

تغییرات مایواستاتین و فول استاتین سرمی به هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲

جواد طلوعی آذر^{۱*} - فاطمه شب‌خیز^۲ - موسی خلفی^۳

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۳/۱۸، تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۰۷/۲۲)

چکیده

هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی مایواستاتین، فول استاتین و مقاومت به انسولین در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. برای این منظور، ۲۰ مرد سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ (سن: $72/45 \pm 4/97$ سال، وزن: $79/70 \pm 12/57$ کیلوگرم، BMI: $27/91 \pm 4/07$) انتخاب شدند و به‌طور تصادفی در دو گروه تمرین مقاومتی (۱۰ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) قرار گرفتند. گروه تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته، سه جلسه در هر هفته، ۸ حرکت را ۳ ست با ۱۰ تکرار با ۷۰ درصد 1RM اجرا کردند. در حالت پایه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی نمونه‌های خون جمع‌آوری شد. از آزمون‌های آماری t همبسته و ANCOVA برای تحلیل داده‌ها استفاده شد و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نتایج درون‌گروهی تحلیل داده‌ها نشان داد، هشت هفته تمرین مقاومتی به افزایش معنادار قدرت پایین‌تنه، بالاتنه ($P=0/001$)، مقادیر سرمی فول استاتین ($P=0/008$) و کاهش معنادار مقادیر سرمی مایواستاتین ($P=0/003$)، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین ($P=0/001$) در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شد. در بررسی تغییرات بین‌گروهی نیز مشخص شد که تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری در قدرت پایین‌تنه، بالاتنه ($P=0/001$)، مقادیر سرمی فول استاتین ($P=0/001$) و کاهش معناداری در مقادیر سرمی مایواستاتین ($P=0/001$)، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین ($P=0/001$) ایجاد کرد. استفاده از برنامه تمرین مقاومتی با تنظیم مثبت فول استاتین و تنظیم منفی مایواستاتین در بهبود متابولیسم گلوکز تخریب‌شده ناشی از مقاومت به انسولین سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثر است که قدرت عضلانی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد.

واژه‌های کلیدی

تمرین مقاومتی، دیابت نوع ۲، فول استاتین، مایواستاتین، مقاومت به انسولین.

مقدمه

یکی از سازوکارهای تنظیم‌کننده حجم و قدرت عضلانی پیام‌رسانی مایوکاین مایواستاتین^۱ است (۹). مایواستاتین عضوی از خانواده TGF- β ^۲ به‌عنوان فاکتورهای رشدی است که به‌طور خاص در عضله اسکلتی بیان می‌شود (۱۰). تأثیرات سلولی مایواستاتین به روش اتوکراین/پاراکراین، تنظیم‌کننده اصلی رشد عضلات اسکلتی است، به‌طوری‌که فعال‌سازی آن به غیرفعال شدن مسیر هایپرتروفی (۱۱) و افزایش بیان آن به آتروفی عضلانی منجر می‌شود (۱۲). مایواستاتین تکثیر و تمایز مایوبلاست‌ها و همچنین مسیر Akt/mTOR را مهار می‌کند که تنظیم‌کننده سنتز پروتئین عضلانی است (۱۳). با این حال، در سال‌های اخیر تمرکز خاصی بر عملکرد مایواستاتین فراتر از رشد عضلانی شده است، به‌طوری‌که بیان بیش‌ازحد مایواستاتین در نمونه‌های حیوانی با افزایش مقاومت به انسولین و آنتی‌بادی ضد مایواستاتین علاوه بر افزایش توده و قدرت عضلانی با بهبود حساسیت انسولین همراه بوده است (۱۴، ۱۵). علاوه بر این، مهار مایواستاتین با سرکوب التهاب، افزایش اکسیداسیون چربی و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید، حساسیت به انسولین را در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بهبود می‌بخشد (۱۶). همچنین، نشان داده شده است که موش‌های فاقد مایواستاتین مقاومت به انسولین را از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی پروتئین کیناز وابسته به AMP کاهش می‌دهند (۱۷). سالمندی و دیابت هر دو با افزایش سطوح سرمی و بیان عضلانی مایواستاتین همراه‌اند (۱۸) که به گسترش مقاومت به انسولینی منجر می‌شود (۱۳).

علاوه بر مایواستاتین، فول‌استاتین (پروتئین متصل‌شونده به اکتیوین)^۳ به‌عنوان مهارکننده اصلی مایواستاتین در تنظیم توده عضلانی، التهاب و نیز

سالمندی نشان‌دهنده تمام تغییرات مثبت و منفی است که در طول زندگی برای انسان رخ می‌دهد. در این دوران قدرت بدن برای مقابله با آسیب‌ها و ریسک فاکتورهای محیطی کاهش می‌یابد و در نتیجه بدن مستعد بیماری‌های مختلف می‌شود (۱). از جمله شایع‌ترین و جدی‌ترین بیماری‌های مرتبط با افزایش سن، دیابت ملیتوس است (۲). دیابت نوع ۲، نوعی اختلال متابولیکی است که در نتیجه نقص عملکرد انسولین و گیرنده سلولی انسولین رخ می‌دهد (۳) که وقوع و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد (۴). اگرچه سازوکار شیوع دیابت با سالمندی به‌وضوح مشخص نیست، به‌نظر می‌رسد که مقاومت به انسولین ناشی از افزایش سن، به‌علت کاهش توده عضلانی، افزایش توده چربی و کاهش فعالیت بدنی است (۵). این کاهش وابسته به سن در توده عضلانی سبب کاهش عملکرد و شیوع بیماری‌ها می‌شود (۶). علاوه بر تأثیرات سالمندی بر کاهش توده عضلانی و گسترش سارکوپنی، از دست دادن توده عضلانی و افزایش توده چربی در بسیاری دیگر از وضعیت‌های پاتولوژیکی از جمله دیابت نوع ۲ نیز مشاهده می‌شود (۷). مطالعات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که کاهش توده عضلانی نه‌تنها علتی برای دیابت نوع ۲ است، بلکه می‌تواند نتیجه بروز این بیماری نیز باشد. بر این اساس، دیابت نوع ۲ به کاهش بارزتر توده عضله اسکلتی در مقایسه با افراد همسان‌شده سنی با گلیسمی طبیعی منجر می‌شود (۸). بنابراین، روشی برای حفظ توده عضلانی و جلوگیری از کاهش توده عضلانی مرتبط با سن و بیماری دیابت نوع ۲، به‌وضوح روش درمانی ارزشمندی برای دیابت و مقاومت به انسولین مرتبط با سن است.

3. Follistatin (activin-binding protein)

1. Myostatin

2. Transforming growth factor beta (TGF- β)

است، تغییرات در ترشح مایوکاین‌ها می‌تواند از عوامل مهم درگیر در این فرایندهای سلولی باشد. تمرین مقاومتی با افزایش فاکتورهای رشد عضلانی و مهار فاکتورهای تنظیم منفی به افزایش توده عضلانی منجر می‌شود (۲۹). بر این اساس، مطالعات نشان داده‌اند که مقادیر سرمی مایوآستاتین، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مایوکاین‌های درگیر در تنظیم توده عضلانی، در پاسخ به تمرین مقاومتی کاهش می‌یابد و با مقاومت به انسولین مرتبط است (۳۰). با این حال، با وجود نقش مایوآستاتین در تنظیم توده عضلانی و نیز اخیراً در نقش مستقیم تنظیم‌کننده متابولیسم گلوکز و از سوی دیگر با توجه به نقش مهمی فول‌آستاتین بر تنظیم ترشح مایوآستاتین، پاسخ این دو هورمون به تمرین مقاومتی در سالمندان مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌وضوح مشخص نیست. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی فول‌آستاتین، مایوآستاتین و مقاومت به انسولین در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت.

روش تحقیق

روش پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون است. جامعه آماری پژوهش حاضر مردان سالمند دیابتی نوع ۲ خانه سالمندان کرج بودند که افراد داوطلب برای حضور در پژوهش حاضر دعوت به همکاری شدند. ابتدا ۶۰ مرد سالمند غیرفعال داوطلب از لحاظ جسمانی و سلامت عمومی معاینه شدند و علاوه بر اندازه‌گیری فشار خون، آزمایش‌های خونی اولیه (قند خون ناشتا، اوره و کراتینین) به‌عمل آمد. معیارهای ورود به پژوهش شامل دارا بودن گلوکز خون ناشتای ۲۵۰-۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، سطوح HbA1c

متابولیسم گلوکز نقش ایفا می‌کند (۱۹). علاوه بر عضله اسکلتی، فول‌آستاتین در بافت‌های دیگر نیز بیان می‌شود و اخیراً نیز به‌عنوان هپتوکاین مشخص شده است که از کبد ترشح می‌شود و نسبت گلوکاکون به انسولین تعیین‌کننده اصلی سطوح فول‌آستاتین است (۲۰). سطوح سرمی فول‌آستاتین در بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد (۲۱) که نشان می‌دهد ترشح فول‌آستاتین در شرایط پاتوفیزیولوژیک متابولیکی مانند دیابت دچار اختلال می‌شود. در مقابل، فول‌آستاتین می‌تواند بر مقاومت به انسولین و التهاب از طریق تعامل با اعضای خانواده TGF- β تأثیر بگذارد، به‌طوری‌که با اتصال و خنثی کردن هر دو مایوآستاتین و اکتیوین A همراه است (۲۲).

اگرچه، مقاومت به انسولین با دامنه وسیعی از اختلالات متابولیکی مانند هیپرانسولینمی، اختلال در برداشت گلوکز و اختلال میتوکندریای مشخص می‌شود، اغلب با نبود فعالیت ورزشی منظم و سبک زندگی غیرفعال مرتبط شده است (۲۳). در مقابل، فعالیت ورزشی به‌عنوان یکی از عوامل مهم در درمان افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌دلیل تأثیرات مثبت بر کنترل گلیسمی، بهبود مقاومت به انسولین و سلامت قلبی - عروقی شناخته می‌شود (۲۴). مبنای اصلی تأثیر مفید تمرین ورزشی به توانایی فعالیت انقباضی عضله اسکلتی برای افزایش حساسیت به انسولین، برداشت و مصرف گلوکز مربوط می‌شود (۲۵). تمرین هوازی معمولاً به‌عنوان نوع مناسب تمرین ورزشی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود (۲۶)، با این حال، اهمیت تمرین مقاومتی توسط بسیاری از محققان مطرح شده است (۲۷). تمرین مقاومتی استراتژی مؤثری برای افزایش توده عضله اسکلتی و قدرت در سالمندان و نیز بیماران دیابتی نوع ۲ است (۲۸). اگرچه، سازوکارهای مسئول تأثیرات مفید تمرینات مقاومتی کمتر شناخته شده

خون قبل و بعد از فعالیت ورزشی با استفاده از گلوکومتر کنترل شد (۳۲). اگر گلوکز خون قبل از فعالیت ورزشی کمتر از ۶/۶ میلی مول/لیتر می‌بود، آزمودنی‌ها یک اسنک شامل ۲۵ گرم کربوهیدرات و ۷ گرم پروتئین مصرف کردند (۳۳). در طول ۸ هفته، گروه کنترل (C) هیچ نوع فعالیت ورزشی را انجام نداد.

جمع‌آوری نمونه‌ها و اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی. ۴۸ ساعت پیش و پس از اجرای پروتکل‌های موردنظر پژوهش حاضر، ارزیابی‌هایی شامل اندازه‌گیری ترکیب بدنی، آمادگی جسمانی و ارزیابی‌های بیوشیمیایی صورت گرفت. برای این منظور، ۱۲ ساعت پس از ناشتایی شبانه، نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی به مقدار ۵ سی‌سی صورت گرفت و در لوله‌های ونوجکت فاقد ماده ضدانعقاد ریخته شد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم جداسازی شده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای ارزیابی متغیرهای بیوشیمیایی منجمد و نگهداری شد.

اندازه‌گیری متغیرهای ترکیب بدنی شامل قد (با قدسنج دیواری)، وزن (با ترازوی مدرج‌شده)، نمایه توده بدنی (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر)، درصد چربی (با دستگاه In body 230 ساخت کره جنوبی) و دور کمر (با متر نواری) صورت گرفت. یک تکرار بیشینه (IRM) پرس سینه و پرس پا برای ارزیابی قدرت عضلانی بالاتنه و پایین‌تنه انجام گرفت (۳۴). برای اندازه‌گیری گلوکز خون به روش گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون، کرج، ایران) با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Technicon, RA1000, USA) استفاده شد.

انسولین (شماره کاتالوگ: ABIN625032)، مایواستاتین (شماره کاتالوگ: ABIN1116102) و فول‌استاتین (شماره کاتالوگ: ABIN2708216) با استفاده از کیت‌های شرکت Antibodies online با

بین ۷-۱۰، دامنه سنی ۸۰-۶۰ سال و عدم مصرف سیگار بود. همچنین، آزمودنی‌ها فاقد هرگونه بیماری مزمن دیگر مانند آریتمی قلبی، پرفشار خونی شدید و عوارض دیابت مانند زخم پای دیابتی و نفروپاتی یا رتینوپاتی و نیز محدودیت پزشکی یا دیگر مشکلات برای مشارکت در فعالیت جسمانی بودند.

معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل عدم تمایل و شرکت آزمودنی‌ها در پژوهش، مصرف مکمل‌های غذایی، نداشتن حضور منظم در جلسات تمرینی و آسیب‌دیدگی بود. پس از امضای رضایت‌نامه کتبی توسط کل آزمودنی‌ها و اندازه‌گیری‌های ترکیب بدنی (قد، وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی و دور کمر)، در نهایت ۲۰ نفر پس از پر کردن پرسشنامه ویژه تعیین سطح فعالیت بدنی و ثبت سوابق بیماری به‌عنوان آزمودنی نهایی انتخاب شدند. در ادامه افراد به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین مقاومتی (RT) (۱۰ نفر) و کنترل (C) (۱۰ نفر) تقسیم شدند.

برنامه تمرین مقاومتی. آزمودنی‌های گروه تمرین مقاومتی (RT) به مدت ۸ هفته و ۳ جلسه در هر هفته به تمرین مقاومتی پرداختند. برنامه تمرینی برای این افراد شامل ۵ دقیقه گرم کردن (جاگینگ و یا دوچرخه‌سواری)، بدنه اصلی تمرین (۸ حرکت اصلی شامل ۳ ست با ۱۰ تکرار با ۷۰ درصد IRM) و ۵ دقیقه سرد کردن (حرکات کششی) بود. حرکات اصلی که ۳ ست با ۸-۱۲ تکرار با ۷۰ درصد IRM اجرا شد، شامل پرس پا، جلوران، پشت‌ران، ساق پا، پرس سینه، زیر بغل قایقی، پشت‌بازو و جلو بازو بود. برنامه تمرینی افزایش تدریجی در شدت و مدت برای دو هفته اول را داشت. بین هر یک از ست‌ها ۱ دقیقه و بین هر حرکات ۲ دقیقه استراحت داشتند. مقاومت زمانی افزایش یافت که آزمودنی قادر به تکمیل ۱۲ تکرار در ست سوم برای دو جلسه متوالی بود و میزان IRM در انتهای هفته چهارم اندازه‌گیری و شدت تمرین تنظیم شد (۳۱). گلوکز

نتایج و یافته های تحقیق

میانگین و انحراف استاندارد سن، وزن، شاخص توده بدنی، دور کمر و درصد چربی بدن آزمودنی های گروه کنترل و تمرین مقاومتی در پیش آزمون و پس آزمون در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون t همبسته نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی تأثیر معناداری بر وزن بدن و شاخص توده بدنی (BMI) نداشت (به ترتیب $P=0/67$ و $P=0/63$). همچنین، علی رغم کاهش دور کمر و درصد چربی، این تغییرات از لحاظ آماری معنی دار نبود (به ترتیب: $P=0/13$ و $P=0/16$). با این حال، هشت هفته تمرین مقاومتی به طور معناداری قدرت پایین تنه (پرس پا) و بالاتنه (پرس سینه) را افزایش داد (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$). علاوه بر این، تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آماری ANCOVA نشان داد که تنها افزایش قدرت عضلانی پایین تنه و بالاتنه در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل معنادار بود (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/001$).

حساسیت (به ترتیب) ۴ میکرو یونیت بر میلی لیتر، ۰/۴۶۹ نانوگرم بر میلی لیتر و ۱۰ پیکوگرم بر میلی لیتر به روش الایزای ساندویچی اندازه گیری شد.

شاخص مقاومت به انسولین با اندازه گیری انسولین و گلوکز خون و با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (۳۵):

$$\text{انسولین (mu/L)} \times \text{گلوکز ناشتا (mg/dl)} = \text{HOMA}$$

۴/۰۵ [ناشتایی]

روش آماری. پس از تعیین نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون شاپیرو - ویلک، از آزمون t همبسته برای مقایسه اختلاف درون گروهی (بین پیش آزمون با پس آزمون) و از آزمون ANCOVA برای مقایسه اختلاف بین گروهی (بین گروه کنترل با گروه تمرین) استفاده شد.

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند و سطح معناداری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. ویژگی های توصیفی و ترکیب بدنی آزمودنی های پژوهش

مجدور اتا	P	P	کنترل	P	تمرین مقاومتی	تمرین	
	بین گروهی	درون گروهی	پس آزمون	پیش آزمون	درون گروهی	پس آزمون	
			۷۴/۳۰ ± ۳/۰۵			۷۰/۶۰ ± ۵/۹۴	سن (سال)
۰/۳	۰/۲۴	۰/۱۳	۷۷/۶۳ ± ۱۳/۲۶	۷۶/۹۷ ± ۱۳/۴۵	۰/۶۳	۸۲/۵۶ ± ۱۰/۴۸	وزن (کیلوگرم)
						۸۲/۹۲ ± ۱۱/۵۴	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۰۶	۰/۲۶	۰/۱۵	۲۸/۸۵ ± ۴/۷۰	۲۷/۶۲ ± ۴/۸۱	۰/۶۷	۲۸/۱۰ ± ۳/۱۳	دور کمر (متر)
۰/۰۱	۰/۷۳	۰/۳۹	۰/۹۱ ± ۰/۰۵	۰/۹۲ ± ۰/۰۳	۰/۱۳	۰/۹۳ ± ۰/۰۴	چربی بدن (درصد)
۰/۰۱	۰/۶۳	۰/۲۲	۳۱/۶۲ ± ۶/۴۸	۳۲/۱۴ ± ۶/۲۲	۰/۱۶	۳۰/۶۴ ± ۳/۰۹	پرس پا (کیلوگرم)
۰/۸۶	۰/۰۰۱**	۰/۸۷	۱۰۹/۰۰ ± ۱۴/۱۰	۱۰۹/۵۰ ± ۱۶/۷۴	۰/۰۰۱*	۱۲۴/۵۰ ± ۱۸/۴۷	پرس سینه (کیلوگرم)
۰/۸۱	۰/۰۰۱**	۰/۷۵	۴۴/۱۰ ± ۶/۹۳	۴۴/۲۰ ± ۸/۲۴	۰/۰۰۱*	۴۹/۸۰ ± ۷/۴۵	

* معناداری نسبت به پیش آزمون، ** معنی داری نسبت به گروه کنترل

اختلاف بین‌گروهی، برای هر یک از متغیرهای پژوهش با استفاده از آزمون ANCOVA نشان داد که پس از هشت هفته تمرین مقاومتی مقادیر سرمی مایواستاتین ($P=0/01$)، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین ($P=0/001$) نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار داشت. همچنین، پس از هشت هفته تمرین مقاومتی مقادیر سرمی فول‌استاتین به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش داشت ($P=0/01$).

نتایج آزمون t همبسته و ANCOVA برای متغیرهای مایواستاتین، فول‌استاتین، انسولین، گلوکز و مقاومت به انسولین نیز در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون t همبسته نشان داد که در گروه تمرین مقاومتی مقادیر سرمی مایواستاتین ($P=0/03$)، گلوکز، انسولین و نیز شاخص مقاومت به انسولین ($P=0/001$) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معنادار و مقادیر سرمی فول‌استاتین ($P=0/008$) افزایش معناداری داشت. بررسی

جدول ۲. نتایج آزمون‌های t همبسته و ANCOVA برای متغیرهای پژوهش

متغیر	تمرین مقاومتی	P درون گروهی	کنترل	P درون گروهی	F بین گروهی	P بین گروهی	مجدور اتا
مایواستاتین (Pg/ml)	پیش‌آزمون ۶۵/۹۷±۲۰/۰۱ پس‌آزمون ۵۵/۳۷±۱۱/۷۴	۰/۰۳ **	۵۶/۷۴±۲۲/۸۱ ۵۸/۷۶±۲۲/۶۱	۰/۲۴	۸/۴۶	۰/۰۱ **	۰/۳۰
فول‌استاتین (Pg/ml)	پیش‌آزمون ۱۴۷۹/۴۰±۱۳۵/۵۳ پس‌آزمون ۱۵۳۰/۷۰±۱۴۲/۷۸	۰/۰۰۸ **	۱۳۹۶/۸۰±۱۲۵/۳۷ ۱۳۷۸/۸۰±۱۵۴/۵۰	۰/۰۶	۸/۰۸	۰/۰۱ **	۰/۳۲
انسولین (mu/L)	پیش‌آزمون ۱۰/۸۶±۳/۷۴ پس‌آزمون ۱۰/۱۰±۳/۷۶	۰/۰۰۱ **	۱۲/۴۷±۳/۴۵ ۱۲/۹۳±۲/۹۵	۰/۴۱	۱۷/۳۸	۰/۰۰۱ **	۰/۵۰
گلوکز (mg/dl)	پیش‌آزمون ۱۸۳/۵۰±۳۶/۹۹ پس‌آزمون ۱۶۰/۰۰±۳۶/۰۳	۰/۰۰۱ **	۱۷۴/۰۰±۳۸/۳۳ ۱۶۵/۲۰±۳۹/۳۱	۰/۱۷	۳۳/۵۱	۰/۰۰۱ **	۰/۶۵
شاخص مقاومت به انسولین	پیش‌آزمون ۴/۳۸±۰/۸۸ پس‌آزمون ۳/۷۲±۰/۷۸	۰/۰۰۱ **	۰/۵۷±۴/۷۶ ۵/۰۳±۰/۳۵	۰/۱۳	۴۵/۷۰	۰/۰۰۱ **	۰/۷۲

** معناداری در سطح $P<0/05$

بحث و نتیجه‌گیری

مقاومتی در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ است. در این مطالعه مشاهده شد که مقادیر جریان خون پروتئین فول‌استاتین و مایواستاتین با هشت هفته تمرین مقاومتی به‌طور معناداری به‌ترتیب افزایش و کاهش یافت (جدول ۲). همسو با این نتایج، فورتس و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که در نمونه دیابتی بیان مایواستاتین از عضلات کندانقباض و تندانقباض با افزایش بار، کاهش می‌یابد. درحالی‌که مقادیر فول‌استاتین افزایش یافت. این محققان تغییرات فول‌استاتین و مایواستاتین در نمونه‌های دیابتی را به پاسخ‌های هایپرتروفی نسبت دادند (۳۸).

انجام تمرینات ورزشی برای مقابله با تخریب‌های ناشی از افزایش سن در توده عضلانی، قدرت و توان در جمعیت سالمندان ضروری است (۳۶). تمرین مقاومتی برای سالمندان مزایای فراوان از جمله تعدیل پیشرفت سارکوپنی (با کنترل فاکتورهای مایوژنیک و مایواستاتیک) و کنترل تخریب‌های متابولیکی مانند کاهش مقاومت به انسولین را بر عهده دارد که در تمرینات هوازی کمتر محسوس است (۳۷). بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تغییرات مایواستاتین و فول‌استاتین سرمی در پی هشت هفته تمرین

با افزایش سنتز پروتئین تأثیرات کمبود تستوسترون را جبران می‌کند و موجب کاهش مقادیر مایوآستاتین می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، مطالعات قبلی از کاهش مقادیر سرمی مایوآستاتین و افزایش مقادیر فول‌آستاتین در پاسخ و سازگاری به تمرین مقاومتی در گروه‌های مختلف حمایت کردند (۴۳). در تضاد با این یافته‌ها و نتایج پژوهش حاضر، افزایش مقادیر مایوآستاتین در پاسخ به تمرین حاد و مزمن نیز گزارش شده است (۴۴). نشان داده شده است که افزایش معنادار مقادیر سرمی و نیز بیان mRNA مایوآستاتین در پاسخ به دوازده هفته تمرین مقاومتی رخ داده است. با این حال، این افزایش مایوآستاتین تأثیری بر افزایش توده و قدرت عضلانی نداشت (۴۴). عضله اسکلتی منبع اصلی بیان مایوآستاتین است و با توجه به مطالعات انجام‌گرفته به نظر می‌رسد میزان آزاد شدن مایوکاین‌ها و فاکتورهای تنظیمی رشد عضلانی وابسته به حجم عضلات درگیر و شدت فعالیت ورزشی باشد (۴۴)، که احتمالاً بخشی از تناقض بین مطالعات در نتیجه شدت‌های مختلف تمرینی و حجم‌های متفاوتی از عضلات درگیر است. نکته مهم این است که افزایش فاکتورهای مایوآستاتیک مانند مایوآستاتین و کاهش فاکتورهای میوژنیک مانند فول‌آستاتین در شرایط پاتولوژیک مانند آتروفی عضلانی ناشی از افزایش سن و دیابت نوع ۲ اتفاق می‌افتد. سیگنال‌های اولیه که سبب هایپرتروفی عضلانی می‌شود، در نتیجه تنش پروتئین‌های انقباضی است (۴۵). با توجه به انقباض عضلات و کشش پروتئین‌های انقباضی، مجموعه‌ای از سیگنال‌ها فعال می‌شوند که به تعادل مثبت بین فاکتورهای میوژنیک مانند فول‌آستاتین و تعادل منفی در فاکتورهای مایوآستاتیک مانند مایوآستاتین منجر می‌شود (۴۵). بنابراین، احتمالاً کاهش مقادیر سرمی

فول‌آستاتین سبب بهبود هایپرتروفی عضلانی با مهار تأثیرات سرکوب‌کننده مایوآستاتین بر تمایز و رشد سلول‌های پیش‌ساز میوژنیک می‌شود. همچنین فول‌آستاتین سبب افزایش سنتز پروتئین از مسیر mTOR-p70S6K1 از طریق سازوکار وابسته به Smad3 می‌شود (۳۹). در مقابل، مایوآستاتین تنظیم‌کننده منفی رشد عضلانی است که با کاهش تنظیم مسیر پیام‌رسانی Akt و mTOR و کاهش فسفوریلاسیون $P70S6K^2$ ، $pS6^3$ ، Akt و پروتئین اتصالی 4E در توقف هایپرتروفی عضلانی عمل می‌کند (۴۰). در پژوهش حاضر هرچند میزان هایپرتروفی و مارکرهای سلولی مرتبط با هایپرتروفی بررسی نشد، میزان قدرت بالاتنه و پایین‌تنه بررسی شد. همسو با تغییرات فول‌آستاتین و مایوآستاتین در پژوهش حاضر مشاهده شد که در گروه تمرین مقاومتی بعد از هشت هفته و همچنین در مقایسه با گروه کنترل، قدرت بالا و پایین‌تنه همسو با افزایش فول‌آستاتین و کاهش مایوآستاتین، افزایش یافت. مارین و همکاران (۲۰۱۸) نیز تغییرات در بیان mRNA فول‌آستاتین و مایوآستاتین را در پی هشت هفته تمرین مقاومتی در نمونه‌های حیوانی بررسی کردند و نشان دادند که حیوانات عقیم میزان مایوآستاتین بالاتری داشتند و این تغییرات را به نبود تستوسترون نسبت دادند که تمرین ورزشی مقاومتی قادر به تنظیم ژن مایوآستاتین در غیاب تستوسترون بود (۴۱). در پژوهش حاضر نیز هرچند میزان تستوسترون اندازه‌گیری نشد، با توجه به بالا بودن سن آزمودنی‌ها می‌توان بالا بودن مایوآستاتین گروه کنترل و پیش‌آزمون را به کاهش غلظت تستوسترون نیز نسبت داد، زیرا افزایش سن بر هورمون‌های جنسی به‌ویژه تستوسترون تأثیرگذار است (۴۲). به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی پژوهش حاضر

مایواستاتین و افزایش مقادیر سرمی فول‌استاتین در نتیجه انقباض عضلانی، نمایانگر بهبود وضعیت متابولیکی عضله اسکلتی است. همچنین، علاوه بر نقش انقباض عضلانی و وضعیت هورمونی، تغییرات مایواستاتین عضلانی می‌تواند تحت تأثیر سایتوکین‌ها به‌ویژه IL-15 باشد (۴۶). از سویی با توجه به بهبود وضعیت التهابی و نیز افزایش IL-15 در پاسخ به تمرین مقاومتی (۴۷)، به‌نظر می‌رسد در کاهش میزان مایواستاتین سرمی نقش داشته باشد.

افزایش مقادیر فول‌استاتین در پاسخ به فعالیت ورزشی نیز می‌تواند در نتیجه تحریک بیان فول‌استاتین در کبد و عضله اسکلتی به گردش خون باشد (۴۸). هانسن و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که فعالیت ورزشی سبب القای ترشح FGF21 و فول‌استاتین در دیابت نوع ۲ می‌شود که برای بهبود و درمان دیابت نوع دوم می‌تواند مؤثر باشد. این محققان تغییرات مثبت فول‌استاتین را به تغییرات غلظت انسولین و گلوکاگون نسبت دادند (۴۹). افزایش نسبت گلوکاگون به انسولین با تأثیر بر سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها) به تحریک بیان و تشریح فول‌استاتین به گردش خون منجر می‌شود (۴۹). در پژوهش حاضر هرچند تغییرات گلوکاگون در آزمودنی‌ها بررسی نشد، با توجه به کاهش شایان توجه انسولین سرمی (جدول ۲)، به‌نظر می‌رسد که افزایش رهایش فول‌استاتین به‌عنوان هپتوکاین از کبد نیز در سازگاری به تمرین مقاومتی، نقش مهمی در تنظیم مایواستاتین داشته باشد و نقش ارتباطی بین کبد - عضله اسکلتی در سازگاری به تمرینات ورزشی را نشان می‌دهد.

یافته‌های پژوهش حاضر از نقش تمرین مقاومتی در بهبود مقاومت به انسولین در نتیجه کاهش گلوکز و انسولین سرمی در سالمندان دیابتی نوع ۲ حمایت می‌کند. در همین زمینه و همسو با پژوهش حاضر، تمرین مقاومتی همراه با کاهش وزن و نیز تمرین مقاومتی به‌تنهایی به بهبود

مقاومت به انسولین و متابولیسم گلوکز منجر می‌شود (۵۰). براساس نتایج مطالعات، بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند در نتیجه افزایش بیان GLUT4، جابه‌جایی GLUT4 به‌سوی غشای عضلانی در نتیجه فعال‌سازی مسیر انتقال درون‌سلولی پس از انقباض عضلانی (۵۱)، کاهش التهاب مزمن ناشی از افزایش سن و دیابت نوع ۲ به بهبود مقاومت به انسولین منجر شود (۵۲). همچنین، کاهش سایتوکین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF- α در پاسخ به تمرین مقاومتی می‌تواند حساسیت به انسولین را از طریق راه‌اندازی مراحل مختلف مسیر پیام‌رسانی انسولین بهبود بخشد (۵۳). علاوه بر این، براساس یافته‌های پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد که همسو بودن کاهش مایواستاتین و افزایش فول‌استاتین با بهبود مقاومت به انسولین، نشان‌دهنده نقش تنظیمی این دو هورمون در تغییرات گلوکز و مقاومت به انسولین باشد.

بیان شده است که مایواستاتین و فول‌استاتین هورمون‌های کلیدی درگیر در تنظیم توده عضلانی‌اند که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین نیز ایفا می‌کنند (۲۲). در پژوهش حاضر میزان مقاومت به انسولین در گروه تمرین مقاومتی کاهش یافت که این تغییرات با افزایش فول‌استاتین و کاهش مایواستاتین توجیه‌پذیر است. مشاهدات اخیر نشان می‌دهد که مایواستاتین در تنظیم متابولیسم انرژی نقش دارد، به‌طوری‌که حذف مایواستاتین در موش‌ها به کاهش چشمگیر چربی منجر می‌شود و نقش محافظتی برای مقاومت به انسولین دارد. نشان داده شده است که بیش‌بینایی مایواستاتین با افزایش مقاومت به انسولین و آنتی‌بادی ضد مایواستاتین علاوه بر افزایش توده و قدرت عضلانی با بهبود حساسیت به انسولین همراه بود. علاوه بر این، مهار مایواستاتین با سرکوب التهاب، افزایش اکسیداسیون چربی و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید،

نتیجه‌گیری کلی

در مجموع، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی می‌تواند به بهبود مقاومت به انسولین، کاهش مایوآستاتین و افزایش فول استاتین در مردان سالمند مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر شود. ممکن است بهبود مقاومت به انسولین در نتیجه تمرین مقاومتی وابسته به تغییرات دو هورمون مایوآستاتین و فول استاتین باشد. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده بررسی دقیق‌تری از تغییرات این دو هورمون در بافت عضله اسکلتی و کبد در شرایط پاتولوژیک مانند دیابت و سالمندی به منظور درک سازوکارهای احتمالی تمرینات ورزشی صورت گیرد. به‌طور کلی، به‌نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی می‌تواند به دلیل تأثیرات بهبوددهنده مقاومت به انسولین و نیز تنظیم‌کننده هورمون‌های درگیر در تنظیم توده عضله اسکلتی و مقاومت به انسولین، در برنامه تمرینی جامعه سالمند و دیابتی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله با همکاری خانه سالمندان کهریزک کرج و همچنین همکاری سرکار خانم دکتر پوران کریمی از دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته است. بدین‌وسیله از زحمات کلیه مشارکت‌کنندگان در پژوهش و دستیاران تشکر و قدردانی می‌شود.

حساسیت به انسولین را در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب بهبود می‌بخشد (۵۴). اثر مایوآستاتین بر متابولیسم گلوکز می‌تواند در نتیجه تأثیر بر عضله اسکلتی باشد، به‌طوری‌که تنها مهار پیام‌رسانی مایوآستاتین در عضله حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. یکی از سازوکارهای احتمالی برای تأثیرات کاهنده مقاومت به انسولین در نتیجه کاهش مایوآستاتین، می‌تواند کاهش TNF- α باشد که از دلایل مقاومت به انسولین است (۵۵). علاوه بر این، سازوکار دیگر مبنی بر فعال‌سازی AMPK در نتیجه کاهش مایوآستاتین بر بهبود جذب گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین گزارش شده است. AMPK نه تنها به افزایش اکسیداسیون چربی منجر می‌شود، بلکه موجب افزایش جذب گلوکز به واسطه جابه‌جایی GLUT4 به غشا می‌شود (۱۷). بنابراین، به‌نظر می‌رسد که فعال‌سازی AMPK در نتیجه کاهش مایوآستاتین ناشی از هشت هفته تمرین مقاومتی، واسطه‌ای برای کاهش گلوکز سرمی و بهبود مقاومت به انسولین باشد. فول استاتین نیز می‌تواند بر مقاومت به انسولین و التهاب از طریق تعامل با اعضای خانواده TGF- β تأثیر بگذارد، به‌طوری‌که با اتصال و خنثی کردن هر دو مایوآستاتین و اکتیوین A همراه است (۵۶). با توجه به نقش فول استاتین در تنظیم توده عضلانی و مقاومت به انسولین، به‌عنوان مهارکننده مایوآستاتین می‌تواند به افزایش حساسیت به انسولین منجر شود.

منابع و مآخذ

1. Johnson S, Imai Si. NAD⁺ biosynthesis, aging, and disease. *F1000Research*. 2018;7.
2. Ebrahimi H, Emamian MH, Hashemi H, Fotouhi A. High Incidence of Diabetes Mellitus Among a Middle-Aged Population in Iran: A Longitudinal Study. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(6):570-5.
3. Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2009;55(4):237-46.

4. diabetes Burden C-K. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran. *Diabetes Care*. 2008;31:96-8.
5. Scheen A. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes & metabolism*. 2005;31:5S27-5S34.
6. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *The Journal of nutrition*. 1997;127(5):998S-1003S.
7. Mogi M, Horiuchi M. Diabetes and Sarcopenia. *Diabetes and Aging-related Complications: Springer*; 2018. p. 141-51.
8. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, De Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009.
9. Neil A, Sarah K, Mike B, Thomas L, Joshua J, Darryn S. Effect of resistance exercise intensity on the expression of PGC-1 α isoforms and the anabolic and catabolic signaling mediators, IGF-1 and myostatin, in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016.
10. McPherron AC, Lawler AM, Lee S-J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*. 1997;387(6628):83.
11. Murach KA. To Hypertrophy and Beyond! Myostatin and its Association to Intermuscular Adipose Tissue with Exercise and Aging. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018.
12. Tanaka M, Masuda S, Yamakage H, Inoue T, Ohue-Kitano R, Yokota S, et al. Role of serum myostatin in the association between hyperinsulinemia and muscle atrophy in Japanese obese patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2018.
13. Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, Boyle K, Houmard JA. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*. 2008.
14. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Bonala S, Ge X, Masuda S, et al. Erratum to: 'Inhibition of myostatin protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation and promoting a brown adipose phenotype in mice' and 'Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway'. *Diabetologia*. 2015;58(3):643.
15. Camporez J-PG, Petersen MC, Abudukadier A, Moreira GV, Jurczak MJ, Friedman G, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016:201525795.
16. Dong J, Dong Y, Chen F, Mitch W, Zhang L. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *International journal of obesity*. 2016;40(3):434.
17. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Bonala S, Ge X, Masuda S, et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011;54(6):1491-501.
18. Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(5):e37236.

19. Jones KL, Mansell A, Patella S, Scott BJ, Hedger MP, de Kretser DM, et al. Activin A is a critical component of the inflammatory response, and its binding protein, follistatin, reduces mortality in endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(41):16239-44.
20. Hansen JS, Rutti S, Arous C, Clemmesen JO, Secher NH, Drescher A, et al. Circulating follistatin is liver-derived and regulated by the glucagon-to-insulin ratio. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):550-60.
21. Hansen J, Rinnov A, Krogh-Madsen R, Fischer CP, Andreasen AS, Berg RMG, et al. Plasma follistatin is elevated in patients with type 2 diabetes: relationship to hyperglycemia, hyperinsulinemia, and systemic low-grade inflammation. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2013;29(6):463-72.
22. de Kretser DM, O'Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;359(1-2):101-6.
23. Ansari AM, Bhat KG, Dsa SS, Mahalingam S, Joseph N. Study of Insulin Resistance in Patients With β Thalassemia Major and Validity of Triglyceride Glucose (TYG) Index. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2018;40(2):128-31.
24. Azari N, Rahmati M, Fathi M. THE EFFECTS OF ENDURANCE EXERCISE ON BLOOD GLUCOSE, INSULIN AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF STUDIES IN IRAN. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2018;17(2):65-78.
25. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-52.
26. Ibañez J, Izquierdo M, Argüelles I, Forga L, Larrión JL, García-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(3):662-7.
27. Lee J, Kim D, Kim C. Resistance training for glycemic control, muscular strength, and lean body mass in old type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Therapy*. 2017;8(3):459-73.
28. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, Van Loon LJ. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age*. 2014;36(2):545-57.
29. Bellamy LM, Joannisse 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):e109739.
30. Kazemi F. The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(4):383-8.

31. Nicklas BJ, Chmelo E, Delbono O, Carr JJ, Lyles MF, Marsh AP. Effects of resistance training with and without caloric restriction on physical function and mobility in overweight and obese older adults: a randomized controlled trial-. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(5):991-9.
32. Yoh K. Diabetes mellitus and exercise. *Clinical calcium*. 2006;16(8):1367-72.
33. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(12):2335-41.
34. Bottaro M, Machado SN, Nogueira W, Scales R, Veloso J. Effect of high versus low-velocity resistance training on muscular fitness and functional performance in older men. *European journal of applied physiology*. 2007;99(3):257-64.
35. Cummings DM, Henes S, Kolasa KM, Olsson J, Collier D. Insulin resistance status: Predicting weight response in overweight children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(8):764-8.
36. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of exercise and aging on skeletal muscle. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(3):a029785.
37. Viana JU, Dias JMD, Batista PP, Silva SLda, Dias RC, Lustosa LP. Effect of a resistance exercise program for sarcopenic elderly women: quasi-experimental study. *Fisioterapia em Movimento*. 2018;31.
38. Fortes MAS, Pinheiro CHJ, Guimarães-Ferreira L, Vitzel KF, Vasconcelos DA, Curi R. Overload-induced skeletal muscle hypertrophy is not impaired in STZ-diabetic rats. *Physiological reports*. 2015;3(7).
39. Winbanks CE, Weeks KL, Thomson RE, Sepulveda PV, Beyer C, Qian H, et al. Follistatin-mediated skeletal muscle hypertrophy is regulated by Smad3 and mTOR independently of myostatin. *J Cell Biol*. 2012;jcb. 201109091.
40. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, Cassar-Malek I, Gabillard J-C, Sassi AH, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cellular and molecular life sciences*. 2014;71(22):4361-71.
41. Marine DA, Fabrizzi F, Nonaka KO, de Oliveira Duarte ACG, de Oliveira AM. Myostatin and Follistatin mRNA Expression in Castrated Rats Submitted to Resistance Training. *Journal of Exercise Physiology Online*. 2018;21(1):162-72.
42. Nucci RAB, Teodoro ACdS, Krause Neto W, Silva Wda, de Souza RR, Anaruma CA, et al. Effects of testosterone administration on liver structure and function in aging rats. *The Aging Male*. 2017;20(2):134-7.
43. Attarzadeh Hosseini SR, Moeinnia N, Motahari Rad M. The effect of two intensities resistance training on muscle growth regulatory myokines in sedentary young women. *Obesity Medicine*. 2017;2.
44. Willoughby DS. Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(4):574-82.

45. Motevalli MS, Dalbo VJ, Attarzadeh RS, Rashidlamir A, Tucker PS, Scanlan AT. The effect of rate of weight reduction on serum myostatin and follistatin concentrations in competitive wrestlers. *International journal of sports physiology and performance*. 2015;10(2):139-46.
46. Louis E, Raue U, Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2007;103(5): 1744-51.
47. Shamsi MM, Hassan Z, Gharakhanlou R, Quinn L, Azadmanesh K, Baghersad L, et al. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training. *Endocrine*. 2014;46 (1)60-9
48. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology*. 2011;152(1):164-71.
49. Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, Lehmann R, Weigert C, Plomgaard P. Exercise-induced secretion of FGF21 and follistatin are blocked by pancreatic clamp and impaired in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(7):2816-25.
50. Ferrara CM, Goldberg AP, Ortmeier HK, Ryan AS. Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(5):480-7.
51. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(2):294-305.
52. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation*. 2008;2008.
53. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860.
54. Guo T, Jou W, Chanturiya T, Portas J, Gavrilova O, McPherron AC. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PloS one*. 2009;4(3):e4937.
55. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-45.
56. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(6):1087-99.

Changes in Serum Myostatin and Follistatin to 8 Weeks of Resistance Training in Elderly Men with Type 2 Diabetes

Javad Tolouei Azar ^{*1} - Fatemeh Shabkhiz ² - Mousa Khalafi ³

1. Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran 2. Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran 3. PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Guilan, Iran

(Received: 2018/06/08; Accepted: 2018/10/14)

Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of resistance training on serum levels of myostatin, follistatin and insulin resistance in elderly men with type 2 diabetes. For this purpose, 20 elderly men with type 2 diabetes (age: 72.45 ± 4.97 , weight: 79.70 ± 12.57 , BMI: 27.91 ± 4.07) were selected and randomly divided into two groups: resistance training (n = 10) and control (n = 10). The resistance training group performed 8 movements in 3 sets with 10 repetitions at 70% 1RM for 8 weeks, 3 sessions per week. Blood samples were collected at baseline and 48 hours following the last training session. The paired t test and ANCOVA were used to analyze data in the significance level of 0.05. The results of intra-group data analysis showed that 8 weeks of resistance training significantly increased lower and upper extremity strength (P=0.001) and serum levels of follistatin (P=0.008), and significantly decreased serum levels of myostatin (P=0.03), insulin, glucose and insulin resistance index (P=0.001) in elderly men with type 2 diabetes. Also, intergroup changes showed that resistance training group showed a significant increase in lower and upper extremity strength (P=0.001) and serum levels of follistatin (P=0.01) and a significant decrease in serum levels of myostatin (P=0.01), insulin, glucose and insulin resistance index (P=0.001). Resistance training program with follistatin upregulation and myostatin downregulation influences the improvement of the metabolism of glucose degraded by insulin resistance in the elderly with type 2 diabetes which also affects muscle strength.

Keywords

Resistance Training, Type 2 Diabetes, Follistatin, Myostatin, Insulin Resistance.

* Corresponding Author: Email: j.toloueiazar@urmia.ac.ir ; Tel: +989143410949