

The effect of endurance and resistance training on the expression of myostatin and follistatin genes in the biceps muscle of aged male rats

Nasrin Nobahari¹, Mahtab Moazzami^{2*1}, Ali Yaghoubi³

1. PhD Candidate, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran

2. Professor of Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran

Received: 03 February 2024; Accepted: 22 May 2024, Published: 20 June 2024

Abstract

Background and purpose: Sarcopenia is a gradual decrease in muscle mass and function that occurs with age. Muscular atrophy and reduced power production capacity caused by sarcopenia lead to reduced functional capacity and quality of life. Different exercise methods can have different effects on the mechanisms of muscle atrophy or hypertrophy.

Materials and methods: In this study, 30 male Wistar rats (weight 353 ± 42 g) and at the age of 18 weeks were randomly divided into three groups: endurance training, resistance training, and control (n=10). Then, endurance and strength training groups participated in their own training for 8 weeks and 5 sessions per week. Then, 48 hours after the last exercise, all rats were anesthetized with a combination of ketamine (75 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) as an intraperitoneal injection, and then they were killed and samples were taken from their twin muscles. Then, the expression level of myostatin and follistatin genes was measured using a reference gene by the Real Time PCR method. One-way variance test and Tukey's test to compare means using SPSS software, was used.

Results: There is a significant difference between the values of myostatin gene and follistatin gene in endurance, resistance and control groups. The findings showed a significant decrease in the expression of the myostatin gene in two groups of endurance and resistance training compared to the control group. Also, there was a significant increase in follistatin gene expression in both endurance and resistance groups compared to the control group.

Conclusion: A significant decrease in the expression of the myostatin gene and a significant increase in the expression of the follistatin gene in the endurance and strength training groups compared to the control group. Finally, the findings showed that strength and endurance training can change the expression of genes involved in hypertrophy of the quadriceps muscle of aged male rats. It seems that these types of exercises can be useful in reducing the complications of sarcopenia caused by aging.

Keywords: aging, sarcopenia, myokines, endurance training, strength training

¹. Corresponding author

Mahtab Moazzami

Address: Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad

Tel: 09153156705

Email: moazami@um.ac.ir

اثر تمرینات استقامتی و مقاومتی بر بیان ژن‌های میوستاتین و فولیستاتین در عضله دو قلو رت‌های نر سالمند

نسرین نوبهاری^۱، مهتاب معظمی^{۲*}، علی یعقوبی^۳

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد، بجنورد، ایران

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد، بجنورد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۰، تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۳/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: سارکوپنی کاهش تدریجی توده و عملکرد عضلانی است که با افزایش سن رخ می‌دهد. آتروفی عضلانی و کاهش ظرفیت تولید نیرو ناشی از سارکوپنی منجر به کاهش ظرفیت عملکردی و کیفیت زندگی می‌شود. روش‌های مختلف ورزشی می‌توانند بر مکانیسم‌های آتروفی یا هایپرتروفی عضلانی اثرات متفاوتی داشته باشند.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی 42 ± 353 گرم و در سن ۱۸ هفتگی، به صورت تصادفی به سه گروه، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی و کنترل (هر گروه شامل ۱۰ سر رت) تقسیم شدند. سپس گروه‌های تمرین استقامتی و قدرتی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در تمرینات مخصوص به خود شرکت کردند. سپس ۴۸ ساعت پس از آخرین تمرین تمامی رت‌ها با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش و سپس کشته شده و از عضله دوقلو آنها نمونه برداری شد. سپس میزان بیان ژن‌های میوستاتین و فولیستاتین با استفاده از ژن مرجع به روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری در این پژوهش به روش آزمون واریانس یک طرفه و آزمون توکی برای مقایسه میانگین‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS انجام شد.

نتایج: نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان داد که بین بیان ژن میوستاتین و ژن فولیستاتین در گروه‌های استقامتی، مقاومتی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد. یافته‌های پژوهش حاضر، نشان دهنده کاهش معنی‌داری در بیان ژن میوستاتین در دو گروه تمرینات استقامتی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل بود. همچنین این نتایج افزایش معنی‌داری را در بیان ژن فولیستاتین در دو گروه استقامتی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج آزمون‌های آماری کاهش معنی‌داری را در بیان ژن میوستاتین و افزایش معنی‌داری را در بیان ژن فولیستاتین در گروه‌های تمرین استقامتی و قدرتی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در نهایت، یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرینات قدرتی و استقامتی می‌توانند بیان ژن‌های درگیر در هایپرتروفی عضله دوقلو رت‌های نر سالمند را تغییر دهند. و به نظر می‌رسد این نوع تمرینات می‌توانند برای کاهش عوارض سارکوپنی ناشی از افزایش سن مفید باشند.

واژه‌های کلیدی: سالمندی، سارکوپنی، میوکلین‌ها، تمرین استقامتی، تمرین قدرتی

^۱ نویسنده مسؤول

مهتاب معظمی

نشانی: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد

تلفن: ۰۹۱۵۳۱۵۶۷۰۵

ایمیل: moazami@um.ac.ir

مقدمه

پیشرفت‌های جهانی در علم و مراقبت‌های بهداشتی، همراه با توسعه اجتماعی و اقتصادی، طول عمر را افزایش داده است. تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۵۰ تعداد سالمندان جهان به ۱٫۵ میلیارد نفر خواهد رسید. با این افزایش در جمعیت سالمندان خدمات مراقبت‌های بهداشتی تحت فشار زیادی قرار خواهد گرفت. درک بهتر بیماری‌های مزمن مرتبط با افزایش سن و روش‌های جدید برای رسیدگی به بیماری‌های مرتبط با آن می‌تواند باعث کاهش فشار بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز شود. سالمندی یک فرآیند طبیعی در زندگی انسان است. با این حال، این فرآیند طبیعی اغلب با تغییرات ساختاری نامطلوب و کاهش عملکردهای فیزیولوژیکی همراه است. آتروفی عضلانی و کاهش ظرفیت تولید نیرو ناشی از افزایش سن منجر به کاهش ظرفیت عملکردی و کیفیت زندگی می‌شود. مکانیسم‌های مسئول این کاهش ظرفیت عملکردی با افزایش سن به طور کامل مشخص نشده‌اند. با این حال، محققان گزارش کرده‌اند که کاهش توده عضلانی و ظرفیت انقباضی مرتبط با افزایش سن با تغییرات در سطوح خاصی از بیومارکرهای سرمی آشکار می‌شود (۱). سارکوپنی کاهش تدریجی توده و عملکرد عضلانی (یعنی قدرت) است که با افزایش سن رخ می‌دهد (۲). مطالعات اخیر نشان داده است که سارکوپنی یک وضعیت ساده ناشی از کمبود مواد مغذی یا کم تحرکی نیست، بلکه نتیجه یک پاتوژنز چند مسیری پیچیده است. عضلات اسکلتی ۳۰ تا ۴۰ درصد از کل توده بدن را تشکیل می‌دهند. آنها در هضم، دم و بازدم، حفظ وضعیت بدن، ورزش، محافظت از مفاصل و بسیاری از جنبه‌های دیگر اهمیت بسیاری دارند (۳). کاهش عملکرد ماهیچه‌های اسکلتی نه تنها فعالیت‌های روزانه سالمندان را محدود می‌کند، بلکه خطر ناتوانی، بستری شدن در بیمارستان و مرگ را نیز افزایش می‌دهد (۴). عوامل خطر سارکوپنی شامل افزایش سن، سبک زندگی نامناسب، سوء تغذیه و یا بیماری‌های مزمن طولانی مدت است (۵). شناسایی عوامل خطر سارکوپنی برای غربالگری زودهنگام و پیشگیری از این بیماری بسیار مهم است، اگرچه پاتوژنز سارکوپنی نامشخص است، اما در حال حاضر اعتقاد بر این است که سارکوپنی ممکن است به دلیل اختلال عملکرد عصبی عضلانی، تغییرات هورمونی، التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و یا اختلال عملکرد در میتوکندری باشد.

میوکلین‌ها پپتیدها یا پروتئین‌هایی هستند که از عضلات اسکلتی آزاد می‌شوند و در فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد از جمله متابولیسم و هیپرتروفی به روش اتوکراین و پاراکراین نقش دارند (۶). میوکلین‌ها به حفظ عضلات کمک می‌کنند، برای مثال بر متابولیسم، رگ‌زایی و التهاب اثر می‌گذارند (۷). با افزایش سن، ترشح میوکلین و حساسیت عضله به این میوکلین‌ها تغییر می‌کند، که منجر به اختلال در تعادل بین اثرات آنابولیک و کاتابولیک و در نتیجه آتروفی عضلانی مرتبط با سن می‌شود (۸). میوستاتین یا پروتئین تمایزی ۸ (GDF8) یک میوکلین از ابر خانواده فاکتور رشدی بتا ($TGF-\beta$) است. که به عنوان یک شاخص آتروفی عضلانی، در افراد سالمند افزایش می‌یابد. میوستاتین به گیرنده اکتیوین نوع II متصل می‌شود و مسیرهای سیگنالینگ رشد عضلانی، سنتز پروتئین و فعال سازی سلول‌های ماهواره‌ای را سرکوب می‌کند و به طور منفی تمایز میوژنیک و هیپرتروفی میوفیبریل‌ها را تنظیم می‌کند (۹). اعمال میوستاتین می‌تواند تحت تأثیر عوامل دیگری مانند فولیستاتین قرار گیرد. فولیستاتین، عضوی از خانواده $TGF\beta$ است، یک آنتاگونیست رقابتی برای اتصال میوستاتین به گیرنده اکتیوین نوع II، که تقریباً از تمام بافت‌های بدن ترشح می‌شود. بیان بیش از حد یا تجویز فولیستاتین باعث هیپرتروفی عضلانی می‌شود. بنابراین، میوستاتین و فولیستاتین هر دو تنظیم کننده‌های توده عضلانی هستند. بدیهی است که فولیستاتین و میوستاتین به شدت تحت تأثیر سبک زندگی و سطح فعالیت افراد قرار می‌گیرند. بر اساس تحقیقات انجام شده، در زمان بی تحرکی یا بیماری‌هایی مانند سارکوپنیا میوستاتین افزایش می‌یابد. علاوه بر این مشخص شده است که نوع تمرین و سیستم انرژی درگیر در فعالیت می‌تواند سبب سازگاری‌های متفاوتی در عضلات شود. به طور کلی اغلب تحقیقات نشان می‌دهند که انجام تمرینات مقاومتی یک جلسه ای یا طولانی مدت سبب کاهش بیان میوستاتین و افزایش بیان فولیستاتین می‌شود. هر چند نتایج متناقضی نیز وجود دارد.

لیو و همکاران، در مقاله‌ای مروری، اثرات مفید ورزش بر فعالیت‌های روزانه افراد مسن را گزارش کردند (۱۰). جالب توجه است که این سازگاری‌های مطلوب با افزایش سطح سرمی فولیستاتین و کاهش بیان ژن میووستاتین در عضله اسکلتی مرتبط بود (۱۱). برای مثال مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی می‌تواند به طور قابل توجهی قدرت عضلانی و عملکرد فیزیکی را در افراد مسن مبتلا به سارکوپنی بهبود بخشد، اما توده عضلانی را تغییر نمی‌دهد (۱۲). این ممکن است به دلیل ارتباط نزدیک بین قدرت عضلانی و عملکرد فیزیکی باشد. در همین حال، تمرینات تناوبی باعث افزایش متابولیسم اکسیداتیو و بیوژنز میتوکندری می‌شود که به طور بالقوه بر بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم انرژی تأثیر می‌گذارد. ورزش مقاومتی، ورزش هوازی و ورزش ترکیبی از اشکال تمرینی رایج برای درمان سارکوپنی هستند (۱۳). با این حال، تمرینات مقاومتی و ترکیبی به طور کلی به عنوان موثرترین مداخله برای افزایش توده عضلانی شناخته می‌شوند (۱۴).

در حالی که مطالعات قبلی اثرات ورزش بر عملکرد عضلانی و بیان ژن‌های مرتبط با آن را در افراد مسن بررسی کرده‌اند، تعداد کمی از این تحقیقات تأثیر روش‌های تمرینی مقاومتی و استقامتی را به طور مستقیم بر بیان ژن‌های میووستاتین و فولیستاتین در عضله دوقلو رت‌های نر سالمند بررسی کرده‌اند. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی این شکاف تحقیقاتی انجام شد. ما امیدواریم که پژوهش حاضر بتواند به درک بهتر روش‌های تمرینی هدفمند در ارتقاء و رشد عضلانی در افراد مسن کمک کند.

مواد و روش‌ها

روش کار و آزمودنی‌ها

از لحاظ روش کار پژوهش حاضر از نوع تجربی با دو گروه تجربی و یک گروه کنترل بود. نمونه آماری پژوهش حاضر برابر با ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی 42 ± 353 گرم و در سن ۱۸ هفتگی بود که از آزمایشگاه سرم‌سازی رازی مشهد خریداری شدند. رت‌ها، به صورت تصادفی به سه گروه، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی و کنترل (هر گروه شامل ۱۰ سر رت) تقسیم شدند. شیوه نگهداری رت‌ها و همه آزمایش‌های انجام شده، مطابق با دستورالعمل‌های ارائه شده توسط آزمایشگاه حیوانات تجربی و با توجه به روش‌های مراقبت و استفاده از حیوانات، تهیه شده توسط کمیته اخلاق در پژوهش زیستی دانشگاه آزاد واحد بجنورد (با کد IR.IAU.BOJNOURD.REC.1398.010) انجام شد. حیوانات در گروه‌های خود و در قفس‌های ساخته شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف قرار گرفتند. نوع ماده غذایی برای همه رت‌ها یکسان بود و چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، به گونه‌ای که محیط آزمایشگاه از ساعت هفت صبح تا هفت بعد از ظهر تاریک و از هفت بعد از ظهر تا هفت صبح روشن بود) تنظیم شد. ابزار و لوازم کار با حیوانات شامل کیسه‌ها و پلیت‌های مخصوص غذای حیوانات، تردمیل، دماسنج جیوه‌ای برای کنترل دمای اتاق، غذای مخصوص رت (شرکت به پرور)، رطوبت سنج، ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۱ گرم برای وزن‌کشی و دستکش بود.

پروتکل تمرین استقامتی

در گروه تمرین استقامتی رت‌ها به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته در تمرین شرکت کردند. تمرین استقامتی با ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت پایین بر روی نوارگردان شروع می‌شد. سپس تمرین اصلی بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه انجام می‌شد و در انتها تمرین با ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت پایین به اتمام می‌رسید. در هشت هفته فعالیت سرعت نوارگردان از ۱۸ متر بر دقیقه به ۲۰ متر بر دقیقه افزایش یافت و مدت تمرین هم از ۲۵ دقیقه به ۴۰ دقیقه رسید (۱۵).

پروتکل تمرین مقاومتی

در گروه تمرین مقاومتی تمرینات شامل هشت هفته صعود از یک نردبان یک متری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار که در فاصله هر تکرار ۱۰ ثانیه و در فاصله بین هر ست ۲۰ ثانیه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم رت‌ها انجام شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده ۱۰ درصد وزن بدن رت‌ها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافته. شایان ذکر است که، حیوانات قبل از شروع تمرینات با صعود از نردبان آشنا شدند (۱۶).

نحوه نمونه‌گیری و اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

برای جمع‌آوری نمونه‌ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. نمونه‌گیری از تمامی حیوانات با شرایط کاملاً مشابه انجام شد و تا زمان بیهوشی کامل، عمل تشریح انجام نشد. پس از بیهوشی و با توجه به اهداف تحقیق عضله دوقلو پای تمامی موش‌ها برداشته شد و پس از پاکسازی از خون به درون کرایوتیوب‌های کد گذاری شده، منتقل شد. نمونه‌ها فریز شده و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در ادامه برای اندازه‌گیری متغیرهای پژوهش، تمام نمونه‌ها به آزمایشگاه تخصصی دانشگاه آزاد مشهد منتقل شدند. برای استخراج RNA از نمونه‌ها، از کیت استخراج RNA (پارس توس-ایران) استفاده شد. سپس با استفاده از کیت سنتز cDNA (پارس توس-ایران) نمونه‌های RNA توسط دستگاه ترموسایکلر (PCR) به cDNA تبدیل شدند. توالی پرایمر مربوط به ژن‌های، میو‌ستاتین، فولی‌ستاتین و ژن مرجع در جدول ۱ آورده شده است. در نهایت میزان بیان ژن‌های مورد نظر با استفاده از تکنیک Rael-time PCR با استفاده از رنگ SYBR Green اندازه‌گیری شدند. پس از اتمام واکنش و مشخص کردن خط آستانه، سیکل آستانه هر نمونه به دست آمد (Ct).

تحلیل آماری

اطلاعات حاصل با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تحلیل آماری قرار گرفت. در این پژوهش، برای اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. از آزمون‌های واریانس یک طرفه و تست توکی برای مقایسه داده‌های بین گروهی پژوهش استفاده شد. سطح معنی‌داری برای آزمون‌های آماری (P ≤ ۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده در تکنیک Real-time PCR

فاکتورها	FORWARD	REVERSE
فولی‌ستاتین	AAGACCGAAGTCAAGGA	TTTTTCCCAGGTCCACAGTA
میو‌ستاتین	CTGTAACCTTCCCAGGAC CA	CCCATCCAAAAGCTCAA AA

یافته‌ها

نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان داد که بین بیان ژن میو‌ستاتین و ژن فولی‌ستاتین در گروه‌های استقامتی، مقاومتی و کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (جدول ۲). همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تمرینات استقامتی و مقاومتی تأثیر معنی‌داری در کاهش بیان ژن میو‌ستاتین داشته است. همچنین نتایج این آزمون افزایش ژن فولی‌ستاتین را در دو گروه استقامتی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل را نشان داد. نتایج آزمون توکی برای هر دو ژن میو‌ستاتین و فولی‌ستاتین در جدول ۳ آمده

است. به طور کلی، با توجه به این که تمرینات مقاومتی و استقامتی می‌توانند باعث کاهش بیان ژن میوستاتین و افزایش بیان ژن فولیستاتین شوند، به نظر می‌رسد انجام این تمرینات می‌تواند به کاهش سارکوپنی در دوران سالمندی کمک کند.

جدول ۲: نتایج مربوط به تحلیل واریانس یک طرفه بیان ژن میوستاتین و فولیستاتین

متغیر	منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	P
میوستاتین	بین گروهی	۱/۵۴۰	۳	۰/۵۱۳	۸/۴۶۸	*۰/۰۰۱
	درون گروهی	۲/۱۸۳	۳۶	۰/۰۶۱		
	کل	۳/۷۲۳	۳۹			
فولیستاتین	بین گروهی	۳۸/۶۹۸	۳	۱۲/۸۹۹	۱۸/۴۸۷	*۰/۰۰۱
	درون گروهی	۲۵/۱۱۹	۳۶	۰/۶۹۸		
	کل	۶۳/۸۱۶	۳۹			

*: معنی‌داری در سطح ۵ درصد

جدول ۳: مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی

متغیر	..	اختلاف میانگین	P
میوستاتین	کنترل	استقامتی	۰/۴۸۶
	کنترل	مقاومتی	۰/۴۱۷
	استقامتی	مقاومتی	۰/۹۸۳
فولیستاتین	کنترل	استقامتی	۱/۴۰۷
	کنترل	مقاومتی	۲/۶۱۴
	استقامتی	مقاومتی	۱/۲۰۷

*: معنی‌داری در سطح ۵ درصد

بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی این مطالعه بررسی اثر تمرین قدرتی و استقامتی بر بیان ژن‌های میوستاتین و فولیستاتین در عضله دوقلو رت‌های مسن بود. نتایج کاهش معنی‌داری را در بیان ژن میوستاتین و افزایش معنی‌داری را در بیان ژن فولیستاتین در گروه‌های تمرین استقامتی و قدرتی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در نهایت، یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرینات قدرتی و استقامتی می‌توانند بیان ژن‌های درگیر در هیپرتروفی عضله دوقلو رت‌های نر سالمند را تغییر دهند.

نسبت میوستاتین به فولیستاتین اکنون به عنوان یک شاخص مهم در ترکیب بدن و قدرت عضلانی ناشی از تمرینات ورزشی شناخته می‌شود. برخی از مطالعات انجام شده در گذشته نیز این نتایج را تأیید کرده‌اند و نشان داده‌اند که تمرین ورزشی به ترتیب سطوح میوستاتین و فولیستاتین را کاهش و افزایش می‌دهد. در این راستا، نگارش و همکاران (۲۰۱۷)، نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش سطح میوستاتین و افزایش سطح فولیستاتین شد (۱۷)، بنابراین نسبت فولیستاتین به میوستاتین افزایش می‌یابد و منجر به افزایش عوامل آنابولیک برای حفظ و بهبود توده عضلانی می‌شود. لاورنتینو و همکاران (۲۰۱۲) گزارش دادند که تمرین مقاومتی با شدت کم به همراه انسداد جریان خون به اندازه تمرینات مقاومتی سنگین در کاهش سطح میوستاتین مؤثر است (۱۸). به نظر می‌رسد اعمال بارهای مکانیکی و متابولیکی به سلول‌های عضلانی با افزایش فاکتور رشد شبه انسولین-۱ و فولیستاتین، مسیر FOXO را مهار می‌کند که در نتیجه باعث کاهش بیان گیرنده‌های اکتیوین سرین/ترئونین II می‌شود و در نهایت منجر به کاهش بیان و ترشح میوستاتین می‌شود. مسیر اتوفاژی از طریق خانواده

پروتئین‌های FOXO، مسیر MAP کیناز می‌تواند تنظیم‌کننده پروتئین‌های میوستاتین و فولیستاتین باشد. بر اساس پژوهش‌های انجام گرفته در این حوزه، اقداماتی که بتواند عوامل مهم تنظیم‌کننده رشد عضلانی مانند فولیستاتین را تحت تأثیر قرار دهد سرعت تحلیل عضلانی ناشی از سارکوپنیا در افراد سالمند را کاهش می‌دهد (۱۹). علاوه بر این، کاهش میوستاتین را می‌توان به نظریه خود تنظیمی میوستاتین نسبت داد. در این نظریه میوستاتین در یک حلقه بازخورد منفی از طریق مسیر سیگنال smad-7 قرار می‌گیرد که بیان ژن میوستاتین را در سلول‌های عضلانی کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، آزادسازی فاکتورهای رشد عضلانی که بیان ژن میوستاتین را سرکوب می‌کنند با شدت تمرین و توده عضلانی درگیر در فعالیت مرتبط است (۲۰). فاکتور دیگری که به نظر می‌رسد فعالیت بیولوژیکی میوستاتین را بر روی عضلات اسکلتی تکرار می‌کند اکتیوین A است. گیلسون و همکاران نشان داد که هیپرتروفی عضلانی ناشی از فولیستاتین منجر به مهار اکتیوین A در موش‌ها می‌شود. اکتیوین A و میوستاتین به گیرنده‌های اکتیوین نوع II متصل می‌شوند. اکتیوین A در جریان خون گردش می‌کند و غلظت آن در شرایط حاد مانند التهاب، نارسایی تنفسی و کلیوی و برخی از انواع سرطان افزایش می‌یابد (۲۱). باکارلی و همکاران نشان دادند که افزایش غلظت سرمی اکتیوین A با سن در مردان و زنان یائسه مرتبط است (۲۲). اکتیوین A موضوع این مطالعه نبود. با این حال، بررسی آن در تحلیل‌های آینده ممکن است مفید باشد. نشان داده شده که فولیستاتین از اتصال میوستاتین به گیرنده اکتیوین جلوگیری می‌کند، که در نتیجه فعالیت آن را در گردش خون خنثی می‌کند. بر خلاف میوستاتین، در اکثر مطالعات انجام شده، فولیستاتین وابسته به سن نیست (۲۳)، اگرچه این داده‌ها نیز متناقض هستند (۲۴). کاهش تدریجی عضلات مرتبط با سن بیشتر با فیبرهای تند انقباض (نوع II) مرتبط است تا با فیبرهای نوع I. فیبرهای تند انقباض عمدتاً سرعت انقباض و قدرت عضلانی را تعیین می‌کنند. بنابراین، این دو معیار به عنوان عوامل تعیین‌کننده عملکرد نسبت به قدرت عضلانی پیشنهاد شده‌اند (۲۵). در یک مطالعه با مردان جوان غیر ورزشکار، پلی مورفسم در ژن میوستاتین با توانایی تولید حداکثر قدرت ارزیابی شده با پرش‌های عمودی مرتبط بود (۲۶). همچنین، نتایج متناقضی نیز با توجه به ارتباط میوستاتین با ترکیب بدن، توده عضلانی و قدرت و همچنین عملکرد فیزیکی ارائه شده است. بینز و همکاران نیز نشان دادند که سطح میوستاتین سرم بر کل توده بدون چربی بدن در میان مردان و زنان مسن تأثیر نمی‌گذارد (۲۷). میاموتو و همکاران، ارتباط منفی بین فولیستاتین پلاسما و قدرت عضلانی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی گزارش کردند که با اثرات مشاهده شده فولیستاتین در القای هیپرتروفی عضلانی همخوانی ندارد (۲۸). به همین ترتیب، لیاو و همکاران یک همبستگی منفی بین فولیستاتین و سرعت راه رفتن در میان افراد مسن یافتند (۲۹). همه این اختلافات را می‌توان با این واقعیت توضیح داد که افزایش فولیستاتین ممکن است با افزایش سطح میوستاتین همراه باشد. افزایش سطح فولیستاتین همچنین در بیماری‌های التهابی رخ می‌دهد. در ارتباط با کاهش سطوح پروتئین میوستاتین به دنبال تمرینات مقاومتی در تحقیقی شبخیز و همکاران نشان دادند که تمرین‌های مقاومتی منجر به کاهش میوستاتین در مردان سالمند با و بدون دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۰).

در مطالعه‌ای دیگر نونز و همکاران (۲۰۱۸) با هدف مقایسه اثر تمرینات استقامتی نسبت به تمرینات مقاومتی بر بیان ژن فولیستاتین در رت‌های چاق نشان دادند که هر دو شکل تمرین بیان ژن فولیستاتین را افزایش می‌دهد (۳۱). به طور کلی مطالعات انجام شده نشان دهنده اثر مثبت تمرینات استقامتی بر بیان ژن فولیستاتین می‌باشند که می‌تواند به دلیل افزایش جریان خون هنگام انجام این گونه تمرینات و افزایش تحویل اکسیژن و مواد مغذی به عضلات در حال کار باشد و در نتیجه جذب پروتئین در فیبرهای عضلانی را افزایش دهد. این افزایش فعالیت عضلانی ممکن است آزادسازی فولیستاتین را تحریک کرده و موجب دگرگونی در بیان ژن آن شود. بدون شک، نقش تعدیل‌کننده آندروژن‌ها و استروژن‌ها بر روی میوستاتین و سایر پروتئین‌هایی که عملکرد عضلانی را حفظ می‌کنند قابل توجه است. تستوسترون یکی از هورمون‌های آنابولیک شناخته شده است که می‌تواند سنتز پروتئین را در توده عضلانی افزایش دهد. اسمیت و همکاران، نشان دادند که تستوسترون و استرادیول

هیچ تأثیری بر بیان mRNA میوستاتین در زنان یائسه ندارند (۳۲). طبق مطالعه دیگر، افزایش سطح استرادیول با کاهش سطح بیان mRNA میوستاتین در زنان جوان تر ارتباط دارد. مطالعات بیشتری برای تفسیر این گزارش‌های متناقض در مورد نقش آندروژن‌ها و استروژن‌ها در فعالیت میوستاتین و سایر پروتئین‌های مرتبط با عضله ضروری است. در همین راستا با عامل جنسیت در تحقیقی، باقری و همکاران نشان دادند که تمرینات مقاومتی بالاتنه، پایین‌تنه و ترکیبی منجر به افزایش سطوح فولیستاتین در سه گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل در مردان میانسال می‌شود (۳۳). و در تحقیقی ابراهیم‌نیا و همکاران نشان دادند هشت هفته برنامه ترکیبی (مقاومتی و هوازی) در زنان سالمند سطوح سرمی پروتئین فولیستاتین را تغییر نمی‌دهد (۳۴). با توجه به این نتایج می‌توانیم بگوییم که هنوز مکانیسم دقیق کاهش میوستاتین در افراد سالمند مشخص نشده است؛ با این حال مشخص شده است که تغییرات میوستاتین در سالمندان و به ویژه در زنان بیشتر از مردان می‌باشد. از سوی دیگر، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که میوستاتین با ظرفیت هوازی نیز مرتبط است. مطالعه آزمایشگاهی نشان داده است که کمبود میوستاتین منجر به تبدیل نوع فیبر عضلانی به تارهای بی‌هوازی می‌شود. ادبیات مربوط به پاسخ‌های میوستاتین سرم پس از تمرین ورزشی در انسان محدود است و عمدتاً بر تمرین مقاومتی متمرکز است (۳۵). در این راستا در تحقیقی عیسی‌زاده و همکاران، اثر تمرینات ترکیبی هوازی-مقاومتی را بر سطوح سرمی میوستاتین و فولیستاتین در زنان سالمند مورد بررسی قرار دادند، نتایج نشان داد غلظت میوستاتین و فولیستاتین بین گروه‌ها تفاوت معناداری ندارد (۳۶). به طور کل، مطالعه حاضر نشان داد که تمرینات مقاومتی و استقامتی می‌توانند عوامل منجر به هیپرتروفی را در عضله اسکلتی فعال کنند. بنابراین، به نظر می‌رسد هردو تمرین مقاومتی و استقامتی شیوه تمرینی مؤثر در بهبود عوامل درگیر در کاهش سارکوپنی مرتبط به سالمندی باشند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمامی عزیزانی که در انجام هرچه بهتر این پژوهش، ما را همراهی نمودند قدردانی به عمل می‌آوریم.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

تعارض منافع

در این مقاله، هیچ گونه تعارض منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Park HS, Kim HC, Zhang D, Yeom H, Lim SK. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine*. 2019;64(2):341–8. DOI: [10.1007/s12020-018-1814-y](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1814-y)
2. Kim G, Kim JH. Impact of skeletal muscle mass on metabolic health. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:1-6. DOI: [10.3803/EnM.2020.35.1.1](https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.1.1)
3. Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz- Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:204–226. DOI: [10.1038/s41580-021-00421-2](https://doi.org/10.1038/s41580-021-00421-2)

4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16–31. DOI: [10.1093/ageing/afy169](https://doi.org/10.1093/ageing/afy169)
5. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019; 393:2636–2646. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
6. Lee JH, Jun H-S. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Front Physiol.* 2019;10(42):1–9. doi: [10.3389/fphys.2019.00042](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042)
7. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F et al Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging.2021, *Int J Mol Sci* 22:8520. doi: [10.3390/ijms22168520](https://doi.org/10.3390/ijms22168520)
8. Paris MT, Bell KE, Mourtzakis M Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and tissue and the role of exercise. *Curr Opin Pharmacol.* 2020, 52:61–66. DOI: [10.1016/j.coph.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.06.003)
9. Baig MH, Ahmad K, Moon JS, Park SY, Ho Lim J, Chun HJ, et al. Myostatin and its Regulation: A Comprehensive Review of Myostatin Inhibiting Strategies. *Front Physiol.* 2022;13:876078. doi: [10.3389/fphys.2022.876078](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.876078)
10. Liu C-J, Shiroy DM, Jones LY, Clark DO. Systematic review of functional training on muscle strength, physical functioning, and activities of daily living in older adults. *European Rev Aging Physical Act.* 2014;11(2):95–106. DOI 10.1007/s11556-014-0144-1
11. Bagheri R, Rashidlamir A, Motevalli MS, Elliott BT, Mehrabani J, Wong A. Effects of upper-body, lower-body, or combined resistance training on the ratio of follistatin and myostatin in middle-aged men. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(9):1921–31. DOI: [10.1007/s00421-019-04180-z](https://doi.org/10.1007/s00421-019-04180-z)
12. Wang, C., Liang, J., Ren, Y., Huang, J., Jin, B., Wang, G., et al. A preclinical systematic review of the effects of chronic exercise on autophagy-related proteins in aging skeletal muscle. *Front. Physiol.* 2022, 13:930185. eng. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. Epub 2022, 0714. DOI: [10.3389/fphys.2022.930185](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.930185)
13. Huang, C. Y., Mayer, P. K., Wu, M. Y., Liu, D. H., Wu, P. C., and Yen, H. R. The effect of tai chi in elderly individuals with sarcopenia and frailty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res. Rev.* 82, 101747. eng. Conflict of interest The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. Epub 2022, 1009. DOI: [10.1016/j.arr.2022.101747](https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101747)
14. Shen, Y., Shi, Q., Nong, K., Li, S., Yue, J., Huang, J., et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 14, 1199–1211. eng. Epub 2023, 0414. DOI: [10.1002/jcsm.13225](https://doi.org/10.1002/jcsm.13225)
15. Delshad S, Yaghoubi A, Rezaeian N. The Effect of Moderate Intensity Continuous Training on Skeletal Muscle Autophagy Biomarkers in Elderly Male Rats. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;12(4):94-99. DOI: 10.29252/nkjms-120413. DOI: [10.29252/nkjmd-120413](https://doi.org/10.29252/nkjmd-120413) [in Persian]
16. Rostamian Dolatshanlou S, Cheragh-Birjandi S, Yaghoubi A. The Effects of Different Training on Gene Expression Involved in Muscle Autophagy in eElderly Rats. *J Isfahan Med Sch* 2023; 40(699): 1016-22. DOI [10.48305/JIMS.V40.I699.1016](https://doi.org/10.48305/JIMS.V40.I699.1016) [in Persian]
17. Negaresh R, Ranjbar R, Habibi A, Mokhtarzade M, Fokin A, Gharibvand MM. The effect of resistance training on quadriceps muscle volume and some growth factors in elderly and young men. *Adv Gerontol.* 2017;30(6):880–7. [In Persian]
18. Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG, Neves M Jr, et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(3):406–12. DOI: [10.1249/MSS.0b013e318233b4bc](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318233b4bc)
19. Woo J. *Sarcopenia*. *Clin Geriatric Med* 2017; 33(3): 305-14. DOI: [10.1016/j.cger.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.003)

20. Mangine GT, Hoffman JR, Gonzalez AM, Townsend JR, Wells AJ, Jajtner AR, et al. The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men. *Physiol Rep*. 2015;3(8):e12472. DOI: [10.14814/phy2.12472](https://doi.org/10.14814/phy2.12472)
21. Loumaye A, de Barse M, Nachit M, Lause P, Frateur L, et al. Role of Activin a and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2030–8. DOI: [10.1210/jc.2014-4318](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4318)
22. Baccarelli A, Morpurgo PS, Corsi A, Vaghi I, Fanelli M, et al. Activin a serum levels and aging of the pituitary-gonadal axis: a cross-sectional study in middle-aged and elderly healthy subjects. *Exp Gerontol*. 2001;36(8):1403–12. DOI: [10.1016/s0531-5565\(01\)00117-6](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00117-6)
23. Hofmann M, Halper B, Oesen S, Franzke B, Stuparits P, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol*. 2015;64:35–45. DOI: [10.1016/j.exger.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.02.008)
24. Bergen HRIII, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015;5:21. DOI: [10.1186/s13395-015-0047-5](https://doi.org/10.1186/s13395-015-0047-5)
25. Kostka JS, Czernicki JW, Kostka TJ. Association of muscle strength, power, and optimal shortening velocity with functional abilities of women with chronic osteoarthritis participating in a multi-modal exercise program. *J Aging Phys Act*. 2014;22(4):564–70. DOI: [10.1123/japa.2012-0125](https://doi.org/10.1123/japa.2012-0125)
26. Santiago C, Ruiz JR, Rodriguez-Romo G, Fiuza-Luces C, Yvert T, et al. The K153R polymorphism in the myostatin gene and muscle power phenotypes in young, non-athletic men. *PLoS One*. 2011;6(1):e16323. DOI: [10.1371/journal.pone.0016323](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016323)
27. Binns A, Gray M, Henson AC, Fort IL. Changes in lean mass and serum myostatin with habitual protein intake and high-velocity resistance training. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(10):1111-7. DOI: [10.1007/s12603-017-0883-6](https://doi.org/10.1007/s12603-017-0883-6)
28. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation and survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1001–8. doi: [10.2215/CJN.10511110](https://doi.org/10.2215/CJN.10511110)
29. Liaw FY, Kao TW, Fang WH, Han DS, Chi YC, et al. Increased follistatin associated with decreased gait speed among old adults. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(4):321–7. DOI: [10.1111/eci.12595](https://doi.org/10.1111/eci.12595)
30. Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, Karimi P, Moghadami K. Resistance Training Attenuates Circulating FGF-21 and Myostatin and Improves Insulin Resistance in Elderly Men with and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Eur J Sport Sci* 2020; 1-10. DOI: [10.1080/17461391.2020.1762755](https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1762755) [In Persian]
31. Núñez, J., García-Alvarez, A., Carbajo-Pescador, M., Rodríguez-Rodríguez, E., Ortega, J. F., Castillo, M. J., ... & Del Pozo-Cruz, J. Beneficial impact of combined endurance plus resistance exercise versus either alone on glycaemic control, lipids profile and antioxidant enzyme activities in obese rats fed with standard chow diet. *Experimental gerontology*. 2018; 101, 44-53. doi: [10.1038/s41598-024-51832-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-51832-y)
32. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN, Bradley D, Burrows RE, et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):256–65. DOI: [10.1210/jc.2013-2835](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2835)
33. Bagheri R, Rashidlamir A, Motevalli MS, Elliott BT, Mehrabani J, Wong A. Effects of Upper-Body, Lower- Body, Or Combined Resistance Training on the Ratio of Follistatin and Myostatin In Middle-Aged Men. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119(9): 1921-31. DOI: [10.1007/s00421-019-04180-z](https://doi.org/10.1007/s00421-019-04180-z) [In Persian]
34. Ebrahimnia M, Hosseini kakhk A, Haghighi A. Comparison of the Effect of Three Combined Training Method (Aerobic and Resistance) with and Without Vascular Occlusion on Some Indices of Hypertrophy in Elderly Women. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2019; 7(1): 82-97. [In Persian]

35. Paoli A, Pacelli QF, Neri M, et al. Protein Supplementation Increases Postexercise Plasma Myostatin Concentration After 8 Weeks of Resistance Training in Young Physically Active Subjects. *J Med Food*. 2014;18(1):137–43. doi: [10.1089/jmf.2014.0004](https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0004)

36. Esazadeh L, Hosseini-Kakhk A, Khajeie R, Hejazi S. Effects of Concurrent Training Order on Physical Fitness and Functional Capacity and Myostatin and Follistatin Serum Levels in Post-menopausal Females. *J Sport Bio* 2020; 12(2): 189-206. <https://doi.org/10.22059/jsb.2020.282311.1345>
[In Persian]

