

## بررسی پاسخ برخی از مهمترین پروتئین‌های درگیر در سندروم کاکسکیا به فعالیت حاد مقاومتی در افراد سالمند سالم

\* میثم غلامعلی<sup>۱</sup>، محسن شعبانی<sup>۲</sup>، مهدی هدایتی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران.
۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.
۳. استادیار، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهیدبهشتی تهران، تهران، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۹۲/۲/۲۱  
تاریخ پذیرش: ۹۳/۴/۲

**هدف** از انجام این تحقیق، بررسی پاسخ مایواستاتین پلازما و هورمون رشدی شبه انسولین (IGF-1) سرم، به عنوان دو تا از مهمترین پروتئین‌های درگیر در سندروم کاکسکیا، به فعالیت حاد مقاومتی در افراد سالمند سالم بود. **مواد و روش‌ها** در این مطالعه ۱۱ مرد (سن  $67 \pm 1/3$  سال و  $BMI = 25 \pm 1/4 \text{ kg/m}^2$ ) سالمند سالم، به صورت داوطلبانه شرکت داشتند. ۷۲ ساعت پس از تعیین حداکثر قدرت بیشینه (با استفاده از آزمون 1-RM)، آزمودنی‌ها در یک جلسه مقاومتی با شدت ۷۵ درصد 1-RM شرکت کردند. در این پژوهش ۲ نمونه خونی در قبل و بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. به منظور تعیین میزان مایواستاتین پلازما و IGF-1 سرم از روش الایزا استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون تی وابسته استفاده شد. سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان مایواستاتین پلازما در پاسخ به فعالیت مقاومتی کاهش معناداری یافت ( $P=0.0001$ ). همچنین میزان IGF-1 سرم نیز در پاسخ به فعالیت مقاومتی افزایش معناداری یافت ( $P=0.0001$ ). در همین راستا، نتایج نشان داد که نسبت IGF-1 به مایواستاتین تحت تاثیر فعالیت مقاومتی افزایش معناداری یافت ( $P=0.001$ ).

**نتیجه‌گیری** یافته‌های این تحقیق نشان داد که فعالیت مقاومتی از طریق افزایش میزان IGF-1 و کاهش میزان مایواستاتین موجب افزایش نسبت میزان IGF-1 به مایواستاتین می‌گردد. بنابر یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد که با تجویز فعالیت مقاومتی می‌توان موجب بوجود آوردن تغییراتی مثبت در پروتئین‌های درگیر در سندروم کاکسکیا در افراد سالمند شد. از این رو احتمال دارد که از این طریق بتوان علاوه بر جلوگیری از کاکسکیا از بسیاری از اختلالات فیزیولوژیکی و ناتوانی‌های جسمانی ناشی از کاکسکیا در این افراد جلوگیری نمود. هر چند درک دقیق مکانیسم‌های مربوطه نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد.

### کلید واژه:

مایواستاتین، IGF-1، کاکسکیا، مردان سالمند

### مقدمه

عضله اسکلتی می‌باشند. یکی از مهمترین و قابل توجه‌ترین اختلالات عضلانی وابسته به افزایش سن در افراد سالمند، کاکسکیا<sup>۱</sup> می‌باشد. هر چند که به نظر می‌رسد این اختلال عضلانی در اواخر دوره بیماری‌هایی مانند سرطان، سکته قلبی مزمن،

با توجه به اختلالات و تغییرات فیزیولوژیکی که در کارکردهای طبیعی ارگان‌ها و بافت‌های مختلف بدن افراد سالمند اختلال ایجاد می‌کند، این افراد همواره در معرض ابتلاء به بسیاری از بیماری‌ها و نقص‌های فیزیولوژیکی در بافت‌های مختلف، مانند

Cachexia .۱

\*نویسنده مسئول:

میثم غلامعلی

قزوین، تاکستان، خیابان غفاری، خیابان پاسداران، پلاک ۵۴

تلفن: ۹۱۹۲۸۲۳۰۷۹ +۹۸

پست الکترونیکی: meysam\_gholamali2010@yahoo.com

تمایز یافتگی<sup>۸</sup> و تکثیر<sup>۹</sup> سلول‌های ماهواره‌ای<sup>۱۰</sup> می‌باشد. سلول‌های ماهواره‌ای، سلول‌های تک هسته‌ای و از اعضای سلول‌های ساقه عضله می‌باشند که با تحریک ترکیب هسته سلول‌های عضلانی نقشی محوری در فرآیندهای بازسازی، نوسازی و تولید تارهای جدید عضلانی دارند. هرچند که نقش مایواستاتین در فرآیند کچکسیا کاملاً روشن نمی‌باشد، اما به نظر می‌رسد که همزمان با افزایش سن، بالا رفتن میزان مایواستاتین از طریق کاهش فرآیندهای فعالیت، تمایز یافتگی و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای موجب کاهش وزن و حجم توده عضلانی و افزایش میزان شیوع کچکسیا در افراد سالمند می‌گردد.

یکی دیگر از مهمترین پروتئین‌های درگیر در فرآیند کچکسیا، IGF-1 می‌باشد. IGF-1 برخلاف مایواستاتین یک تنظیم کننده مثبت وزن و حجم توده عضلانی می‌باشد. مطالعات سلولی و مولکولی نشان داده‌اند که، این پروتئین که به طور عمده از عضله اسکلتی بیان و ترشح می‌گردد، بعد از اتصال به گیرنده خود (IGF1R<sup>۱۱</sup>) و فسفوریله کردن آن، از طریق کاهش میزان فعالیت مسیر سیگنالی درون سلولی FOX1<sup>۱۲</sup> (به عنوان یکی از مهمترین مسیرهای سلولی مسؤل افزایش تجزیه پروتئین و نهایتاً آپوپتوز) و افزایش میزان فعالیت مسیر سیگنالی درون سلولی MTOR<sup>۱۳</sup> (به عنوان مهمترین تنظیم کننده درون سلولی سنتز پروتئین، موجب افزایش سنتز پروتئین و متعاقباً تحریک بازسازی و نوسازی تارهای عضلانی و جلوگیری از روند آتروفی این تارها و متعاقباً مانع کاهش وزن و حجم توده عضلانی می‌گردد [۸]. با وجود این مطالعات صورت گرفته، هنوز ارتباط دقیق بین کاهش میزان IGF-1 (ناشی از افزایش سن) و افزایش میزان شیوع فرآیند کچکسیا در افراد سالمند کاملاً روشن نمی‌باشد. اما به نظر می‌رسد با توجه به اینکه متناسب با افزایش سن، فعالیت مسیر سیگنالی درون سلولی MTOR کاهش و فعالیت مسیر سیگنالی FOX1 افزایش می‌یابد [۹]، کاهش میزان IGF-1 موجب تشدید این تغییرات در این مسیرهای سیگنالی شده و در نهایت موجب افزایش میزان شیوع فرآیند کچکسیا در افراد سالمند می‌گردد. از طرفی دیگر، مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که،

اختلال مزمن کلیوی و ایدز رخ می‌دهد [۱]، اما نشان داده شده است که بالا رفتن سن نیز می‌تواند فرد را مستعد ابتلاء به این اختلال عضلانی نماید. کچکسیا بواسطه نشانه‌ها و عوارض بسیار وخیمی که به دنبال دارد، در دسته بیماری‌های سرطانی قرار دارد [۲]. مهمترین نشانه و عوارض کچکسیا کاهش شدید وزن و حجم توده عضلانی بدن می‌باشد. به نظر می‌رسد که تغییرات پاتولوژیکی که در مسیرهای متابولیتی بوجود می‌آید، علت این کاهش شدید در وزن و حجم توده عضلانی می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که فاکتورهای مختلفی مانند برخی از مهمترین سایتوکاین‌های پیش التهابی (مثل TNF- $\alpha$ ، اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۶)، گرلین، لپتین، ملانوکورتین و هورمون رشد در این اختلال نقش دارند [۳-۴]. اما به نظر می‌رسد که مایواستاتین و هورمون رشدی شبه انسولین در کچکسیا، دارای نقش ویژه‌ای می‌باشند، به طوری که بسیاری از تحقیقات، علت اصلی کچکسیا را بالا رفتن میزان مایواستاتین و کاهش میزان IGF-1 می‌دانند [۵-۷]. مایواستاتین که غالباً به عنوان فاکتور رشدی/ تمایز یافتگی<sup>۸</sup> شناخته می‌شود، یکی از مهمترین اعضای ۵۰ تایی خانواده فاکتورهای انتقالی-رشدی  $\beta^3$  می‌باشد. این پروتئین با ساختار بیوشیمیایی همودایمریک که دارای وزن مولکولی ۲۶ kDa می‌باشد، از بافت‌های مختلفی مانند بافت قلب و بافت چربی نیز ترشح می‌گردد، اما مطالعات بافت شیمیایی<sup>۴</sup> نشان داده‌اند که مکان اصلی بیان، تولید و ترشح آن، دستگاه گلژی سلول‌های عضلانی می‌باشد. مایواستاتین در داخل سلول عضلانی، عملکردهای مختلفی از جمله تحریک و کنترل مسیرهای سیگنالی درون سلولی منتج به بیان ژن و فعال شدن پروتئین‌های تنظیم کننده فرآیند نسخه برداری (فاکتورهای تنظیم کننده عضله<sup>۵</sup> و فاکتورهای افزایش دهنده مایوسیت-۲<sup>۶</sup>)، پروتئین‌های تنظیم کننده چرخه سلولی (p21) و فاکتورهای تجزیه کننده آبیکواتین- پروتئازوم وابسته به FOX1<sup>۷</sup> دارد [۲]. اما مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مهمترین عملکرد مایواستاتین تنظیم منفی وزن و حجم توده عضلانی از طریق کاهش میزان فعالیت،

۲. Growth/differentiation factor-8

۳. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )

۴. Histochemical studies

۵. Muscle regulatory factors

۶. Myocyte enhancer factor 2

۷. Foxo1-dependent ubiquitin proteasome degradation factors

۸. Differentiation

۹. Proliferation

۱۰. Satellite cells

۱۱. Insulin-like growth factor 1 receptor

۱۲. Forkhead box1

۱۳. Mammalian target of rapamycin

مایواستاتین پلاسما بعد از فعالیت مقاومتی در افراد سالمند تغییری نمی‌یابد [۲۲]. از سوی دیگر کاسیلهاس<sup>۱۵</sup> و همکاران نشان دادند که فعالیت مقاومتی موجب افزایش معناداری در میزان IGF-1 سرم در مردان سالمند می‌گردد [۲۳]. اما نیدل<sup>۱۶</sup> و همکاران گزارش کردند که فعالیت مقاومتی تاثیر معناداری بر میزان تغییر IGF-1 در مردان سالمند ندارد [۲۴].

بنابراین باتوجه به اندک بودن و متناقض بودن نتایج تحقیقات اندک صورت گرفته در زمینه پاسخ مایواستاتین و IGF-1 به فعالیت مقاومتی در افراد سالمند، هدف از این مطالعه بررسی پاسخ مایواستاتین و IGF-1، به عنوان دو تا از مهمترین پروتئین‌های درگیر در سندروم کاجکسیا، به فعالیت مقاومتی حاد در افراد سالمند سالم بود.

### روش مطالعه

در این تحقیق ۱۱ مرد سالمند سالم (سن  $67 \pm 1/3$  سال، قد  $179 \pm 2/4$  سانتی متر، وزن  $80 \pm 1/2$  کیلوگرم)، به صورت داوطلبانه، مشارکت داشتند. آزمودنی‌هایی که دارای سابقه بیماری‌های خاصی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون بالا، دیابت ملیتوس، اختلالات درکی<sup>۱۷</sup>، آرتروز و یا مصرف دارو و سیگار و هر نوع اختلالی که توانایی فرد را در اجرای پروتکل تحقیق تحت‌الشعاع قرار می‌داد، از شرکت در تحقیق منع می‌شدند. درضمن آزمودنی‌هایی که تحت درمان‌های هورمونی (تستسترون و استروژن) و یا هر نوع دارویی که بر حجم توده عضلانی تاثیرگذار باشد، بودند، از شرکت در تحقیق منع می‌شدند [۲۱]. هیچ یک از آزمودنی‌های شرکت‌کننده در مطالعه حاضر دارای این شرایط نبودند و از مطالعه حذف نشدند. سپس اهداف و روش انجام مطالعه و ملاحظات اخلاقی بطور کامل برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و تمام آزمودنی‌ها فرم رضایت‌نامه شرکت در تحقیق را مطالعه و امضا کردند. درضمن کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شهید بهشتی بر جریان کلیه مراحل تحقیق، نظارت داشت. در ادامه قد آزمودنی‌ها با قدسنج Seca (ساخت آلمان) با دقت  $0/01$  اندازه‌گیری شد. سایر متغیرهای مربوط به ترکیب بدنی افراد با استفاده از دستگاه BodyComposition (مدل X-PLUS، ساخت کشور کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. در جدول ۱ اطلاعات توصیفی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها نشان داده شده است.

فعالیت‌های ورزشی یکی از بهترین و کم‌هزینه‌ترین راه‌کارها در پیش‌گیری و درمان بسیاری از اختلالات عضلانی وابسته به افزایش سن مانند دیستروفی عضلانی، سارکوپنیا و کاجکسیا می‌باشد [۱۱ و ۱۰]. یکی از انواع فعالیت‌های ورزشی که بواسطه تنوع و کاربردهای فراوان در اقلار مختلف جامعه طرفداران بسیاری دارد، فعالیت‌های مقاومتی می‌باشند. به طور سنتی این نوع از فعالیت‌ها توسط عده محدودی از جمله ورزشکاران قدرتی و افرادی که به دنبال افزایش حجم توده عضلانی بودند، مورد استفاده قرار می‌گرفت. اما امروزه درک بهتری از فواید مرتبط با سلامت این نوع از فعالیت‌ها حاصل شده است. به طوری که توسط بسیاری از سازمان‌ها و مراکز بهداشتی در سطوح ملی برای قشرهای سنی مختلف جامعه، از جمله سالمندان، توصیه می‌گردد [۱۲]. در همین راستا، تحقیقات نشان داده اند که تمرین مقاومتی در افراد سالمند می‌تواند موجب بهبود شرایط فیزیولوژیکی [۱۴-۱۲]، افزایش بیوسنتز پروتئین، افزایش قدرت، افزایش حجم و عملکرد توده عضلانی و هاپتروفی تارهای FT<sub>p</sub> و FT<sub>b</sub> و افزایش نسبت تار FT به ST در یک سطح مقطع معین از عضله اسکلتی گردد [۲۰-۱۳]. بنابراین با توجه به این اثرات مثبت فیزیولوژیک فعالیت مقاومتی در بهبود سلامت فیزیولوژیک عضله اسکلتی در افراد سالمند، به نظر می‌رسد به کارگیری و تجویز این نوع از فعالیت‌های ورزشی می‌تواند موجب جلوگیری از کاهش، حفظ و یا حتی افزایش وزن و حجم توده عضلانی و در نهایت کاهش و یا توقف روند شیوع کاجکسیا در این افراد گردد.

با وجود مزیت‌ها و اثرات مثبت فراوان فعالیت مقاومتی در سلامت فیزیولوژیک عضله اسکلتی افراد سالمند، تحقیقات بسیار محدودی در زمینه تاثیر فعالیت مقاومتی بر مهمترین پروتئین‌های درگیر در فرآیند کاجکسیا (مایواستاتین و IGF-1) در این افراد صورت گرفته است که در این تحقیقات محدود صورت گرفته نتایج متناقضی نیز گزارش شده است. از این رو هنوز پاسخ این پروتئین‌ها به فعالیت مقاومتی در افراد سالمند و متعاقباً تاثیر فعالیت مقاومتی بر این پروتئین‌ها در این افراد کاملاً روشن و مشخص نمی‌باشد. در همین راستا کیم<sup>۱۴</sup> و همکاران نشان دادند که در پاسخ به یک جلسه فعالیت مقاومتی میزان mRNA مایواستاتین در افراد ۶۰ الی ۷۵ ساله به طور معناداری (۴۴٪) کاهش یافت [۲۱]. اما کیم و همکاران در یک تحقیق دیگر گزارش کردند که میزان پروتئین

۱۵. Cassilhas

۱۶. Nindl

۱۷. Cognitive dysfunctions

۱۴. Kim

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

۱۱	تعداد
۶۷±۱/۳	سن (سال)
۱۷۹±۲/۴	قد (cm)
۸۰±۱/۲	وزن (kg)
۲۵±۱/۴	ساختار توده بدن (BMI)
۱۹/۱±۱/۳	حجم توده چربی بدن (kg)
۶۱/۳±۳/۴	حجم توده بدون چربی بدن (kg)
۰/۸۹±۰/۰۵	نسبت دور کمر به دور باسن

## ساختار

سرد کردن بدن، آزمودنی‌ها با شدت کم به مدت ۵ دقیقه بروی نوارگردان می‌دویدند. سپس حرکات کششی سبکی را در کل بدن، بویژه در عضلات پایین‌تنه اجرا کردند.

### پروتکل اصلی

سه روز پس از تعیین 1-RM، از آزمودنی‌ها درخواست شد تا جهت اجرای پروتکل اصلی در سالن بدنسازی دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه شهید بهشتی تهران حضور داشته باشند. بدین منظور 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 نمایند. میزان پایه مایواستاتین پلاسما، بعد از ۳۰ دقیقه نشستن روی صندلی گرفته شد. سپس پروتکل اصلی که شامل سه حرکت مقاومتی پرس پا با ماشین هاگ و پشت پا با ماشین leg curl با شدت 1-RM ۷۵٪ برای هر حرکت بود، اجرا شد. آزمودنی‌ها هر حرکت را در سه نوبت با ۱۲ تکرار و با استراحت ۹۰ ثانیه بین نوبت‌ها و حرکات مقاومتی اجرا کردند [۲۵-۲۱]. مراحل درونگرا و برونگرا هر تکرار به ترتیب یک و دو ثانیه طول می‌کشید [۲۶]. قبل از اجرای پروتکل اصلی به منظور گرم کردن بدن، آزمودنی‌ها به مدت ۵ دقیقه با شدت کم بروی نوارگردان دویدند، سپس حرکات کششی سبکی را بویژه در عضلات پایین‌تنه، اجرا کردند. نمونه خونی دوم نیز بلافاصله بعد از فعالیت از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. در هر بار خون‌گیری میزان ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد. ۵ میلی‌لیتر از خون گرفته شده جهت جلوگیری از همولیز شدن، در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شده و به آرامی مخلوط شد. سپس جهت

قبل از اجرای پروتکل اصلی، آزمودنی‌ها طی یک جلسه با حرکات مقاومتی پرس پا با ماشین<sup>۱۸</sup> (با شیب ۴۵ درجه)، اسکات پا با ماشین<sup>۱۹</sup>، پشت پا با ماشین<sup>۲۰</sup> و نحوه صحیح این حرکات آشنا شدند. همچنین آزمودنی‌ها در این جلسه آشناسازی با آزمون تعیین یک تکرار بیشینه<sup>۲۱</sup> نیز آشنا شدند. یک روز پس از جلسه آشناسازی، از آزمودنی‌ها دعوت به عمل آمد که جهت تعیین 1-RM برای هر حرکت مقاومتی، به سالن بدنسازی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی تهران مراجعه نمایند.

### آزمون تعیین یک تکرار بیشینه (1-RM)

ابتدا آزمودنی‌ها به منظور گرم کردن به مدت ۵ دقیقه و با شدت کم بروی نوارگردان دویدند [۲۱]. سپس حرکات کششی سبکی را، بویژه در عضلات پایین‌تنه، اجرا و متعاقباً با یک مقاومت اندک (به صورت توافق با آزمودنی) شروع به انجام حرکات مقاومتی نمودند. ترتیب حرکات شامل پرس پا با ماشین hug و پشت پا با ماشین leg curl بود. این چرخه با افزایش تدریجی مقاومت و استراحت ۹۰ ثانیه‌ای بین حرکات ادامه داشت. حداکثر مقاومتی (وزنه ای) که آزمودنی قبل از دو تلاش ناموفق، این انتها می‌توانست برآن غلبه کند، به عنوان 1-RM یا حداکثر قدرت فرد در حرکت مقاومتی مورد نظر ثبت می‌شد. در حین اجرای آزمون، آزمودنی‌ها جهت بروز حداکثر تلاش، مورد تشویق زبانی قرار می‌گرفتند. در پایان آزمون تعیین 1-RM به منظور

۱۸. Leg press

۱۹. hug

۲۰. leg curl

۲۱. One repetition maximum (1-RM)

معناداری یافت ( $t(10)=15.91, P=0.0001$ ) (نمودار ۱). همچنین میزان IGF-1 در حالت استراحت  $93\text{pg/ml}$   $2\pm 66/9$  بود. نتایج آزمون آماری تی وابسته نشان داد که میزان IGF-1 نیز، تحت تاثیر فعالیت مقاومتی افزایش معناداری یافت ( $t(10)=-5.30, P=0.0001$ ) (نمودار ۲).

در همین راستا نتایج نشان داد که نسبت IGF-1 به مایواستاتین در بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی افزایش معناداری یافت ( $t(10)=-9.16, P=0.001$ ) (نمودار ۳).

### بحث

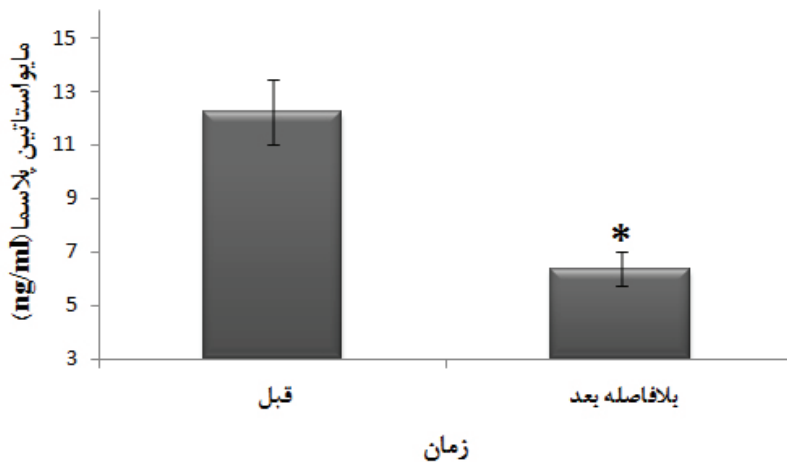
هدف از انجام این تحقیق بررسی پاسخ مایواستاتین و IGF-1، به عنوان دو پروتئین بسیار مهم درگیر در فرآیند کاکسسیا، به فعالیت مقاومتی حاد در افراد سالمند سالم بود. نتایج این پژوهش نشان داد که میزان مایواستاتین در بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی به میزان  $47/91\%$  کاهش یافت، که این کاهش معنادار بود. این یافته با نتایج کسب شده روت<sup>۲۳</sup> و همکاران [۲۷] و ریان<sup>۲۲</sup> و همکاران [۲۸] که کاهش میزان مایواستاتین را بعد از فعالیت مقاومتی گزارش کرده بودند، موافق می‌باشد. اما این یافته با نتایج مطالعه ویلویخیای و همکاران که افزایش  $56\%$  درصدی را در میزان مایواستاتین گزارش کرده بودند، در تضاد می‌باشد [۲۶]. احتمالاً علت این تناقض ناشی از تفاوت در دامنه سنی آزمودنی‌های

جدا نمودن پلاسما، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای  $4^\circ\text{C}$  درجه سانتیگراد در سانتریفوژ با دور  $3000\text{g}$  در دقیقه قرار داده شدند. همچنین به منظور جداسازی سرم  $5\text{ml}$  میلی‌لیتر دیگر از خون اخذ شده به مدت ۱۰ دقیقه در دمای  $4^\circ\text{C}$  درجه سانتیگراد در سانتریفوژ با دور  $3000\text{g}$  قرار داده شد. پلاسما و سرم جدا شده در دمای  $-80^\circ\text{C}$  درجه سانتیگراد نگهداری شدند، تا بعداً میزان مایواستاتین و IGF-1 اندازه‌گیری شود. جهت سنجش داده‌های مربوط به مایواستاتین از کیت آزمایشگاهی اییزا (Human Myostatin, ELISA, CUSABIO BIOTECH, Wuhan, China, Sensitivity:  $0.312\text{ ng/ml}$ ) و همچنین جهت سنجش داده‌های مربوط به IGF-1 نیز از کیت آزمایشگاهی اییزا (Human IGF-1, ELISA, Mediagnost, Wuhan, China, Sensitivity:  $10.0\text{ pg/ml}$ ) استفاده شد.

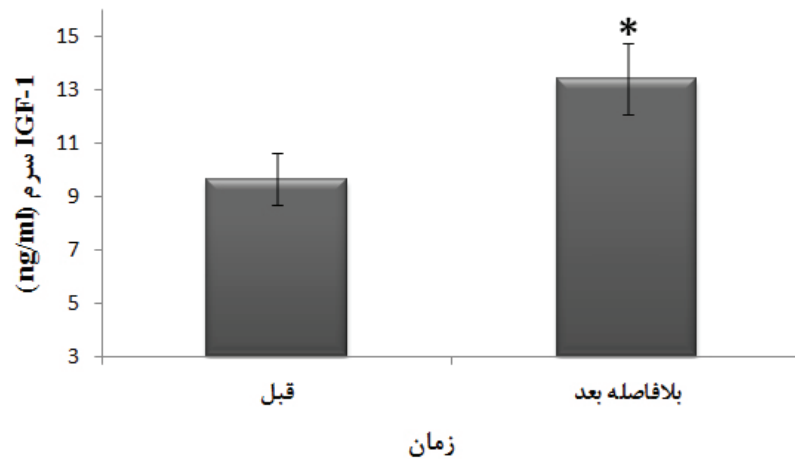
جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، از آزمون آماری تی وابسته به منظور بررسی پاسخ مایواستاتین و IGF-1 به فعالیت مقاومتی استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میزان مایواستاتین در حالت استراحت در مردان سالمند سالم  $12/23 \pm 1/96\text{ ng/ml}$  بود. نتایج آنالیز روش آماری آزمون تی وابسته نشان داد که مایواستاتین، تحت تاثیر فعالیت مقاومتی، کاهش

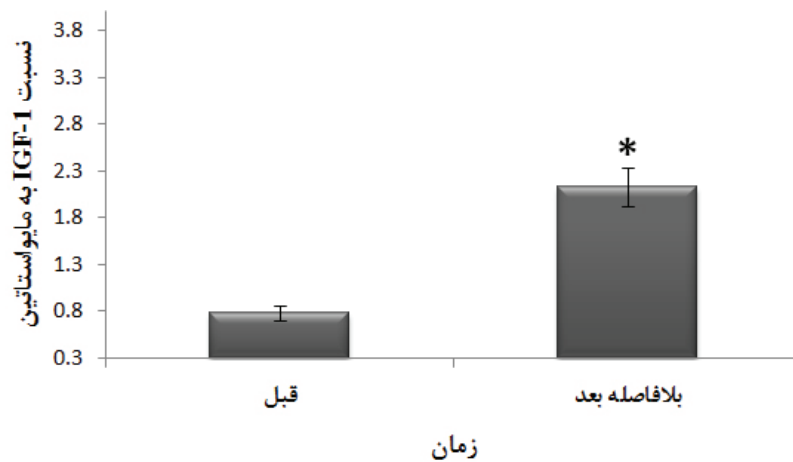


نمودار ۱: تغییرات مایواستاتین پلاسما در پاسخ به فعالیت مقاومتی در مردان سالمند سالم، \* نشانه اختلاف معنادار نسبت به قبل از فعالیت، سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.



**نمودار ۲:** تغییرات IGF-1 سرم در پاسخ به فعالیت مقاومتی درمردان سالمند سالم، \* نشانه اختلاف معنادار نسبت به قبل از فعالیت، سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

سالمند



**نمودار ۳:** تغییرات نسبت IGF-1 به مایوستاتین در پاسخ به فعالیت مقاومتی درمردان سالمند سالم، \* نشانه اختلاف معنادار نسبت به قبل از فعالیت، سطح معناداری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

سالمند

مایوستاتین شناخته می‌شود. بدین صورت که تحت تاثیر یک مکانیسم مولکولی و سلولی بسیار پیچیده از بیان مایوستاتین جلوگیری می‌نماید [۲۹]. ضمناً نشان داده شده است که فول استاتین می‌تواند به عنوان یک مهارکننده رقابتی برای مایوستاتین باشد. بدین صورت که فول استاتین با اتصال به مکان اتصال گیرنده سرین ترئونینی اکتیوینی نوع IIB (به عنوان مهمترین جایگاه اتصال درون سلولی مایوستاتین)، از اتصال مایوستاتین به گیرنده‌اش جلوگیری می‌نماید [۳۰، ۲۹]. از طرفی دیگر هانسن<sup>۲۶</sup> و همکاران نشان دادند که متعاقب فعالیت مقاومتی میزان فول استاتین افزایش می‌یابد [۳۱]. بنابراین به

مطالعه ویلوخیای و همکاران و مدت زمان بیشتر از ۱۲ هفته و شدت بالاتر پروتکل مقاومتی (-RM90-1 ۸۵%) مطالعه این محققان نسبت به این تحقیق می‌باشد.

یکی از علل و مکانیسم‌های احتمالی کاهش میزان مایوستاتین، متعاقب فعالیت مقاومتی در این تحقیق را ممکن است بتوان به افزایش میزان فول استاتین<sup>۲۴</sup> نسبت داد. فول استاتین یک گلیکوپروتئین خارج سلولی<sup>۲۵</sup> غنی از سیستمین می‌باشد. این گلیکوپروتئین که از نظر ساختاری هیچ شباهتی به اعضای خانواده TGFβ ندارد، به عنوان یکی از مهمترین بازدارنده‌های بیان

۲۴. Follistatin

۲۵. Extracellular cysteine-rich glycoprotein

۲۶. Hansen

سنتر هورمون رشد<sup>۳۲</sup> و ترشح آن به داخل خون می‌گردد [۳۷]. GH از طریق خون به بسیاری از بافت‌ها مانند عضله اسکلتی رفته و بعد از اتصال به گیرنده خود یعنی گیرنده هورمون رشد<sup>۳۳</sup>، موجب افزایش بیان و تولید IGF-1 می‌گردد [۳۸]. از طرفی دیگر نشان داده شده است که متعاقب فعالیت مقاومتی میزان کاتکولامین‌ها افزایش می‌یابد [۳۹]. بنابراین یکی از علل احتمالی افزایش میزان IGF-1 در این تحقیق را احتمالاً می‌توان به افزایش میزان کاتکولامین‌ها و رخدادهای متعاقب آن نسبت داد. میزان IGF-1 سرمی با میزان IGF-1 موجود در عضله اسکلتی همبستگی بسیار بالایی دارد. میزان IGF-1 سرمی به شدت تحت کنترل فاکتورهایی مانند میزان تولید/ ترشح، میزان پاک‌شدگی و میزان انتقال آن به پلاسما می‌باشد [۴۰، ۴۱]. از طرف دیگر مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت مقاومتی با تاثیر مثبتی که بر فاکتورهای کنترل کننده میزان IGF-1 سرمی می‌گذارد، موجب افزایش میزان این هورمون می‌گردد [۴۲، ۴۳]. بنابراین به نظر می‌رسد که یکی دیگر از علل احتمالی افزایش میزان IGF-1 سرم در این تحقیق، ناشی از تاثیرات مثبت فعالیت مقاومتی بر فاکتورهای کنترل کننده میزان IGF-1 باشد.

### نتیجه گیری نهایی

به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که فعالیت مقاومتی از طریق افزایش میزان IGF-1 و کاهش میزان مایواستاتین، موجب افزایش نسبت میزان IGF-1 به مایواستاتین می‌گردد. بنابر یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد که با تجویز فعالیت مقاومتی می‌توان موجب بوجود آوردن تغییراتی مثبت در پروتئین‌های درگیر در سندروم کچکسیا در افراد سالمند شد. از این رو احتمال دارد که از این طریق بتوان علاوه بر جلوگیری از کچکسیا از بسیاری از اختلالات فیزیولوژیکی (مانند سندروم متابولیکی و انواع سرطان‌های ناشی از ضعف عضلانی) و ناتوانی‌های جسمانی (مانند سخت شدن نشستن و راه رفتن) ناشی از کچکسیا در این افراد جلوگیری نمود. هر چند درک دقیق مکانیسم‌های مربوطه نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از

نظر می‌رسد یکی از علل کاهش میزان مایواستاتین در بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی در این تحقیق، ناشی از افزایش میزان فول‌استاتین باشد.

از دیگر دلایل احتمالی کاهش میزان مایواستاتین پلاسما متعاقب فعالیت حاد مقاومتی را می‌توان به افزایش میزان فاکتور رشدی مکانیکی نسبت داد. MGF<sup>۲۷</sup> فاکتور رشدی اتوکرین/پاراکرین حساس به بار<sup>۲۸</sup> می‌باشد که در فرآیند تنظیم پاسخ‌های هایپرتروفیک به فعالیت مقاومتی (افزایش سنتز پروتئین و فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای) نقشی اساسی دارد [۳۲، ۳۳]. حداد<sup>۲۹</sup> و همکاران نشان دادند که در پاسخ به فعالیت حاد مقاومتی میزان MGF افزایش می‌یابد [۳۴]. از طرفی دیگر نشان داده شده است که افزایش MGF متعاقب فعالیت حاد مقاومتی با کاهش مایواستاتین همراه است [۲۱]. هر چند که مکانیسم فیزیولوژیکی این ارتباط، کاملاً مشخص نمی‌باشد، اما به نظر می‌رسد یکی از علل احتمالی کاهش میزان مایواستاتین متعاقب فعالیت مقاومتی حاد به دلیل افزایش میزان MGF باشد.

همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که در بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی، میزان IGF-1، ۴۱/۵۵٪ افزایش یافت که این افزایش معنادار بود. این یافته با نتایج کسب شده توسط کاسیلهاس و همکاران<sup>۳۰</sup>، حامید<sup>۳۱</sup> و همکاران [۳۵] که افزایش معناداری را در میزان IGF-1 سرم، متعاقب فعالیت مقاومتی در افراد سالمند گزارش کرده‌اند، موافق می‌باشد. اما این یافته با یافته‌های حسنی رنجبر و همکاران [۳۶] و نیدل و همکاران [۲۴] که تغییر معناداری را در میزان IGF-1 متعاقب فعالیت مقاومتی گزارش کردند، در تناقض می‌باشد. احتمالاً علت این تناقض ناشی از تفاوت در شدت، مدت و حجم محرک تمرینی به کار گرفته شده و همچنین تفاوت در میانگین دامنه سنی و ترکیب بدنی آزمودنی‌های مطالعه حسنی رنجبر و همکاران و نیدل و همکاران نسبت به این تحقیق باشد.

یکی از علل احتمالی افزایش میزان IGF-1 سرمی در این تحقیق را شاید بتوان به افزایش کاتکولامین‌ها (آدرنالین و نورآدرنالین) نسبت داد. افزایش کاتکولامین‌ها موجب افزایش سنتز و ترشح هورمون، هورمون آزادکننده هورمون رشد<sup>۳۱</sup> می‌گردد که این مسئله نیز متعاقباً موجب افزایش میزان

۲۷. Mechano growth factor (MGF)

۲۸. Load sensitive

۲۹. Haddad

۳۰. Hameed

۳۱. Growth hormone releasing hormone (GHRH)

۳۲. Growth hormone (GH)

۳۳. Growth hormone receptor (GHR)

رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه شهید بهشتی تهران و همچنین مشارکت و همکاری صمیمانه سالمندان محترم سپاسگذاری نمایند.

زحمات بی‌دریغ سرکار خانم حقوقی، کارشناس آزمایشگاه پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم ایران، آقای سیروس شیخی، دانشجوی کارشناسی

## References

- [1] Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010 Dec;1(2):129-33. doi/10.1007/s2-0014-010-13539
- [2] 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 Sep;2(3):143-51. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5
- [3] Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010 Dec;1(2):169-76. doi: 10.1007/s13539-010-0011-5
- [4] Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol & Therapeutics*. 2009 Mar;121(3):227-52. doi: 10.1016/j.pharmthera
- [5] Lokireddy S, Wijesoma IW, Bonala S, Wei M, Sze SK, McFarlane C, et al. Myostatin is a novel tumoral factor that induces cancer cachexia. *The Biochemical Journal*. 2012 Aug 15;446(1):23-36. doi: 10.1042/BJ20112024.
- [6] Springer J, Adams V, Anker SD. Myostatin: Regulator of muscle wasting in heart failure and treatment target for cardiac cachexia. *Circulation*. 2010 Jan 26;121(3):354-6. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d0ba8b
- [7] Benny Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Jan 15;391(3):1548-54. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.123.
- [8] 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 Dec;2(4):191-200. doi: 10.1007/s13539-011-0043-5
- [9] 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 Journal*. 2007 Jan;21(1):140-55.
- [10] Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2012 Jun;3(2):73-6. doi: 10.1007/s13539-012-0067-5
- [11] Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2012;17(3):285-92.
- [12] Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Medicine*. 2004;34(5):329-48.
- [13] Lambert CP, Evans WJ. Adaptations to aerobic and resistance exercise in the elderly. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2005 May;6(2):137-43.
- [14] 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 and Science in Sports*. 1995 Dec;5(6):329-41.
- [15] Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 1995 Nov;50 Spec No:11-6.
- [16] 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 Feb;280(2):E203-8.
- [17] 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 Jul;89(1):143-52.
- [18] 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 Aug;281(2):C398-406.
- [19] 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 Jan;171(1):51-62.
- [20] 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. *The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000 Jul;55(7):B347-54.
- [21] 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 Jun;288(6):E1110-9.
- [22] 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 Nov;103(5):1488-95.
- [23] Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007 Aug;39(8):1401-7.
- [24] Nindl BC, Kraemer WJ, Marx JO, Arciero PJ, Dohi K, Kellogg MD, et al. Overnight responses of the circulating



- IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2001 Apr;90(4):1319-26.
- [25] 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. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2011 Feb;36(1):96-106.
- [26] Willoughby DS. Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 2004 Apr;36(4):574-82.
- [27] 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. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2003 Jun;228(6):706-9.
- [28] 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602441
- [29] Willoughby DS. Effects of an alleged myostatin-binding supplement and heavy resistance training on serum myostatin, muscle strength and mass, and body composition. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2004 Aug;14(4):461-72.
- [30] 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. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012 May;39(5):417-22. doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05690.x.
- [31] 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. doi: 10.1210/en.2010-0868
- [32] Hameed M, Toft AD, Pedersen BK, Harridge SD, Goldspink G. Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2008 Aug;18(4):447-52.
- [33] Goldspink G. Research on mechano growth factor: its potential for optimising physical training as well as misuse in doping. *British Journal of Sports Medicine*. 2005 Nov;39(11):787-8. doi: 10.1136/bjism.2004.015826
- [34] Haddad F, Adams GR. Selected contribution: acute cellular and molecular responses to resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2002 Jul;93(1):394-403.
- [35] Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SD. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *The Journal of Physiology*. 2003 Feb 15;547(Pt 1):247-54.
- [36] Hasani-Ranjbar S, Soleymani Far E, Heshmat R, Rajabi H, Kosari H. Time course responses of serum GH, insulin, IGF-1, IGFBP1, and IGFBP3 concentrations after heavy resistance exercise in trained and untrained men. *Endocrine*. 2012 Feb;41(1):144-51. doi: 10.1007/s12020-011-9537-3
- [37] Pritzlaff CJ, Wideman L, Blumer J, Jensen M, Abbott RD, Gaesser GA, et al. Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. *Journal of Applied Physiology*. 2000 Sep;89(3):937-46.
- [38] Walser M, Sama MT, Wickelgren R, Aberg MA, Bohlooly-Y M, Olsson B, et al. Local overexpression of growth hormone and GH/IGF-1 effects in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Endocrinology*. 2012 Aug 23; 215(2):257-68. doi: 10.1530/JOE-12-0077
- [39] Pullinen T, Mero A, Huttunen P, Pakarinen A, Komi PV. Resistance exercise-induced hormonal responses in men, women, and pubescent boys. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2002 May;34(5):806-13.
- [40] Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, Harman E, Dziados JE, Mello R, et al. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *Journal of Applied Physiology*. 1990 Oct;69(4):1442-50.
- [41] Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, Marchitelli LJ, Mello R, Dziados JE, et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. *International Journal of Sports Medicine*. 1991 Apr;12(2):228-35.
- [42] Kraemer WJ. Endocrine responses to resistance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1988 Oct;20(5 Suppl):S152-7.
- [43] Gotshalk LA, Loebel CC, Nindl BC, Putukian M, Sebastianelli WJ, Newton RU, et al. Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. *Canadian Journal of Applied Physiology*. 1997 Jun;22(3):244-55.

## Research Paper: Investigation the Response of Some Proteins That Involved In Cachexia Syndrome to Acute Resistance Exercise in Healthy Elderly People

Meysam Gholamali\*<sup>1</sup>, Mohsen Shabani<sup>2</sup>, Mehdi Hedayati<sup>3</sup>

1. PhD student of Sport Physiology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. MSc, Sport Physiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Assistant Professor, Iran Endocrinology and Metabolism Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Accepted: 2 May 2013  
Accepted: 23 June 2014

### ABSTRACT

**Background** The aim of this study was to investigate the response of plasma Myostatin and insulin growth factor like-1 (IGF-1), as two of the most important proteins involved in Cachexia syndrome, to acute resistance exercise in healthy elderly people.

**Methods & Materials** Twelve healthy older men (Age= 67±1.3 years, BMI= 25±1.4 kg/m<sup>2</sup>) volunteered for participation in this study. 72 hours after the determination of muscular maximal strength (by 1-RM test), subjects participated in acute resistance exercises via 75% 1-RM. In this research, two blood samples were collected at before and immediately after the exercise from Antecubital vein. Plasma Myostatin and serum levels of IGF-1 were measured by ELISA methods. Paired T-Test used for statical analyses of research data. Significant level was set at P≤0.05.

**Results** The results of this study showed that plasma Myostatin significantly decreased in response to resistance exercise (P=0.0001). Also the serum levels of IGF-1 increased significantly in response to resistance exercise (P=0.0001). In turn, the results revealed that the IGF-1 to Myostatin ratio increased significantly in response to resistance exercise (P=0.001).

**Conclusion** The results of this study showed that resistance exercise through increases of IGF-1 and decreases of Myostatin causes increment of IGF-1 to Myostatin ratio. According to the results of this study it seems prescription of resistance exercise could positive changes in proteins that involved in Cachexia syndrome in elderly people. Presumably, through this way we can prevent from Cachexia and its many physiological and physical related dysfunctions in theses people.

### Key words:

Myostatin, IGF-1,  
Cachexia, Elderly  
men

### \*Corresponding Author:

Meysam Gholamali

PhD student of Sport Physiology, tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Tel: +98 9192823079

Email: meysam\_gholamali2010@yahoo.com