

تاثیر چهار هفته تمرین ورزشی تداومی و تناوبی بر سطوح اکتیوین-A عضلانی در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

مونا عمومحمدی، ماندانا غلامی*، حسین عابد نظنزی

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: m.gholami@srbiau.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۷/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۲۲

چکیده

تنظیم افزایشی سطوح اکتیوین-A در نمونه‌های سرطانی دچار شده به کاشکسی گزارش شده است. هدف از اجرای پژوهش حاضر بررسی تاثیر چهار هفته تمرین تداومی و تناوبی بر سطوح اکتیوین-A در بافت عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. ۳۲ سر موش ماده Balb/c شش تا هشت هفته‌ای به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، کنترل توموری، تمرین تناوبی+تومور و تمرین تداومی+تومور قرار گرفتند (هشت موش در هر گروه). برنامه تمرین تناوبی و تداومی به مدت چهار هفته و پنج جلسه در هفته روی نوارگردان طراحی شده برای جواندگان اجرا شد. ۴۸ ساعت بعد از جلسه آخر تمرین، بافت عضله دوقلو جدا شد و بعد از هموزن کردن آن، سطوح اکتیوین-A به روش الیزا در بافت عضلانی اندازه‌گیری شد. حجم تومور نیز با کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد و به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج حاضر نشان داد که سطوح اکتیوین-A در بافت عضلانی گروه تمرین تداومی در مقایسه با گروه کنترل توموری به صورت معناداری کمتر است ($p = 0/026$). باوجود این، تفاوت معناداری برای سطوح اکتیوین-A بین گروه کنترل توموری و گروه تمرین تناوبی مشاهده نشد ($p = 0/105$). وزن عضله دوقلو در گروه سالم به صورت معناداری بیشتر از گروه‌های توموری بود ($p < 0/05$) و تمرین ورزشی تداومی و تناوبی با تغییر معناداری در وزن عضله دوقلو همراه نبود ($p > 0/05$). علاوه بر این، حجم تومور در گروه تداومی و تناوبی نسبت به گروه کنترل توموری به صورت معناداری کمتر بود ($p < 0/01$). اما تفاوت معناداری بین گروه تمرین تداومی و تناوبی مشاهده نشد ($p = 0/681$). بر اساس یافته‌های حاضر می‌توان عنوان کرد که حداقل در کوتاه مدت (چهار هفته) تمرین ورزشی نمی‌تواند تاثیر معناداری بر توده عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان داشته باشد.

کلمات کلیدی: کاشکسی، تومور، اکتیوین-A، تمرین تناوبی، تمرین تداومی.

مقدمه

پستان در زنان تا سال ۲۰۵۰ به ۳/۲ میلیون مورد در سال خواهد رسید که آمار بسیار نگران کننده‌ای است و نیاز به توجه هرچه بیشتر به این بیماری را نشان می‌دهد (۱۱). بیماران مبتلا به سرطان معمولاً با وضعیتی مواجه می‌شوند که با تحلیل کلی بدن (تحلیل

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان زنان در سراسر جهان است و حدود ۲/۸ میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان پستان در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است که ۲۴/۲ درصد از تمامی موارد سرطان را شامل می‌شود (۸). محققان برآورد کرده‌اند که میزان بروز سرطان



یک طرف، افزایش موضعی یا غلظت‌های گردش خون اکتیوین A منجر به القای آتروفی عضله اسکلتی می‌شود (۵، ۶). در حقیقت، متصل شدن اکتیوین A به گیرنده ActIIB عضله منجر به فعال شدن برنامه ژن آتروفی از طریق فسفوریلاسیون Smad2/3 می‌شود. این گیرنده علاوه بر اکتیوین A با میوستاتین نیز مشترک است که یکی دیگر از اعضای خانواده TGF- β و یک تنظیم کننده منفی توده عضلانی می‌باشد (۲۶). از طرف دیگر عنوان شده است که سطوح سرمی اکتیوین A در نمونه‌های حیوانی کاشکسی، دچار تنظیم افزایشی می‌شود (۲۵) و نهایتاً اینکه مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که مهار اکتیوین A، روند کاشکسی را معکوس می‌کند و بقا را در این مدل از حیوانات افزایش می‌دهد (۴). بنابراین، بر اساس شواهد ارائه شده می‌توان اکتیوین A را به عنوان یک هدف درمانی برای کاشکسی سرطان معرفی کرد.

کاشکسی سرطان با مکمل‌های تغذیه‌ای قابل بازگشت نیست و تا به امروز هیچ درمان قطعی برای آن وجود ندارد (۲۰). چندین روش مختلف برای مقابله با کاشکسی توصیه شده‌اند. از جمله این روش‌ها می‌توان به مداخلات تغذیه‌ای از قبیل اسیدهای چرب اشباع نشده امگا ۳، آنتی‌اکسیدان‌ها، اسیدهای آمینه شاخه‌دار (BCAA)، آگونیست‌های گیرنده ملانوکورتین، گرلین و نهایتاً عناصر ضد میوستاتین اشاره کرد (۳۰). علاوه بر مداخلات تغذیه‌ای، سایر استراتژی‌های درمانی نیز می‌توانند به صورت موثری در کند کردن روند تحلیل عضلانی ناشی از سرطان ایفای نقش کنند که از جمله می‌توان به تمرینات ورزشی اشاره کرد (۱). در رابطه با تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح اکتیوین A یا بیان آن در بافت عضلانی اطلاع دقیقی در دست نیست. باوجود این، برخی محققان عنوان کرده‌اند که تمرین ورزشی می-

توده عضلانی با یا بدون توده چربی) همراه است و به عنوان کاشکسی نامیده می‌شود که مدیریت درمان سرطان را پیچیده می‌کند، منجر به افزایش نرخ مرگ و میر می‌شود، تحمل درمان‌های ضد سرطان را کاهش می‌دهد و با کیفیت پایین زندگی در بیماران سرطانی همراه است (۲۸). به صورت تقریبی حدود ۵۰ درصد بیماران سرطانی از کاشکسی رنج می‌برند و این آمار در افرادی با مرحله پیشرفته بیماری به ۸۰ درصد می‌رسد (۲۵).

سازوکار کاشکسی سرطان، چندوجهی و پیچیده است. هورمون‌های مختلف، سایتوکاین‌ها و عوامل مشتق از تومور، تعادل پروتئین عضلانی را در حالت طبیعی و بیماری از طریق چندین مسیر انتقال پیام درون سلولی عمده تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳۱). در بین عوامل مختلفی که می‌توانند منجر به بروز کاشکسی شوند، برخی محققان به بررسی تغییرات اکتیوین‌ها پرداخته‌اند و تنظیم افزایشی اکتیوین‌ها را به عنوان یکی از مسیرهای عمده کاشکسی ذکر کرده‌اند که نقش مهمی در تحلیل توده عضلانی بواسطه مسیرهای پیام‌رسانی مختلف دارند (۴). گزارش شده است که اعضای خانواده TGF- β بویژه میوستاتین، اکتیوین‌ها و GDF15 به صورت قابل ملاحظه‌ای در تحلیل توده عضلانی در وضعیت کاشکسی ایفای نقش می‌کنند و افزایش سیستمیک این عوامل رشدی (در صورت وجود یا عدم وجود تومور) منجر به آتروفی قابل ملاحظه و کاشکسی می‌گردد (۵).

اکتیوین به زیر خانواده اکتیوین/اینهپین از خانواده پروتئین‌های ترشحی TGF- β تعلق دارد (۳). سه نوع دایمر اکتیوین که به لحاظ زیستی فعال هستند، شناسایی شده‌اند که عبارتند از اکتیوین A ($\beta A \beta A$)، اکتیوین B ($\beta B \beta B$) و اکتیوین AB ($\beta A \beta B$) (۲۳). امروزه چندین مطالعه نقش احتمالی اکتیوین A را در آتروفی عضلانی ناشی از کاشکسی ثابت کرده‌اند. از

انستیتوی پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران منتقل شدند. شرایط استاندارد نگهداری موش‌ها شامل چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی برای تطابق فیزیولوژیک، دمای اتاق بین ۲۶-۲۲ درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵ درصد در طول دوره پژوهش رعایت شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف به صورت آزادانه به آب و غذای استاندارد موش دسترسی داشتند. بعد از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه، به مدت یک هفته به منظور سازگاری با محیط بدون هیچگونه مداخله‌ای نگهداری شدند. سپس سلول‌های سرطانی به منظور القای تومور پستان به موش‌ها تزریق شد. لازم به ذکر است که تمامی مراحل تمرین و اجرای پژوهش مطابق با دستورالعمل مؤسسه سلامت و تغذیه در مورد مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت شد.

کشت و تزریق رده سلولی MC4-L2: بعد از تهیه رده سلولی کارسینومای مجاری پستان گیرنده استروژن مثبت (ER+) MC4-L2 از مرکز ذخایر ژنتیک، سلول‌ها در فلاسک T75 در محیط DMEM با ۱۵ میلی مول بافر HEPES، گلوتامین، ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر پنی‌سیلین، ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر استرپتومایسین و ۱۰ FBS درصد کشت داده شدند و این فرآیند تا زمان رسیدن تعداد سلول‌های سرطانی به میزان مورد نظر ادامه داشت. نهایتاً سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون سلول در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد و به هر کدام از موش‌های گروه توموری یک میلیون سلول تزریق شد. بدین منظور، ابتدا موش‌ها با تزریق کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند و سپس توسط متخصص یک میلیون سلول سرطانی به صورت زیر جلدی به ناحیه بالای ران سمت راست موش‌ها شد. تقریباً دو هفته بعد از

تواند نقش مهمی در مهار مسیر اکتیوین داشته باشد که بواسطه کاهش سطوح گیرنده اکتیوین اعمال می‌شود (۱۷).

محققان عنوان کرده‌اند که تمرین ورزشی می‌تواند یک مداخله امیدبخش برای پیشگیری و درمان کاشکسی ناشی از سرطان باشد. تمرینات ورزشی منجر به افزایش توده بدون چربی، قدرت و عملکرد عضلانی، آمادگی قلبی-عروقی و کاهش خستگی می‌شود که نهایتاً با افزایش کیفیت زندگی همراه است. از این رو، تمرینات ورزشی می‌تواند یک استراتژی ایده‌آل برای مدیریت کاشکسی ناشی از سرطان باشد که این تأثیرات مثبت تمرینات ورزشی از طریق سازوکارهای مختلفی از قبیل اثرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی اعمالی می‌شود (۷). باوجود اثرات مثبتی که تمرینات ورزشی می‌تواند در مدیریت کاشکسی سرطان داشته باشد، سازوکارهای سلولی و مولکولی این اثرگذاری هنوز هم تا حدود زیادی نامشخص است. با توجه به اینکه در مطالعات پیشین گزارش شده است که تمرین ورزشی شدید در مقایسه با تمرین ورزشی با شدت پایین با افزایش بیشتر وزن توده عضلانی در نمونه‌های سرطانی همراه است (۱۵)، مطالعه حاضر به دنبال پاسخ به این سوال است که آیا چهار هفته تمرین تداومی و تناوبی بر سطوح عضلانی اکتیوین A موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان و همچنین وزن توده عضلانی آنها تأثیر دارد یا خیر.

مواد و روش‌ها

تغذیه و نگهداری موش‌ها: پژوهش حاضر با شماره کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.315 در سامانه کد اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ثبت شده است. به منظور اجرای مطالعه حاضر که از نوع تجربی بود، تعداد ۳۲ سر موش ماده Balb/c با دامنه سنی شش تا هشت هفته و دامنه وزن ۱۷-۱۴ گرم از



تناوبی با ۷۰-۶۰ درصد سرعت بیشینه (۲۳ متر بر دقیقه) آغاز گردید.

پروتکل تمرین تناوبی مشتمل بر وهله‌های دویدن دو دقیقه‌ای و متعاقب آن دو دقیقه دویدن فعال با ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود (۱۶ متر بر دقیقه). تعداد وهله‌های دویدن ۱۰ وهله در نظر گرفته شده بود. طول دوره تمرینی چهار هفته بود و برنامه تمرین ورزشی تناوبی پنج روز در هفته اجرا شد (۲۸). قبل و بعد از اجرای برنامه تمرین تداومی و تناوبی، موش‌ها به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به منظور گرم کردن و سرد کردن روی نوارگردان می‌دویدند.

سنجش متغیرهای مورد بررسی: اندازه‌گیری حجم تومور توسط کولیس دیجیتال انجام شد و با استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور $[V = \pi/6 (w \times L^2)]$ میزان آن تعیین گردید (۱۴). حجم تومور در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور و بعد دیگر (در زاویه ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. به منظور جمع‌آوری نمونه‌های خونی بلافاصله بعد از بیهوش کردن موش-ها با ترکیب زایلانین و کتامین، خونگیری مستقیماً از قلب موش‌ها انجام شد، سپس بافت عضله دوقلو جدا گردید و وزن عضله دوقلو توسط ترازوی پزشکی (ساخت شرکت Sartorius آلمان) اندازه‌گیری شد. سپس بافت عضلانی بلافاصله در نیتروژن مایع فریز و تا زمان انجام آزمایشات مورد نظر در فریزر با دمای ۸۰- نگهداری شد. در آزمایشگاه، با استفاده از بافر لیز کننده، عضله دوقلو هموژن و سپس به منظور جداسازی مایع رویی (سوپرناتنت) سانتریفیوژ شد (۲۸). سوپرناتنت به منظور اجرای آزمون الیزا مورد استفاده قرار گرفت. اندازه‌گیری اکتیوین-A به روش الیزا و با کیت مخصوص سنجش اکتیوین-A ساخت شرکت ZellBio (ضریب تغییرات برون سنجی: $CV < 10\%$)، ضریب تغییرات برون سنجی: $CV < 12\%$)

تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیه تزریق شده قابل لمس بود. بعد از پیدایش تومور، موش‌های توموری به صورت مساوی و تصادفی در سه گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل توموری، تمرین تداومی+تومور و تمرین تناوبی+تومور تقسیم‌بندی شدند. یک گروه سالم نیز به عنوان گروه کنترل سالم و مشتمل بر ۸ موش در نظر گرفته شد. موش‌ها در گروه‌های مختلف پژوهشی از نظر سن و وزن و همچنین دسترسی آزادانه به آب و غذا و نگهداری شرایط یکسانی داشتند. گروه‌های کنترل سالم و کنترل توموری در هیچ مداخله ورزشی شرکت نداشتند و موش‌ها در گروه تداومی و تناوبی به مدت چهار هفته در تمرینات ورزشی شرکت کردند.

برنامه تمرین تداومی و تناوبی: برنامه تمرین استقامتی به صورت دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان در پژوهش حاضر به مدت چهار هفته و بعد از یک هفته آشناسازی با نوارگردان اجرا شد. آشناسازی با سرعت ۱۰-۶ متر بر دقیقه و به مدت یک هفته صورت گرفت. برنامه تمرین ورزشی استقامتی با سرعت ۱۴ متر در دقیقه در دو هفته اول شروع شد و در نهایت در دو هفته آخر به ۱۶ متر در دقیقه رسید (۲۷). و در مجموع برنامه تمرین تداومی به مدت چهار هفته اجرا شد (۳۱).

برنامه تمرین تناوبی: به منظور اجرای تمرین تناوبی، در انتهای یک هفته آشنا سازی، آزمون تعیین توان هوایی بیشینه موش‌ها به عمل آمد (۹). این آزمون بدین صورت است که بعد از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰-۱۲ متر بر دقیقه، سرعت نوارگردان از سرعت اولیه ۶ متر بر دقیقه، هر سه دقیقه یک بار به میزان ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت، حداکثر سرعت بیشینه زمانی محاسبه شد که موش‌ها قادر نبودند در آن سرعت بدونند (۱۱). سپس، تمرینات ورزشی

بر وزن بدن موش‌ها نداشته است ($p > 0/05$). با وجود این، نتایج حاضر نشان داد که وزن عضله دوقلو در گروه کنترل سالم به صورت معناداری بیشتر از سایر گروه‌های توموری (کنترل توموری، تمرین تداومی + تومور، تمرین تناوبی + تومور) بود. اما تغییرات وزن عضله دوقلو در گروه تداومی ($p = 0/140$) و تناوبی ($p = 0/213$) نسبت به گروه کنترل توموری معنادار نبود. تجزیه و تحلیل یافته‌های حجم تومور نیز کاهش معنادار آن را در گروه‌های تداومی + تومور ($0/001 < p$) و تناوبی + تومور ($0/001 < p$) در مقایسه با گروه کنترل توموری نشان داد، اما تفاوت بین دو گروه تمرین کرده (شامل گروه تداومی و تناوبی) از نظر آماری معنادار نبود ($p = 0/681$). تغییرات حجم تومور موش‌ها در نمودار ۱ نشان داده شده است. نتایج حاضر نشان داد که بین سطوح اکتیوین-A بافت عضلانی در گروه‌های مختلف پژوهشی تفاوت معناداری وجود دارد ($p = 0/033$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح اکتیوین-A در گروه تداومی+تومور به صورت معناداری کمتر از گروه کنترل توموری است. با وجود این، تغییرات سطوح اکتیوین-A در گروه تناوبی+ تومور ($p = 0/105$) و سالم کنترل ($p = 0/303$) در مقایسه با گروه کنترل توموری معنادار نبود. تغییرات سطوح اکتیوین-A در گروه‌های مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است.

با شماره کاتالوگ ZB-10792C-M9648 با حساسیت ۵ نانوگرم در لیتر طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: تمامی داده‌های حاصل از پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ تجزیه و تحلیل شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد که نتایج آن طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد. از این رو، برای مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به منظور تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین، سطح معناداری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

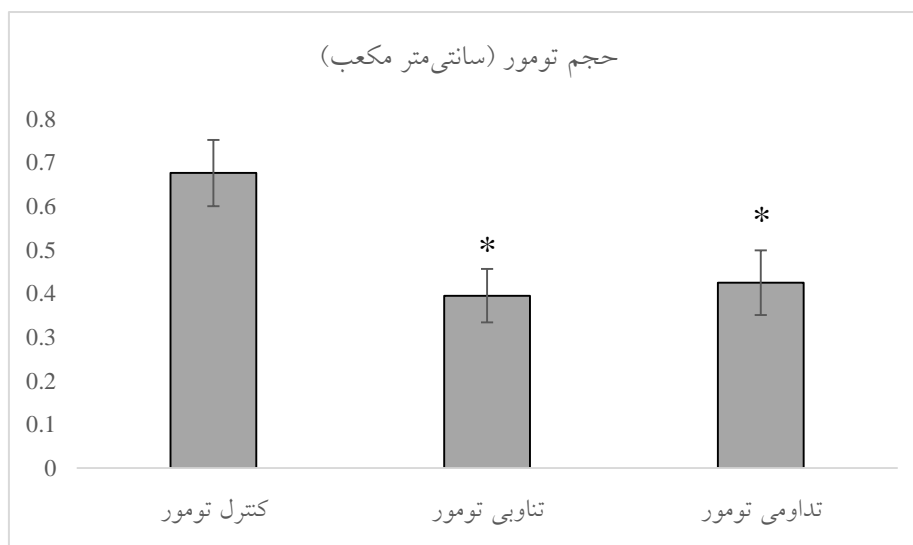
نتایج

به منظور تجزیه و تحلیل آماری، از داده‌های تمامی موش‌ها استفاده شد و در پایان مداخله چهار هفته‌ای هیچگونه تلفاتی مشاهده نشد. در جدول ۱ میزان وزن بدن و وزن عضله دوقلوی موش‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار در گروه‌های مختلف پژوهشی گزارش شده است. بررسی تغییرات وزن بدن موش‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های مختلف وجود ندارد و تمرین ورزشی یا القای تومور پستان تاثیر معناداری

جدول ۱- میزان وزن بدن و وزن عضله دوقلو در گروه‌های پژوهش (انحراف معیار \pm میانگین)

گروه	وزن عضله دوقلو (میلی‌گرم)	وزن بدن موش‌ها (گرم)
کنترل سالم	۱۱۳/۸ \pm ۳/۶۰ *	۲۱/۶ \pm ۰/۸۹
کنترل توموری	۹۲/۶۲ \pm ۲/۶۱	۲۱/۴۲ \pm ۰/۷۸
تناوبی+ تومور	۹۷/۵۰ \pm ۶/۲۵	۲۱/۵۷ \pm ۰/۵۳
تداومی+ تومور	۹۸/۳۷ \pm ۶/۳۲	۲۱/۰۰ \pm ۰/۶۳

* نشانه تفاوت معنادار با گروه‌های توموری (کنترل توموری، تداومی+تومور، تناوبی+تومور)



نمودار ۱- تغییرات حجم تومور در موش‌ها. * اختلاف معنادار با گروه کنترل توموری



نمودار ۲- تغییرات سطوح اکتیوین-A در عضله دوقلو. # نشانه تفاوت معنادار با گروه کنترل توموری

بحث

تنها در گروه تمرین تداومی در مقایسه با گروه توموری کنترل معنادار بود. یافته‌های حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی بویژه تمرینات تداومی می‌تواند به تنظیم کاهشی سطوح اکتیوین-A در بافت عضله دوقلوی موش‌ها ماده مبتلا به سرطان پستان منجر شود. سطوح اکتیوین-A در گروه تمرین تناوبی به میزان ۱۳/۵ درصد و در گروه تداومی ۱۷ درصد در

هدف از اجرای پژوهش حاضر، بررسی تأثیر چهار هفته تمرین تداومی و تناوبی بر سطوح اکتیوین-A در بافت عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بود. یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد که هر دو نوع تمرین ورزشی با کاهش سطوح اکتیوین-A در بافت عضله دوقلوی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان همراه بوده است، اما میزان این کاهش

نشان دادند که این تغییرات با کاهش معنادار بیان میوستاتین نیز همراه بود (۱۳). البته در پژوهش حاضر تاثیرات حاد فعالیت ورزشی بر اکتیوین-A مورد بررسی قرار نگرفته است و به جای mRNA صرفاً سطح پروتئین اکتیوین-A به روش الیزا بررسی شده است. در رابطه با مسیر اثرگذاری اکتیوین-A که منجر به کاهش توده و عملکرد عضلانی می‌شود، عنوان شده است که اکتیوین-A منجر به افزایش رونویسی لیگازهای یوبی کوئیتین مرتبط با آتروفی، کاهش سنتز پروتئین ناشی از مسیر Akt/mTOR و پاسخ‌های پروفیبروتیک می‌شود که نهایتاً با تحلیل توده عضلانی و کاشکسی همراه است (۴). با این همه، هنوز مسیرهای دقیق اثرگذاری اکتیوین-A در کاشکسی عضلانی مشخص نیست.

محققان در بررسی تاثیر شش هفته تمرین استقامتی بر سطوح میوستاتین در بافت عضله دوقلوی موش‌های مبتلا به سرطان پستان، همسو با یافته‌های پژوهش حاضر در رابطه با تاثیر فعالیت ورزشی در تنظیم کاهشی اکتیوین-A به عنوان یکی از عوامل مرتبط با مسیر میوستاتین، کاهش معنادار سطوح میوستاتین عضلانی را در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل توموری نشان دادند که با وزن بیشتر توده عضلانی در گروه تمرین کرده نسبت به گروه کنترل تومور همراه بود (۹).

از محدودیت‌های اصلی پژوهش حاضر می‌توان به عدم بررسی گیرنده اکتیوین-A (ActRIIB) و همچنین محدودیت جهت سنجش بیان mRNA اکتیوین-A اشاره کرد. علاوه بر این، اندازه‌گیری تغییرات اکتیوین-A در سایر عضلات (مانند تیبالیس و نعلی) می‌توانست به درک بهتر اثرگذاری تمرین ورزشی بر بافت عضله موش‌های مبتلا به سرطان پستان کمک کند. باوجود این، یافته‌های پژوهش حاضر و شواهد موجود همگی بر این واقعیت دلالت

مقایسه با گروه کنترل توموری کاهش یافت که بر اثرگذاری فعالیت ورزشی در تنظیم کاهشی سطوح اکتیوین-A و احتمالاً متعاقب آن کمک به حفظ توده عضلانی تاکید دارد. اگرچه متأسفانه در رابطه با نقش تمرینات ورزشی بر سطوح اکتیوین-A بویژه در نمونه‌های سرطانی اطلاع زیادی در دست نیست و مطالعات مشابهی صورت نگرفته است، هولمی و همکاران (۲۰۱۳) در پژوهشی نشان دادند که مهار مسیر میوستاتین/اکتیوین در موش‌های mdx به سرعت منجر به افزایش توده عضلانی می‌شود، اما با کاهش میزان فعالیت اختیاری در موش‌های دچار دیستروفی همراه بود که به کاهش نشانگرهای ظرفیت هوازی منجر شد (۱۴). در مقابل، هولمی و همکاران (۲۰۱۳) عنوان کردند که ترکیب مهار مسیر میوستاتین/اکتیوین با تمرینات ورزشی به افزایش تحمل فعالیت ورزشی در موش‌های mdx منجر می‌شود و به بهبود بیشتر ترکیب بدن در این موش‌ها می‌انجامد و می‌تواند یک تاثیر مضاعف داشته باشد (۱۴). البته در پژوهش حاضر دستکاری ژنتیکی در مسیر اکتیوین صورت نگرفت، اما مشاهده شد که فعالیت ورزشی می‌تواند نقش موثر در سرکوب و تعدیل سطوح اکتیوین-A داشته باشد. هرچند که نوع برنامه تمرین ورزشی و همچنین نمونه‌ها مورد بررسی در پژوهش حاضر کاملاً متفاوت از پژوهش فوق بود.

در پژوهشی دیگر، محققان نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی به تنهایی یا در ترکیب با مهار مسیر میوستاتین/اکتیوین منجر به کاهش سطوح گیرنده اکتیوین (sActRIIB) می‌شود که با تغییر پروفایل بیان ژن عضلانی در موش‌های مبتلا به دیستروفی عضلانی به سمت فنوتیپ سالم همراه است (۱۷). علاوه بر این، محققان کاهش معنادار mRNA اکتیوین IIb (AcvIIb) را به عنوان گیرنده میوستاتین بعد از یک جلسه فعالیت ورزشی مقاومتی در مردان سالمند سالم



کاشکسی القا شده توسط تومور را تحت تأثیر قرار دهند. در این رابطه محققان عنوان کرده‌اند که موش-های فاقد اینهیپین با افزایش سطوح اکتیوین-A مشخص می‌شوند و تحلیل توده چربی و عضلانی را از خود نشان می‌دهند که می‌تواند موجب مرگ شود، حتی در صورت فقدان تومور یا بیماری نیز، افزایش سطوح اکتیوین-A به صورت موضعی یا در گردش خون می‌تواند به آتروفی عضلانی منجر شود (۳۵).

در نمونه‌های انسانی، تنظیم افزایشی سطوح اکتیوین-A در افراد مبتلا به سرطان از جمله سرطان پستان مشاهده شده است (۲۴). در پژوهشی روی بیماران مبتلا به سرطان ریه و کولورکتال، لومایه و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که سطوح اکتیوین-A در بیماران سرطانی دچار کاشکسی افزایش پیدا می‌کند و بر این اساس نتیجه گرفتند که احتمالاً اکتیوین-A در کاشکسی و تحلیل توده عضلانی بیماران سرطانی نقش دارد (۲۶). این محققان جزء نخستین افرادی بودند که ارتباط بین کاشکسی و اکتیوین-A را بررسی کردند و بر همین اساس به منظور شناخت و آگاهی بیشتر در رابطه با نقش اکتیوین-A در سرطان، انجام مطالعات بیشتری را توصیه کردند. یافته‌های پژوهش حاضر در تایید موارد فوق‌الذکر نشان داد که سطوح اکتیوین-A در بافت عضله دوقلوی موش‌های کنترل سالم در مقایسه با گروه توموری کنترل به میزان ۱۰ درصد کمتر است. این نتایج تایید می‌کند که القای سرطان و تومور در نمونه‌های حیوانی با تنظیم افزایشی سطوح اکتیوین-A در بافت عضله دوقلو همراه است که احتمالاً نشان دهنده تحریک مسیر آتروفی و کاشکسی عضلانی است. لومایه و همکاران (۲۰۱۵) بر اساس یافته‌های پژوهش خود عنوان کردند که مهار کردن مسیر اکتیوین-A در بیماران سرطانی دچار کاشکسی می‌تواند به حفظ توده عضلانی کمک کند و کیفیت زندگی و بقا را در بیماران مبتلا به

دارد که تنظیم افزایشی مسیر اکتیوین-A/میوستاتین به صورت سیستمیک یا موضعی (از جمله در بافت عضلانی) به تحلیل توده عضلانی و فعال‌سازی مسیرهای آتروفی عضلانی منجر می‌شود. در مقابل، برخی مطالعات محدود صورت گرفته و از جمله پژوهش حاضر بر این واقعیت تأکید دارد که تمرین ورزشی می‌تواند نقش موثری در معکوس کردن این روند داشته باشد و از طریق سرکوب اکتیوین-A در بافت عضلانی از تحلیل بیشتر توده عضلانی در نمونه‌های سرطانی (هرچند به صورت غیرمعنادار) پیشگیری کند. علی‌رغم مزایایی که تمرینات هوازی می‌تواند داشته باشد، برای بهره بردن از این تمرینات در نمونه‌های مبتلا به سرطان یک سری محدودیت‌ها وجود دارد. نخست اینکه معمولاً خستگی مزمن در بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان مشاهده می‌شود که عمدتاً ناشی از اختلال در متابولیسم اکسایشی است. بنابراین انتظار نمی‌رود که بیماران دچار کاشکسی بتوانند پروتکل‌های تمرین استقامتی تداومی بلند مدت را همانند نمونه‌های سالم تا انتها انجام دهند. از این رو، سایر پروتکل‌های تمرین استقامتی باید مد نظر قرار گیرند. بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات ورزشی استقامتی به صورت تناوبی در مقایسه با تمرینات استقامتی طولانی مدت برای بیماران مبتلا به کاشکسی سرطان بسیار قابل تحمل‌تر باشد (۲).

اکتیوین-A عملکردهای بیولوژیک خود را از طریق اتصال به گیرنده غشایی نوع 2B (ActRIIB) اعمال می‌کند. این گیرنده بین اکتیوین-A و میوستاتین (که به عنوان یکی از اصلی‌ترین تنظیم‌کننده‌های منفی توده عضلانی شناخته می‌شود) مشترک است. بر همین اساس عنوان شده است که اکتیوین-A عمل بیولوژیک میوستاتین بر بافت عضلانی را افزایش می‌دهد (۳۴). میوستاتین و اکتیوین-A می‌توانند

سرطان کولورکتال و سرطان ریه دچار کاشسکی افزایش دهد (۲۶).

یکی دیگر از یافته‌های پژوهش حاضر این بود که چهار هفته تمرین ورزشی به صورت تناوبی یا تداومی به کاهش معنادار حجم تومور در موش‌های ماده حامل تومور پستان منجر می‌شود. مقایسه حجم تومور موش‌ها در روز آخر مداخله تمرینی نشان داد که حجم تومور موش‌ها در گروه‌های تمرین تداومی و تناوبی به ترتیب ۳۷/۱ درصد و ۴۱/۵ درصد کمتر از نمونه‌های کنترل توموری است که بر نقش مثبت تمرینات ورزشی مختلف در مقابله با رشد تومور در نمونه‌های حیوانی تاکید دارد. همسو با یافته‌های حاضر، محققان در مطالعات متعددی کاهش حجم تومور را به دنبال انواع مختلف تمرینات ورزشی از جمله تمرین استقامتی (۳۱)، مقاومتی (۱۹) و تناوبی (۳۲) نشان داده‌اند. این نتایج تاکید می‌کند که تمرینات ورزشی به اشکال مختلف می‌تواند بر روند رشد تومور تاثیر بگذارد. در پژوهشی همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، کاظمی و میرزازاده (۲۰۱۸) کاهش معنادار حجم تومور را بعد از شش هفته تمرین استقامتی (پنج جلسه در هفته) نشان دادند. این محققان، کاهش حجم تومور را ناشی از تنظیم افزایشی سطوح عوامل آپوپتیک شامل کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ در بافت تومور دانستند (۱۸). علاوه بر این، مسیرهای دیگری از قبیل کاهش سطوح عوامل التهابی (۲۷، ۲۹)، تنظیم کاهشی عوامل مرتبط با رگزایی تومور از قبیل VEGF و IL-6 (۳۱) و افزایش عوامل ضد التهابی از قبیل IL-10 (۳۳) نیز برای اثرات ضد توموری تمرین ورزشی گزارش شده‌اند.

همچنین، نتایج حاضر نشان داد که القای تومور در موش‌ها بعد از چهار هفته منجر به کاهش معنادار وزن عضله دوقلو در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌شود. این یافته‌ها تاکید می‌کند که تومور القا شده با تحریک

کاشسکی عضلانی همراه بوده است. در مقابل، نتایج حاضر نشان داد که وزن عضله دوقلو در گروه تمرین تناوبی و تداومی به ترتیب ۵/۳ و ۶/۲ درصد بیشتر از گروه کنترل توموری بود. باوجود این، تفاوت معناداری بین وزن عضله دوقلو در گروه تمرین تداومی و تناوبی با گروه کنترل توموری همراه نبود که این نتایج همسو و در تضاد با برخی مطالعات صورت گرفته می‌باشد. خامویی و همکاران (۲۰۱۶) در تایید یافته‌های حاضر عنوان کردند که هشت هفته تمرین ورزشی به صورت مقاومتی (سه جلسه در هفته) و استقامتی (پنج جلسه در هفته) تاثیر معناداری بر وزن عضله دوقلو و پلانناریس در موش‌های Balb/c ماده مبتلا به سرطان ندارد. بر این اساس، محققان نتیجه گرفتند که احتمالاً تمرینات مقاومتی و استقامتی نمی‌تواند از کاهش وزن ناشی از القای تومور جلوگیری کند. هرچند که نشان دادند تمرینات هوازی ممکن است از طریق فعال‌سازی مسیر mTOR با تحلیل توده عضلانی در موش‌های سرطانی مقابله کند (۱۹). همسویی یافته‌های حاضر با پژوهش فوق در حالی بود که خامویی و همکاران (۲۰۱۶) به جای تومور پستان از رده سلولی C26 برای القای سرطان روده استفاده کردند. با این همه، می‌توان عنوان کرد که احتمالاً دلیل اصلی عدم اثرگذاری تمرین ورزشی بر توده عضلانی در پژوهش حاضر را بتوان با طول کوتاه دوره تمرین ورزشی مرتبط دانست. در تایید این فرضیه، نتایج حسنی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که بعد از شش هفته تمرین استقامتی در موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان، وزن عضله دوقلو به صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل توموری بوده است (۹).

این نتایج بیانگر نقش پیشگیرانه فعالیت ورزشی در کاهش روند تحلیل توده عضلانی به دنبال تزریق سلول‌ها توموری است که این تاثیر مثبت تمرین



A با تغییرات در وزن توده عضلانی موش‌های سرطانی همسو باشد که باید در مطالعات آتی به منظور روشن شدن موضوع، به آن پرداخته شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر اساس یافته‌های پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی نگاشته است. بدینوسیله از مسولین دانشکده پیراپزشکی دانشگاه تهران به خاطر کمک‌های بی‌دریغشان در کشت و تزریق سلول‌های سرطانی و آزمایشگاه رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات به خاطر انجام روش‌های آزمایشگاهی تشکر می‌شود.

منابع

1. Al-Majid S., Waters H., 2008. The biological mechanisms of cancer-related skeletal muscle wasting: the role of progressive resistance exercise. *Biological research for nursing*, 10(1): 7-20.
2. Alves C.R., da Cunha T.F., da Paixão N.A., Brum P.C., 2015. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life sciences*. 125:9-14.
3. Bilezikjian, L. M., & Vale, W. W., 2011. The local control of the pituitary by activin signaling and modulation. *Open Neuroendocrinology Journal*, 4: 90-101.
4. Chen, J. L., Walton, K. L., Qian, H., Colgan, T. D., Hagg, A., Watt, M. J., ... & Gregorevic, P., 2016. Differential effects of IL6 and activin A in the development of cancer-associated cachexia. *Cancer research*, 76(18): 5372-5382.
5. Chen, J. L., Walton, K. L., Winbanks, C. E., Murphy, K. T., Thomson, R. E., Makanji, Y., ... & Gregorevic, P., 2014. Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *The FASEB Journal*, 28(4): 1711-1723.
6. Gilson, H., Schakman, O., Kalista, S., Lause, P., Tsuchida, K., & Thissen, J. P., 2009. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell

ورزشی در جلوگیری از تحلیل توده عضلانی را با کاهش سطوح میوستاتین بافت عضلانی مرتبط دانستند. یکی از محدودیت‌های اصلی پژوهش حاضر این است که تغییرات در بافت چربی به عنوان یکی دیگر از جایگاه‌های در معرض کاشکسی مورد بررسی قرار نگرفت که برای پژوهش‌های آتی می‌تواند مورد توجه باشد. در مجموع، می‌توان عنوان کرد که با توجه به وزن بیشتر توده عضلانی در گروه‌های تمرین کرده پژوهش حاضر و همچنین اثرات ثابت شده تمرین ورزشی در حفظ توده عضلانی بویژه در مطالعاتی که تأثیر شش هفته تمرین را بر نمونه‌های سرطانی بررسی کرده‌اند، احتمالاً در صورت طولانی‌تر شدن دوره تمرین ورزشی می‌توانستیم نتیجه‌گیری دقیق‌تری در رابطه با تأثیر تمرین ورزشی تداومی و تناوبی وزن عضله دوقلو در موش‌های سرطانی داشته باشیم. متأسفانه به دلیل محدودیت‌های موجود جهت ادامه برنامه تمرین ورزشی و همچنین محدودیت زمانی، در پژوهش حاضر امکان افزایش دوره تمرین ورزشی وجود نداشت.

نتیجه‌گیری

یافته‌های برگرفته از مطالعه حاضر نشان دهنده تأثیر مثبت تمرین ورزشی در کاهش روند رشد تومور بود. همچنین کاهش سطوح اکتیوین-A در گروه‌های تمرین کرده مشاهده شد که با افزایش اندک وزن عضله دوقلو در گروه‌های تمرین کرده نسبت به گروه کنترل توموری همراه بود. با توجه به یافته‌های حاضر می‌توان نتیجه گرفت که حداقل در کوتاه مدت (چهار هفته) تمرین ورزشی نمی‌تواند تأثیر معناداری بر توده عضلانی داشته باشد و کاهش معنادار سطوح اکتیوین-A در بافت عضلانی ممکن است با افزایش معنادار وزن عضله همراه نباشد. هرچند در صورت ادامه دار بودن دوره تمرین ورزشی، احتمالاً تغییرات اکتیوین-

- Pasternack, A., Kainulainen, H., & Ritvos, O., 2013. Exercise restores decreased physical activity levels and increases markers of autophagy and oxidative capacity in myostatin/activin-blocked mdx mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305(2): 171-182.
15. Jee H, Chang JE, Yang EJ. 2016. Positive prehabilitative effect of intense treadmill exercise for ameliorating cancer cachexia symptoms in a mouse model. *Journal of Cancer*; 7(15): 2378-2387.
16. Jones, L. W., Vigiante, B. L., Tashjian, J. A., Kothadia, S. M., Keir, S. T., Freedland, S. J., ... & Dewhirst, M. W., 2009. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *Journal of applied physiology*, 108(2): 343-348.
17. Kainulainen H, Papaioannou KG, Silvennoinen M, Autio R2, Saarela J, Oliveira BM, 2015. Myostatin/activin blocking combined with exercise reconditions skeletal muscle expression profile of mdx mice. *Mol Cell Endocrinol*; 399:131-42.
18. Kazemi, A., & Mirzazadeh, E., 2018. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer, *ijbd*, 11 (3): :32-43
19. Khamoui, A. V., Park, B. S., Kim, D. H., Yeh, M. C., Oh, S. L., Elam, M. L., ... & Contreras, R. J. 2016. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. *Metabolism*, 65(5): 685-698.
20. Leto, G., Incorvaia, L., Badalamenti, G., Tumminello, F. M., Gebbia, N., Flandina, C., ... & Rini, G. 2006. Activin A circulating levels in patients with bone metastasis from breast or prostate cancer. *Clinical & experimental metastasis*, 23(2): 117-122.
21. Lira, F. S., Neto, J. C. R., & Seelaender, M., 2014. Exercise training as treatment in proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(1): 157-164.
7. Gould, D. W., Lahart, I., Carmichael, A. R., Koutedakis, Y., & Metsios, G. S., 2013. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 4(2): 111-124.
8. Gulzar F, Akhtar MS, Sadiq R, Bashir S, Jamil S, Baig SM. Identifying the reasons for delayed presentation of Pakistani breast cancer patients at a tertiary care hospital. *Cancer management and research*. 2019; 11:1087-1096.
9. Hasani, F., Gholami, M., & Ghazalian, F., 2018. Effect of Six Weeks of Endurance Training on Tumor Volume and Muscle Myostatin Levels in Female Mice with Breast Cancer: Implications for Cachexia, *ijbd*, 11 (3): 44-45.
10. Hayes, J. P., & Chappell, M. A., 1990. Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*, 495-503.
11. Hortobagyi, G. N., de la Garza Salazar, J., Pritchard, K., Amadori, D., Haidinger, R., Hudis, C. A., ... & O'Shaughnessy, J. A., 2005. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clinical breast cancer*, 6(5): 391-401.
12. Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, Ø., 2007. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 14(6), 753-760.
13. Hulmi, J. J., Ahtiainen, J. P., Kaasalainen, T., PöLLANEN, E. I. J. A., Hakkinen, K., Alen, M., Mero, A. A., 2007. Postexercise myostatin and activin IIB mRNA levels: effects of strength training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(2): 289-297.
14. Hulmi, J. J., Oliveira, B. M., Silvennoinen, M., Hoogaars, W. M.,



29. Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., ... & Nielsen, J., 2016. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine-and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell metabolism*, 23(3): 554-562.
30. Penna, F., Busquets, S., Pin, F., Toledo, M., Baccino, F. M., López-Soriano, F. J., ... & Argilés, J. M., 2011. Combined approach to counteract experimental cancer cachexia: eicosapentaenoic acid and training exercise. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2(2): 95-104.
31. Shalamzari, S. A., Agha-Alinejad, H., Alizadeh, S., Shahbazi, S., Khatib, Z. K., Kazemi, A., ... & Minayi, N. 2014. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(4): 231-258.
32. Shamsi, M. M., Chekachak, S., Souidi, S., Quinn, L. S., Ranjbar, K., Chenari, J., ... & Mahdavi, M., 2017. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*, 90: 100-108.
33. Shiri, Y., Agha-Alinejad, H., Gharakhanlou, R., Amani Shalamzari, S., & Saei, M. A., 2014. Effect of six weeks endurance training on tumor tissue IL-10 cytokine levels in breast cancer bearing mice. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3): 205-210.
34. Xia, Y., & Schneyer, A. L., 2009. The biology of activin: recent advances in structure, regulation and function. *The Journal of endocrinology*, 202(1): 1-2.
35. Zhou, X., Wang, J. L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K. S., Jiao, Q., ... & Lacey, D. L., 2010. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*, 142(4): 531-543.
- cancer cachexia. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(6): 679-686.
22. Loumaye, A., de Barsy, M., Nachit, M., Lause, P., Frateur, L., van Maanen, A., ... & Thissen, J. P., 2015. Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(5): 2030-2038.
23. Loomans HA, Andl CD. Intertwining of activin A and TGF β signaling: dual roles in cancer progression and cancer cell invasion. *Cancers*. 2014; 7(1):70-91.
24. Martinelli, G. B., Olivari, D., Cecconi, A. R., Talamini, L., Ottoboni, L., Lecker, S. H., ... & Giavazzi, R. 2016. Activation of the SDF1/CXCR4 pathway retards muscle atrophy during cancer cachexia. *Oncogene*, 35(48): 6212-6222.
25. Matsuyama, T., Ishikawa, T., Okayama, T., Oka, K., Adachi, S., Mizushima, K., ... & Katada, K. 2015. Tumor inoculation site affects the development of cancer cachexia and muscle wasting. *International journal of cancer*, 137(11): 2558-2565.
26. McPherron, A., 2010. Metabolic functions of myostatin and GDF11. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*, 10(4): 217-231.
27. Murphy, E. A., Davis, J. M., Barrilleaux, T. L., McClellan, J. L., Steiner, J. L., Carmichael, M. D., ... & Green, J. E. 2011. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. *Cytokine*, 55(2): 274-279.
28. Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argiles, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., ... & Fearon, K. C. 2010. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition*, 29(2): 154-159.