

The Effect of Resistance Training Intervention on Serum Levels of some Anti-Aging and Rejuvenating Proteins in Older Men

Hooshmand Moghadam B¹, Gaeini A.A^{*2}, Eskandari M³, Parseh S⁴, Mahmoudi N¹

1- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

2- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. (**Corresponding Author**)

E-mail: aagaeini@ut.ac.ir

3- Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

4- Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: 1 June 2020

Accepted: 11 Sep 2020

Abstract

Introduction: Exercise interventions can play an important role in delaying aging. Klotho protein and Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) are a new family of biochemical theories of the aging process. The aim of the present study was to investigate the effect of 12 weeks of resistance training on serum levels of Klotho anti-aging proteins and rejuvenating of GDF11 factor in elderly men.

Methods: In this quasi-experimental study, 30 elderly men (Age: 66/2±3/2) were selected voluntarily and purposefully as a statistical sample and randomly divided into experimental groups (n=15) and control (n=15). Participants in the experimental group performed resistance training for 12 weeks and three sessions per week. At the beginning and end of the study, a venous blood sample was collected to measure serum levels of Klotho and GDF11. Data analysis was performed using SPSS software version 24 and with dependent and independent t-test at a significance level of less than 0.05.

Results: After 12 weeks of resistance training, a significant increase in Klotho values (p=0.001) was observed. Also, there was a significant difference between the experimental and control groups in the amount of Klotho (p=0.001). However, there was no significant difference in GDF11 values.

Conclusions: The findings of the present study showed that long-term resistance training can increase the anti-aging factor of Klotho in older men. But it seems to not play a role in changes in the GDF11 rejuvenation factor. Therefore, further research is needed to provide more comprehensive opinions in this field.

Keywords: Resistance Training, Klotho, Growth Differentiation Factor-11, Aging.

تأثیر مداخله تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی برخی پروتئین‌های فرآیند ضد پیری و جوان‌سازی در مردان سالمند

بابک هوشمند مقدم^۱، عباسعلی گاآینی^{۲*}، مژگان اسکندری^۳، سحر پارسه^۴، ناهید محمودی^۱

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
 ۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)
 ایمیل: aagaeni@ut.ac.ir

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.
 ۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۳/۱۲

چکیده

مقدمه: مداخلات ورزشی می‌توانند نقش مهمی در به تأخیر انداختن پیری داشته باشند. پروتئین کلوتو (Klotho) و عامل تفکیک رشد ۱۱ (GDF11) خانواده جدیدی از نظریه‌های بیوشیمیایی فرایند پیری می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی پروتئین‌های ضد پیری کلوتو و جوان‌سازی GDF11 در مردان سالمند بود. **روش کار:** در این مطالعه نیمه تجربی، ۳۰ مرد سالمند (سن: $66/2 \pm 3/2$) داوطلبانه و هدفمند به‌عنوان نمونه آماری انتخاب و تصادفی در دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تقسیم شدند. شرکت‌کنندگان گروه تجربی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته به انجام تمرینات مقاومتی پرداختند. در ابتدا و انتهای پژوهش، نمونه خون وریدی برای اندازه‌گیری مقادیر سرمی کلوتو و GDF11 جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ و با آزمون آماری تی همبسته و مستقل در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد. یافته‌ها: بعد از انجام ۱۲ هفته تمرین مقاومتی افزایش معناداری در مقادیر کلوتو ($P=0/001$) مشاهده شد. به‌علاوه بین دو گروه تجربی و کنترل اختلاف معناداری در مقدار کلوتو ($P=0/001$) مشاهده شد. این در حالی بود که اختلاف معناداری در مقادیر GDF11 مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاصل از این مطالعه حاضر بیانگر این بود که تمرین طولانی‌مدت مقاومتی می‌تواند باعث افزایش عامل ضد پیری کلوتو در مردان سالمند شود. اما به نظر می‌رسد در تغییرات عامل جوان‌سازی GDF11 نقشی نداشته باشد. لذا انجام پژوهش‌های بیشتر برای ارائه نظرات جامع‌تر در این حوزه ضروری می‌باشد. **کلید واژه‌ها:** تمرین مقاومتی، کلوتو، فاکتور تفکیک رشد-۱۱، پیری.

مقدمه

و تداخل دارند (۲-۴). یکی از جدیدترین این تئوری‌ها، پیدایش ژن جدیدی به نام کلوتو است که به‌عنوان یکی از عوامل ژنتیکی سهمیم در روند پیری و به‌عنوان سرکوبگر فرایندهای پیری شناسایی شده است. کلوتو در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی شرکت داشته و با فعال کردن عامل رونویسی Forkhead box O (FOXO) و افزایش بیان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) میتوکندریایی سبب افزایش مقاومت به استرس اکسایشی می‌شود (۵). همچنین با مهار سیگنال انسولین در مقابل بسیاری از سلول‌ها و

سالمندی و پیری با تغییرات فرسایشی تدریجی و پیش‌رونده در بیشتر سیستم‌های بدن، موجب کاهش توانایی‌های جسمانی و روانی می‌شود (۱). تاکنون نظریه‌های متعددی برای درک فرایند پیری مطرح و بررسی شده است و تقریباً هر کشف تازه‌ای در بیولوژی سلولی و مولکولی موجب مطرح شدن خانواده جدیدی از نظریه‌های پیری می‌شود. بدون شک پدیده پیری یک فرایند چندعاملی بوده و تئوری‌های پیری در سطوح مختلف سازماندهی زیستی باهم هم‌پوشانی

کننده آن را گسترش می‌دهد. GDF11 عملکرد GDF8 را از طریق رقابت برای پیوند با ActRIIB تعدیل می‌کند، از این رو باعث کاهش آتروفی عضلانی و حتی هایپروتروفی و هایپرپلازی می‌شود (۱۳، ۱۴). دومینکو و همکارانش (۲۰۱۷) بیان کردند تمرین می‌تواند معناداری بیان GDF11 mRNA عضله رت های پیر را افزایش دهد (۱۵). اما الیوت و همکارانش (۲۰۱۷)، عدم تأثیر تمرین بر مقادیر GDF11 و GDF8 سالمندان را گزارش کردند (۱۶). در پژوهش‌های انجام شده در زمینه کلوتو؛ سقیف و همکارانش (۲۰۱۷) و مستفیدی و همکارانش (۲۰۱۶) نشان دادند، کلوتوی موجود در خون در افراد ورزشکار و ورزیده در مقایسه با افراد غیر ورزشکار و غیر ورزیده در حد معناداری بیشتر بود (۱۷، ۱۸). همچنین معین و همکارانش (۲۰۱۷) در پژوهشی بیان کردند که تمرین هوازی در موش‌های صحرایی نر می‌تواند باعث افزایش پروتئین کلوتو شده و احتمالاً علائم کهن‌سالی را به تأخیر انداخته و واکنش التهابی را کاهش دهد (۱۹، ۲۰). با توجه به مطرح‌شدن خانواده جدیدی از نظریه‌های پیری و محدود پژوهش‌های انجام شده در زمینه مداخلات گوناگون ورزشی در نمونه‌های انسانی، لذا مطالعه حاضر باهدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی پروتئین‌های ضد پیری کلوتو و جوان‌سازی عامل تفکیک رشد-۱۱ (GDF11) در مردان سالمند طراحی شده است.

روش کار

پژوهش حاضر در قالب یک طرح نیمه تجربی، تصادفی، طولی، با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سال ۱۳۹۸-۱۳۹۷ انجام شد. از بین مردان سالمند ساکن شهر تهران که پس از اعلام فراخوان برای شرکت در مطالعه حاضر اعلام آمادگی کردند، تعداد ۳۰ مرد غیرفعال بر اساس معیارهای ورود به مطالعه و به شکل هدفمند انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل: دامنه سنی ۶۰ تا ۸۰ سال، عدم ابتلا به بیماری دیابت، عدم سابقه سکته یا بیماری قلبی عروقی شدید، عدم ابتلا به بیماری‌های کلیوی، عدم استعمال دخانیات و الکل، عدم مصرف مکمل‌های ورزشی و عدم مشارکت در فعالیت‌های ورزشی منظم در یک سال منتهی به زمان انجام مطالعه بود. همچنین ملاک خروج آزمودنی‌ها در طول پژوهش عبارت بودند از: قرار گرفتن در وضعیت بیماری، مصرف دارو و غیبت بیش از دو جلسه در مداخلات تمرینی. از افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند، پس از تشریح اهداف مطالعه و چگونگی مراحل رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. سپس پرسشنامه

اندام‌ها در برابر صدمات اکسایشی محافظت می‌کند. کلوتو با شرکت در مسیرهای بیولوژیکی گوناگون دیگری مانند cAMP، PKC، 21P/53P و wnt می‌تواند در کاهش سرعت پیری مؤثر واقع شود (۶). مرور تازه‌ترین اطلاعات منتشرشده در این زمینه نشان می‌دهد، پروتئین چند عملکردی کلوتو نه تنها سبب کاهش روند پیری می‌شود بلکه بر بیماری‌های گوناگون سنین بالا نیز مؤثر است. به طوری که بین انواع گوناگون پروتئین کلوتو و طول عمر، بیماری کرونر قلبی، استئوپورز ناشی از سالخوردگی، سکته قلبی ناشی از افزایش سن و خطر مرگومیر در انسان‌ها ارتباط وجود دارد. این ارتباط به گونه‌ای است که مقادیر کلوتو با افزایش سن کاهش و خطر مرگومیر در سالمندان با مقادیر کمتر کلوتو بیشتر است (۷، ۸).

یکی دیگر از تازه‌ترین تئوری‌های بیوشیمیایی فرایند پیری، فاکتور تفکیک رشد ۱۱ (GDF11) یا اکسیر جوانی است (۴). GDF11 عضوی از خانواده β TGF و از یک پروپیتید با انتهای آمینی و قطعات دی سولفید متصل به دایمر کربوکسی تشکیل شده است (۱۰، ۹). عملکردهای گوناگونی برای GDF11 در بافت‌های مختلف مانند میوکارد و عضلات اسکلتی بیان شده است. GDF11 در رت‌ها، نقش مهم و اساسی در تشکیل مزودرم و نوروژنز در هنگام رشد و نمو جنین و همچنین جلوگیری از آتروفی عضلانی، افزایش توده عضلانی و توسعه سلول β پانکراس دارد (۱۰). GDF11 یک عامل جوان‌کننده عضلات اسکلتی است که در رت‌های مسن باعث بهبود ویژگی‌های ساختاری، عملکردی عضلانی، افزایش قدرت و استقامت می‌شود و اختلالات عملکردی و ژنومی را در سلول‌های بنیادی عضلانی (سلول‌های ماهوارهای) دوباره بازسازی می‌کند (۱۱).

مداخلات ورزشی می‌توانند نقش مهمی در به تأخیر انداختن سالمندی و پیری زودرس داشته باشند. پژوهش‌هایی درباره تأثیر ضد پیری تمرینات ورزشی انجام شده است، ولی به دلیل پیچیدگی و اطلاعات ناکافی موجود در مورد پیام‌رسانی و عوامل بیولوژیک و پیدایش نظریه‌های جدید، مکانیسم تأثیر آن‌ها هنوز مشخص نیست و در برخی موارد نیز نتایج ضدونقیضی مشاهده می‌شود (۱۲). مرور اطلاعات نشان می‌دهد، تمرینات مقاومتی می‌تواند تأثیر معناداری بر هایپرتروفی و حتی کاهش آتروفی از راه سازوکارهای گوناگون سلولی مولکولی مانند مراحل ترجمه mRNA یعنی آغاز، امتداد و خاتمه داشته باشد. این تمرینات بیان mRNA GDF8 در عضلات اسکلتی را کاهش داده و عوامل مهاری

حرکات موردنظر با توجه معادله برزیسکی برای هر حرکت برآورد شد (۲۴). لازم به ذکر است که انجام تمرینات در باشگاه بدنسازی اجرا و توسط مربیان و پژوهشگران تحت نظارت قرار می‌گرفت و در هر جلسه تمرین، به‌منظور اطمینان از عدم بروز مشکلات احتمالی مربوط به آثار احتمالی تمرین، پرستار و متخصصین فیزیولوژی ورزشی، در سالن ورزشی حضور داشت. برای کنترل کامل جلسات تمرینی، تمامی تلاش‌ها برای حضور آزمودنی‌ها در جلسه تمرینی انجام شد. به این ترتیب؛ زمانی که یک آزمودنی قادر به حضور در یک جلسه تمرینی نبود، جلسه تمرینی بلافاصله روز بعد انجام می‌شد. به‌منظور کنترل تأثیر رژیم غذایی دریافتی، به آزمودنی‌های توصیه شد تا حد امکان در رژیم غذایی مصرفی خود تغییری ایجاد نکنند، همچنین میزان دریافت غذایی آزمودنی‌ها با استفاده از پرسش‌نامه ثبت غذایی سه‌روزه (دو روز معمول و یک روز تعطیل هفته) در ابتدا و پایان مطالعه تکمیل شد. لازم به ذکر است در طول مطالعه ریزش نمونه وجود نداشت و تجزیه و تحلیل داده‌ها بر روی ۱۰۰ درصد آزمودنی‌ها (۳۰ نفر و هر گروه ۱۵ نفر) انجام شد. برای اندازه‌گیری متغیرهای آنروپومتریکی قد افراد نیز با کمک قد سنج SECA (ساخت کشور آلمان)، سنجش وزن با استفاده از ترازوی پزشکی SECA و سنجش درصد چربی و شاخص توده بدنی با استفاده از دستگاه تجزیه و تحلیل ترکیب بدن (مدل Jawon X Contact ۳۵۶، شرکت Jawon Medical، ساخت کشور کره جنوبی) انجام شد. برای سنجش متغیرهای بیوشیمیایی، نمونه‌گیری خون در دو مرحله و متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. در هر مرحله نمونه‌گیری، پنج سی‌سی خون از ورید بازویی هر آزمودنی گرفته شد. سپس نمونه‌های خونی برای جداسازی پلاسما سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) شد و سرم حاصل جهت سنجش متغیرهای مورد مطالعه استفاده شد. سطوح سرمی کلوتو به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت آزمایشگاهی سنجش Klotho سرمی، شرکت CUSABIO، ساخت چین - تحت لیسانس آمریکا، شماره کاتالوگ CSB-E13235h، حساسیت ng/ml 0.39/0، ضریب تغییرات درون‌سنجشی کمتر از ۸٪ و بین‌سنجشی کمتر از ۱۰٪) و سطوح سرمی GDF11 به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت آزمایشگاهی سنجش GDF11 سرمی، شرکت CUSABIO، ساخت چین - تحت لیسانس آمریکا، شماره کاتالوگ CSB EL009344HU، حساسیت

مربوط به اطلاعات شخصی، آمادگی برای انجام فعالیت بدنی و سوابق پزشکی توسط همه افراد تکمیل گردید و وضعیت سلامتی آزمودنی‌ها از راه معاینات پزشکی در کلینیک تخصصی توسط پزشک کنترل شد. تمام موارد اخلاقی در پژوهش حاضر رعایت گردید و به آزمودنی‌ها اطمینان داده شد که تمام اطلاعات آن‌ها محرمانه خواهد ماند. همچنین تمامی مراحل این پژوهش در کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی ایران با کد IR.SSRC.REC.1398.062 ثبت و مورد تأیید قرار گرفت. تعیین حجم نمونه بر اساس گزارش مطالعات مشابه و توسط نرم‌افزار G*Power (version 3.0.1) انجام شد. شرکت‌کنندگان به شکل تصادفی ساده (قرعه‌کشی) در دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند. ۴۸ ساعت قبل از شروع پژوهش، متغیرهای آنروپومتریکی تمامی آزمودنی‌ها سنجش و از آن‌ها نمونه خون جمع‌آوری شد. سپس آزمودنی‌های گروه تجربی، برنامه تمرینی مقاومتی منتخب را به مدت ۱۲ هفته با رعایت اصول اساسی حاکم بر تمرین انجام دادند. آزمودنی‌های گروه کنترل در طی این مدت تنها پیگیری شده و در هیچ فعالیتی شرکت نکردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در هفته دوازدهم از تمامی آزمودنی‌ها مجدداً متغیرهای آنروپومتریکی سنجش و نمونه خون جمع‌آوری شد. تمامی سنجش‌ها در دو مرحله به لحاظ زمانی و مکانی کاملاً مشابه و با وسایل و تجهیزات یکسانی انجام شد. در مطالعه حاضر به‌منظور اجرای برنامه تمرینی ملاحظات لازم برای حفظ سلامت آزمودنی‌های سالمند، طبق دستورالعمل‌های ورزشی برای سالمندان تنظیم شد (۲۱،۲۲). برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته (روزهای غیر متوالی) اجرا شد. هر جلسه به سه بخش گرم کردن (۱۰ دقیقه)، مرحله اصلی (۴۰ دقیقه) و سرد کردن (۱۰ دقیقه) تقسیم شد. گرم کردن و سرد کردن با حرکات کششی و نرمشی در شروع و پایان جلسه تمرینی انجام شد. مرحله اصلی تمرین شامل ۶ حرکت ورزشی (پرس پا، زیر بغل قایقی، پرس سینه، زیر بغل لت، جلو پا، پشت بازو) بود که در ۴ دور انجام شد. هر حرکت با ۱۵ تکرار با سرعت کنترل‌شده در یک دوره ۶۰ ثانیه‌ای انجام شد. بعد از انجام هر حرکت ۳۰ ثانیه استراحت تا شروع حرکت بعدی در نظر گرفته شد. تمرینات با شدت ۶۰ درصد IRM شروع شد، اما برای رعایت اصل اضافه‌بار، زمانی که حرکت به‌راحتی در ۶۰ ثانیه انجام می‌شد، برای انجام جلسه تمرینی بعدی ۵ درصد به‌شدت اضافه می‌شد (۲۳). تعیین یک تکرار بیشینه (IRM) در

کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک آزمودنی‌ها به شکل میانگین و انحراف استاندارد در (جدول ۱) آورده شده است. این نتایج نشان می‌دهد بین دو گروه در شروع پژوهش اختلاف معناداری در شاخص‌های سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی وجود نداشته و دو گروه با یکدیگر همگن بودند.

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌های (مردان سالمند) دو گروه تجربی و کنترل در ابتدای پژوهش (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	گروه تجربی (۱۵ نفر)	گروه کنترل (۱۵ نفر)	P-value بین گروهی
سن (سال)	۶۶/۳±۳/۳۵	۶۶/۱±۳/۱	۰/۸۶۵
قد (سانتی‌متر)	۱۶۷/۹±۳/۵۹	۱۶۸/۱±۳/۳۳	۰/۹۵۸
وزن (کیلوگرم)	۶۴/۸±۳/۷۴	۶۲/۵±۳/۵۹	۰/۴۲۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۳/۵±۱/۸۲	۲۲/۸±۱/۶۱	۰/۴۸۹

هیچ کدام از متغیرها نشان نداد. همچنین نتایج مربوط به آزمون t مستقل نشان داد، بین مقادیر وزن ($P=0/016$)، شاخص توده بدنی ($P=0/02$)، درصد چربی ($P=0/01$) و کلوتو ($P=0/001$) دو گروه تجربی و کنترل اختلاف معناداری وجود دارد، اما بین مقادیر GDF11 ($P=0/52$) دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P \leq 0/05$).

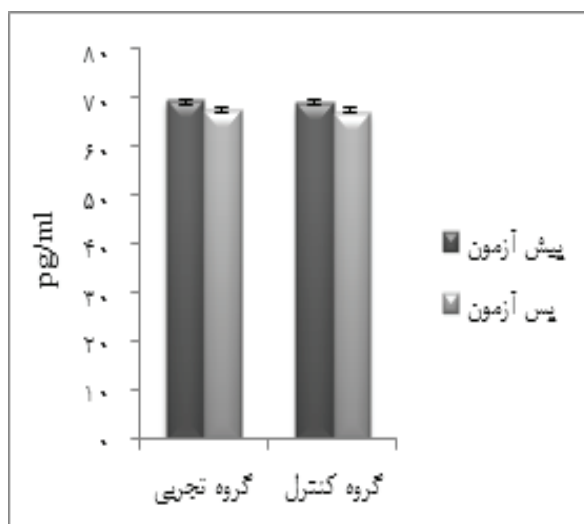
کمتر از $pg/ml7$ ، ضریب تغییرات درون‌سنجشی کمتر از ۸٪ و بین سنجشی کمتر از ۱۰٪ اندازه‌گیری شد. برای آنالیز آماری، طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویک و همگنی واریانس‌ها از طریق آزمون لون انجام شد. همچنین برای سنجش تغییرات درون‌گروهی از آزمون تی وابسته (paired t-test) و برای مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون تی مستقل (Independent sample t-test) استفاده شد. ورود اطلاعات و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از برنامه SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری

بر اساس اطلاعات جدول ۲، نتایج مربوط به آزمون t وابسته نشان داد در گروه تجربی، مقادیر وزن ($P=0/01$)، شاخص توده بدنی ($P=0/03$) و درصد چربی ($P=0/02$) نسبت به پیش‌آزمون کاهش و مقادیر کلوتو ($P=0/001$) افزایش معناداری داشته است. درحالی‌که در مقادیر GDF11 ($P=0/47$) اختلاف معناداری مشاهده نشد. ($P \leq 0/05$). آنالیز آماری داده‌های گروه کنترل هیچ تفاوت معناداری را در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون

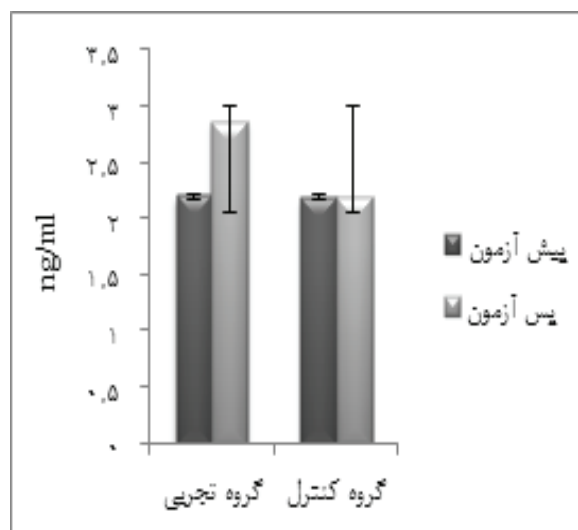
جدول ۲: داده‌های آماری مربوط به متغیرهای وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی، کلوتو و GDG11

متغیر	گروه‌ها	پیش‌آزمون میانگین ± انحراف استاندارد	پس‌آزمون میانگین ± انحراف استاندارد	P-value درون گروهی	P-value بین گروهی
وزن (کیلوگرم)	تجربی	۶۴/۸±۳/۷۴	۶۰/۱±۴/۳۳	* ۰/۰۱	* ۰/۰۱۶
	کنترل	۶۲/۵±۳/۵۹	۶۱/۹±۳/۶۷	۰/۳۶۲	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	تجربی	۲۳/۵±۱/۸۲	۲۳/۱±۱/۶۹	* ۰/۰۳	* ۰/۰۲
	کنترل	۲۲/۸±۱/۶۱	۲۲/۹±۱/۳۲	۰/۷۹۶	
چربی (درصد)	تجربی	۲۰/۷±۲/۳	۱۹/۶±۳/۶	* ۰/۰۲	* ۰/۰۱
	کنترل	۲۰/۵±۳/۱	۲۰/۴±۲/۷	۰/۸۶۷	
کلوتو (ng/ml)	تجربی	۲/۲۱±۰/۵۲	۲/۸۷±۰/۶۴	* ۰/۰۰۱	* ۰/۰۰۱
	کنترل	۲/۱۸±۰/۶۱	۲/۲۰±۰/۴۹	۰/۸۲۱	
GDF11 (pg/ml)	تجربی	۶۹/۶±۵/۸۶	۶۷/۷±۵/۹۱	۰/۴۷	۰/۵۲
	کنترل	۶۸/۹±۴/۴	۶۷/۱±۵/۰۱	۰/۶۸	

(*): اختلاف معناداری در سطح $P \leq 0/05$



شکل ۲. تغییرات مقادیر GDF11



شکل ۱. تغییرات مقادیر کلتو

نتایج نشان داد که هیچ تفاوت معناداری در مقادیر کلتو موجود در خون بین دو گروه وجود نداشت (۱۷). فاطمی و همکارانش (۲۰۱۸) نیز در پژوهش خود بیان کردند که شش هفته تمرین شنا بر مقادیر کلتو در رت های مبتلابه آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی تأثیر پیشگیرانه نداشته و نمی‌تواند از کاهش مقادیر آن جلوگیری نماید (۲۰). علت غیرهمسو بودن نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش ساقیف و همکارانش و فاطمی و همکارانش را می‌توان به نوع پروتکل تمرینی و متفاوت بودن آزمودنی‌ها نسبت داد. در پژوهش ساقیف و همکارانش آزمودنی‌ها وزنه‌برداران سطوح ملی و بزرگسالان غیر ورزیده بودند در حالی که در پژوهش حاضر آزمودنی‌ها مردان سالمند غیرفعال بودند. در پژوهش فاطمی و همکارانش مطالعه بر روی موش‌ها و پروتکل تمرینی نیز تمرینات شش هفته‌ای شنا بود. در حالی که طول پروتکل پژوهش حاضر بلندمدت و ۱۲ هفته‌ای بود و اکثر پژوهش‌های ناهم‌سو طول مدت تمرین کمتری داشته‌اند. تولید و ترشح کلتو تحت تأثیر چند وضعیت فیزیولوژیک و غیر فیزیولوژیک قرار می‌گیرد. تنظیم مثبت ترشح کلتو توسط پیوند متناوب و فعال‌سازی ریزش کلتوی غشایی دو مسیر برای توجیه افزایش ترشح و تولید کلتو در گردش می‌باشند. تنظیم کاهشی (منفی) بیان RNA ناقل TNF- α یکی از سازوکارهایی است که برای تنظیم مثبت بیان ژن کلتو بر اثر فعالیت ورزشی مطرح شده است. سایتوکاین های التهابی مانند EAKTW و TNF از راه سازوکارهای

بحث

یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش مقادیر سرمی کلتو (۲۹/۸ درصد) و عدم تأثیر بر مقادیر سرمی GDF11 در سالمندان شد. همسو با پژوهش حاضر، برخی پژوهش‌ها بیانگر تأثیرگذاری مداخلات ورزشی هوازی بر افزایش مقادیر کلتو می‌باشند (۲۶، ۱۹، ۲۵، ۱۷). ماتسوبارا و همکارانش (۲۰۱۴) نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی هوازی باعث افزایش مقادیر پلاسمایی کلتو در زنان سالمند می‌گردد (۲۵). همچنین سقیو و همکارانش (۲۰۱۶) افزایش مقادیر کلتو پس از ۲۱ هفته تمرین هوازی را گزارش کرده‌اند (۱۷). دولگری شرف و همکارانش (۲۰۱۹) در پژوهشی بیان کردند که ۱۲ هفته تمرین پیلاتس باعث افزایش معنادار غلظت سرمی کلتو در زنان یائسه شد (۲۷). قدمیاری (۲۰۱۹) در پژوهشی باهدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی و مقاومتی بر مقادیر کلتو در زنان دیابتی نوع دو نشان داد که هر دو نوع تمرین استقامتی و مقاومتی موجب افزایش معنادار مقادیر کلتو در آزمودنی‌ها شد (۲۸). ناهم‌سو با پژوهش حاضر، برخی پژوهش‌ها عدم تغییر در مقادیر کلتو پس از تمرینات ورزشی مقاومتی را گزارش کرده‌اند (۱۷). ساقیف و همکارانش (۲۰۱۶) باهدف بررسی تأثیر تمرین مقاومتی مزمین طولانی‌مدت بر مقادیر کلتو موجود در خون پژوهشی انجام دادند. بدین منظور تعداد ۱۰۰ نفر در غالب دو گروه (وزنه‌برداران در سطوح ملی و بزرگسالان غیر ورزیده) در پژوهش شرکت کردند.

وابسته به NFκB بیان ژن کلتو را کاهش می‌دهند (۲۹). از این رو، این احتمال وجود دارد که تمرینات ورزشی از مسیر تنظیم کاهشی بیان RNA ناقل TNF-a باعث افزایش بیان کلتو شود. همچنین، تمرینات ورزشی ممکن است از راه افزایش PPAR-γ (گیرنده فعال تکثیرکننده پراکسی زومی) و گیرنده نوع I آنژیوتانسین AT1R (II) و استرس اکسایشی در کلیه باعث افزایش غلظت پلاسمایی کلتو شود. PPAR-γ یک عامل نسخه‌برداری درگیر در آدیپوژنز و التهاب است که باعث افزایش بیان RNA ناقل کلتو و بیان پروتئین آن در کلیه می‌شود. آنژیوتانسین II بیان RNA ناقل کلتو و بیان پروتئین آن در کلیه را کاهش می‌دهد (۲۵). همچنین با توجه به نتایج حاصل از پژوهش‌ها، فعالیت‌های ورزشی باعث افزایش PPAR-γ شده و سطوح AT1R و فشار اکسایشی را کاهش می‌دهد. از این رو می‌توان بیان کرد که احتمالاً فعالیت ورزشی سطوح کلتو را از طریق افزایش PPAR-γ و کاهش AT1R افزایش می‌دهد (۳۰). همچنین در سلول‌های عصبی، تمرینات ورزشی از طریق ایجاد تعادل در وضعیت اکسیداسیون و احیا، موجب حفظ سطح کلتو در سلول‌های عصبی شده و باعث افزایش عملکرد مغز و مقاومت علیه استرس اکسایشی می‌شود (۳۱).

از دیگر نتایج پژوهش حاضر عدم تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی GDF11 در سالمندان بود. در مطالعاتی، پژوهشگران عدم تغییر و عدم افزایش سطوح GDF11 به دنبال تمرینات را گزارش کرده‌اند. عبدالله در پژوهشی همسو با پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی با باندهای الاستیک بر مقادیر سرمی عامل متمایزکننده رشد ۸ و ۱۱ و نسبت آن‌ها در زنان سالمند تأثیر معنی‌داری ندارد (۳۲). الیوت و همکارانش (۲۰۱۷) در پژوهشی با تأثیر شش هفته تمرین HIIT با استفاده از دوچرخه ارگومتر بر دو گروه سالمند فعال و غیرفعال نشان دادند که این تمرینات بر تغییرات GDF11 اثری ندارد (۱۶). مشهدی (۲۰۱۸) در پژوهشی بیان کرد که فعالیت بدنی استقامتی و مقاومتی به مدت هشت هفته بر مقادیر سرمی GDF11 و بافت قلبی رت‌های نر ویستار تأثیر معناداری ندارد (۳۳). دومینکو و همکارانش (۲۰۱۷) نیز در پژوهش خود بیان کردند که تمرین می‌تواند به صورت معناداری بیان GDF11 mRNA در عضله رت‌های پیر را افزایش دهد (۱۵).

ناهم‌سو با پژوهش حاضر، مسعودیان و همکارانش نیز باهدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر ActRIIB عضله اسکلتی تند و کند انقباض و سطوح پلاسمایی GDF11، GDF8، GDF11 و GASP-1 در رت‌های نر پیر بیان کردند که هشت هفته تمرین مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر GDF11 داشته و موجب افزایش سطوح این پروتئین شده است (۳۴). علت اختلاف نتایج حاصل از پژوهش حاضر با نتایج پژوهش‌های یادشده بالا را می‌توان در نوع پروتکل، شدت و مدت تمرین، جنس، ویژگی آزمودنی‌ها (جوان، مسن، فعال، غیرفعال و غیره) عنوان کرد. همچنین، یکی دیگر از دلایل وجود اختلاف نظرات پیرامون مقادیر GDF11 در پژوهش‌های مختلف به روش اندازه‌گیری میزان سرمی یا پلاسمایی این شاخص نسبت داده شده است. زیرا روش‌های پردازش نمونه‌های خونی ممکن است منجر به کاهش پلاکت‌ها شود که می‌تواند موجب افزایش سطوح GDF11 در پلازما و سرم شود (۳۵). علاوه بر این، از دلایل دیگر وجود نتایج متناقض در این زمینه، می‌توان به واکنش‌پذیری متقابل آنتی‌بادی‌های ضد GDF11 با ایمونوگلوبین اشاره کرد (۱۰). عامل GDF11 که اختلالات عملکردی و ژنومی را در سلول‌های بنیادی عضلانی (سلول‌های ماهواره‌ای) دوباره بازسازی می‌کند، با افزایش سن کاهش می‌یابد. با توجه به اینکه افزایش سطح GDF11 در موش‌های مسن، بهبود ویژگی‌های ساختاری، عملکردی عضلانی، افزایش قدرت و استقامت ورزشی را به دنبال داشت، می‌توان بیان کرد که GDF11 تنظیم‌کننده پیری عضلانی است و می‌تواند در مواقع پیری و بروز اختلال در عملکرد سلول‌های بنیادی مفید جهت معکوس سازی روند عضله اسکلتی مفید واقع شود (۱۱). کشش پروتئین‌های انقباضی اولیه، محرک هایپرتروفی عضلانی می‌باشد. سیگنال‌های فعال شده در اثر انقباض عضلانی و کشش این پروتئین‌ها، منجر به تعادل مثبت عوامل مایوژنیک نظیر فولیستاتین، c-fos، Myo-D، GDF11 و تعادل منفی عوامل میواستاتیک نظیر مایوستاتین (GDF8) می‌شود و از طریق افزایش سنتز پروتئین‌های انقباضی و همچنین تکثیر و جذب سلول‌های ماهواره‌ای سبب تعادل مثبت فرآیندهای هایپرتروفیک می‌شود (۳۶). مقادیر GDF11 به طور قابل توجهی متأثر از سبک زندگی و سطح فعالیت می‌باشد (۳۷). اجماع اطلاعات بیانگر این

مقاومتی می‌تواند باعث افزایش عامل ضد پیری کلوئو در مردان سالمند شود. اما به نظر می‌رسد در تغییرات عامل جوان‌سازی GDF11 نقشی نداشته باشد. لذا مطالعه حاضر و مطالعات مشابه می‌تواند حاوی مفاهیم علمی و کاربردی مهمی در ارتباط با مداخلات ورزشی به‌عنوان عامل ضد پیری باشد. باین‌حال، مشخص شدن تأثیر مداخلات تمرینی و ساز و کارهای احتمالی درگیر در این زمینه پژوهش‌های بیشتر و جامع‌تری را می‌طلبد.

سیاسگزاری

از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش که حضورشان باعث به ثمر رسیدن این مقاله علمی بود تشکر و قدردانی می‌شود. برای یکایک آنان از خداوند منان توفیق عمر طولانی را خواهانیم.

References

1. Hanachi P, Kaviani G. Impact of mini trampoline exercise on dynamic balance in old women. *Hormozgan Medical Journal*. 2010;14(2):148-55.
2. Jebreil Azimzadeh M, shidfar F, Jazayeri S, Agha Hosseini F. The effect of vitamin D supplementation on plasma levels of anti-aging protein in elderly. *RJMS*. 2018; 25 (9) :84-93
3. Sopjani M, Rinnerthaler M, Kruja J, Dërmaku-Sopjani M. Intracellular signaling of the aging suppressor protein Klotho. *Current molecular medicine*. 2015;15(1):27-37.
4. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Growth and differentiation factor 11 (GDF11): Functions in the regulation of erythropoiesis and cardiac regeneration. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;156(1):26-33.
5. Ding H-Y, Ma H-X. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2015; 12 (4): 439.
6. Kuro-o M. Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008; 19 (7): 239-45. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.06.002>
7. SembaRD, CappolaAR, SunK, BandinelliS, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences*

است که تمرینات مقاومتی (یک جلسه‌ای یا طولانی‌مدت) سبب افزایش بیان GDF11 می‌شود، هرچند نتایج ضد و نقیض زیادی وجود دارد (۳۸،۳۹). با توجه به چندعاملی بودن فرایند پیری و تداخل نظریه‌های پیری، تاکنون نظریه‌های ضد پیری کلوئو و جوان‌سازی GDF11 باهم مورد بررسی قرار نگرفته‌اند، از این‌رو پژوهش‌های بیشتری جهت روشن شدن ساز و کارهای درگیر و تأثیرات متقابل دو شاخص بر یکدیگر باید انجام شود. با توجه به وجود رابطه دو طرفه بین سطوح کلوئو با شاخص‌های التهابی، و ارتباط بین فولیستاتین، مایوستاتین و GDF11 از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم سنجش و بررسی متغیرهای ذکر شده و نمونه آماری کم اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر، تمرین طولانی‌مدت

- and Medical Sciences. 2011; 66 (7): 794-800. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr058>
8. Kuro-o M. Klotho in health and disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 2012; 21 (4): 362-8. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835422ad>
9. C McPherron A. Metabolic functions of myostatin and GDF11. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents)*. 2010; 10 (4): 217-31. <https://doi.org/10.2174/187152210793663810>
10. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell metabolism*. 2015;22(1):164-74. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.010>
11. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*. 2014;344(6184):649-52. <https://doi.org/10.1126/science.1251152>
12. Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 7-16:(7)24;2017 .
13. Pourmazfari ZS, Aminaie M, Nikooie R. The Effect Resistance Training and Leucine Supplements on Muscle Mass in Old Men

- Bearing Sarcopenia. *Zanko Journal of Medical Sciences*. 2018; 19 (61): 21-31.
14. Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Le Hang NT, Sakurada S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS one*. 2012;7 (6):38703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038703>
 15. DeDomenico E, D'Arcangelo G, Faraoni I, Palmieri M, Tancredi V, Graziani G, et al. Modulation of GDF11 expression and synaptic plasticity by age and training. *Oncotarget*. 2017;8(35):57991. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19854>
 16. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF 11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiological reports*. 2017; 5 (13):13343. <https://doi.org/10.14814/phy2.13343>
 17. Saghiv M, Sherve C, Ben-Sira D, Sagiv M, Goldhammer E. Aerobic training effect on blood s-Klotho levels in coronary artery disease patients. *J Clin Exp Cardiol*. 2016;7(8):1-4. <https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000464>
 18. Mostafidi E, Moeen A, Nasri H, Hagio AG, Ardalan M. Serum klotho levels in trained athletes. *Nephro-urology monthly*. 2016;8(1):30245. <https://doi.org/10.5812/numonthly.30245>
 19. Moein A, Nikbakht H, Ghazalian F. The effect of aerobic training on Klotho protein and a selected of inflammatory indices in kidney of Male Rats. *Research in Medicine*. 2017;41(3):175-82.
 20. Fatemi S, Falah Mohammadi Z, Hoseini H, Talebi V. The Preventive effect of one Course of Resistance Training with Injections of Vitamin D3 on the Levels of Klotho in the Brain Tissue of Female Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Armaghane danesh*. 2018;23(4):401-12.
 21. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Singh MAF, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine & science in sports & exercise*. 2009;41(7):1510-3. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c>
 22. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007;39(8):1435-45. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616aa2>
 23. Timmons JF, Minnock D, Hone M, Cogan KE, Murphy JC, Egan B. Comparison of time-matched aerobic, resistance, or concurrent exercise training in older adults. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018;28(11):2272-83. <https://doi.org/10.1111/sms.13254>
 24. Brzycki M. Strength testing-predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of physical education, recreation & dance*. 1993;64(1):88-90. <https://doi.org/10.1080/07303084.1993.10606684>
 25. Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(3): 348- 55. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00429.2013>
 26. Santos-Dias A, MacKenzie B, Oliveira-Junior MC, Moyses RM, Consolim-Colombo FM, Vieira RP. Longevity protein klotho is induced by a single bout of exercise. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):549-50. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096139>
 27. Dolgari R, Amirsasan R, Vakili J. Effects of Pilates training with and without turmeric supplementation on serum Klotho and quality of life in post-menopausal overweight women: A randomized clinical trial. *Daneshvar*. 2019;27(142):1-8.
 28. ghadamyari n. The effect of 8 weeks endurance and resistance training on FGF23 and klotho in type-2 diabetic women. Master thesis University of Urmia. 2019;2019:12.
 29. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Alvarez B, Lopez-Larrea C, Jakubowski A, et al. The inflammatory cytokines TWEAK and TNF α reduce renal klotho expression through NF κ B. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(7):1315-25.
 30. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007;317(5839):807-10.
 31. Brobey RK, German D, Sonsalla PK, Gurnani P, Pastor J, Hsieh C, et al. Klotho protects dopaminergic neuron oxidant-induced

- degeneration by modulating ASK1 and p38 MAPK signaling pathways. *PloS one*. 139914:(10)10;2015.
32. Abdellah E. Effect of a 12-Week Selected Rubber Band Resistance Exercise on Serum GDF8, GDF11 Levels and GDF8/GDF11 in Older Women. Master thesis University of Shahr e Kord. 2018.
 33. Fatemeh M. Investigating the effect of 8 weeks of resistance and endurance training on growth differentiation factor 11 levels in serum and cardiac tissue of elderly male Wistar rats. Master thesis University of Shahed. 2018.
 43. M izramaraF ,A izaJ naimaza ,B naiduosaM ecnatsiser keew-8 na fo tceffe ehT .A ibelaT hctiw-t-wols dna-tsaf ni β IIRtcA no gniniart ,8FDG fo slevel amsalp dna selcsum lateleks izaR .star elam dlo ni 1-PSAG dna 11FDG -401:(21) 52;9102 .secneicS lacideM fo lanruoJ .51
 35. Jamaiyar A, Wan W, Janota D, Enrick M, Chilian W, Yin L. The versatility and paradox of GDF 11. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;175:28-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.032>
 36. Murach KA, Bagley JR. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contrary evidence for an interference effect. *Sports Medicine*. 2016;46(8):1029-39. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0496-y>
 37. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews rheumatology*. 2015;11(2):86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.193>
 38. Sharp M, Lowery RP, Shields K, Ormes J, McCleary SA, Rauch J, et al. The effects of a myostatin inhibitor on lean body mass, strength, and power in resistance trained males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014;11(1): 42. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-11-S1-P42>
 39. Bellamy LM, Joannis S, Grubb A, Mitchell CJ, McKay BR, Phillips SM, et al. The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. *PloS one*. 2014;9(10):109739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109739>