2max. 3 blood samples were collected from antecubital vein before, immediately and 4 hours after the exercise, for assessing the effect of endurance exercise on plasma Myostatin. Plasma Myostatin was measured by ELISA method. One-way ANOVA used for statistical analyses. Significance level was set at $P \leq 0.05$.

Results The results of this study showed that at immediately and 4 hours after the exercise the plasma Myostatin decreased to 45.47% (P=0.002) and 53.53% (P=0.001), respectively. These decrements were significant. Also, plasma Myostatin at 4 hours after the exercise decreased non-significantly (15.87%) compared with immediately after the exercise.

Conclusion Plasma Myostatin decreased significantly in the response to endurance exercise, in healthy elderly men. Presumably, according to the results of this study, prescription of endurance exercise may decrease Myostatin and subsequently sarcopenia in elderly people.

Keywords:
Myostatin, Sarcopenia, Endurance exercise, Elderly men

*** *Corresponding Author:***
Meysam Gholamali, PhD Candidate
Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
Tel: +98 (919) 2823079
E-mail: meysam_gholamali2010@yahoo.com

تاثیر یک جلسه فعالیت استقامتی برمیزان مایواستاتین پلاسما در مردان سالمند سالم

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

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی وعلوم ورزش، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۰۲ مرداد ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱۲ آذر ۱۳۹۳

چکیده

اهداف هدف از این تحقیق بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت استقامتی بر میزان مایواستاتین به عنوان مهمترین پروتئین درگیر در فرآیند سارکوپنیا در مردان سالمند سالم بود.

مواد و روش‌ها دراین تحقیق ۱۱ مرد سالمند سالم (سن ۲/۱±۶۸ سال، قد ۱/۳±۱۷۷ سانتی‌متر، وزن ۷۹/۵±۱ کیلوگرم)، به صورت داوطلبانه، مشارکت داشتند. در ابتدا، اندازه‌گیری فاکتورهای توصیفی و فیزیولوژیکی از آزمودنی‌ها به عمل آمد و ۷۲ ساعت پس ازتعیین حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max)، آزمودنی‌ها یک فعالیت استقامتی را با شدت ۷۰ درصد VO_2max بر روی دوچرخه کارسنج اجرا نمودند. به منظور بررسی تاثیر فعالیت استقامتی بر میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما، سه نمونه خونی، قبل، بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. میزان مایواستاتین پلاسما با روش الایزا اندازه‌گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌های تحقیق، از آزمون آماری One-way ANOVA استفاده شد. سطح معناداری $P\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها نتایج این تحقیق نشان داد که بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت، میزان مایواستاتین پلاسما به ترتیب ٪۴۵/۷۵ ($P=۰/۰۰۲$) و ٪۵۳/۵۳ ($P=۰/۰۰۱$) به طور معناداری کاهش یافت. همچنین میزان مایواستاتین پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت نسبت به بلافاصله بعد ازفعالیت ٪۱۵/۸۷ کاهش داشت، اما این کاهش معنادار نبود.

نتیجه‌گیری یافته‌های برآمده از این پژوهش، نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما، در پاسخ به فعالیت استقامتی در مردان سالمند سالم، کاهش معناداری می‌یابد. بنابر یافته‌های این تحقیق احتمال دارد با تجویز فعالیت استقامتی بتوان موجب کاهش میزان مایواستاتین و متعاقباً سارکوپنیا درافراد سالمند شد.

کلیدواژه‌ها:
مایواستاتین، سارکوپنیا، فعالیت استقامتی، مردان سالمند

مقدمه

پیشرفت علوم پزشکی و بهبود شرایط اجتماعی موجب افزایش میانگین طول عمر و در نتیجه افزایش تعداد افراد سالمند گشته است. سالمندی مرحله‌ای حساس از زندگانی بشری است که شرایط، نیازمندی‌ها، مقتضیات و تغییرات فیزیولوژیکی خاص خود را به همراه دارد. این تغییرات فیزیولوژیکی وابسته به سن در افراد سالمند، همراه با افزایش تدریجی در روند تخریب عملکرد اعضای بدن می‌باشند که فرد سالمند را در معرض خطر ابتلاء به انواع بیماری و در نهایت مرگ قرار می‌دهند. یکی از مهم‌ترین تغییراتی که متناسب با افزایش سن در بدن به‌وجود می‌آید، کاهش فاحش در توانایی تولید نیرو و حجم توده عضله اسکلتی است [۲،۱].

طبق آمارها، افراد، نزدیک به نیمی از حجم توده عضلانی خود را بین سنین بیست تا شصت سالگی از دست می‌دهند [۶-۳]، و این موضوع در سنین بالای شصت سالگی روند سریعتری به خود می‌گیرد [۷،۵]. این تغییرات متناسب با افزایش سن در عضله اسکلتی که سارکوپنیا[1] نامیده می‌شود [۹،۸]، همراه با اختلال در بسیاری از توانایی‌های عملکردی است که این امر در نهایت موجب افزایش عدم استقلال و وابستگی فرد سالمند (به منظور انجام کارهای روزانه) به دیگران می‌شود. سارکوپنیا دارای نشانه‌ها و عوارض بسیاری مانند کاهش آستانه خستگی فرد هنگام راه‌رفتن و یا بالا و پایین‌رفتن از پله‌ها، کاهش هم زمان در قدرت و توان عضلانی، آتروفی وکاهش تعداد تارهای عضلانی است [۱۵-۱۰]. اما مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مهم‌ترین نشانه‌های سارکوپنیا، آتروفی و کاهش تعداد تارهای

1. Sarcopenia

* نویسنده مسئول:
میثم غلامعلی
نشانی: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزش.
تلفن: ۲۸۲۳۰۷۹ (۹۱۹) ۹۸+
پست الکترونیکی: meysam_gholamali2010@yahoo.com

عضلانی است [۱۸-۱۰،۱۶].

مطالعات مختلف، دلایل متفاوتی از جمله گونه‌های آزاد اکسیژن[۲] [۱۹]، رادیکال‌های آزاد[۳] [۲۰] و برخی از سیگنال‌های مسئول آپوپتوز سلول‌های عضلانی (مانند: Bax و Bcl۲) را برای آتروفی و کاهش تعداد تارهای عضلانی در فرآیند سارکوپنیا ذکر کرده‌اند. اما تحقیقات بسیاری نشان داده اند که مهم‌ترین علت این امر، افزایش بیان ژن و ترشح پروتئین مایواستاتین است [۲۲،۲۱]. این فاکتور رشدی تغییر شکل‌یافته با وزن مولکولی ۲۶ kD، یک پروپپتاید ۳۷۶ آمینواسیدی و متعلق به فوق خانواده TGFβ است. این سایتوکاین خارج سلولی که به عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده منفی حجم توده عضلانی شناخته می‌شود، در سال ۱۹۹۷ توسط مک فرون[۴] و همکاران در آزمایشاتی که برروی عضله اسکلتی گربه انجام می‌دادند، کشف شد [۲۳].

بیان و ترشح مایواستاتین از دستگاه گلژی در نهمین روز از دوره رویانی[۵] آغاز می‌گردد و تا بعد از تولد و در تمامی دوران رشد و توسعه عضلانی ادامه می‌یابد. به‌طوری که نشان داده شده است این پروتئین قبل از تولد (در دوران رویانی) از کمپارتمانت‌های سلول‌های مایوتیوم[۶] ودر دوران توسعه جنینی[۷] ازسلولهای عضلانی در حال توسعه، بیان می‌گردد [۲۴،۲۳]. همچنین نشان داده شده است که مایواستاتین علاوه بر عضله اسکلتی از بافت چربی [۲۵] و عضله قلبی [۲۶] نیز تولید و ترشح می‌گردد. اما به نظر می‌رسد که عضله اسکلتی مکان اصلی تولید و ترشح مایواستاتین است. تولید و ترشح مایواستاتین از عضله اسکلتی تحت کنترل یک مکانیسم بسیار پیچیده مولکولی‌سلولی است. بدین‌صورت که پروتئاز فورین مانند[۸]، موجب شکاف[۹] اولیه پایانه پروپپتیدی N (پایانه آمینی پیش-پپتیدی[۱۰]) از پایانه پروپپتیدی C (پایانه کربوکسیلی[۱۱]) مایواستاتین می‌گردد سپس TLD/BMP۱ که متعلق به خانواده متالوپرتئینازها[۱۲] است، موجب شکاف نهایی این دو پایانه از هم می‌گردد [۲۷]. این عمل باعث تبدیل پایانه پروپپتیدی C به مایواستاتین بالغ به صورت یک بایواکتیودایمر[۱۳] (شکل فعال مایواستاتین)، می‌گردد [۲۸].

مایواستاتین فعال بعد از اتصال به گیرنده‌های اکتیوینی نوع دو (ActR-IIA یا ActR-IIB) یا گیرنده‌های کینازی اکتیوین مانند[۱۴] (ALK-۴ یا TβRII/ALK-۵ یا TβRI) موجب تحریک فسفوریلاسیون و متعاقباً فعال‌سازی و یا توقف فعالیت برخی از میانجی‌های درون سلولی مانند SMURFS[۱۵] و یا برخی از مسیرهای سیگنالی درگیر در سنتز یا تجزیه پروتئین مانند P38MAPK[۱۶]، می‌گردد [۲۵]. همچنین شکل فعال مایواستاتین می‌تواند موجب تحریک و هدایت مسیرهای سیگنالی‌آبشاری خاصی گردد که در بیان ژن و فعال‌کردن پروتئین‌های تنظیم‌کننده فرآیند نسخه‌برداری (مانند فاکتورهای تنظیم‌کننده عضله[۱۷] و فاکتورهای افزایش‌دهنده مایوسیت-۲[۱۸])، پروتئین‌های تنظیم‌کننده چرخه‌های سلولی (مانند P۲۱) و فاکتورهای تجزیه‌کننده آبیکواتین-پروتئازوم وابسته به Fox۱[۱۹] نقش دارند [۲۹،۲۷].

با وجود عملکردهای مختلف مایواستاتین، به نظر می‌رسد که مهم‌ترین عملکرد مایواستاتین تنظیم منفی حجم توده عضلانی است، به‌طوری که در حیواناتی که بیان ژن مایواستاتین در عضله اسکلتی آن‌ها با روش‌های آزمایشگاهی خاص (با استفاده از تزریق Cre/LoxP) متوقف شده بود، میزان حجم توده عضلانی (به علت هایپرتروفی وهایپرپلازیای شدید فیبرهای عضلانی)، به دو الی سه برابر حیوانات عادی رسیده بود [۳۱،۳۰، ۲۴، ۲۳]. از طرفی دیگر زیمرس و همکاران نشان دادند که بیش بیانی مایواستاتین در موش‌های بالغ موجب کاهش شدید حجم توده عضلانی می‌گردد [۳۲].

مطالعات نشان دادند که کاهش حجم توده عضلانی ناشی از افزایش مایواستاتین به دلیل مهم‌ترین عمل ذکر شده برای مایو استاتین یعنی کاهش فعالیت، تمایز یافتگی، تکثیر[۱۶] و خاصیت بازسازی خود به خودی[۱۷] سلول‌های ماهواره‌ای[۱۸] از طریق مسیر های سیگنالی درون سلولی Smad-۲، Smad-۳ و Smad-۴ است [۳۴،۳۳]. سلول‌های ماهواره‌ای و سلول‌های تک هسته‌ای از اعضای خانواده سلول‌های ساقه عضله اسکلتی هستند. این سلول‌ها بین لامینای پایه وسارکولما سلول‌های عضلانی قرار دارند [۳۵]. سلول‌های ماهواره‌ای در دوران بعد از تولد (بعد از فعال شدن)، از طریق ترکیب با تارچه‌های عضلانی موجود، موجب تحریک تولید هسته‌های عضلانی جدید و متعاقباً افزایش ظرفیت نسخه‌برداری تارهای عضلانی می‌گردند [۳۸،۳۶].

این فرآیندها جهت بازسازی و هایپرتروفی تارچه‌های عضلانی بسیارمهم هستند. هرچند نقش مایواستاتین در روند آتروفی وابسته به سن مشخص نیست [۳۹]، اما به نظر می‌رسد همزمان با بالارفتن سن، افزایش بیان مایواستاتین موجب کاهش تعداد، فعالیت و تمایز یافتگی سلول‌های ماهواره‌ای و متعاقباً کاهش

2. Reactive Oxygen Species (ROS)
3. Free radicals
4. McPherron
5. Embryogenesis
6. Myotome
7. Fetal development
8. Furin-like protease
9. Cleavage
10. Amino-terminal pro-peptide
11. Carboxyl terminal
12. Metalloproteinases
13. Bioactive dimer
14. Activin like kinase-1
15. Smad-ubiquitin regulatory factors
16. Proliferation
17. Self-renewal
18. Satellite cells

حجم توده عضلانی و متعاقباً افزایش میزان شیوع سارکوپنیا در افراد سالمند می‌گردد.

در همین راستا مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مهم‌ترین راهکار در پیشگیری و درمان سارکوپنیا، رژیم غذایی برنامه‌ریزی شده و انجام فعالیت‌های ورزشی است [۲، ۴۰، ۴۱]. طبق تحقیقات، رژیم‌های غذایی در افراد سالمند موجب به وجود آوردن اختلالات جسمانی و مشکلات روانی فراوانی مانند آنمی و رخوت[19] می‌گردند [۴۲] و فعالیت ورزشی بهترین روش پیشگیری و درمان این اختلال عضلانی درافراد سالمند است [۴۳-۴۶]. در همین راستا، تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی در افراد سالمند می‌توانند موجب بهبود شرایط فیزیولوژیکی [۴۷-۴۹]، بهبود بیوسنتز پروتئین، جلوگیری از کاهش و یا حتی افزایش قدرت، حجم و عملکرد توده عضلانی و هایپتروفی در تارهای عضلانی گردد [۱۰، ۵۰، ۴۸، ۴۷-۵۴].

با وجود مزیت‌های فراوان فعالیت‌های ورزشی در سلامت فیزیولوژیک عضله اسکلتی افراد سالمند، تحقیقات بسیار اندکی در زمینه تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر میزان مهم‌ترین پروتئین درگیر در فرآیند سارکوپنیا در این افراد صورت گرفته است و فقط به تاثیر فعالیت مقاومتی بر میزان پروتئین مایواستاتین پرداخته شده است. در همین راستا غلامعلی و همکاران نشان دادند که یک جلسه فعالیت مقاومتی می‌تواند موجب کاهش میزان مایواستاتین پلاسما در افراد سالمند ۶۰ الی ۷۵ ساله گردد [۵۵]. همچنین نورشاهی و همکاران نشان دادند که در پاسخ به فعالیت مقاومتی حاد با شدت ۷۵ درصد RM-۱[20]، میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در مردان سالمند سالم کاهش معناداری یافت [۵۶].

کیم و همکاران نیز نشان دادند که میزان مایواستاتین در پاسخ به فعالیت مقاومتی در افراد مسن به میزان ۴۴ درصد کاهش یافت [۵۷]. اما با وجود این مطالعات، هنوز هیچ تحقیقی به بررسی تاثیر فعالیت استقامتی بر میزان پروتئین مایواستاتین درافراد سالمند نپرداخته است. از این رو پاسخ و تاثیرپذیری این پروتئین به فعالیت استقامتی در افراد سالمند کاملاً ناشناخته است. بنابراین با در نظر گرفتن این مسئله و با توجه به این که به منظور بررسی پاسخ مایواستاتین به یک فعالیت ورزشی باید میزان این پروتئین را بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت اندازه‌گیری نمود [۵۸، ۵۹]؛ هدف از این تحقیق بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت استقامتی بر میزان مایواستاتین پلاسما در مردان سالمند سالم در بازه‌های زمانی بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت بود.

روش مطالعه

در این تحقیق ۱۱ مرد سالمند سالم (سن ۲/۱±۶۸ سال، قد ۱/۳±۱۷۷ سانتی متر، وزن ۱/۵±۷۹ کیلوگرم)، به صورت داوطلبانه، مشارکت داشتند. آزمودنی‌هایی که دارای سابقه بیماری خاصی مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی، فشار خون بالا، دیابت ملیتوس، اختلالات درکی[21]، آرتروز و یا مصرف دارو و سیگار و هر نوع اختلالی که توانایی فرد را در اجرای پروتکل تحقیق، تحت الشعاع قرار می‌داد، از شرکت در تحقیق منع شدند. در ضمن آزمودنی‌هایی که تحت درمان‌های هورمونی (تستسترون و استروژن) و یا هر نوع دارویی که بر حجم توده عضلانی تاثیرگذار باشد، بودند نیز از شرکت درتحقیق منع شدند [۵۷]. هیچ یک از آزمودنی‌های شرکت‌کننده در مطالعه حاضر دارای این شرایط نبودند. سپس اهداف و روش انجام 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.

از آزمودنی‌ها دعوت به عمل آمد که در روز تعیین شده برای ارزیابی ترکیب بدن به آزمایشگاه مراجعه کنند. در ادامه قد آزمودنی‌ها با قدسنج سِکا[22] (ساخت آلمان) با دقت ۰/۰۱ اندازه‌گیری شد. سایر متغیرهای مربوط به ترکیب بدنی افراد با استفاده از دستگاه Body Composition (مدل X-PLUS، ساخت کشور کره جنوبی) اندازه‌گیری شدند. به منظور افزایش دقت اندازه گیری‌ها و جلوگیری از بروز خطا، به آزمودنی‌ها توصیه شده بود که۲ الی ۳ ساعت قبل از اندازه‌گیری از خوردن و نوشیدن، ۱۲ ساعت قبل از اندازه‌گیری از فعالیت بدنی شدید، ۷روز پیش از اندازه‌گیری از مصرف داروهای مدر خودداری نمایند و در حین اجرای آزمون هیچ نوع فلزی به همراه نداشته باشند. همچنین به آنها توصیه شده بود که ۳۰ دقیقه قبل از اندازه‌گیری، در صورت لزوم دفع ادار نمایند.در جدول شماره ۱ اطلاعات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها نشان داده شده است.

یک روز پس از ارزیابی ترکیب بدنی، از آزمودنی‌ها دعوت به عمل آمد که جهت اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی مراجعه نمایند.

اندازه‌گیری VO_2max

VO_2max آزمودنی‌ها با استفاده از دوچرخه کارسنج مونارگ (Germany, Monark, E۸۳۹) و دستگاه متالایزر (Cortex, Germany) و ازطریق یک آزمون فزآینده اندازه‌گیری شد. بدین صورت که شدت کار پس از گرم کردن (۵ دقیقه رکاب زدن بدون بار) در دو دقیقه اول ۵۰ وات بود و سپس به ازای هر دو دقیقه، شدت ۲۵ وات افزایش می‌یافت تا اینکه آزمودنی به واماندگی

19. Lethargy
20. One Repetition Maximum (1-RM)
21. Cognitive dysfunctions
22. Seca

جدول ۱. اطلاعات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها (Mean±SD).

تعداد	۱۱
سن (سال)	۶۸±۲/۱
قد (cm)	۱۷۷±۱/۳
وزن (kg)	۷۹±۱/۵
ساخص توده بدن (BMI)	۲۵±۱/۷
حجم توده چربی بدن (kg)	۱۸/۱±۰/۶
حجم توده بدون چربی بدن (kg)	۶۳/۹±۲/۳
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸۹±۰/۰۲
VO_2max(ml/kg.min)	۳۳±۲/۹

سالمند

برسد. نشانه‌های واماندگی شامل موارد ذیل بودند:

RER≥۱/۱۵، رسیدن اکسیژن مصرفی به حالت فلات (علی رغم افزایش شدت فعالیت)، رسیدن مقیاس ۲۰ امتیازی بورگ به ۱۹ الی ۲۰، اظهار خود آزمودنی دال بر ناتوان بودن در ادامه دادن به فعالیت. رسیدن به سه معیار از این چهار معیار به منظور توقف آزمون کافی بود [۶۰]. در حین اجرا دستگاه گاز آنالیزور به آزمودنی‌ها وصل بود و داده‌های مربوط به حجم اکسیژن مصرفی، دی‌اکسیدکربن بازدمی، نسبت تبادل تنفسی، ضربان قلب، میزان انرژی مصرفی و برون ده قلب، لحظه به لحظه ثبت می‌شد.

پروتکل اصلی

سه روز پس از تعیین VO_2max، از آزمودنی‌ها دعوت به عمل آمد تا جهت اجرای پروتکل اصلی مجدداً در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش حضور داشته باشند. بدین منظور از آزمونی‌ها درخواست شده بود که ۴۸ ساعت قبل از اجرای پروتکل اصلی از فعالیت بدنی شدید و۱۲ ساعت قبل از آن از مصرف کافئین خودداری نمایند. میزان پایه مایواستاتین پلاسما، بعداز ۳۰ دقیقه نشستن روی صندلی گرفته شد و آزمودنی‌ها بلافاصله پروتکل اصلی را که شامل ۳۰ دقیقه رکاب زدن روی دوچرخه کارسنج مونارک با شدت ۷۰٪ VO_2max، را اجرا کردند [۶۱].

نمونه‌های خونی دوم و سوم نیز به ترتیب بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. در هر بار خون‌گیری میزان ۵ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. جهت جلوگیری از همولیز شدن نمونه‌های خونی، از لوله‌های حاوی EDTA استفاده شد و به آرامی مخلوط شد. سپس جهت جدا نمودن پلاسمای خون، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در سانتریفوژ (Ependourffe-آلمان) با دور ۳۰۰۰ g در دقیقه قرار داده شدند. پلاسمای جدا شده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد، تا بعداً میزان مایواستاتین اندازه‌گیری شود. جهت سنجش داده‌های مربوط به مایواستاتین پلاسما از کیت آزمایشگاهی الایزا[23] استفاده شد.

جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، از آزمون آماری آنوا به منظور بررسی پاسخ مایواستاتین پلاسما به فعالیت استقامتی (در بازه‌های زمانی بلافاصله و چهار ساعت بعد از فعالیت) استفاده شد. سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان مایواستاتین پلاسما در حالت استراحت در مردان سالمند سالم ۱۴/۰۷±۱/۸۵ ng/ml بود. نتایج آنالیز روش آماری One-way ANOVA نشان دادکه مایواستاتین پلاسما تحت تاثیر فعالیت استقامتی قرار گرفت ($F_{۲/۳۲}$=۲۸۵/۱۰, P=۰/۰۰۰۱). در همین راستا آزمون آماری تعقیبی بانفرونی نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما بلافاصله (۷/۳۷±۱/۶۳ ng/ml) و چهار ساعت بعد از فعالیت (۶/۲۰±۱/۶۴ ng/ml)، به ترتیب ۴۵/۵۷٪ (P=۰/۰۰۲) و ۵۳/۵۳٪ (P=۰/۰۰۰۱) کاهش یافت که این کاهش معنادار بود. همچنین میزان مایواستاتین پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت نسبت به بلافاصله بعد از فعالیت ۱۵/۸۷٪ کاهش یافت، اما این کاهش معنادار نبود. تغییرات مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت استقامتی در مردان سالمند سالم در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.

بحث

هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر یک جلسه فعالیت استقامتی بر میزان مایواستاتین پلاسما، به عنوان مهمترین

23. Human Myostatin, ELISA, CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China, Sensitivity: 0.312 ng/ml

پروتئین درگیر در فرآیند سارکوپنیا در مردان سالمند سالم بود. یافته‌های این تحقیق نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما در بلافاصله بعد از فعالیت نسبت به قبل از فعالیت کاهش معناداری (۴۵/۵۷٪) یافت.

این یافته با نتایج کسب شده توسط غلامعلی و همکاران، نورشاهی و همکاران و کیم وهمکاران که کاهش میزان مایواستاین را متعاقب فعالیت ورزشی درسالمندان گزارش کرده بودند، موافق است. اما این یافته با نتایج گزارش شده توسط والکر وهمکاران که افزایش میزان مایواستاتین پلاسما را متعاقب فعالیت مقاومتی با شدت بسیار بالا (1-RM ٪۹۰-۸۵) در مردان جوان گزارش کرده بودند، همسو نبود. احتمالاً علت تناقض موجود، ناشی از تفاوت در نوع پروتکل ورزشی، شدت بالاتر محرک تمرینی به کار گرفته شده و تفاوت در ویژگی‌های دموگرافیکی آزمودنی‌ها باشد [۶۲].

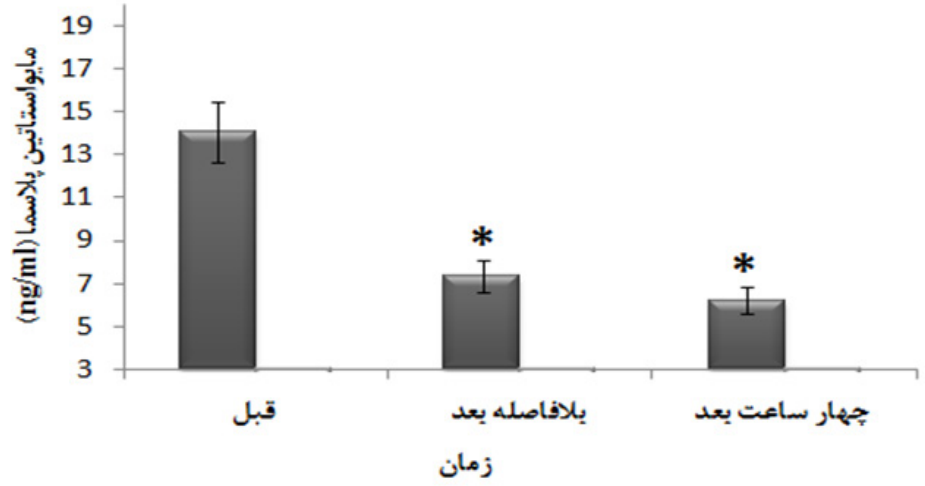
یکی از دلایل کاهش میزان مایواستاتین پلاسما در بلافاصله بعد از فعالیت استقامتی در این تحقیق را می‌توان به افزایش میزان هورمون رشدی شبه انسولین نسبت داد. افزایش میزان IGF-۱ در عضله اسکلتی موجب کاهش میزان فعالیت مسیر Fox1[۲۲] (به عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای سلولی مسئول افزایش تجزیه پروتئین و نهایتاً آپوپتوز) می‌گردد. کاهش این مسیر سیگنالی درون سلولی، تحت یک مکانیسم کاملاً ناشناخته موجب کاهش تعداد وحساسیت گیرنده‌های سرین-ترئونینی اکتیوینی نوع دو (ActR-IIA یا ActR-IIB) یا گیرندهای کینازی اکتیوین مانند (TβRI/ALK-۴ یا TβRII/ALK-۵) می‌گردد [۶۳]. کاهش تعداد و یا حساسیت این گیرنده‌های مایواستاتین، با کاهش تولید و ترشح مایواستاتین همراه است [۲۹].

از طرفی دیگر نشان داده شده است که میزان IGF-۱ متعاقب فعالیت استقامتی در افراد سالمند افزایش می‌یابد [۶۴]. بنابراین احتمال دارد افزایش IGF-۱ و اتفاقات درون سلولی ناشی از آن، یکی از علل کاهش میزان مایواستاتین در بلافاصله بعد ازفعالیت در این تحقیق باشد.

بیان ژن مایواستاتین در دستگاه گلژی سلول‌های عضلانی با ترشح پروتئین مایواستاتین به داخل خون همبستگی مثبت دارد، به طوری که هر گونه تغییراتی (کاهش/افزایش) که در بیان ژن مایواستاتین در عضله رخ می‌دهد با تغییرات مشابه در میزان این پروتئین در پلاسما همراه است. این تغییرات به تعادل بین محرک‌ها (مانند: Titin-cap و دکورین) و بازدارنده‌های (مانند: فول استاتین، ژن وابسته به فول استاتین[۲۴]، LTBT، GASP-۱-۳ [۲۵] و hSGT[۲۶]) بیان ژن مایواستاتین بستگی دارد. نشان داده شده است که متعاقب اعمال یک استرس فیزیولوژیکی بر عضله اسکلتی (مانند فعالیت استقامتی) عملکرد بازدارنده‌های بیان ژن و ترشح مایواستاتین به داخل خون بر عملکرد محرک‌های آن، موجب کاهش میزان مایواستاتین می‌گردد [۲۹، ۶۵]. بنابراین به نظر می‌رسد مکانیسم ذکر شده یکی از علل احتمالی کاهش میزان مایواستاتین پلاسما در بلافاصله بعد از فعالیت در این پژوهش باشد.

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت استقامتی نسبت به قبل از فعالیت در مردان سالمند سالم، کاهش معناداری (۵۳/۵۳٪) یافت. هر چند که علت این کاهش کاملاً ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد که علت

24. Follistatin like related gene
25. Growth and differentiation factor Associated Serum Protein-1
26. Human Small Glutamine-rich Tetratricopeptide repeat-containing protein



سالمند

تصویر ۱. تغییرات مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت مقاومتی در مردان سالمند سالم.

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

این کاهش را می‌توان به" نظریه خود تنظیمی مایواستاتین"[۲۷] که توسط فابرس[۲۸] و همکاران ارائه شد، نسبت داد [۶۶]. این نظریه تبیین‌کننده این مسئله است که پروتئین مایواستاتین دریک حلقه بازخورد منفی و از طریق یک مسیر سیگنالی وابسته به Smad-۷ موجب کاهش نسخه‌برداری، ترجمه و بیان ژن مایواستاتین از دستگاه گلژی سلول‌های عضلانی می‌گردد که متعاقب این مسئله میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما کاهش خواهد یافت. از طرفی دیگر کیم و همکاران نشان دادند که در چندین ساعت پس از اعمال یک محرک ورزشی در عضله اسکلتی سالمندان، این مکانیسم فعال می گردد [۶۷].

مایواستاتین در عضله اسکلتی علاوه بر تنظیم منفی حجم توده عضلانی، دارای نقش پیش التهابی نیز است. در همین راستا مطالعات نشان داده‌اند که یکی از مهم‌ترین علل تغییرات به‌وجود آمده در میزان مایواستاتین پلاسما به علت تغییرات سایتوکاین‌های التهابی (به‌ویژه اینترلوکین-۶[۲۹]، اینترلوکین-۸[۳۰] و اینترلوکین-۱۵[۳۱]) است (۵۹). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش میزان IL-۶، IL-۸ و IL-۱۵ تحت تاثیر یک مکانسیم کاملاً ناشناخته با افزایش فعالیت برخی از مسیرهای سیگنالی مسئول سنتز پروتئین (به‌ویژه NF-kB[۳۲] و p۴۲/۴۴ MAPK[۳۳]) و کاهش میزان فعالیت مسیر سیگنالی مایواستاتین (به عنوان یکی ازاصلی ترین مسیرهای درون سلولی مسئول پروتئولیز) و متعاقباً کاهش میزان تولید مایواستاتین همراه است [۶۸]. ازطرفی دیگر لوئیس[۳۴] و همکاران نشان دادند که میزان IL-۶، IL-۸ و IL-۱۵ در چهار ساعت بعد از فعالیت استقامتی افزایش معناداری می‌یابد [۵۹]. از این رو به نظر می‌رسد یکی از علل احتمالی کاهش میزان مایواستاتین پلاسما درچهار ساعت بعد از فعالیت استقامتی دراین تحقیق، ناشی از افزایش میزان IL-۶، IL-۸ و IL-۱۵ باشد.

همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که میزان مایواستاتین پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت استقامتی درمردان سالمند سالم، نسبت به بلافاصله بعد ازفعالیت، ٪۱۵/۸۷ کاهش یافت اما این کاهش معنادار نبود. احتمالاً افزایش فعالیت برخی از مسیرهای سیگنالی درون سلولی پروتئولیکی مانند آتروژین-۱[۳۵]، آتروژین-۲[۳۶]، کالپین-۱[۳۷] کالپین-۲ [۳۸]، کاسپاز-۳[۳۹] و کاسپاز-۱۲[۴۰] و کاهش فعالیت مسیر سیگنالی مایواستاتین مسئول کاهش میزان سنتز و ترشح مایواستاتین به داخل پلاسما در چهار ساعت بعد از فعالیت نسبت به بلافاصله بعد ازفعالیت باشد. البته ممکن است افزایش تمایل مایواستاتین برای اتصال به گیرنده‌های دخل سلولی آن (به‌ویژه ActR-IIB) در چهار ساعت بعد ازفعالیت نسبت به بلافاصله بعد ازفعالیت، یکی دیگر از علل کاهش میزان مایواستاتین پلاسما باشد. هرچند درک صحیح‌تر این مسئله نیازمند مطالعات بیشتری است.

نتیجه‌گیری نهایی

به‌طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که میزان پروتئین مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت استقامتی در مردان سالمند سالم، کاهش معناداری می‌یابد. بنابر یافته‌های این تحقیق احتمال دارد با تجویز فعالیت استقامتی بتوان موجب کاهش میزان مایواستاتین و متعاقباً سارکوپنیا در افراد سالمند شد. هر چند که به منظور بررسی دقیق‌تر و درک بهتر مکانیسم‌های مربوطه پیشنهاد می‌شود در صورت امکان در تحقیقات مشابه سایر فاکتورها و پروتئین‌های درگیر در فرآیند سارکوپنیا (مانند مایوژنین[۴۱]، Myf۵[۴۳]، MyoD[۴۲]، Myf۶[۴۴]) و برخی از اینترلوکین ها (مانند IGF-۱ و MGF[۴۵]) اندازه‌گیری شوند.

تشکر و قدردانی

در انتها مراتب تشکر و قدردانی خود را از زحمات و همکاری ارزشمند جناب آقای دکتر فریبرزهوانلو مدیرآزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی تهران، آقای محسن شعبانی دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه شهید بهشتی تهران و کلیه سالمندان محترم که در اجرای هر چه بهتر این پژوهش صمیمانه همکاری نمودند، اعلام می‌داریم.

27. Model of “Myostatin auto-regulation”
28. Forbes
29. Interlukine-6 (IL-6)
30. Interlukine-8 (IL-8)
31. Interlukine-15 (IL-15)
32. Nuclear Factor-Kappa B (NF-kB)
33. p42/44 Mitogen Activated Protein Kinase (p42/44 MAPK)
34. Louis
35. Atrogin-1
36. Atrogin-2
37. calpain-1
38. calpain-2
39. Caspase-3
40. Caspase-12
41. Myogenein
42. Myogenic regulatory factor D
43. Myogenic regulatory factor 5
44. Myogenic regulatory factor 6
45. Mechano growth factor

References

[1] Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. Mechanisms of Ageing and Development. 2003; 124(3):287-99. doi: 10.1016/s0047-6374(02)00196-3

[2] Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention , and assessment. Osteoporosis International. 2010; 21(4):543-59. doi: 10.1007/s00198-009-1059-y.

[3] Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2001; 137(4):231-43. doi: 10.1067/mlc.2001.113504

[4] Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. European Journal of Clinical Nutrition. 2000; 54(3):40-47. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601024

[5] Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. Muscle & Nerve. 2002; 25(1):17-25. doi: 10.1002/mus.1215

[6] Welle S. Cellular and molecular basis of age-related sarcopenia. Canadian Journal of Applied Physiology. 2002; 27(1):19-41. doi: 10.1139/h02-002

[7] Weber J, Gillain S, Petermans J. Sarcopenia: a physical marker of frailty. Revue Medicale de Liege. 2010; 65(9):514-20. PMID: 21086584

[8] Rantanen T, Avlund K, Suominen H, Schroll M, Frandin K, Pertti E. Muscle strength as a predictor of onset of ADL dependence in people aged 75 years. Aging Clinical and Experimental Research. 2002; 14(3):10-5. PMID: 12475129

[9] Laukkanen P, Heikkinen E, Kauppinen M. Muscle strength and mobility as predictors of survival in 75-84-year-old people. Age and Ageing. 1995; 24(6):468-73.

[10] Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 1995; 50:11-6. doi: gerona/50a.special_issue.11

[11] Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2008; 12(7):452-6. doi: 10.1007/bf02982705

[12] Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2009; 13(8):717-23. doi: 10.1007/s12603-009-0203-x

[13] Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. Journal of Applied Physiology. 2003; 95(4):1717-27. doi: 10.1152/japplphysiol.00347.2003

[14] Dutta C, Hadley EC. The significance of sarcopenia in old age. The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 1995; 50:1-4. doi: 10.1093/gerona/50a.special_issue.1

[15] Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. Metabolism. 1970; 19(9):653-63. doi: 10.1016/0026-0495(70)90062-4

[16] Proctor DN, Sinning WE, Walro JM, Sieck GC, Lemon PW. Oxidative capacity of human muscle fiber types: Effects of age and training status. Journal of Applied Physiology. 1995; 78(6):2033-8. doi: 10.1249/00005768-199505001-00247

[17] 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. The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.2003; 58(2):108-16. doi: 10.1093/gerona/58.2.b108

[18] Grimby G. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 1995; 50:17-22. doi: 10.1093/gerona/50a.special_issue.17

[19] Fulle S, Protasi F, Di Tano G, Pietrangelo T, Beltramin A, Boncompagni S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. Experimental Gerontology. 2004; 39(1):17-24. doi: 10.1016/j.exger.2003.09.012

[20] Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia. Ageing Research Reviewes. 2012; 11(2):320-4. doi: 10.1016/j.arr.2012.01.001.

[21] Siriett V, Salerno MS, Berry C, Nicholas G, Bower R, Kambadur R, et al. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. Molecular Therapy. 2007; 15(8):1463-70. doi: 10.1038/sj.mt.6300182

[22] Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. American Journal of Physiology. 1999; 277(2):601-6. PMID: 10444569

[23] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature. 1997; 387(6628):83-90. doi: 10.1038/387083a0

[24] McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997; 94(23):12457-61. doi: 10.1073/pnas.94.23.12457

[25] Rebbapragada A, Benchabane H, Wrana JL, Celeste AJ, Attisano L. Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signalling pathway to block adipogenesis. Molecular and Cellular Biology. 2003; 23(20):7230-42. doi: 10.1128/mcb.23.20.7230-7242.2003

[26] Sharma M, Kambadur R, Matthews KG, Somers WG, Devlin GP, Conaglen JV, et al. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. Journal of Cellular Physiology. 1999; 180(1):1-9. doi: 10.1002/(sici)1097-4652(199907)180:1<1::aid-jcp1>3.3.co;2-m

[27] Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2011; 2(3):143-51. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5

[28] Tsuchida K. Myostatin inhibition by a follistatin-derived peptide ameliorates the pathophysiology of muscular dystrophy model mice. Acta Myologica. 2008; 27(1):14-8. PMCID: PMC2859604

[29] Kollias HD, McDermott JC. Transforming growth factor-beta and myostatin signaling in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2008; 104(3):579-87. doi: 10.1152/japplphysiol.01091.2007

[30] Siriett V, Platt L, Salerno MS, Ling N, Kambadur R, Sharma M. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. Journal of Cellular Physiology. 2006; 209(3):866-73. doi: 10.1002/jcp.20778

[31] Wagner KR. Muscle regeneration through myostatin inhibition. Current Opinion in Rheumatology. 2005; 17(6):720-4. doi: 10.1097/01.bor.0000184163.61558.ca

[32] Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. Science. 2002; 296(5572):1486-8. doi: 10.1126/science.1069525

[33] McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. The Journal of Cell Biology. 2003; 162(6):1135-47. doi: 10.1083/jcb.200207056

[34] 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. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2001; 280(2):221-28. PMID: 11158924

[35] Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. Clinical Genetics. 2000; 57(1):16-25. doi: 10.1034/j.1399-0004.2000.570103.x

[36] Allen DL, Monke SR, Talmadge RJ, Roy RR, Edgerton VR. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied and atrophied mammalian skeletal muscle fibers. Journal of Applied Physiology. 1995; 78(5):1969-76. PMID: 7649936

[37] 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. Journal of Physiology. 2004; 558(3):1005-12. doi: 10.1113/jphysiol.2004.065904

[38] 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. Journal of Applied Physiology. 2006; 101(2):531-44. doi: 10.1152/japplphysiol.01474.2005

[39] 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. The Journal of Gerontology. Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2009; 64(9):940-8. doi: 10.1093/gerona/glp068

[40] Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. Age and Ageing. 2004; 33(6):548-55. doi: 10.1093/ageing/afh201

[41] Wackerhage H, Rennie MJ. How nutrition and exercise maintain the human musculoskeletal mass. Journal of Anatomy. 2006; 208(4):451-8. doi: 10.1111/j.1469-7580.2006.00544.x.

[42] Waters DL, Baumgartner RN, Garry PJ, Vellas B. Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: An update. Clinical Interventions in Aging. 2010; 5:259-70. doi: 10.2147/cia.s6920

[43] 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 Physiologica Scandinavica. 1990; 140(1):41-54. doi: 10.1111/j.1748-1716.1990.tb08974.x

[44] Sullivan DH, Wall PT, Bariola JR, Bopp MM, Frost YM. Progressive resistance muscle strength training of hospitalized frail elderly. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2001; 80(7):503-9. doi: 10.1097/00002060-200107000-00007

[45] 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. Journal of the American Geriatrics Society. 2001; 49(1):10-20. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49004.x

[46] Witham MD, Sumukadas D, McMurdo ME. ACE inhibitors for sarcopenia--as good as exercise training? Age and Ageing. 2008; 37(4):363-5. doi: 10.1093/ageing/afn124.

[47] Lambert CP, Evans WJ. Adaptations to aerobic and resistance exercise in the elderly. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2005; 6(2):137-43. doi: 10.1007/s11154-005-6726-5

[48] 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. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 1995; 5(6):329-41. doi: 10.1111/j.1600-0838.1995.tb00055.x

[49] Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. Sports Medicine. 2004; 34(5):329-48. doi: 10.2165/00007256-200434050-00005

[50] 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. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2001; 280(2):203-8. PMID: 11158921

[51] 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. Journal of Applied Physiology. 2000; 89(1):143-52. doi: 10.1080/13685530008500350

[52] Trappe S, Godard M, Gallagher P, Carroll C, Rowden G, Porter D. Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. American Journal of Physiology. Cell Physiology. 2001; 281(2):398-406. PMID: 11443039

[53] 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 Physiologica Scandinavica. 2001; 171(1):51-62. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00781.x

[54] 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. Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 2000; 55(7):B347-54. doi: 10.1093/gerona/55.7.b347

[55] Gholamali M, Nourshahi M, Hedayati M. [The effect of gender on plasma myostatin at rest and in reponse to acute resistance exercise in eldery men and women (Persian)]. Iranian Journal of aging. 2012; 7(3):45-56.

[56] Nourshahi M, Hedayati M, Gholamali M. [Relationship between plasma myostatin with muscular volume and muscular maximal strength and it's response to acute resistance exercise in the elderly (Persian)]. Koomesh. 2012; 15(1):102-109.

[57] Kim JS, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2005; 288(6):1110-9. doi: 10.1152/ajpendo.00464.2004

[58] 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. Journal of Applied Physiology. 2005; 98(5):1745-52. doi: 10.1152/japplphysiol.01185.2004

[59] 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. Journal of Applied Physiology. 2007; 103(5):1744-51. doi: 10.1152/japplphysiol.00679.2007

[60] Bassami M, Ahmadizad S, Doran D, MacLaren DP. Effects of exercise intensity and duration on fat metabolism in trained and untrained older males. European Journal of Applied Physiology. 2007; 101(4):525-32. doi: 10.1007/s00421-007-0523-7

[61] American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2009; 41(7):1510-30. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.

[62] Walker KS, Kambadur R, Sharma M, Smith HK. Resistance training alters plasma myostatin but not IGF-1 in healthy men. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2004; 36(5):787-93. doi: 10.1249/01.mss.0000126384.04778.29

[63] Trobec K, von Haehling S, Anker SD, Lainscak M. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2011; 2(4):191-200. doi: 10.1007/s13539-011-0043-5.

[64] Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Yu J, et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. Journal of American College of Cardiology. 2002; 39(7):1175-81. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01736-9

[65] Carnac G, Vernus B, Bonnieu A. Myostatin in the pathophysiology of skeletal muscle. Current Genomics. 2007; 8(7):415-22. doi: 10.2174/138920207783591672.

[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. Journal of Cellular Physiology. 2006; 206(1):264-72. doi: 10.1002/jcp.20477

[67] 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. Journal of Applied Physiology. 2007; 103(5):1488-95. doi: 10.1152/japplphysiol.01194.2006

[68] Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. European Journal of Heart Failure. 2009; 11(4):342-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfp020.