

Research Paper



The Effect of Selected Aquatic Training on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Myostatin in Middle-aged Male Swimmers

Davar Rezaeimanesh^{1,*}

1. Assistant Professor. Department of General Courses and Basic Sciences, the College of Maritime Economics and Management, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran.

Use your device to scan and read the article online



Citation Rezaeimanesh D [The Effect of Selected Aquatic Training on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Myostatin in Middle-aged Male Swimmers (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2024; 23(2):103-113. 10.32592/JSMJ.23.2.103

doi <https://doi.org/10.32592/JSMJ.23.2.103>

ABSTRACT

Background and Objectives Sarcopenia is one of the important and prevalent disorders that occurs with age and is associated with a significant reduction in muscle strength and volume. The purpose of this study was to investigate the effect of selected aquatic training on serum levels of insulin-like growth factor-1 and myostatin in middle-aged male swimmers.

Subjects and Methods Twenty-two men meeting the inclusion criteria were recruited and randomly assigned to either the experimental group (n = 11) or the control group (n = 11). The training program followed a progressive overload structure, employing three sessions per week with escalating difficulty and intensity. This design aligns with the principle of overload, which posits that gradually increasing training demands leads to adaptation and improvement. Plasma levels of IGF-1 and myostatin were measured (before and 48 hours after the protocol). The data were analyzed using the statistical test of covariance (ANCOVA) at a significance level of P<0.05.

Results The intragroup evaluation of the data showed that there is a significant difference between the pre-test and post-test scores of the experimental group in IGF-1 and myostatin variables (P<0.05). The results of ANCOVA indicated that the selected aquatic training led to a significant increase in plasma levels of IGF-1 (P<0.05) and a significant decrease in myostatin (P<0.05) in the experimental group compared to the control group.

Conclusion According to the results of this research, eight weeks of selected aquatic training changed the resting levels of factors related to muscular atrophy in middle-aged male swimmers. For this reason, this type of exercise can be effective in muscle rehabilitation and improving the physical fitness of these people. However, further investigations seem necessary.

Keywords Sarcopenia, IGF-1, Myostatin, Aquatic training

Received: 13 Feb 2024
Accepted: 13 Mar 2024
Available Online: 16 Mar 2024

■ ■

*** Corresponding Author:**

Davar Rezaeimanesh

Address: Department of General Courses and Basic Sciences, the College of Maritime Economics and Management, Khorramshahr University of Marine Science and Technology, Khorramshahr, Iran.

Tel: 09166343603

E-Mail: davarrezaee@yahoo.com

Extended Abstract

Introduction

Performing sports activities is one of the ways to prevent diseases. Exercise not only reduces the likelihood of cardiovascular risk factors such as blood pressure, but also improves the performance and level of physical fitness in patients (1). Changes in skeletal muscles with age which are accompanied by a decrease in muscle strength and power are called sarcopenia. The most important symptom of sarcopenia is a decrease in the number of muscle fibers or muscle atrophy (2, 3). Myostatin, which is mainly expressed in skeletal muscles, is one of the most important cytokines that negatively regulates the myogenesis process in these muscles (4). Evidence shows that with age, the increase in the expression of myostatin leads to a decrease in the number, activity, and differentiation of satellite cells, and subsequently reduced volume of muscle mass. On the other hand, many studies have been conducted on the effect of different hormones on increasing muscle size (hypertrophy). One of the positive regulators of skeletal muscle growth is insulin-like growth factor 1 (IGF-1). According to the results of some studies, increasing the expression of IGF-1 plays an important role in muscle hypertrophy following the application of mechanical load (Bernardo et al. 2010). Due to the involvement of the upper and lower limbs simultaneously, water sports increase metabolism in the body. Therefore, considering the importance of water sports as one of the most appropriate and least dangerous training models, this study investigated the effect of selected aquatic training on the serum levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and myostatin in middle-aged male swimmers.

Methods

Twenty-two men meeting the inclusion criteria were recruited and randomly assigned to either the experimental group (n = 11) or the control group (n = 11). First, the height and weight of the subjects were measured and recorded. The training program followed a progressive overload structure, employing three sessions per week with escalating difficulty and intensity. This design aligns with the principle of overload, which posits that gradually increasing training demands leads to adaptation and improvement. Plasma levels of IGF-1 and myostatin were measured (before and 48 hours after the protocol). The data were analyzed using the statistical test of covariance (ANCOVA) at a significance level of $P < 0.05$.

Results

Prior to conducting the covariance analysis, the data were assessed for adherence to the test's assumptions. This involved evaluating normality of distribution using the Shapiro-Wilk test, homogeneity of variances with the Levene test, and homogeneity of regression slopes. The intragroup evaluation of the data showed that there is a significant difference between the pre-test and the post-test in the experimental

group with respect to IGF-1 and myostatin variables ($P < 0.05$). The results of ANCOVA indicated that the selected aquatic training led to a significant increase in the plasma levels of IGF-1 ($P < 0.05$) and a significant decrease in myostatin ($P < 0.05$) in the experimental group compared to the control group.

Conclusion

Sports activities are an effective strategy to improve the positive physiological changes of the body in dealing with the aging process. According to the results of this research, eight weeks of selected aquatic training changed the resting levels of factors related to muscular atrophy in middle-aged male swimmers. For this reason, this type of exercise can be effective in muscle rehabilitation and improving the physical fitness of these people. However, further investigations seem necessary.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All steps of the present research have been approved by the Research Ethics Committee of Institute of Physical Education (SSRI.REC-2402-2665).

Funding

The current research is a part of the short-term research program approved by the Research Council of Khorramshahr University of Marine Sciences and Technologies and was carried out with the financial support of that university.

Authors contributions

All steps of this research were done by the author.

Conflicts of interest

This article has no conflict of interest.

Acknowledgements


The author expresses their gratitude to all the subjects who participated in the research.

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات منتخب در آب بر سطوح پلاسمایی عامل رشد شبه انسولینی (IGF-1) و میوستاتین در شناگران مرد میانسال

داور رضایی منش^{*۱}

۱. گروه عمومی و علوم پایه، دانشکده اقتصاد و مدیریت، دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر، ایران.

<p>Use your device to scan and read the article online</p> 	<p>Citation Rezaeimanesh D [The Effect of Selected Aquatic Training on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Mmyostatin in Middle-aged Male Swimmers (Persian)]. <i>Jundishapur Scientific Medical Journal</i>. 2024; 23(2):103-113. 10.32592/JSMJ.23.2.103</p> <p>doi https://doi.org/10.32592/JSMJ.23.2.103</p>
--	---

چکیده



زمینه و هدف: سارکوپینیا یکی اختلالات مهم و شایع است که با افزایش سن اتفاق می افتد و همراه با کاهش چشمگیر در قدرت و حجم توده عضلانی می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر تمرینات منتخب در آب بر سطوح پلاسمایی عامل رشد شبه انسولینی (IGF-1) و میوستاتین در شناگران مرد میانسال بود.

روش بررسی: بدین منظور ۲۲ نفر به صورت داوطلبانه انتخاب و به شکل تصادفی ساده در دو گروه تجربی (۱۱ نفر) و کنترل (۱۱ نفر) قرار گرفتند. پروتکل تمرین شامل هشت هفته، هر هفته سه جلسه از تمرینات ساده به مشکل با در نظر گرفتن اصل اضافه بار بود. سطوح پلاسمایی IGF-1 و میوستاتین (قبل و ۴۸ ساعت بعد از پروتکل) اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح ($P < 0.05$) تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: ارزیابی درون گروهی داده ها نشان داد که بین پیش آزمون و پس آزمون گروه تجربی در متغیرهای IGF-1 و میوستاتین، تفاوت معناداری وجود دارد ($P < 0.05$). نتایج تحلیل آنکوا نشان داد که تمرین منتخب در آب منجر به افزایش معنادار سطوح پلاسمایی IGF-1 ($P < 0.05$) و کاهش معنادار سطوح پلاسمایی میوستاتین ($P < 0.05$) در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل شد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج هشت هفته تمرین منتخب در آب باعث تغییر سطوح استراحتی عوامل مرتبط با آتروفی عضلانی در شناگران مرد میانسال شد. به همین دلیل این نوع تمرینات می تواند در بازتوانی عضلانی و بهبود آمادگی جسمانی این افراد مؤثر باشد. هر چند بررسی بیشتر ضروری به نظر می رسد.

کلیدواژه ها: سارکوپینیا، IGF-1، میوستاتین، تمرین در آب

تاریخ دریافت: ۲۴ بهمن ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۲۳ اسفند ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۲۶ اسفند ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

داور رضایی منش

نشانی: گروه عمومی و علوم پایه، دانشکده اقتصاد و مدیریت، دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر، ایران.

تلفن: ۰۹۱۶۶۳۴۴۶۰۳

رایانامه: davarrezaee@yahoo.com

جندی شاپور

مقدمه

نقش مهمی در تمایز سلولی، سوخت و ساز و حیات دارد [۹]. این هورمون در کبد و عضله اسکلتی تولید و از طریق تنظیم افزایشی میوژنین و همچنین تنظیم کاهشی P21 باعث فعالسازی تکثیر و تمایز سلول های اقماری می شود [۱۰، ۱۱]. بر اساس نتایج برخی مطالعات افزایش بیان IGF-1 نقش مهمی در هیپرتروفی عضلانی متعاقب اعمال بار مکانیکی بازی می کند [۱۱]. بر اساس نتایج بدست آمده، نوع فعالیت ورزشی در ترشح هورمون ها اثرگذار است به طوری که برخی مطالعات افزایش سطوح IGF-1 را بعد از اجرای تمرینات مقاومتی گزارش نمودند [۱] در حالی که برخی دیگر عدم تغییر را گزارش کردند [۷]. اثرات تمرینات ترکیبی بر میزان ترشح IGF-1 نیز در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان داد که تمرینات ترکیبی و هوازی باعث افزایش هورمون IGF-1 در زنان سالمند شد [۱۲]. عوامل تعیین کننده افزایش IGF-1 در پاسخ به تمرینات بدنی به خوبی شناخته نشده است. با این وجود افزایش IGF-1 1 گردش خون در هر دوی تمرینات شدید و کم شدت مشاهده شده است. تفاوت های مشاهده شده بین IGF-1 در بین گروه های تمرینی مختلف از این نظریه حمایت می کند که این هورمون در پاسخ به استرس تمرینی به طور مستقل عمل می کند [۲].

با توجه به اثرات مثبت فیزیولوژیک فعالیت بدنی در افراد مختلف، به نظر می رسد به کارگیری فعالیت ورزشی می تواند موجب حفظ و یا حتی افزایش حجم توده عضلانی، افزایش قدرت عضلانی و در نهایت کاهش یا جلوگیری از روند شیوع سارکوپنیا در افراد رده های سنی مختلف گردد. علاوه بر این، ورزش می تواند باعث جلوگیری از آتروفی شود و یا آتروفی عضلانی را معکوس کند [۱۲]. با انجام فعالیت های ورزشی منظم می توان عملکرد و سطوح سرمی عوامل مؤثر بر هیپرتروفی عضلانی را بهبود بخشید. از آنجا که اثر میوستاتین و IGF-1 مخالف یکدیگر است، فرض تحقیق بر این است که حین تمرینات ورزشی یک تعادل هموستاتیک بین تنظیم کننده های منفی و مثبت هیپرتروفی عضلانی وجود دارد که احتمالاً برآیند آن به افزایش توده عضلانی کمک می کند. در بین انواع ورزش ها، اثر ورزش های آبی بر سطوح میوستاتین و IGF-1 کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. این در حالی است که آب به عنوان محیطی است که مقاومت لازم و متناسب با نیاز هر فرد را بر بدن او وارد می کند [۱۳]. از این رو باعث فعالیت عضلانی همزمان در اندام های فوقانی و تحتانی شده و باعث درگیری عضلات بزرگتر و بیشتر جهت غلبه بر مقاومت شده و می تواند در افزایش فشار مکانیکی روی عضلات و استخوان ها بسیار مفید باشد [۱۴]. همچنین ورزش های آبی به علت درگیر کردن اندام های فوقانی و تحتانی به صورت همزمان، باعث افزایش متابولیسم بیشتر در بدن می گردد. لذا با توجه به پیشرفت رویکردهای درمانی جهت جلوگیری از سارکوپنیا و همچنین اهمیت ورزش های آبی به عنوان یکی از مناسب

یکی از پیامدهای فرآیند افزایش سن، از دست دادن تدریجی توده عضلانی همراه با کاهش قدرت و عملکرد عضلانی است که بر کیفیت زندگی اثرگذار است [۱]. همراه با افزایش سن، مهمترین تغییری که در بدن اتفاق می افتد، کاهش چشمگیر در توانایی تولید نیرو و حجم عضله اسکلتی است [۲]. این تغییرات که همراه با کاهش عملکرد ورزشی است، سارکوپنیا نامیده می شود. [۳]. سارکوپنیا با چندین رویداد عضلانی و عصبی، مانند از دست دادن توده عضلانی، به ویژه در فیبرهای عضلانی، کاهش قدرت، افزایش توده چربی، اختلال در هماهنگی، افزایش در تخریب پروتئین، به ویژه پروتئین انقباضی و کاهش فعالیت سلول های ماهواره ای همراه است [۴]. به نظر می رسد، افزایش بیان میوستاتین یکی از مهمترین علل آتروفی عضلانی در فرآیند سارکوپنیا است [۵]. میوستاتین عامل رشدی تغییر شکل یافته و متعلق به خانواده عامل تبدیل شونده بتا (TGF- β) است که بر سلول های ماهواره ای و برخی دیگر از سازگاری های هیپرتروفی و نگهداری حجم عضلانی اثر گذار است. میوستاتین از مهمترین سایتوکاین های تنظیم کننده منفی فرآیند مایوژنز در عضله اسکلتی است که عمدتاً در عضلات اسکلتی بیان می شود [۶]. نتایج برخی مطالعات نشان می دهد که مهمترین تأثیر میوستاتین کاهش فعالیت، تمایز یافتگی، تکثیر و خاصیت بازسازی خود به خودی سلول های ماهواره ای از طریق مسیرهای سیگنالی است. این سایتوکاین می تواند مانع سنتز پروتئین و رشد میوفیبریل ها گردد و به همین خاطر از رشد عضلانی و افزایش قدرت عضلانی جلوگیری می کند [۷]. در سارکوپنیا بیش از حد بیان میوستاتین افزایش می یابد، به همین دلیل مهار بیان میوستاتین به عنوان یک استراتژی برای درمان تحلیل عضلانی پیشنهاد شده است [۶].

با این حال، ادبیات شواهد متناقضی را در مورد رابطه بین میوستاتین و توده عضلانی در افراد مختلف ارائه می دهد. برخی محققین کاهش میوستاتین پس از فعالیت بدنی را گزارش کرده اند [۷] در حالی که در برخی دیگر نتایج معکوس بود [۶]. در همین زمینه ایزددوست و همکاران نشان دادند که میزان میوستاتین پس از هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان جوان کاهش یافته است [۸]. در مجموع، شواهد نشان می دهد همزمان با افزایش سن، افزایش بیان میوستاتین موجب کاهش تعداد، فعالیت و تمایز یافتگی سلول های ماهواره ای و در پی آن، کاهش حجم توده عضلانی می گردد [۷].

از سویی دیگر تحقیقات متعددی در زمینه تأثیر هورمون های مختلف بر افزایش اندازه عضلات (هیپرتروفی) صورت گرفته است. یکی از تنظیم کننده مثبت رشد عضله اسکلتی، عامل رشد شبه انسولینی (IGF-1) است. عامل رشد شبه انسولینی مهمترین عضو خانواده سوماتودین ها است که

گیری و ثبت گردید. سپس گروه تجربی پروتکل تمرینی مورد نظر را اجرا کردند. در طول مدت پژوهش گروه کنترل به زندگی عادی و روزمره خود پرداخته و اجازه شرکت در فعالیت های منظم را نداشتند. در طول همه مراحل تحقیق آزمودنی ها اجازه انصراف از ادامه مطالعه را داشتند. یک هفته قبل از شروع پروتکل تمرینی تمام آزمودنی ها با پر کردن پرسشنامه یادداشت غذایی (دو روز غیر متوالی و یک روز تعطیل) به روند همسان سازی داده ها کمک کردند. مجدداً و طی هفته چهارم و هشتم رژیم غذایی آزمودنی ها با استفاده از پرسشنامه یادداشت غذایی سه روزه کنترل شد.

پروتکل تمرین

برنامه تمرینات منتخب شنا شامل سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته، از تمرینات ساده به مشکل و از شدت کم به شدت بالا با در نظر گرفتن اصل اضافه بار و افزایش شدت تمرین اجرا شد. هر جلسه تمرین شامل سه مرحله بود. مرحله اول: گرم کردن که شامل راه رفتن و قدم زدن با سرعت در حال پیشرفت تا ۳ دقیقه، کشش عضلات پایین تنه و بالاتنه. مرحله دوم تمرین اصلی شامل تمرینات استقامتی عضلات جلو ران (فلکشن مفصل ران)، پشت ران (اکستشن مفصل ران)، خارجی ران (ابداکشن مفصل ران)، عضلات داخل ران (ادداکشن مفصل ران) هر کدام ۱ ست با ۲۰ تکرار و ۵ دقیقه شنای آزاد در هفته اول و دوم بود. به منظور حفظ اصل اضافه بار، هر دو هفته ۱ ست به تمرینات استقامتی عضلات و ۲ دقیقه به زمان شنای آزاد اضافه گردید. مرحله سوم و سرد کردن شامل قدم زدن در حالی که سرعت کاهش می یافت، به مدت ۳ دقیقه و حرکات کششی بود.

جهت تعیین سطوح متغیرهای این مطالعه، کلیه آزمودنی ها ۴۸ ساعت قبل از شروع پروتکل تمرینی، بین ساعت ۸ تا ۹ صبح در شرایط ۱۲ ساعت ناشتا به آزمایشگاه مراجعه و پس از ۳۰ دقیقه استراحت نمونه خونی اولیه به مقدار ۱۰ سی سی از سیاهرگ بازویی در حالت نشسته گرفته شد. دومین نمونه خونی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گرفته شد. جهت جلوگیری از احتمال تأثیر حاد تمرین، همه آزمودنی ها در شرایطی مشابه با شرایط پیش آزمون در خون گیری شرکت کرده و اندازه گیری متغیرهای مطالعه در هر دو گروه به طور همزمان انجام شد. در هر مرحله از خون-گیری با رعایت اصول بهداشتی، نمونه توسط پرستار متخصص گرفته و بلافاصله در لوله های محتوی EDTA ریخته شد. سپس نمونه های خونی به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و پلاسما آنها جدا گردید. پلاسما بدست آمده در میکروتیوب های مخصوص ریخته و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد فریز و تا روز ارزیابی نگهداری شد.

تحلیل بیوشیمیایی

سطح سرمی میوستاتین توسط کیت Human Myostatin ELISA kit شرکت ZellBio GmbH ساخت کشور آلمان با حساسیت ۲/۵ نانوگرم بر

ترین و کم خطرترین مدل تمرینی، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات منتخب در آب بر سطوح سرمی عامل رشد شبه انسولینی (IGF-) (1) و میوستاتین در شناگران مرد میانسال انجام شد.

همه مراحل تحقیق توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره (کد اخلاق) SSRI.REC-2302-2087 تأیید شد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع نیمه تجربی و میدانی، با طرح پیش آزمون و پس آزمون همراه با گروه کنترل بود. همه مراحل مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره SSRI.REC-2402-2665 تأیید شد. جامعه آماری تحقیق شامل مردان میانسال (۴۵-۵۵) آشنا به ورزش شنا ساکن شهرستان آبادان بودند. پس از فراخوان و اطلاع رسانی از طریق استخرهای شنا، سالن های ورزشی و ادارات، تعداد ۴۱ نفر به صورت داوطلبانه جهت شرکت در این تحقیق اعلام آمادگی کردند.

ابتدا در یک جلسه توجیهی اهداف طرح و شرایط مطالعه برای داوطلبان توضیح داده شد و در صورت موافقت فرم رضایت نامه کتبی را تکمیل نمودند. از بین افراد داوطلب، تعداد ۲۲ نفر بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. روش نمونه گیری در این پژوهش به صورت نمونه در دسترس و به شکل هدفمند بود و آزمودنی ها به صورت تصادفی ساده به دو گروه تجربی (۱۱ نفر) و گروه کنترل (۱۱ نفر) تقسیم شدند. معیارهای ورود به این تحقیق: دامنه سنی ۴۵ تا ۵۵ سال، عدم مصرف الکل و دخانیات، عدم مصرف دارو، عدم ابتلا به مشکلات طبی از جمله بیماری های قلبی عروقی، کبدی، کلیوی، گوارشی، نقص سیستم ایمنی، بیماری التهابی مزمن و بیماری های متابولیکی، آشنایی با ورزش شنا، حداکثر اکسیژن مصرفی بالای $25 \text{ mL/Kg.min}^{-1}$ و نمایه توده بدنی بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بود.

معیارهای خروج از مطالعه: انجام فعالیت ورزشی خارج از مطالعه، ایجاد شرایط بحرانی و خاص برای هر یک از افراد در طول مطالعه، عدم تمایل داوطلب به ادامه شرکت در فعالیت ها، ابتلاء به بیماری و مصرف دارو، از دست دادن بیش از ۳ جلسه تمرینی مورد نظر. یک هفته قبل از شروع پروتکل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) آزمودنی ها اندازه گیری شد. برای برآورد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) از آزمون یک مایل پیاده روی تند راکپورت استفاده شد. حداکثر اکسیژن مصرفی یکی از معیارهای ورود به مطالعه جهت همگن کردن آزمودنی ها از نظر میزان آمادگی جسمانی بود.

ابتدا قد و وزن آزمودنی ها با استفاده از قدسنج سکا با حساسیت پنج میلی متر و ترازوی دیجیتال مدل (PS06-PS07) ساخت کشور آلمان اندازه

جندی شاپور

مشخصات توصیفی آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج تحلیل آزمون کوواریانس نشان داد که میزان وزن ($P=0/001$) و شاخص توده بدن ($P=0/001$) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش و مقادیر حداکثر اکسیژن مصرفی ($P=0/001$) افزایش معنادار داشته است. نتایج آزمون t زوجی نشان داد که میزان وزن ($P=0/001$) و شاخص توده بدن ($P=0/001$) در گروه تجربی نسبت به پیش‌آزمون کاهش معنادار و میزان حداکثر اکسیژن مصرفی ($P=0/001$) افزایش معناداری یافته است. بر پایه داده‌های جدول ۱ هیچکدام از این متغیرها در گروه کنترل تغییر معناداری نداشتند.

بررسی نتایج آماری داده‌ها بر پایه نتایج آنکوا (جدول ۲)، نشان داد با حذف اثر پیش‌آزمون و در نظر گرفتن آن به عنوان یک متغیر هم‌پراش، تمرین منتخب در آب موجب افزایش معنادار ($P=0/004$) سطوح پلاسمایی IGF-1 شده است (شکل ۱). تغییرات درون گروهی نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دوره تمرین در گروه تجربی افزایش معناداری وجود دارد ($P=0/004$).

لیتر و سطح سرمی IGF-1 توسط کیت Human IGF-1 ELISA kit ساخت کشور آلمان با حساسیت ۶ نانوگرم بر میلی لیتر اندازه‌گیری شد.

روش تحلیل داده‌ها

برای بررسی داده‌ها با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها (آزمون شاپیرو-ویلک) و با اطمینان از تجانس واریانس‌ها (آزمون لوون)، از آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) برای برآورد مقدار اثر در طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل استفاده شد. تغییرات درون گروهی متغیرها با استفاده از آزمون t زوجی در سطح ($P<0/05$) بررسی گردید. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

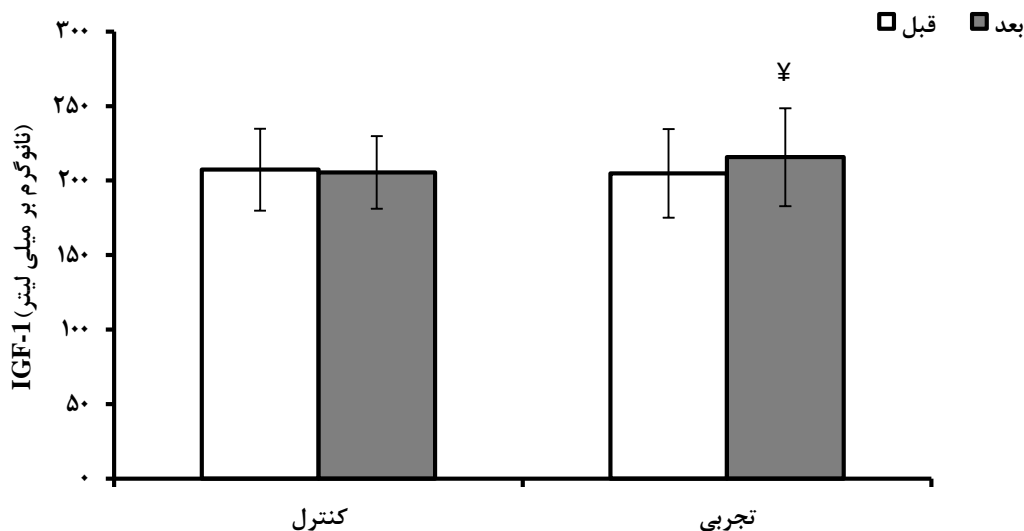
یافته‌ها

پیش از تحلیل آماری داده‌ها، پیش فرض‌های آزمون کوواریانس شامل: طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک، همگنی واریانس‌ها با آزمون لوون و همگنی شیب‌های رگرسیون مورد بررسی قرار گرفت.

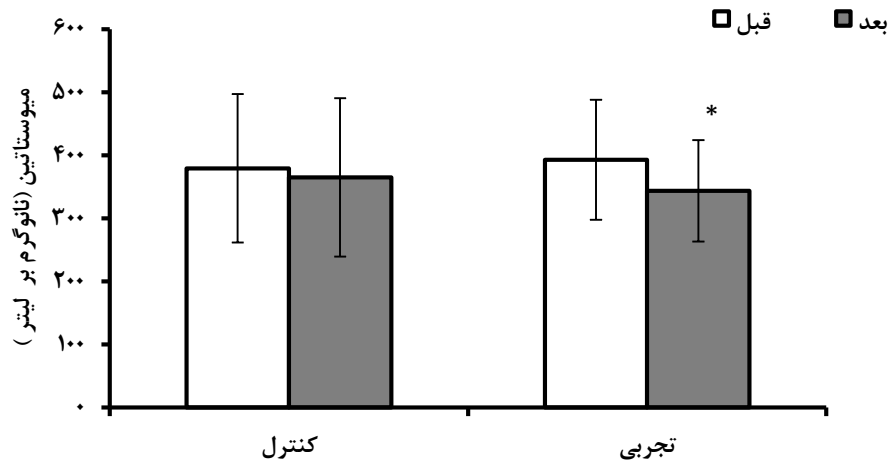
جدول ۱. نتایج آزمون‌های آماری برای شاخص‌های آنتروپومتری در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

متغیرها	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	درون گروهی	بین گروهی
قد (سانتی متر)	گروه تجربی	۱۷۸/۷±۵/۴	۱۷۸/۷±۵/۴	-	-
	کنترل	۱۷۵/۴±۱/۹	۱۷۵/۴±۱/۹	-	-
وزن (کیلوگرم)	گروه تجربی	۸۸/۱۲±۳/۲	۸۳/۱۱±۸/۳	*0/001	0/001
	کنترل	۸۳/۵±۵/۸	۸۲/۵±۷/۳	0/308	-
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	گروه تجربی	۲۷/۱±۳/۷۵	۲۵/۱±۹/۸	*0/001	0/001
	کنترل	۲۶/۱±۹/۴۵	۲۶/۱±۷/۵	0/338	-
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg.min)	گروه تجربی	۳۴/۵±۶/۴	۳۷/۶±۲/۲	*0/001	0/001
	کنترل	۳۵/۸±۹/۲	۳۶/۸±۲/۳	0/195	-

نتایج آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح ($P<0/05$)
*معناداری درون گروهی، † معناداری بین گروهی



شکل ۱. مقادیر IGF-1 بین دو گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون. † اختلاف معنادار بین گروهی



شکل ۲. مقادیر میوستانین بین دو گروه در پیش آزمون و پس آزمون. \forall اختلاف معنادار بین گروهی

جدول ۲. نتایج آزمون‌های آماری برای فاکتورهای خونی در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌های تحقیق

متغیرها	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	درون گروهی P	P بین گروهی
عامل رشد شبه انسولینی (ng/mL)	گروه تجربی	۲۰۴/۲۹±۸/۷	۲۱۵/۳۲±۷/۹	*۰/۰۰۴	۰/۰۰۴
	کنترل	۲۰۷/۲۷±۳/۵	۲۰۵/۲۴±۵/۴	۰/۴۴۹	
میوستانین (ng/L)	گروه تجربی	۳۹۲/۹۵±۷/۲	۳۴۳/۸۰±۸/۵	*۰/۰۱۹	۰/۰۳۵
	کنترل	۳۷۹/۱۱۷±۴/۸	۴۶۵/۱۲۵±۱/۶	۰/۹۶۶	

نتایج آزمون آماری کوواریانس (آنکوا) در سطح معناداری ($P < 0.05$)

\forall تفاوت معنادار بین گروهی. * تفاوت معنادار درون گروهی

سالمند را مورد بررسی قرار دادند. تمرینات به مدت ۶۰ دقیقه و سه بار در هفته اجرا شد. نتایج پژوهش آنها نشان داد که ورزش منظم در آب در زنان مسن می‌تواند بیان BDNF و IGF-1 را افزایش دهد [۱۵]. همچنین جیانگ و همکاران [۱۷]، در پژوهش خود نشان دادند که ۱۶ هفته تمرین مقاومتی در مردان و زنان تمرین کرده بالای ۶۰ سال، باعث افزایش مقدار IGF-1 می‌شود. اگرچه بیان کردند انجام پژوهش‌های بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌های نهفته در ارتباط با تأثیر تمرین مقاومتی بر IGF-1 ضروری است. در تحقیق دیگری روزه و همکاران [۱۸]، اثر تمرینات مقاومتی و هورمون رشد بر IGF-1 و IGF-3 را در نمونه‌های حیوانی (موش) مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی منجر به کاهش IGF-1 در شرایط عادی شده است. کاهش فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ ممکن است به دلیل نقش آنابولیک آن باشد و این کاهش احتمالاً با تطبیق آنابولیک عصبی عضلانی مرتبط باشد.

بر پایه نتایج پژوهش‌های گذشته، با افزایش سن، سیستم اسکلتی عضلانی به دلیل از دست دادن توده عضلانی و استخوانی تحلیل می‌رود. از سویی دیگر این شرایط با کاهش سطح IGF-1 در سرم نیز همراه است. کاهش سطح IGF-1 در سرم ممکن است افراد مسن را در معرض خطر

در مورد سطوح پلاسمایی میوستانین پس از ۸ هفته تمرین منتخب در آب، مقدار آن در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری ($P = 0.035$) کاهش داشت (شکل ۲). تغییرات درون گروهی نشان داد که بین میانگین قبل و بعد از دوره تمرین متغیر میوستانین، در گروه تجربی کاهش معنادار بود ($P = 0.019$).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، تمرین منتخب در آب بر سطوح پلاسمایی IGF-1 و میوستانین مؤثر بوده است و باعث افزایش معنادار IGF-1 و کاهش معنادار میوستانین در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل شده است. در مورد پاسخ IGF-1 به تمرینات ورزشی تحقیقات صورت گرفته نتایج متناقضی گزارش کردند. همسو با یافته‌های این مطالعه کانگ و همکاران [۱۵] و همچنین شهنازی و همکاران [۲]، افزایش در مقدار IGF-1 متعاقب تمرینات ورزشی را گزارش نمودند.

در حالی که تعدادی از محققین در مطالعات خود افزایش در IGF-1 بعد از تمرینات استقامتی [۱۶] یا مقاومتی [۷] را گزارش نکردند. همسو با نتایج این تحقیق کانگ و همکاران اثر ۱۶ هفته تمرین در آب بر IGF-1 در زنان

جندی شاپور

که بر فرآیند مایوژنز در عضله اسکلتی اثر منفی دارد [۲۲]. با فعال شدن میوستاتین، مسیرهای هایپرتروفی در عضلات (Akt/mTOR) غیر فعال می‌گردد و تکثیر و تمایز میوبلاست‌ها و مسیرهای تنظیم‌کننده سنتز پروتئین عضلانی مهار می‌شوند. نتایج تحقیقات آزمایشگاهی بر روی حیوانات نشان داد که مهار بیان ژن میوستاتین باعث افزایش حجم توده عضلانی می‌گردد [۲۴]. میوستاتین علاوه بر اینکه اندازه، نوع و انقباض‌پذیری عضله را کنترل می‌کند، ترکیب ماتریکس خارج سلولی (ECM) (Extracellular Matrix) عضله و تاندون را از طریق القای بیان کلاژن نوع ۱، تنظیم می‌کند [۲۳]. بر پایه نتایج مطالعات اخیر افزایش توده عضلانی ناشی از تمرین ورزشی ممکن است عامل تنظیم میوستاتین باشد. میوستاتین می‌تواند تحت تأثیر پروتئین‌های ترشح شده از عضلات از جمله فولستاتین قرار گرفته و طی مراحل مهار گردد [۷]. یکی از مهمترین وظایف این پروتئین‌ها، مهارسازی اعمال پروتئین‌های خانواده TGF- β مخصوصاً میوستاتین است. میوستاتین در حضور این پروتئین‌ها توانایی متصل شدن به گیرنده خود را ندارد و به این ترتیب عملکرد آن خنثی می‌شود [۲۴].

مکانیسم دیگری که نشان دهنده تأثیر میوستاتین بر توده عضلانی است بدین صورت است که فعالیت بدنی باعث هیپرتروفی عضلانی می‌شود و انجام تمرینات قدرت محور به وضوح این را نشان می‌دهد. این نوع تمرینات باعث آسیب مکانیکی به سارکومرها و سارکولم‌ها می‌شود. پس از مدت معینی تعادل به سمت سنتز پروتئین تغییر می‌کند و در نتیجه تغییرات فنوتیپی باعث افزایش حجم و قدرت عضلات اسکلتی می‌شود. این فرآیند میوستاتین فعال را آزاد می‌کند. میوستاتین بر سلول‌های ماهواره‌ای و فیبروبلاست‌های واقع در نزدیکی ناحیه آسیب دیده تأثیر می‌گذارد و باعث تخریب پروتئین در میوفیبریل‌ها می‌گردد [۲۵]. یکی از دلایل احتمالی کاهش میوستاتین بعد از تمرینات منتخب در آب، بر هم خوردن تعادل تنظیم‌کننده‌های رشدی عضله به نفع تنظیم‌کننده‌های مثبت است. در حالت طبیعی یک تعادل بین تنظیم‌کننده‌های مثبت مانند IGF-1 و منفی مانند میوستاتین، برای حفظ اندازه عضله وجود دارد. در هنگام آتروفی عضلانی تعادل به یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرینات منتخب در آب باعث تغییرات مثبت فیزیولوژیکی در فاکتورهای مؤثر بر سارکوپنیا در شناگران مرد میانسال شده است. از سویی دیگر فعالیت ورزشی در آب با شدت مناسب، ضمن کاهش استرس ناشی از ورزش باعث تقویت سیستم هیپرتروفی عضلانی می‌گردد. به همین خاطر ضمن پیشنهاد بررسی و بکارگیری روش‌های تمرینی دیگر برای حفظ و بازتوانی توان عضلانی توصیه می‌شود شدت و مدت تمرین به درستی انتخاب و کنترل شود. سمت تنظیم‌کننده‌های منفی و زمانی که بر عضله باری اعمال می‌شود تعادل به سمت تنظیم‌کننده‌های مثبت سوق پیدا می‌کند.

بیشتر سارکوپنی، وابستگی عملکردی و از دست دادن توده بدون چربی قرار دهد [۱]. نتایج پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی و استقامتی بر سطوح IGF-1 در افراد مسن اثر مثبت دارد. همچنین گزارش شده است که در طی تمرینات بدنی شدید، عضلات به ماده اولیه تولید IGF-1 تبدیل می‌شوند، که اغلب در کار عضلانی جذب می‌شوند [۱۹].

مکانیسم‌های مختلفی در مورد اینکه چگونه تمرین بدنی می‌تواند سطح IGF-1 در سرم را تعدیل کند، پیشنهاد شده است. یک فرضیه این است که تحریک هورمون رشد در پاسخ به فعالیت ورزشی می‌تواند باعث افزایش سطوح IGF-1 شود [۲۰].

با این حال، این ایده چندان معتبر نیست زیرا سطح IGF-1 بعد از تمرین حتی در افراد دارای کمبود هورمون رشد نیز افزایش می‌یابد [۱]. مکانیسم احتمالی دیگری افزایش سلول‌های عضلانی پس از تمرین ورزشی ممکن است منجر به بیان بیشتر IGF-1 شود [۲۱]. تغییر در مقدار IGF-1 در خارج سلول منجر به هیپرتروفی عضلانی می‌گردد. در بررسی مسیرهای سیگنالی درون سلولی درگیر در هیپرتروفیک IGF-1، نشان داده شد که دو آنزیم Akt و PI3K در تنظیم رشد و تکثیر ترجمه mRNA های کد کننده اجزاء مؤثر در سنتز پروتئین که برای هیپرتروفی ضروری هستند، درگیر می‌باشند. به همین دلیل IGF-1 یک میتوزن مهم و فاکتور تمایز برای سلول‌های عضلانی است. بر پایه نتایج پژوهش‌های انجام شده، در طی فعالیت ورزشی در آب گروه‌های عضلانی بیشتری برای غلبه بر مقاومت آب درگیر فعالیت می‌گردند. این عامل باعث افزایش بار بر عضلات شده و احتمالاً بیان IGF-1 را افزایش می‌دهد. افزایش در بیان IGF-1، احتمالاً با هیپرتروفی عضلانی و ایجاد یک محیط آنابولیک همراه است. از طرف دیگر تمرین مداوم باعث سازگاری در افراد شده و تشریح سایتوکاین‌ها کاهش می‌یابد. این سازگاری باعث افزایش اثر آنابولیکی و افزایش IGF-1 خواهد شد.

بر اساس نتایج این تحقیق سطوح میوستاتین بعد از هشت هفته تمرین منتخب در آب کاهش معنادار نشان داد. کاهش سطوح سرمی و عضلانی میوستاتین به دنبال تمرینات ورزشی در بیشتر مطالعات گزارش شده است. بعضی از محققین، کاهش سطوح میوستاتین سرمی در زنان را به دنبال ۸ هفته تمرینات مقاومتی با شدت بالا گزارش کردند [۲۲]. همچنین نتایج بدست آمده نشان داد تمرین مقاومتی و مکمل دهی کنسانتره پروتئین شیر باعث کاهش سطوح میوستاتین سرم بدنسازان مبتدی می‌شود. این در حالی است که برخی محققین دیگر گزارش کردند که تمرین مقاومتی بدون مکمل دهی کنسانتره پروتئین شیر نیز باعث کاهش معنادار سطوح میوستاتین می‌گردد [۲۳]. میوستاتین یکی از فاکتورهای رشدی تغییر شکل یافته است

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرینات منتخب در آب باعث تغییرات مثبت فیزیولوژیکی در فاکتورهای مؤثر بر سارکوپنیا در شناگران مرد میانسال شده است. از سویی دیگر فعالیت ورزشی در آب با شدت مناسب، ضمن کاهش استرس ناشی از ورزش باعث تقویت سیستم هیپرتروفی عضلانی می‌گردد. به همین خاطر ضمن پیشنهاد بررسی و بکارگیری روش‌های تمرینی دیگر برای حفظ و بازتوانی توان عضلانی توصیه می‌شود شدت و مدت تمرین به درستی انتخاب و کنترل شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

همه مراحل مطالعه توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره SSRI.REC-2402-2665 تایید شد.

حامی مالی

پژوهش حاضر بخشی از برنامه کوتاه مدت تحقیقات مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر می‌باشد و با حمایت مالی آن دانشگاه انجام گرفته است.

مشارکت نویسندگان

تمام مراحل این پژوهش توسط نویسنده انجام گرفت.

تعارض منافع

در این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌هایی که در انجام این پژوهش شرکت کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد. پژوهش حاضر بخشی از برنامه کوتاه مدت تحقیقات مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم و فنون دریایی خرمشهر می‌باشد و با حمایت مالی آن دانشگاه انجام گرفته است.

References

- [1] Negaresh R, Ranjbar R, Baker JS, Habibi A, Mokhtarzade M, Gharibvand MM, Fokin A. Skeletal muscle hypertrophy, insulin-like growth factor 1, myostatin and follistatin in healthy and sarcopenic elderly men: the effect of whole-body resistance training. *International journal of preventive medicine*. 2019 Jan 1;10(1):29. [[10.4103/ijpvm.IJPVM_310_17](#)] [PMID]
- [2] Shanazari Z, Faramarzi M, Banitalebi E, Hemmati R. The Effect of Eight Weeks Moderate and High Intensity Resistance Training on Resting Levels of Serum Myostatin and IGF-I in elderly Rats. *Metabolism and Exercise*. 2018 Jun 22;8(1):1-4.
- [3] Talebi H, Bagherpoor T, Nemati N. Comparison of the effect of traditional resistance training and suspension-resistance training on myostatin serum levels and results of wrestlers' motor performance tests. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2023 Aug 23;15(2):129-41.
- [4] Mero AA, Hulmi JJ, Salmijärvi H, Katajaviuori M, Haverinen M, Holviala J, Ridanpää T, Häkkinen K, Kovanen V, Ahtiainen JP, Selänne H. Resistance training induced increase in muscle fiber size in young and older men. *European journal of applied physiology*. 2013 Mar;113:641-50. [[10.1007/s00421-012-2466-x](#)] [PMID]
- [5] Salari-karizme H, Haghighi A, Hosseini-Kakhk A. The Effects of Eight Weeks Interval Training with and Without Blood Flow Restriction at Different Intensities on Endurance Performance, Strength and Serum Level of Myostatin in Male Athletes. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020 Aug 22;16(31):45-58.
- [6] Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Höglund P, Clyne N. Muscle mass and plasma myostatin after exercise training: a substudy of Renal Exercise (RENEXC)—a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Jan;36(1):95-103. [[10.1093/ndt/gfz210](#)] [PMID]
- [7] Mohammadi RO, Pourrahim-e-Ghoughchi A, Khajehlandi M. The Effect of 8 Weeks of Resistance Training with and Without Blood Flow Restriction on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Myostatin of Athletic Girls: A Semi-Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2021 Apr 10;20(1):53-68.
- [8] Izaddoust F, Shabani R. Effects of Strength Training on Serum Levels of Irisin and Myostatin Hormones, and Their Association with Lipid Profiles in Untrained Women. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;19(1):41-9.
- [9] Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2003 Sep;95(3):1038-44. [[10.1152/japplphysiol.00903.2002](#)] [PMID]
- [10] Willoughby DS, Wilborn CD. Estradiol in females may negate skeletal muscle myostatin mRNA expression and serum myostatin propeptide levels after eccentric muscle contractions. *Journal of sports science & medicine*. 2006 Dec; 5(4):672. [PMID]
- [11] Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & therapeutics*. 2010 Oct 1;128(1):191-227. [[10.1016/j.pharmthera.2010.04.005](#)] [PMID]
- [12] Seo DI, Jun TW, Park KS, Chang H, So WY, Song W. 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2010 Feb 1;20(1):21-6. [[10.1123/ijsnem.20.1.21](#)] [PMID]
- [13] Soltani M, Fathei M, Ghahremani Moghaddam M. The effect of eight weeks of water training on Sirt1, Pgc-1 α and body fat percentage in obese men. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2018 Sep 10;20(9):55-60.
- [14] Littrell TR, Snow CM. Bone density and physical function in postmenopausal women after a 12-month water exercise intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004 May 1;36(5):S289-90.
- [15] Kang DW, Bressel E, Kim DY. Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Experimental gerontology*. 2020 Apr 1;132: 110842. [[10.1016/j.exger.2020.110842](#)] [PMID]
- [16] Lovell DI, Cuneo R, Wallace J, McLellan C. The hormonal response of older men to sub-maximum aerobic exercise: The effect of training and detraining. *Steroids*. 2012 Apr 1;77(5):413-8. [[10.1016/j.steroids.2011.12.022](#)] [PMID]
- [17] Jiang Q, Lou K, Hou L, Lu Y, Sun L, Tan SC, Low TY, Kord-Varkaneh H, Pang S. The effect of resistance training on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2020 May 1;50:102360. [[10.1016/j.ctim.2020.102360](#)] [PMID]
- [18] Roozbeh B, Moazami M, Rashidlamir A, Moosavi Z, Javadmanesh A. The Effect of resistance training and growth hormone injection on circulating IGF-1 and IGFBP-3 levels in a rat model. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 2019 Jul 1;11(1):13-8.
- [19] Cunha PM, Nunes JP, Tomeleri CM, Nascimento MA, Schoenfeld BJ, Antunes M, Gobbo LA, Teixeira D, Cyrino ES. Resistance training performed with single and multiple sets induces similar improvements in muscular strength, muscle mass, muscle quality, and IGF-1 in older women: a randomized controlled trial. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2020 Apr 1;34(4):1008-16. [[10.1519/JSC.0000000000002847](#)] [PMID]
- [20] Tsai CL, Wang CH, Pan CY, Chen FC. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neuro-cognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2015 Feb 10;9:23. [[10.3389/fnbeh.2015.00023](#)] [PMID]
- [21] Ye G, Xiao Z, Luo Z, Huang X, Abdelrahim ME, Huang W. Resistance training effect on serum insulin-like growth factor 1 in the serum: a meta-analysis. *The Aging Male*. 2020 Dec 4;23(5):1471-9. [[10.3389/fnbeh.2015.00023](#)] [PMID]
- [22] 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 Dec 12;5.
- [23] Karimi R, Fakhrpour R, Zarneshan A. Effect of resistance training with milk protein concentrate (MPC) supplementation on serum levels of Follistatin and myostatin and muscle hypertrophy in Beginner Bodybuilders. *Journal of Applied*

Health Studies in Sport Physiology. 2022 Mar 21;9(1):151-63.

- [24] Latres E, Pangilinan J, Miloscio L, Bauerlein R, Na E, Potocky TB, Huang Y, Eckersdorff M, Rafique A, Mastaitis J, Lin C. Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice. *Skeletal muscle*. 2015 Dec;5:1-3. [[10.1186/s13395-015-0060-8](https://doi.org/10.1186/s13395-015-0060-8)] [PMID]
- [25] Kruszewski M, Aksenov MO. Association of Myostatin Gene Polymorphisms with strength and muscle Mass in athletes: a systematic review and Meta-analysis of the MSTN Rs1805086 Mutation. *Genes*. 2022 Nov 7;13(11):2055. [[10.3390/genes13112055](https://doi.org/10.3390/genes13112055)] [PMID]