

Dose-Response Relationship Between Total Physical Activity Volume, Health-Related Quality of Life, and GDF-15 and MDA Levels in Adults Aged 65 to 85 Years

Azam. Mollanovruzi^{1*}, Nasim. Soheili²

¹ Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Kosar University of Bojnord, Bojnord, Iran

² Assistant Professor, Department of psychology, Faculty of Religions and Islamic teachings, International University of Islamic Denominations, Tehran, Iran

* Corresponding author email address: mollanovruzi@kub.ac.ir

Article Info

Article type:

Original Research

How to cite this article:

Mollanovruzi, A., & Soheili, N. (2025). Dose-Response Relationship Between Total Physical Activity Volume, Health-Related Quality of Life, and GDF-15 and MDA Levels in Adults Aged 65 to 85 Years. *Longevity*, 3(3), 1-14.

<https://doi.org/10.61838/kman.longevity.68>



© 2024 the authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

ABSTRACT

The aging process is associated with a decline in health-related quality of life (HRQoL), which is often exacerbated by increases in biological markers such as growth differentiation factor-15 (GDF-15), a marker of cellular vulnerability and stress, and malondialdehyde (MDA), a marker of lipid oxidative damage. These markers play a key role in predicting physiological decline and age-related diseases. This cross-sectional observational study aimed to investigate the dose-response relationship between total physical activity volume, HRQoL, and serum levels of GDF-15 and MDA in adults aged 65 to 85 years. 200 participants (105 women, 95 men; mean age 74.1 ± 5.2 years) were selected from the active elderly community in Tehran. Weekly physical activity volume was measured using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF) and categorized into three levels: low (<150 min/week), moderate (150–300 min), and high (>300 min). HRQoL was assessed using the SF-36 questionnaire, and GDF-15 and MDA levels were determined from fasting blood samples. Statistical analyses included multivariate linear regression and ANOVA. Increased physical activity volume was significantly associated with improved HRQoL score ($\beta = 0.47$, $p = 0.001$), reduced GDF-15 levels ($\beta = -0.35$, $p = 0.001$), and reduced MDA levels ($\beta = -0.30$, $p = 0.001$). The dose-response relationship was nonlinear, with the greatest improvements observed at moderate to high levels. Gender differences also indicated that women showed a better response to moderate activity levels. Increased physical activity volume was associated with reduced GDF-15 and MDA levels (markers of cellular vulnerability and oxidative damage) and improved health-related quality of life. These findings demonstrate a positive association between physical activity volume and health indicators in older adults and emphasize the need for longitudinal or experimental studies to examine the interventional effects of exercise. The results highlight the importance of planning personalized exercise interventions for older adults, although generalization to sedentary or disabled older adults requires caution due to the selection of an active urban elderly sample.

Keywords: Exercise, aging, health-related quality of life, oxidative damage.

Extended Abstract

Introduction

Aging is a complex biological process characterized by a progressive decline in physiological systems, including reduced aerobic capacity, loss of muscle mass, impaired energy metabolism, and increased susceptibility to chronic diseases such as cardiovascular disorders, diabetes, and cognitive impairment (Chirumbolo et al., 2023; Conte et al., 2022; Trumppff et al., 2025). With global demographic shifts indicating a substantial rise in the elderly population by 2050, there is an urgent need to identify modifiable lifestyle factors that can mitigate age-related decline (Lehrer & Rheinstein, 2025). Physical activity has been consistently identified as an effective non-pharmacological strategy capable of attenuating or even reversing some of these adverse changes (He et al., 2023; Kim et al., 2025; Kleinert et al., 2018). Health-related quality of life (HRQoL), a multidimensional construct encompassing physical, psychological, and social domains, tends to decline with aging and is closely associated with reduced physical activity and increased inflammatory and oxidative stress markers (Bacanoi et al., 2023; Carpentieri et al., 2023; Wan & Fu, 2024). Lower HRQoL has also been linked to higher mortality risk among older adults (Lehrer & Rheinstein, 2025; Trumppff et al., 2025).

Among emerging biomarkers, growth differentiation factor-15 (GDF-15) and malondialdehyde (MDA) play critical roles in reflecting biological aging processes. GDF-15, a cytokine of the TGF- β family, is elevated in response to cellular stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation, and is strongly associated with frailty and age-related diseases (Conte et al., 2022; Liu et al., 2024; Papa et al., 2025). It has also been implicated in cellular dormancy mechanisms that contribute to tissue dysfunction (Lyu et al., 2025). MDA, as an end product of lipid peroxidation, serves as a robust indicator of oxidative damage and has been linked to neurodegenerative and cardiovascular conditions in aging populations (Carpentieri et al., 2023; El-Domiaty et al., 2022; Ni et al., 2023; Susanto et al., 2025). Although previous research has demonstrated beneficial effects of physical activity on HRQoL and oxidative stress, the dose-response relationship between total physical activity volume and these biomarkers remains insufficiently explored, particularly in older adult populations in non-Western contexts (He et al., 2023; Kleinert et al., 2018; Limyati et al., 2025). Therefore, this study aimed to investigate the dose-response relationship between total physical activity, HRQoL, and serum levels of GDF-15 and MDA in older adults.

Methods and Materials

This study employed a cross-sectional observational design conducted among 200 older adults aged 65 to 85 years recruited from community centers, parks, and clinics. Participants met inclusion criteria such as absence of acute illness, ability to walk independently, and a minimum history of regular physical activity. Data collection was performed in a structured session including questionnaire administration, anthropometric measurements, and blood sampling under standardized fasting conditions.

Physical activity levels were assessed using the validated short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF), and participants were categorized into low, moderate, and high activity groups based on weekly duration thresholds aligned with international guidelines. HRQoL was measured using the SF-36 questionnaire, providing both overall and subscale scores for physical and mental health components.

Blood samples were collected under controlled conditions and analyzed for GDF-15 using ELISA and for MDA using the TBARS method. Multiple covariates including age, sex, body mass index, chronic

disease history, medication use, and dietary patterns were assessed and controlled. Statistical analyses included descriptive statistics, one-way ANOVA with post-hoc adjustments, and multivariate regression models. Nonlinear relationships were examined using quadratic terms, and interaction effects were tested to explore gender differences.

Findings

The results demonstrated significant differences across physical activity levels in all primary outcomes. Participants with higher activity levels exhibited significantly better HRQoL scores and lower levels of GDF-15 and MDA. ANOVA results confirmed statistically significant group differences for HRQoL, physical and mental subscales, and both biomarkers.

Multivariate regression analysis indicated that physical activity volume was positively associated with HRQoL ($\beta = 0.47$, $p < 0.001$) and negatively associated with GDF-15 ($\beta = -0.35$, $p < 0.001$) and MDA ($\beta = -0.30$, $p < 0.001$). The models explained a substantial proportion of variance, with adjusted R^2 values ranging from 0.24 to 0.34. Effect sizes were moderate to large, indicating meaningful clinical relevance.

Nonlinear modeling revealed a quadratic dose-response relationship, where improvements in HRQoL and reductions in biomarkers were most pronounced at moderate to high levels of physical activity (approximately 150–300 minutes per week), followed by a plateau at higher levels. The inclusion of the quadratic term significantly improved model fit, as evidenced by increased adjusted R^2 and reduced AIC values.

Gender-specific analyses showed that women experienced a steeper reduction in GDF-15 at moderate activity levels compared to men, while reductions in MDA were comparable across genders. Interaction terms confirmed significant moderation by gender in the relationship between physical activity and GDF-15. Data normalization procedures, including logarithmic transformation for skewed biomarker distributions, confirmed robustness of results.

Discussion and Conclusion

The findings of this study indicate that higher volumes of physical activity are associated with improved health-related quality of life and reduced levels of biomarkers indicative of cellular stress and oxidative damage in older adults. The observed nonlinear dose-response relationship suggests that moderate to high levels of physical activity yield the greatest benefits, aligning with established public health recommendations.

From a physiological perspective, the reduction in GDF-15 may reflect improved mitochondrial function and reduced chronic inflammation, while the decrease in MDA likely indicates enhanced antioxidant defense mechanisms. These adaptations are consistent with known biological responses to regular physical activity, including activation of metabolic and anti-inflammatory pathways.

The presence of gender differences suggests that biological and hormonal factors may influence responsiveness to physical activity, warranting further investigation. The identification of a plateau effect also highlights the importance of optimizing, rather than maximizing, physical activity levels in older populations.

Despite its contributions, the cross-sectional design limits causal inference, and reliance on self-reported physical activity introduces potential measurement bias. Additionally, the sample consisted of

relatively active urban older adults, which may limit generalizability to more sedentary or clinically vulnerable populations.

Overall, the study provides robust evidence supporting the beneficial association between physical activity and both subjective and objective health indicators in aging populations. These findings underscore the importance of promoting appropriately dosed physical activity interventions tailored to older adults to enhance quality of life and reduce biological risk factors associated with aging.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest in conducting the present study.

Acknowledgments

We sincerely thank all the elderly participants who, despite the numerous challenges we faced, supported us in completing this research.

Authors' Contributions

All authors played an equal role in writing this article.

Ethical Considerations

This study was conducted in compliance with all ethical principles in human research.

Data Transparency

The data and sources used in this study will be made available upon request from the corresponding author, in compliance with copyright regulations.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research and/or publication of this article.

رابطه دوز-پاسخ بین حجم فعالیت بدنی کلی، کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و سطوح GDF-15 و MDA در بزرگسالان ۶۵ تا ۸۵ ساله

اعظم ملانوروزی^{۱*}، نسیم سهیلی^۲

۱. استادیار گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کوثر بجنورد، ایران
۲. استادیار گروه روانشناسی، دانشکده ادیان و معارف اسلامی دانشگاه بین المللی مذاهب اسلامی، تهران، ایران

* ایمیل نویسنده مسئول: mollanovruzi@kub.ac.ir

اطلاعات مقاله

چکیده

نوع مقاله

پژوهشی اصیل

نحوه استناد به این مقاله:

ملانوروزی، اعظم، و سهیلی، نسیم. (۱۴۰۴).
رابطه دوز-پاسخ بین حجم فعالیت بدنی کلی،
کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و سطوح
GDF-15 و MDA در بزرگسالان ۶۵ تا
۸۵ ساله. *طول عمر*، ۳(۳)، ۱-۱۴.



© ۱۴۰۴ تمامی حقوق انتشار این مقاله
متعلق به نویسنده است. انتشار این مقاله
به صورت دسترسی آزاد مطابق با گواهی
(CC BY-NC 4.0) صورت گرفته است.

فرآیند سالمندی با کاهش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL) همراه است که اغلب با افزایش نشانگرهای بیولوژیکی مانند فاکتور تمایز رشد ۱۵ (GDF-15) به عنوان نشانگر آسیب پذیری و استرس سلولی و مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان نشانگر آسیب اکسیداتیو لیپیدی، تشدید می شود. این نشانگرها نقش کلیدی در پیش بینی زوال فیزیولوژیکی و بیماری های مرتبط با سن ایفا می کنند. این مطالعه مشاهده ای مقطعی با هدف بررسی رابطه دوز-پاسخ بین حجم فعالیت بدنی کلی، HRQoL و سطوح سرمی GDF-15 و MDA در بزرگسالان ۶۵ تا ۸۵ ساله انجام شد. ۲۰۰ شرکت کننده (۱۰۵ زن، ۹۵ مرد؛ میانگین سن ۷۴/۱ ± ۵/۲ سال) از جامعه سالمندان فعال در تهران انتخاب شدند. حجم تمرین هفتگی با استفاده از پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (IPAQ-SF) اندازه گیری و به سه سطح (کم > ۱۵ دقیقه/هفته)، متوسط (۳۰۰-۱۵۰ دقیقه) و بالا (> ۳۰۰ دقیقه) تقسیم گردید. HRQoL با پرسشنامه SF-۳۶ ارزیابی شد و مقادیر GDF-15 و MDA از طریق آزمایش خون ناشتا تعیین گردید. تحلیل آماری شامل رگرسیون خطی چندمتغیره، ANOVA بود. افزایش حجم تمرین با بهبود معنادار نمره $p=0.001$ ($\beta=0.47$) HRQoL (= کاهش سطوح) GDF-15 ($\beta=0.35$) و MDA ($\beta=0.30$) همراه بود. رابطه دوز-پاسخ غیرخطی بود و بیشترین بهبود در سطوح متوسط تا بالا مشاهده شد. تفاوت های جنسیتی نیز نشان داد که زنان پاسخ بهتری به تمرین متوسط نشان می دهند. افزایش حجم فعالیت بدنی با کاهش سطوح GDF-15 و MDA (نشانگرهای آسیب پذیری سلولی و آسیب اکسیداتیو) و بهبود کیفیت زندگی مرتبط با سلامت همراه بود. این یافته ها نشان دهنده ارتباط مثبت حجم فعالیت بدنی با شاخص های سلامت در سالمندان است و بر لزوم بررسی اثرات مداخله ای تمرین در مطالعات طولی یا آزمایشی تأکید دارد. این یافته ها بر لزوم برنامه ریزی مداخلات ورزشی شخصی سازی شده برای سالمندان تأکید دارد، هرچند به دلیل انتخاب نمونه از سالمندان فعال شهری، تعمیم نتایج به سالمندان کم تحرک یا ناتوان نیازمند احتیاط است.

کلیدواژگان: تمرین ورزشی، سالمندی، کیفیت زندگی مرتبط با سلامت، آسیب اکسیداتیو.

مقدمه

سالمندی به عنوان یک فرآیند بیولوژیکی پیچیده، با کاهش تدریجی عملکرد سیستم‌های بدن همراه است. این تغییرات شامل کاهش ظرفیت هوازی ($VO_2 \max$)، از دست دادن توده عضلانی (سارکوپنیا)، اختلال در متابولیسم انرژی و افزایش خطر بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات شناختی می‌شود (Chirumbolo et al., 2023; Conte et al., 2022; Trumpff et al., 2025). بر اساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۲۵، جمعیت سالمند جهان تا سال ۲۰۵۰ دو برابر خواهد شد و این امر نیاز به مداخلات پیشگیرانه مانند فعالیت بدنی را افزایش می‌دهد (Lehrer & Rheinstein, 2025). ورزش منظم، به به عنوان یک استراتژی غیر دارویی مؤثر شناخته شده که می‌تواند این تغییرات را کند یا حتی معکوس کند (He et al., 2023; Kim et al., 2025; Kleinert et al., 2018). کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL) یک شاخص چندبعدی است که جنبه‌های جسمی (مانند تحرک و درد)، روانی (مانند افسردگی و اضطراب) و اجتماعی (مانند روابط و استقلال) را ارزیابی می‌کند. در سالمندان، کاهش HRQoL اغلب با کاهش فعالیت بدنی و افزایش نشانگرهای التهابی و اکسیداتیو همراه است (Bacanoiu et al., 2023; Carpentieri et al., 2023; Wan & Fu, 2024). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که سالمندانی با HRQoL پایین، خطر مرگ زودرس بالاتری دارند (Lehrer & Rheinstein, 2025; Trumpff et al., 2025). بنابراین، بررسی عوامل قابل تغییر مانند ورزش، اهمیت ویژه‌ای دارد (Kim et al., 2025; Wang et al., 2023). نقش نشانگرهای خونی GDF-15 و MDA در سالمندی فاکتور تمایز رشد ۱۵ GDF- یک سیتوکین متعلق به خانواده TGF- β است که در پاسخ به استرس سلولی، التهاب و آسیب میتوکندری افزایش می‌یابد (Conte et al., 2022; Liu et al., 2024; Papa et al., 2025). سطوح بالای GDF-15 با پیری، ضعف و بیماری‌های مزمن مرتبط است و به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده برای زوال شناختی و فیزیکی عمل می‌کند (Chirumbolo et al., 2023; Lehrer & Rheinstein, 2025; Liu et al., 2021; Trumpff et al., 2025). نشان می‌دهد که GDF-15 می‌تواند بخشی از برنامه "خواب" (dormancy program) در سلول‌های پیر باشد که منجر به کاهش عملکرد بافتی می‌شود (Lyu et al., 2025). مالون‌دی‌آلدئید (MDA) نیز یک محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدی است که نشان‌دهنده آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد است (Bacanoiu et al., 2023; Carpentieri et al., 2023; Susanto et al., 2025; Wan et al., 2024). افزایش MDA در سالمندی با کاهش آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن همراه است و خطر بیماری‌های نورودژنراتیو و قلبی را افزایش می‌دهد (Bacanoiu et al., 2023; Carpentieri et al., 2023; El-Domiatiy et al., 2022; Ni et al., 2023). که ورزش می‌تواند سطوح MDA را کاهش دهد، اما رابطه دوز-پاسخ آن در سالمندان کمتر بررسی شده است (Ammar et al., 2020; Fairof et al., 2025; Wang et al., 2023; Ye et al., 2021). شکاف پژوهشی و فرضیه مطالعه علی‌رغم شواهد موجود در مورد فواید ورزش بر HRQoL، رابطه دوز-پاسخ آن با نشانگرهای نوظهور مانند GDF-15 و MDA در جمعیت سالمند ایرانی بررسی نشده است (He et al., 2018; Kleinert et al., 2023). مطالعات قبلی اغلب بر جمعیت جوان‌تر تمرکز داشته‌اند یا از طراحی‌های تجربی استفاده کرده‌اند که قابلیت تعمیم‌پذیری کمتری دارند (Fairof et al., 2025; Kim et al., 2025; Limyati et al., 2025; Ni et al., 2023). این مطالعه مشاهده‌ای، این شکاف را با بررسی رابطه دوز-پاسخ در یک نمونه جامعه‌محور پر می‌کند.

روش پژوهش

طراحی مطالعه این مطالعه یک پژوهش مشاهده‌ای مقطعی بود که در تهران انجام شد. طراحی مقطعی اجازه بررسی روابط همزمان را می‌دهد، هرچند علیت را اثبات نمی‌کند. شرکت‌کنندگان و نمونه‌گیری شرکت‌کنندگان شامل ۲۰۰ بزرگسال ۶۵ تا ۸۵ ساله (میانگین سن

۵/۱ ± ۷۴/۲ سال؛ ۵۲.۵٪ (زن) بودند که از مراکز سالمندی، پارک‌ها و کلینیک‌های عمومی انتخاب شدند. معیار ورود شامل سن بالای ۶۵ سال، عدم بیماری حاد (مانند عفونت اخیر)، توانایی راه رفتن مستقل، و حداقل ۶ ماه سابقه فعالیت بدنی منظم بود. معیار خروج شامل مصرف داروهای آنتی‌اکسیدانی (مانند ویتامین E) بیماری‌های خودایمنی، یا اختلالات متابولیک کنترل نشده بود. نمونه‌گیری خوشه‌ای چندمرحله‌ای انجام شد تا تنوع جغرافیایی و اجتماعی پوشش داده شود. حجم نمونه بر اساس فرمول کوکران با قدرت ۸۰٪ و خطای ۵٪ محاسبه گردید. رضایت‌نامه کتبی اخذ شد.

این مطالعه با رعایت کامل اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام شد و پروتکل آن توسط کمیته اخلاق دانشگاه تأیید گردید. (کد اخلاق IR.UB.REC.1404.072). رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از تمامی شرکت‌کنندگان اخذ شد و اهداف مطالعه، روش‌ها، خطرات احتمالی (مانند خون‌گیری وریدی) و مزایا به‌طور کامل برای آنان توضیح داده شد. شرکت‌کنندگان حق خروج از مطالعه در هر مرحله را داشتند. برای حفظ محرمانگی، تمامی داده‌ها و نمونه‌های خون با کدهای ناشناس (بدون نام و نام خانوادگی) نگهداری شدند و فقط پژوهشگران اصلی به داده‌های شناسایی‌کننده دسترسی داشتند. نمونه‌های خون پس از اتمام آزمایش‌ها طبق پروتکل‌های زیست‌ایمن معدوم گردیدند.

حجم فعالیت بدنی کلی و حجم تمرین ترکیبی تقریبی با پرسشنامه IPAQ-SF نسخه فارسی، پایایی $\alpha = 0.85$ ارزیابی شد. پرسشنامه کوتاه بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ-SF) عمدتاً برای اندازه‌گیری فعالیت‌های هوازی طراحی شده و شامل سه دسته اصلی پیاده‌روی، فعالیت با شدت متوسط و فعالیت با شدت شدید است. این پرسشنامه آیتم اختصاصی برای سنجش تمرینات مقاومتی/قدرتی (مانند بلند کردن وزنه، تمرینات با مقاومت یا بدنسازی) ندارد. با این حال، برخی شرکت‌کنندگان ممکن است فعالیت‌های مقاومتی سبک تا متوسط خود (مانند تمرینات بدنی با وزنه‌های سبک یا حرکات مقاومتی خانگی) را در دسته «فعالیت با شدت شدید» گزارش کرده باشند. بنابراین، حجم فعالیت بدنی کلی محاسبه‌شده در این مطالعه عمدتاً نشان‌دهنده فعالیت‌های هوازی است و جنبه مقاومتی آن تقریبی و بر اساس خودگزارشی شرکت‌کنندگان می‌باشد.

حجم فعالیت هفتگی ابتدا با استفاده از پروتکل استاندارد IPAQ-SF به MET-minutes/week محاسبه گردید. سپس، برای طبقه‌بندی سطوح فعالیت بدنی و سازگاری با راهنماهای سازمان بهداشت جهانی، حجم فعالیت به دقیقه معادل فعالیت هوازی به سه سطح کم (< ۱۵۰ دقیقه)، متوسط (۱۵۰-۳۰۰ دقیقه) و بالا (> ۳۰۰ دقیقه) بر اساس راهنماهای WHO تقسیم گردید. کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL): با پرسشنامه SF-36 نسخه فارسی، پایایی $\alpha = 0.89$ ، اعتبار محتوایی ۰.۹۲، اندازه‌گیری شد. این ابزار ۳۶ سؤال دارد و نمره کلی (۱۰۰-۰) و زیرمقیاس‌های جسمی و روانی را محاسبه می‌کند. پیامد اصلی مطالعه نمره کلی کیفیت زندگی مرتبط با سلامت (HRQoL) (overall score) بر اساس پرسشنامه SF-36 بود. نمره‌های ترکیبی جسمی (Physical Component Summary; PCS) و روانی (Mental Component Summary; MCS) به‌عنوان پیامدهای ثانویه در نظر گرفته شدند.

نمونه‌گیری خون پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتا بودن (از ساعت ۲۰ شب قبل تا صبح) انجام شد. شرکت‌کنندگان دستورالعمل دریافت کردند که در ۲۴ ساعت قبل از نمونه‌گیری از فعالیت بدنی شدید، مصرف الکل، کافئین زیاد و سیگار خودداری کنند. نمونه‌گیری بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح از ورید بازویی در مراکز سالمندی یا کلینیک‌های همکاری‌کننده در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد تا اثر ریتم شبانه‌روزی بر بیومارکرها به حداقل برسد.

نمونه‌ها بلافاصله پس از خون‌گیری به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفیوژ شدند. سرم جدا شده در لوله‌های میکروتیوب ۵۰۰ میکرولیتری تقسیم و فوراً در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد فریز گردید. مدت نگهداری نمونه‌ها تا زمان آزمایش حداکثر ۳ ماه بود و تمام نمونه‌ها تنها یک بار ذوب شدند. کنترل کیفیت داخلی کیت‌های ELISA و TBARS در هر ران آزمایش انجام گرفت و ضریب تغییرات

درون آزمایشی کمتر از ۷٪ بود. مقادیر GDF-15 با روش ELISA کیت Human GDF-15 ELISA Kit حساسیت 10 pg/mL ، ضریب تغییرات درون آزمایشی $< 5\%$ و MDA با روش TBARS و Thiobarbituric Acid Reactive Substances حساسیت $0.1 \mu\text{M}$ ، ضریب تغییرات $< 7\%$ اندازه‌گیری گردید. متغیرهای کنترل شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی، محاسبه‌شده با فرمول وزن/قد²، سابقه بیماری‌های مزمن (با چک‌لیست خودگزارشی)، مصرف دارو و رژیم غذایی ثبت شد. رژیم غذایی به عنوان یک متغیر کنترل‌کننده احتمالی با استفاده از پرسشنامه کوتاه ارزیابی رژیم غذایی (Short Food Frequency Questionnaire – SFFQ) نسخه فارسی معتبر شده ارزیابی گردید. این ابزار شامل ۲۵ آیتم غذایی اصلی بوده و مصرف هفتگی/ماهانه اقلام غذایی کلیدی (میوه، سبزیجات، غلات کامل، لبنیات، گوشت قرمز، غذاهای فرآوری‌شده، شیرینی‌جات و نوشیدنی‌های شیرین) را بررسی می‌کند. اعتبار محتوایی و ظاهری این نسخه فارسی پیش‌تر توسط متخصصان تغذیه تأیید شده و پایایی آن در مطالعات ایرانی با α کرونباخ ۰.۸۲ و پایایی آزمون-بازآزمون ۰.۷۸ گزارش شده است. امتیاز کلی رژیم غذایی (Healthy Eating Score) از ۰ تا ۱۰۰ محاسبه شد که امتیاز بالاتر نشان‌دهنده رژیم سالم‌تر (مصرف بیشتر میوه/سبزی/غلات کامل و کمتر غذاهای فرآوری‌شده) است. این امتیاز به عنوان متغیر پیوسته (کمی) در مدل‌های رگرسیون چندمتغیره وارد گردید تا اثر رژیم غذایی بر سطوح GDF-15، MDA و HRQoL کنترل شود (Mohammadifard et al., 2015).

روش جمع‌آوری و مدیریت داده‌ها داده‌ها در یک جلسه ۴۵ دقیقه‌ای جمع‌آوری شد. ابتدا پرسشنامه‌ها تکمیل گردید، سپس اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک و نمونه‌برداری خون انجام گرفت. برای حفظ محرمانگی، کدهای ناشناس استفاده گردید. تحلیل آماری داده‌های توصیفی با میانگین \pm انحراف استاندارد و فراوانی گزارش شد.

داده‌های توصیفی با میانگین \pm انحراف استاندارد (برای داده‌های نرمال) و میانه (دامنه چارکی) (برای داده‌های غیرنرمال) گزارش شدند. توزیع نرمال داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و نمودارهای Q-Q بررسی شد. همگنی واریانس‌ها با آزمون Levene ارزیابی گردید. در مواردی که مفروضات نرمالیتی و همگنی واریانس‌ها برقرار بود، از آزمون ANOVA یک‌طرفه همراه با آزمون پس از حوادث Tukey برای مقایسه بین گروهی استفاده شد. در صورت نقض مفروضه‌ها، از آزمون Welch ANOVA (برای نقض همگنی واریانس) یا آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis همراه با آزمون Dunn با تعدیل Bonferroni به عنوان جایگزین استفاده گردید. مقایسه‌های پس از حوادث (post-hoc) (Tukey) نیز با تعدیل Bonferroni انجام شد.

رابطه دوز-پاسخ با رگرسیون خطی چندمتغیره (با تنظیم برای متغیرهای کنترل) و مدل‌های غیرخطی تحلیل گردید. تحلیل فرعی برای تفاوت‌های جنسیتی انجام شد. برای بررسی رابطه دوز-پاسخ غیرخطی، ابتدا مدل رگرسیون خطی چندمتغیره با وارد کردن حجم فعالیت بدنی به صورت متغیر پیوسته اجرا شد. سپس ترم درجه دوم حجم فعالیت بدنی (حجم²) به مدل اضافه گردید تا انحنای رابطه آزمون شود. انتخاب مدل نهایی (خطی یا درجه دوم) بر اساس معیارهای زیر انجام گرفت: معناداری آماری ترم درجه دوم و افزایش R^2 تعدیل‌شده و کمترین مقدار AIC انجام گرفت. برای بررسی تفاوت جنسیتی، ترم تعاملی جنس \times حجم فعالیت بدنی (و در صورت لزوم جنس \times حجم²) نیز آزمون شد. کولیناریته با ضریب تورم واریانس (VIF) بررسی شد و همه مقادیر کمتر از ۵ بودند. سطح معناداری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ برای تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها

جدول ۱ ویژگی‌های کلی شرکت‌کنندگان را نشان می‌دهد. میانگین شاخص توده بدن $25.8 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ بود و ۴۵٪ آزمودنی‌ها سابقه بیماری مزمن (عمدتاً فشارخون بالا) داشتند.

جدول ۱

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان بر اساس سطوح حجم تمرین

سطح تمرین	تعداد (n)	سن (سال)	BMI (kg/m ²)	جنس (زن/مرد)	سابقه بیماری مزمن (%)	حجم تمرین (MET-min/week)
کم	۶۵	۷۶/۱ ± ۴/۸	۲۷/۲ ± ۳/۵	۳۰/۳	۵۵	۸۵۰ ± ۲۵۰
متوسط	۸۰	۷۳/۵ ± ۵/۰	۲۵/۸ ± ۳/۲	۳۵/۴	۴۰	۲۲۰۰ ± ۴۰۰
بالا	۵۵	۷۳/۹ ± ۵/۳	۲۴/۵ ± ۲/۹	۳۰/۲	۳۰	۳۸۰۰ ± ۶۰۰

جدول ۲ سطوح متغیرهای اصلی را نشان می‌دهد که بر اساس آزمون ANOVA سطوح HRQoL، زیرمقیاس جسمی PCS

و زیرمقیاس روانی MCS و GDF-15 و MDA تفاوت معنادار بین گروه‌ها را تأیید کرد.

GDF-15 (F=۳۵.۴, p=۰.۰۰۱)، MCS (F=۳۸/۶, p=۰.۰۰۱) و MDA (F=۳۰.۲, p=۰.۰۰۱) و HRQoL (F=۴۷.۳, p=۰.۰۰۱) و PCS (F=۴۲/۸, p=۰.۰۰۱).

با افزایش حجم فعالیت بدنی از سطح کم به بالا، نمره کلی HRQoL افزایش یافت. این بهبود در هر دو زیرمقیاس مشهود بود. تمام

تفاوت‌های بین گروهی گزارش شده حتی پس از تعدیل Bonferroni معنادار باقی ماندند.

جدول ۲

سطوح HRQoL، GDF-15 و MDA بر اساس سطوح تمرین.

سطح تمرین	MDA (μM)	GDF-15 (pg/mL)	HRQoL روانی	HRQoL جسمی	HRQoL (نمره کلی)
کم	۴/۲ ± ۱/۱	۵۸/۴ ± ۱۲/۳	۶۴/۷ ± ۱۴/۲	۵۲/۱ ± ۱۰/۴	۶۵۰/۰ ± ۱۵۰/۰
متوسط	۲/۸ ± ۰/۸	۷۲/۶ ± ۱۰/۵	۷۶/۹ ± ۱۱/۸	۶۸/۳ ± ۹/۶	۴۵۰/۰ ± ۱۰۰/۰
بالا	۱/۹ ± ۰/۶	۸۱/۲ ± ۹/۷	۸۴/۹ ± ۱۰/۵	۷۷/۵ ± ۸/۹	۳۰۰/۰ ± ۸۰/۰

نتایج نشان داد که در خصوص تفاوت‌های جنسیتی در زنان، کاهش GDF-15 در سطح متوسط تمرین بیشتر بود. MDA در هر

دو جنس مشابه کاهش یافت. (-) = ۲۵%Δ vs. ۱۵% در مردان, p < ۰.۰۵.

برای بررسی غیرخطی بودن رابطه، ترم درجه دوم (حجم فعالیت^۲) به مدل اضافه شد. مدل درجه دوم برازش بهتری داشت و افزایش

معنادار R² تعدیل شده = ۰/۰۹ برای HRQoL و کاهش AIC را نشان داد. ضریب درجه دوم منفی و معنادار β = -۰/۱۶ برای HRQoL

حاکی از رابطه غیرخطی است، به طوری که فواید افزایش HRQoL و کاهش GDF-15/MDA در سطوح متوسط تا بالا (۱۵۰-۳۰۰)

دقیقه/هفته یا بیشتر) بیشترین است و سپس به یک فلات می‌رسد (شکل ۱).

GDF-15 (β=-۰.۳۵, R²=۰.۲۷, partial η²=۰/۲۶, p<۰.۰۰۱)، HRQoL (β=۰.۴۷, R²=۰.۳۴, partial η²=۰/۳۲ p<۰.۰۰۱) و

MDA (β=-۰.۳۰, R²=۰.۲۴, partial η²=۰/۲۳ p<۰.۰۰۱) و

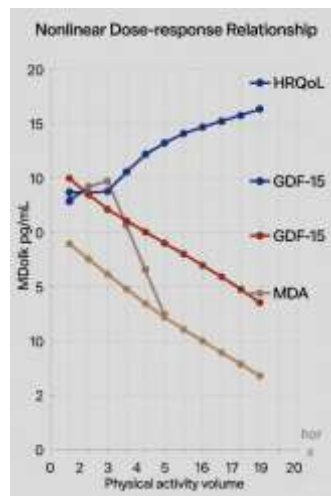
تحلیل فرعی جنسیتی با استفاده از ترم تعاملی "جنس × حجم فعالیت بدنی" (و در صورت لزوم "جنس × حجم^۲" برای مدل

غیرخطی) در مدل رگرسیون چندمتغیره انجام شد، که پس از کنترل مخدوشگرها (سن، BMI، سابقه بیماری مزمن، رژیم غذایی و مصرف

دارو) اجرا گردید. نتایج رگرسیون چندمتغیره (جدول ۳) نشان داد که پس از تعدیل سن، جنس، BMI و سابقه بیماری مزمن، حجم فعالیت بدنی به صورت غیرخطی با HRQoL (β خطی = ۰/۵۲، $p=0/001$) درجه دوم = ۰/۱۸- و $p=0/03$)، GDF-15 (β خطی = ۰/۴۱-، $p=0/001$) درجه دوم = ۰/۱۵ و $p=0/04$) و MDA (β خطی = ۰/۳۶-، $p=0/001$) درجه دوم = ۰/۱۲ و $p=0/06$) مرتبط بود. ترم تعاملی جنس \times حجم فعالیت بدنی برای GDF-15 معنادار بود ($p=0/03$ و $\beta=0/22-$) که نشان دهنده شیب تندتر کاهش GDF-15 در زنان با افزایش حجم فعالیت بدنی است. این تحلیل‌ها پس از تعدیل برای مخدوشگرهای فوق‌الذکر انجام شد و نتایج در جدول ۳ منعکس گردیده است.

شکل ۱

رابطه دوز-پاسخ غیرخطی بین حجم فعالیت بدنی کلی و سطوح HRQoL، GDF-15 و MDA



همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، رابطه غیرخطی با فلات در حجم فعالیت >300 دقیقه/هفته مشهود است. معیارهای برازش مدل و AIC پایین‌تر نسبت به مدل خطی است. ۹۵٪ CI برای نقاط داده نشان‌دهنده اطمینان آماری بالا است.

جدول ۳

ضرایب رگرسیون چندمتغیره (مدل‌های خطی و درجه دوم) همراه با ترم تعاملی جنس \times حجم فعالیت بدنی برای پیش‌بینی HRQoL، GDF-15 و MDA

متغیر	HRQoL (β ۹۵٪ CI, p)	GDF-15 (β ۹۵٪ CI, p)	MDA (β ۹۵٪ CI, p)
حجم فعالیت بدنی (خطی)	۰/۴۷ (۰/۳۸ تا ۰/۵۶) $p < 0/001$	۰/۳۵ (-۰/۴۴ تا -۰/۲۶) $p < 0/001$	۰/۳۰ (-۰/۳۸ تا -۰/۲۲) $p < 0/001$
حجم فعالیت بدنی (درجه دوم)	۰/۱۶ (-۰/۲۸ تا -۰/۰۴) $p = 0/01$	—	—
تعامل جنس \times حجم فعالیت	—	۰/۲۰ (-۰/۳۵ تا -۰/۰۵)	—
		۰/۰۱	
R ² تعدیل‌شده	۰/۳۸	۰/۳۲	۰/۲۹

توزیع GDF-15 و MDA چولگی مثبت نشان داد. بنابراین، این متغیرها با تبدیل لگاریتمی (\log_{10}) نرمال‌سازی شدند و تحلیل‌های پارامتریک بر داده‌های تبدیل‌شده انجام گرفت. نتایج بر اساس مقادیر اصلی (غیرتبدیل‌شده) برای تفسیر بالینی گزارش شدند. Outlierها با روش IQR شناسایی و حفظ شدند (حذف آن‌ها نتایج را تغییر نداد).

بحث

تفسیر یافته‌ها یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که افزایش حجم فعالیت بدنی کلی با بهبود HRQoL و کاهش نشانگرهای GDF-15 و MDA همراه است، که با مطالعات اخیر همخوانی دارد (Conte et al., 2022; Kim et al., 2025; Lehrer & Rheinstein, 2025; Liu et al., 2024; Susanto et al., 2025; Wang et al., 2023). اندازه اثر بزرگ نشان‌دهنده اهمیت بالینی قابل توجه افزایش حجم فعالیت بدنی بر کیفیت زندگی و نشانگرهای بیولوژیکی است ($\text{partial } \eta^2 > 0.23$).

GDF-15 به عنوان یک نشانگر استرس میتوکندری، در پاسخ به ورزش با کاهش همراه بود، احتمالاً از طریق بهبود بیوژنز میتوکندری و کاهش التهاب مزمن (Kleinert et al., 2018; Liu et al., 2024; Lyu et al., 2025; Trumppff et al., 2025). MDA نیز، به عنوان محصول اکسیداتیو، با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD و GPX کاهش می‌یابد (Bacanoiu et al., 2022; El-Domiaty et al., 2022; Fairof et al., 2025; Susanto et al., 2025; Widiastuti et al., 2022). رابطه غیرخطی پیشنهاد می‌کند که سطوح متوسط تا بالای تمرین (۳۰۰-۱۵۰ دقیقه/هفته یا بیشتر) بیشترین فایده را دارد، که با توصیه‌های انجمن قلب آمریکا برای فعالیت بدنی بزرگسالان سازگار است (حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی متوسط یا ۷۵ دقیقه شدید در هفته، و تا ۳۰۰ دقیقه برای فواید بیشتر) (American Heart Association, 2018; Piercy et al., 2018; Wang et al., 2023). تفاوت‌های جنسیتی ممکن است به دلیل تفاوت در متابولیسم هورمونی (مانند استروژن در زنان) باشد (Kim et al., 2025).

مقایسه با مطالعات قبلی مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ نشان داد که ورزش هوازی سطوح MDA را در سالمندان کاهش می‌دهد، اما این بدون بررسی دوز-پاسخ است (Ni et al., 2023). همچنین، تحقیقاتی بر روی GDF-15 نشان داد که ورزش آن را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد، اما در انسان کمتر بررسی شده است (Liu et al., 2024). یافته‌های ما با متآنالیز ۲۰۲۳ همخوانی دارد که ورزش بر نشانگرهای اکسیداتیو تأثیر مثبت دارد (Wang et al., 2023). با این حال، تفاوت در جمعیت (ایرانی در مقابل غربی) ممکن است به دلیل عوامل فرهنگی و رژیم غذایی باشد (Carpentieri et al., 2023; Wan et al., 2024). مکانیسم‌های احتمالی مانند فعال‌سازی مسیرهای AMPK و PGC- α ممکن است توضیح‌دهنده ارتباط مشاهده‌شده بین حجم بالاتر فعالیت بدنی و سطوح پایین‌تر نشانگرهای استرس اکسیداتیو باشند (Bacanoiu et al., 2023; Kleinert et al., 2018; Papa et al., 2025). GDF-15 ممکن است به عنوان یک سیگنال منفی بازخورد عمل کند که با ورزش مهار می‌شود (Chirumbolo et al., 2023; Conte et al., 2022; Liu et al., 2024).

از سوی دیگر MDA کاهش می‌یابد زیرا ورزش تولید آنتی‌اکسیدان‌های اندوزن را تحریک می‌کند (El-Domiaty et al., 2022; Fairof et al., 2025; Susanto et al., 2025; Ye et al., 2021). محدودیت‌ها طراحی مقطعی علیت را اثبات نمی‌کند و ممکن است تورش خودگزارشی در IPAQ وجود داشته باشد. نمونه محدود به سالمندان فعال شهری است و تعمیم به جمعیت روستایی یا ناتوان دشوار است. علاوه بر این، عوامل ژنتیکی و محیطی کنترل‌نشده ممکن است تأثیرگذار باشند.

یکی از محدودیت‌های مهم این مطالعه، استفاده از پرسشنامه کوتاه بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ-SF) برای اندازه‌گیری حجم فعالیت بدنی است. این ابزار استاندارد عمدتاً برای ارزیابی فعالیت‌های هوازی (پیاده‌روی، فعالیت متوسط و شدید) طراحی شده و فاقد آیتم‌های اختصاصی برای سنجش دقیق تمرینات مقاومتی/قدرتی (مانند تمرین با وزنه، دستگاه‌های بدنسازی یا حرکات مقاومتی ساختارمند) می‌باشد. بنابراین، جنبه مقاومتی در طبقه‌بندی تمرین ترکیبی این مطالعه تقریبی بوده و بر اساس گزارش احتمالی شرکت‌کنندگان از فعالیت‌های قدرتی در دسته فعالیت شدید IPAQ-SF استوار است. این امر ممکن است منجر به طبقه‌بندی نادرست یا تخمین نادقیق حجم تمرینات

مقاومتی شده باشد. توصیه می‌شود مطالعات آینده از ابزارهای معتبرتر و اختصاصی‌تر برای سنجش تمرینات قدرتی مانند پرسشنامه‌های *muscle-strengthening activities* توصیه شده توسط WHO یا CDC، یا استفاده از شتاب‌سنج‌ها در کنار ابزارهای هوازی استفاده کنند تا رابطه دوز-پاسخ تمرین ترکیبی به‌طور دقیق‌تری بررسی شود.

یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، احتمال وجود سوگیری داوطلب سالم (*healthy volunteer bias*) است. شرکت‌کنندگان از مراکز سالمندی، پارک‌ها و کلینیک‌های عمومی تهران انتخاب شدند که عمدتاً شامل سالمندان فعال و نسبتاً سالم بودند (میانگین حجم فعالیت بدنی متوسط تا بالا و BMI در محدوده طبیعی تا اضافه‌وزن خفیف). بنابراین، نتایج ممکن است به سالمندان کم‌تحرک، ناتوان، بستری یا ساکن مناطق روستایی که دسترسی کمتری به امکانات تفریحی و بهداشتی دارند، به‌طور کامل قابل تعمیم نباشد. این سوگیری می‌تواند باعث بیش‌تخمینی اثر مثبت فعالیت بدنی بر HRQoL و سطوح GDF-15 و MDA شود، زیرا افراد سالم‌تر به‌طور طبیعی سطوح بهتری از این شاخص‌ها دارند. مطالعات آینده بهتر است نمونه‌های متنوع‌تری شامل سالمندان کم‌تحرک و ناتوان را در بر بگیرند تا تعمیم‌پذیری یافته‌ها افزایش یابد. با وجود استفاده از تعدیل Bonferroni برای کنترل نرخ خطای نوع اول در آزمون‌های متعدد، نتایج مربوط به زیرمقیاس‌های PCS و MCS باید با احتیاط تفسیر شوند و به‌عنوان یافته‌های اکتشافی در نظر گرفته شوند.

پیشنهادات پژوهشی و کاربردی مطالعات طولی آینده با تمرکز بر مداخلات ورزشی و اندازه‌گیری‌های مکرر GDF-15 و MDA توصیه می‌شود (Lehrer & Rheinstein, 2025; Liu et al., 2021; Trumpff et al., 2025). از نظر کاربردی، برنامه‌های ورزشی جامعه‌محور با حجم متوسط (مانند کلاس‌های گروهی) برای سالمندان ایرانی پیشنهاد می‌شود (He et al., 2023; Kim et al., 2025). سیاست‌گذاران می‌توانند این یافته‌ها را در برنامه‌های ملی سلامت سالمندی ادغام کنند (Carpentieri et al., 2023; Conte et al., 2022).

نتیجه‌گیری

این مطالعه مشاهده‌ای نشان داد که حجم بالاتر فعالیت بدنی با نمرات بالاتر کیفیت زندگی مرتبط با سلامت و سطوح پایین‌تر GDF-15 و MDA همراه است. این ارتباطات دوز-وابسته پیشنهاد می‌کنند که فعالیت بدنی منظم ممکن است با کاهش استرس سلولی و آسیب اکسیداتیو مرتبط باشد، اما برای تأیید اثربخشی مداخله‌ای تمرین، مطالعات طولی و آزمایشی لازم است. با توجه به طراحی مقطعی مطالعه، نمی‌توان رابطه علی-معلولی قطعی برقرار کرد و یافته‌ها باید در مطالعات مداخله‌ای آینده آزمون شوند.

تعارض منافع

در انجام مطالعه حاضر، هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

محققان بر خود لازم می‌دانند از تمامی افرادی که با پژوهشگران همکاری صمیمانه‌ای داشتند، تشکر نمایند.

مشارکت نویسندگان

در نگارش این مقاله تمامی نویسندگان نقش یکسانی ایفا کردند.

موازن اخلاقی

این پژوهش با رعایت تمامی اصول اخلاق در پژوهش‌های انسانی انجام شده است.

شفافیت داده‌ها

داده‌ها و مآخذ پژوهش حاضر در صورت درخواست از نویسنده مسئول و ضمن رعایت اصول کپی رایت ارسال خواهد شد.

حامی مالی

این پژوهش حامی مالی نداشته است.

References

- American Heart Association. (2018). Recommendations for physical activity in adults and kids. Available online: <https://www.heart.org/en/healthy-living/fitness/fitness-basics/aha-recs-for-physical-activity-in-adults> (accessed on 2 August 2021).
- Ammar, A., Trabelsi, K., Boukhris, O., Glenn, J. M., Bott, N., Masmoudi, L., Hakim, A., Chtourou, H., Driss, T., & Hoekelmann, A. (2020). Effects of aerobic-, anaerobic-and combined-based exercises on plasma oxidative stress biomarkers in healthy untrained young adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2601.
- Bacanoi, M. V., Danoi, M., Rusu, L., & Marin, M. I. (2023). New directions to approach oxidative stress related to physical activity and nutraceuticals in normal aging and neurodegenerative aging. *Antioxidants*, 12(5), 1008.
- Carpentieri, S., Ferrari, G., & Donsi, F. (2023). High-pressure homogenization for enhanced Bioactive recovery from tomato processing by-products and improved lycopene bioaccessibility during in vitro digestion. *Antioxidants*, 12(10), 1855.
- Chirumbolo, S., Bertossi, D., & Magistretti, P. (2023). Insights on the role of L-lactate as a signaling molecule in skin aging. *Biogerontology*, 24(5), 709-726.
- Conte, M., Giuliani, C., Chiariello, A., Iannuzzi, V., Franceschi, C., & Salvioli, S. (2022). GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing research reviews*, 75, 101569.
- El-Domiatiy, H. F., El-Roghy, E. S., & Salem, H. R. (2022). Combination of magnesium supplementation with treadmill exercise improves memory deficit in aged rats by enhancing hippocampal neurogenesis and plasticity: a functional and histological study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 47(3), 296-308.
- Fairof, M. H. Z., Ludin, A. F. M., Anas, N. D., Husna, A., Hasan, A. M. C., Abdullah, A. H. A., Ibrahim, F. W., Pramono, A., & Rajab, N. F. (2025). Early Active Exercise Improves MDA, SOD, and GSH Levels without Memory or NO Changes in Wistar Rats. *The Indonesian Biomedical Journal*, 17(4), 335-342.
- He, P., Ye, Z., Liu, M., Li, H., Zhang, Y., Zhou, C., Wu, Q., Zhang, Y., Yang, S., & Liu, C. (2023). Association of handgrip strength and/or walking pace with incident chronic kidney disease: A UK biobank observational study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(2), 805-814.
- Kim, J., Bressel, E., Kim, M., Kim, T., Koh, S., & Kim, D. (2025). The Effects of a Combined Exercise Intervention on Body Composition, GDF-15, Apelin-12, and IL-15 Among Older Korean Women According to Obesity Status. *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 4981.
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Sjøberg, K. A., Carl, C. S., Jeppesen, J. F., Wojtaszewski, J. F., Kiens, B., & Richter, E. A. (2018). Exercise increases circulating GDF15 in humans. *Molecular metabolism*, 9, 187-191.
- Lehrer, S., & Rheinstein, P. H. (2025). Growth Differentiation Factor 15 Connects Stress and Ageing in a UK Biobank Cohort. *medRxiv*, 2025.2007.2004.25330886.
- Limyati, Y., Rahmia, P., & Hutapea, A. M. (2025). THE EFFECT OF RESISTANCE TRAINING AND ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION WITH ASTAXANTHIN ON PLASMA MALONDIALDEHYDE (MDA) LEVELS IN ADULTS. *Jurnal Health Sains*, 6(3), 1-12.
- Liu, H., Huang, Y., Lyu, Y., Dai, W., Tong, Y., & Li, Y. (2021). GDF15 as a biomarker of ageing. *Experimental gerontology*, 146, 111228.
- Liu, M., Fu, X., Yu, D., Li, M., Pan, Y., Yang, C., & Sun, G. (2024). Mapping the causal associations of cytokines with sarcopenia and aging traits: Evidence from bidirectional Mendelian randomization. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 15(3), 1121-1133.

- Lyu, Z., Fan, N., Deng, P., Huang, Q., Bruns, C., & Zhao, Y. (2025). GDF15 connecting ageing and cancer: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Ageing and Cancer Research & Treatment*, 2(2), 202509-202509.
- Mohammadifard, N., Sajjadi, F., Maghroun, M., Alikhasi, H., Nilforoushzadeh, F., & Sarrafzadegan, N. (2015). Validation of a simplified food frequency questionnaire for the assessment of dietary habits in Iranian adults: Isfahan Healthy Heart Program, Iran. *ARYA atherosclerosis*, 11(2), 139.
- Ni, C., Ji, Y., Hu, K., Xing, K., Xu, Y., & Gao, Y. (2023). Effect of exercise and antioxidant supplementation on cellular lipid peroxidation in elderly individuals: Systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 14, 1113270.
- Papa, M. V., Ceolin, C., Boschele, F., Pagliuca, R., Sergi, G., & De Rui, M. (2025). The Stress-Responsive Cytokine GDF-15 and Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis on Aging Muscle Decline. *Mechanisms of Ageing and Development*, 112117.
- Piercy, K. L., Troiano, R. P., Ballard, R. M., Carlson, S. A., Fulton, J. E., Galuska, D. A., George, S. M., & Olson, R. D. (2018). The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, 320(19), 2020-2028.
- Susanto, I. H., Suherman, W. S., Graha, A. S., Bahauddin, M. A., & Ockta, Y. (2025). The Relationship Between Submaximal Exercise, Oxidative Stress, and Malondialdehyde (MDA) Levels as Indicators of Health and Physiological Adaptation in Athletes: A Literature Review. *Balneo & PRM Research Journal*, 16(3).
- Trumpff, C., Huang, Q., Michelson, J., Liu, C. C., Shire, D., Habeck, C. G., Stern, Y., & Picard, M. (2025). Blood mitochondrial health markers cf-mtDNA and GDF15 in human aging. *bioRxiv*.
- Wan, R., Su, Y., Zhu, M., & Huang, Y. (2024). Elevated blood malondialdehyde level contributed to a high stroke risk in a Chinese elderly population from rural areas: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 14(1), 4325.
- Wan, Y., & Fu, J. (2024). GDF15 as a key disease target and biomarker: linking chronic lung diseases and ageing. *Molecular and cellular biochemistry*, 479(3), 453-466.
- Wang, Y., Luo, D., Jiang, H., Song, Y., Wang, Z., Shao, L., & Liu, Y. (2023). Effects of physical exercise on biomarkers of oxidative stress in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Life Sciences*, 18(1), 20220668.
- Widiastuti, I. A. E., Zubaidi, F. F., Rahmat, B., & Buanayuda, G. W. (2022). Analysis of Malondialdehyde (MDA) Levels Based on Body Mass Index, Waist Circumstances, and Body Fat Percentage in Students of Medicine Program Faculty of Medicine Mataram University. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(4), 1455-1461.
- Ye, Y., Lin, H., Wan, M., Qiu, P., Xia, R., He, J., Tao, J., Chen, L., & Zheng, G. (2021). The effects of aerobic exercise on oxidative stress in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 12, 701151.