

PENGARUH LATIHAN RESISTENSI TERHADAP EKSPRESI PROTEIN KLOTHO: TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

Juwita Ninda Suherman^{1*}, Sri Utami², Aan Royhan³, Diniwati Mukhtar⁴

¹Program Doktorat Biomedik Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

²Departemen Biokimia Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

³Departemen Histologi Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

⁴Departemen Fisiologi Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

*)Email Korespondensi: juwitanindabest@gmail.com

Abstract: The Effects of Resistance Training on Klotho Protein Expression: A Systematic Review of the Literature. Klotho protein is a biomarker involved in aging, metabolic regulation, and protection against inflammation and oxidative stress. This study aimed to systematically analyze the effects of resistance training on Klotho protein expression and the potential involvement of epigenetic mechanisms. A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines through searches of PubMed, Scopus, and Web of Science for studies published between 2019 and 2026. Of the 585 records identified, studies were screened according to predefined inclusion and exclusion criteria, resulting in 10 studies included in the qualitative synthesis, comprising 4 human studies and 6 animal studies. The screening and appraisal processes were independently conducted by two reviewers, Dr. dr. Diniwati Mkhtar, M.Kes., and Dr. dr. Aan Royhan, M.Biomed. Methodological quality was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools according to the respective study designs. The systematic review protocol was not registered in PROSPERO. Most studies demonstrated a tendency toward increased Klotho expression or levels following resistance training or physical exercise incorporating resistance components, accompanied by improved metabolic function, enhanced antioxidant capacity, and reduced oxidative stress and inflammation. However, direct evidence of epigenetic modulation of Klotho through DNA methylation, histone modification, or microRNA regulation remains very limited. Therefore, resistance training may have the potential to enhance Klotho expression, but the underlying epigenetic mechanisms cannot yet be conclusively established and require confirmation through further experimental research.

Keywords : Klotho, Resistance Exercise, Epigenetic

Abstrak: Pengaruh Latihan Resistensi Terhadap Ekspresi Protein Klotho: Tinjauan Literatur Sistematis. Protein Klotho merupakan biomarker yang berperan dalam penuaan, regulasi metabolisme, serta perlindungan terhadap inflamasi dan stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan menganalisis secara sistematis pengaruh latihan resistensi terhadap ekspresi protein Klotho serta potensi keterlibatan mekanisme epigenetik. *Systematic review* dilakukan mengikuti pedoman PRISMA melalui pencarian pada PubMed, Scopus, dan *Web of Science* terhadap publikasi tahun 2019–2026. Dari 585 sumber yang teridentifikasi, dilakukan proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi hingga diperoleh 10 studi untuk sintesis kualitatif, terdiri atas 4 studi manusia dan 6 studi hewan. Proses seleksi dan penilaian dilakukan secara independen oleh dua reviewer, Dr dr Diniwati Mkhtar, M.Kes dan Dr. dr Aan Royhan, M.Biomed. Kualitas metodologis studi dinilai menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* sesuai desain penelitian. Protokol *systematic review* ini tidak terdaftar di PROSPERO. Sebagian besar studi menunjukkan kecenderungan peningkatan ekspresi atau kadar Klotho setelah latihan resistensi atau latihan fisik dengan komponen resistensi, disertai perbaikan fungsi metabolik, peningkatan kapasitas antioksidan, serta penurunan stres oksidatif dan

inflamasi. Namun, bukti langsung mengenai modulasi epigenetik Klotho melalui metilasi DNA, modifikasi histon, atau regulasi microRNA masih sangat terbatas. Dengan demikian, latihan resistensi berpotensi meningkatkan ekspresi Klotho, tetapi mekanisme epigenetik yang mendasarinya belum dapat disimpulkan secara pasti dan memerlukan konfirmasi melalui penelitian eksperimental lanjutan.

Kata Kunci: Klotho, Latihan Resistensi, Epigenetik

PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses biologis kompleks yang ditandai oleh penurunan fungsi fisiologis, peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronis, serta perubahan metabolisme yang dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif. Salah satu protein yang berperan dalam proses tersebut adalah Klotho, yang dikenal sebagai protein terkait *anti-aging*. Klotho terlibat dalam regulasi metabolisme energi, fungsi kardiometabolik, keseimbangan oksidatif, serta perlindungan sel terhadap inflamasi dan kerusakan jaringan. Peningkatan kadar Klotho dilaporkan berkaitan dengan profil kesehatan metabolik dan kardiovaskular yang lebih baik serta berpotensi berkontribusi terhadap pemeliharaan fungsi jaringan selama proses penuaan (Yuan et al., 2022; X. Zhang et al., 2024).

Aktivitas fisik, termasuk latihan resistensi, merupakan salah satu intervensi nonfarmakologis yang berpotensi memengaruhi ekspresi atau kadar Klotho. Beberapa penelitian pada manusia maupun hewan menunjukkan adanya peningkatan ekspresi gen, kadar protein, atau konsentrasi Klotho setelah intervensi latihan. Namun, hasil penelitian masih belum konsisten karena perbedaan jenis latihan, intensitas, durasi intervensi, karakteristik subjek, serta jaringan biologis yang dianalisis (Ramez et al., 2019; Navarro-Lomas et al., 2024; Vázquez-Lorente et al., 2024). Selain itu, sebagian besar penelitian masih berfokus pada perubahan kadar atau ekspresi Klotho, sementara mekanisme molekuler yang mendasari perubahan tersebut belum dijelaskan secara memadai (Bodine & Goodman, 2025; Ji et al., 2025).

Research gap utama terletak pada keterbatasan bukti yang secara langsung

menjelaskan apakah latihan resistensi memengaruhi Klotho melalui mekanisme epigenetik. Secara biologis, ekspresi gen Klotho berpotensi dipengaruhi oleh regulasi epigenetik, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan microRNA. Akan tetapi, bukti yang secara khusus menghubungkan latihan resistensi dengan perubahan epigenetik Klotho masih terbatas dan tersebar pada berbagai desain penelitian. Sebagian studi hanya menunjukkan perubahan ekspresi Klotho atau jalur molekuler yang berkaitan dengan stres oksidatif, inflamasi, metabolisme, dan adaptasi otot tanpa melakukan pengukuran epigenetik secara langsung. Oleh karena itu, belum dapat disimpulkan apakah peningkatan Klotho setelah latihan resistensi benar-benar dimediasi oleh mekanisme epigenetik atau merupakan bagian dari adaptasi fisiologis dan molekuler yang lebih luas (Xia & Cao, 2044).

Perbedaan hasil antara studi manusia dan hewan serta keterbatasan bukti epigenetik langsung menunjukkan perlunya systematic review untuk mengintegrasikan temuan yang tersedia. Kajian sistematis diperlukan untuk membedakan antara bukti mengenai perubahan ekspresi atau kadar Klotho, bukti mengenai jalur molekuler yang berkaitan dengan Klotho, dan bukti yang benar-benar menunjukkan regulasi epigenetik Klotho. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih objektif mengenai kekuatan bukti, konsistensi hasil, serta kesenjangan penelitian yang masih perlu dikaji.

Pertanyaan penelitian disusun berdasarkan kerangka PICO sebagai berikut: Population (P): manusia dan hewan percobaan; Intervention (I): latihan resistensi atau latihan yang melibatkan komponen resistensi;

Comparison (C): kelompok tanpa latihan, kondisi kontrol, atau kondisi pembanding lain yang sesuai; dan Outcome (O): perubahan ekspresi gen atau protein Klotho, kadar Klotho, serta bukti mekanisme molekuler dan epigenetik yang berkaitan dengan regulasi Klotho.

Berdasarkan kerangka tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara sistematis pengaruh latihan resistensi terhadap ekspresi atau kadar protein Klotho serta mengevaluasi sejauh mana bukti ilmiah yang tersedia mendukung keterlibatan mekanisme epigenetik dalam respons tersebut. Selain itu, kajian ini bertujuan mengidentifikasi mekanisme molekuler yang mungkin berhubungan dengan perubahan Klotho dan menentukan kesenjangan bukti yang dapat menjadi dasar bagi penelitian eksperimental selanjutnya.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *systematic review* untuk mengevaluasi bukti ilmiah mengenai hubungan antara latihan resistensi, perubahan ekspresi protein Klotho, serta kemungkinan keterlibatan mekanisme molekuler dan epigenetik. Penelitian dilakukan pada Januari hingga Maret 2026 dengan mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), yang meliputi tahapan identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, ekstraksi data, penilaian kualitas metodologis, serta sintesis hasil. Protokol *systematic review* ini tidak didaftarkan pada *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Pencarian literatur dilakukan pada PubMed, Scopus, dan *Web of Science* dengan membatasi artikel yang diterbitkan pada periode 2019–2026. Strategi pencarian menggunakan operator Boolean AND dan OR dengan *search string*: ("Klotho" OR "Klotho protein" OR "alpha-Klotho") AND ("resistance training" OR "resistance exercise" OR "strength training") AND ("epigenetic" OR "epigenetic regulation" OR "DNA methylation" OR "histone modification" OR "microRNA" OR

"miRNA"). Pencarian tambahan dilakukan menggunakan ("Klotho" OR "Klotho protein" OR "alpha-Klotho") AND ("resistance training" OR "resistance exercise" OR "strength training") AND ("gene expression" OR "protein expression" OR "molecular mechanism") untuk mengidentifikasi penelitian yang mengevaluasi perubahan Klotho tetapi tidak mencantumkan istilah epigenetik secara eksplisit.

Pada tahap identifikasi, diperoleh 585 rekaman dari ketiga basis data. Seluruh rekaman kemudian digabungkan dan diperiksa untuk mengidentifikasi serta menghapus artikel duplikat. Artikel yang tersisa menjalani penyaringan berdasarkan judul dan abstrak untuk mengevaluasi kesesuaiannya dengan fokus penelitian. Artikel yang lolos tahap tersebut kemudian dinilai melalui pemeriksaan teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Studi dikeluarkan apabila tidak mengevaluasi latihan resistensi atau latihan dengan komponen resistensi, tidak melaporkan parameter Klotho, menggunakan intervensi farmakologis, diet, suplementasi, atau vitamin sebagai intervensi utama, tidak memiliki data primer, atau tidak memenuhi kriteria kelayakan lainnya. Setelah seluruh proses identifikasi, penyaringan, dan penilaian kelayakan dilakukan, 10 studi memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif, yang terdiri atas 4 studi manusia dan 6 studi hewan. Seluruh proses seleksi artikel dilakukan secara independen oleh dua reviewer, yaitu Dr. dr. Diniwati Mukhtar, M.Kes. dan Dr. dr. Aan Rayhan, M.Biomed. Perbedaan keputusan antara kedua reviewer diselesaikan melalui diskusi hingga mencapai konsensus. Data yang diekstraksi mencakup penulis, tahun publikasi, negara penelitian, desain penelitian, karakteristik subjek, jumlah sampel, jenis, intensitas dan durasi latihan, kelompok pembanding, metode pengukuran Klotho, perubahan kadar atau ekspresi Klotho, serta temuan molekuler dan epigenetik yang dilaporkan. Kualitas metodologis dan risiko bias setiap studi dinilai secara independen menggunakan *Joanna Briggs*

Institute (JBI) Critical Appraisal Tools yang disesuaikan dengan desain masing-masing penelitian.

Hasil penilaian kualitas metodologis selanjutnya disajikan dalam tabel *critical appraisal* atau *risk of bias*. Karena terdapat heterogenitas dalam desain studi, karakteristik subjek, protokol latihan, metode pengukuran Klotho, dan luaran penelitian, data disintesis secara naratif atau kualitatif dengan membandingkan arah perubahan ekspresi atau kadar Klotho, perbedaan temuan antara studi manusia dan hewan, serta bukti molekuler dan epigenetik yang berkaitan dengan regulasi Klotho. Bukti yang hanya menunjukkan perubahan ekspresi atau kadar Klotho tanpa pengukuran epigenetik langsung dibedakan dari bukti yang secara langsung mengevaluasi metilasi DNA, modifikasi histon, atau regulasi *microRNA*, sehingga interpretasi hasil tidak melampaui kekuatan bukti yang tersedia.

HASIL

Pencarian Sistematis Literature Review

Pencarian literatur melalui PubMed, Scopus, dan *Web of Science* mengidentifikasi 585 artikel, sedangkan penelusuran daftar referensi menghasilkan 1 artikel tambahan, sehingga total 586 rekaman diperoleh pada tahap identifikasi. Setelah penghapusan artikel duplikat dan penyaringan awal, sebanyak 70 artikel dilanjutkan ke tahap skrining berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, 52 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan fokus penelitian, sehingga 18 artikel dilanjutkan untuk pemeriksaan teks lengkap. Dari 18 artikel tersebut, 8 artikel dikeluarkan karena berupa artikel *review*, protokol, atau hanya tersedia dalam bentuk abstrak, tidak memiliki kelompok kontrol atau pembanding yang memadai, atau tidak menyediakan data Klotho yang dapat diekstraksi. Dengan demikian, 10 studi memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif.

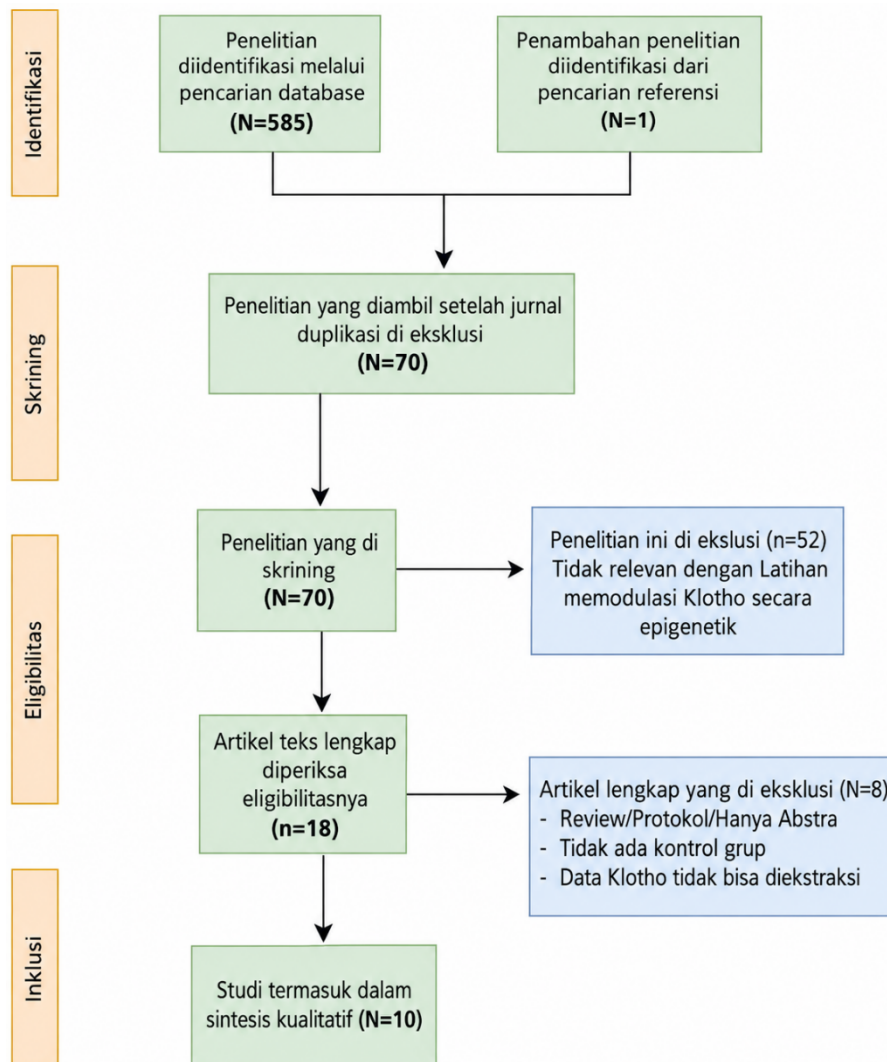
Sepuluh studi yang dianalisis terdiri atas 4 studi manusia dan 6 studi hewan. Studi pada manusia umumnya mengevaluasi respons kadar Klotho dalam sirkulasi terhadap latihan, sedangkan penelitian pada hewan memungkinkan evaluasi ekspresi Klotho pada jaringan serta jalur molekuler yang berkaitan dengan adaptasi terhadap latihan. Terdapat variasi dalam karakteristik subjek, jenis dan intensitas latihan, durasi intervensi, serta metode pengukuran Klotho. Heterogenitas tersebut menjadi salah satu faktor yang perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan konsistensi hasil antarstudi (Alavi et al., 2022; Morishima & Ochi, 2022).

Secara umum, sebagian besar penelitian menunjukkan kecenderungan arah efek positif terhadap Klotho setelah latihan resistensi atau latihan dengan komponen resistensi. Pada manusia, satu sesi latihan resistensi dilaporkan meningkatkan konsentrasi Klotho serum secara signifikan pada pria muda sehat (Morishima and Ochi, 2021). Penelitian berikutnya menunjukkan bahwa latihan resistensi maupun kombinasi latihan aerobik dan resistensi meningkatkan konsentrasi Klotho serum, meskipun penambahan latihan aerobik sebelum latihan resistensi tidak memberikan efek aditif yang signifikan segera setelah latihan (Morishima and Ochi, 2022). Namun, respons Klotho tidak konsisten pada seluruh penelitian. Beberapa studi menunjukkan perubahan yang kecil atau tidak mencapai signifikansi statistik, yang mengindikasikan bahwa respons tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh karakteristik subjek, intensitas latihan, durasi intervensi, jenis jaringan yang dianalisis, serta waktu pengambilan sampel setelah Latihan (Alavi et al., 2022; Morishima & Ochi, 2022).

Pada studi manusia, perubahan kadar Klotho terjadi bersamaan dengan berbagai adaptasi fisiologis terhadap latihan. Morishima and Ochi (2021) menunjukkan bahwa peningkatan Klotho setelah latihan resistensi akut tidak secara langsung berkorelasi dengan perubahan akut fungsi endotel, sehingga hubungan antara Klotho dan respons

vaskular masih memerlukan klarifikasi lebih lanjut. Pada model hewan, perubahan ekspresi Klotho memberikan peluang untuk mengevaluasi respons jaringan dan jalur molekuler secara lebih mendalam. Meskipun demikian, keterkaitan kausal antara perubahan

Klotho dengan seluruh adaptasi metabolik, antioksidan, dan seluler yang terjadi setelah latihan belum dapat dipastikan berdasarkan bukti yang tersedia (Abraham & Li, 2022; Buchanan et al., 2020).



Gambar 1. Diagram Prisma

Tabel 1. Ringkasan Studi tentang Pengaruh Intervensi Latihan Fisik terhadap Ekspresi Protein Klotho

No	Penulis (Tahun)	Desain Penelitian & Subjek	Hasil Utama terkait Klotho	Relevansi Klinis / Psikologis
1	Francisco J. Amaro-Gahete et al. (2019)	RCT FIT-AGEING; 74 dewasa paruh baya sedentari, intervensi latihan selama 12 minggu	Seluruh modalitas latihan meningkatkan kadar S-Klotho plasma secara signifikan, tanpa perbedaan bermakna	Mendukung latihan fisik sebagai strategi nonfarmakologis yang berpotensi meningkatkan biomarker

No	Penulis (Tahun)	Desain Penelitian & Subjek	Hasil Utama terkait Klotho	Relevansi Klinis / Psikologis
2	Francisco J. Amaro-Gahete et al. (2019)	Studi observasional/ <i>cross-sectional</i> pada dewasa paruh baya sedentari	antarjenis latihan. (PubMed) Aktivitas fisik dan tingkat kebugaran berhubungan dengan kadar S-Klotho plasma; kombinasi parameter aktivitas fisik dan kebugaran menjelaskan sebagian variasi kadar S-Klotho. (PubMed)	<i>healthy aging</i> dan kesehatan metabolik. Menunjukkan hubungan antara gaya hidup aktif, kebugaran fisik, dan biomarker yang berkaitan dengan penuaan sehat.
3	Takuma Morishima & Eisuke Ochi (2021)	Studi eksperimental akut pada 12 pria muda sehat; satu sesi latihan resistensi	Satu sesi latihan resistensi meningkatkan konsentrasi Klotho serum secara signifikan setelah latihan. (PubMed)	Menunjukkan bahwa stimulus latihan resistensi akut dapat memengaruhi sekresi Klotho, meskipun hubungan langsung dengan perubahan fungsi endotel belum dapat dipastikan.
4	Takuma Morishima & Eisuke Ochi (2022)	<i>Pilot study</i> pada 12 pria muda sehat; latihan resistensi dibandingkan kombinasi aerobik dan resistensi	Kombinasi latihan aerobik dan resistensi mempertahankan konsentrasi Klotho serum yang lebih tinggi pada menit ke-30 dan ke-60 setelah latihan dibandingkan latihan resistensi saja. (ScienceDirect)	Menunjukkan bahwa kombinasi modalitas latihan dapat memperpanjang respons Klotho dalam sirkulasi.
5	Maral Ramez et al. (2019)	Studi eksperimental pada 80 tikus Wistar jantan; HIIT dan MICT dengan model <i>ischemia-reperfusion</i>	HIIT dan MICT meningkatkan Klotho plasma dan menurunkan cedera serta ukuran infark; peningkatan Klotho lebih besar pada HIIT dibandingkan MICT. (DOI)	Memberikan bukti praklinis bahwa peningkatan Klotho akibat latihan dapat berhubungan dengan efek kardioprotektif dan penurunan stres jaringan.
6	Hanna Goenawan et al. (2020)	Studi eksperimental pada tikus Wistar; latihan intensitas sedang selama 14 hari dan 8 minggu	Kelompok latihan menunjukkan kecenderungan ekspresi gen Klotho hipokampus yang lebih tinggi, tetapi durasi latihan 14 hari maupun 8 minggu tidak menghasilkan perubahan Klotho yang signifikan. (Journal Fakultas Kedokteran Unpad)	Menunjukkan bahwa durasi latihan saja belum cukup menentukan respons Klotho dan bahwa faktor intensitas serta karakteristik latihan perlu dipertimbangkan.
7	Somayeh Kasraei et al. (2021)	Studi eksperimental pada 16 tikus Wistar jantan berusia 20 bulan; latihan resistensi 8 minggu, 3 sesi/minggu	Ekspresi Klotho pada otot <i>fast-twitch</i> tidak berbeda signifikan dibandingkan kontrol dan secara keseluruhan latihan 8 minggu belum	Menunjukkan bahwa respons Klotho terhadap latihan resistensi dapat bergantung pada durasi, intensitas, usia, dan jenis serabut otot.

No	Penulis (Tahun)	Desain Penelitian & Subjek	Hasil Utama terkait Klotho	Relevansi Klinis / Psikologis
8	Zhijian Rao et al. (2019)	Studi eksperimental pada mencit jantan C57BL/6; latihan treadmill hingga kelelahan dengan evaluasi berbagai jaringan	meningkatkan parameter Klotho yang dianalisis. (ResearchGate) Ekspresi α -Klotho berubah secara dinamis setelah latihan akut hingga kelelahan; bentuk Klotho tertentu menurun segera setelah latihan kemudian kembali atau meningkat selama fase pemulihan. (Frontiers)	Mendukung peran Klotho dalam respons terhadap stres latihan, pemulihan jaringan, stres oksidatif, dan proses inflamasi.
9	Maryam Soleimani Karizmeh et al. (2022)	Studi eksperimental pada tikus dengan model iskemia serebral; <i>preconditioning exercise</i> treadmill selama 3 minggu	Latihan sebelum induksi iskemia meningkatkan ekspresi Klotho dan MnSOD di hipokampus serta berkaitan dengan penurunan kerusakan neuron. (ScienceDirect)	Memberikan bukti praklinis mengenai kemungkinan peran Klotho dalam neuroproteksi, pertahanan antioksidan, dan perlindungan fungsi otak.
10	Eisuke Ochi et al. (2023)	Studi eksperimental molekuler dan hewan yang mengevaluasi <i>mechanical loading</i> , latihan, sel otot, dan mencit dengan peningkatan ekspresi Klotho	Klotho memodulasi respons miogenik terhadap beban mekanik dan latihan melalui regulasi MyoD, Myogenin, sel satelit, dan jalur Wnt; peningkatan ekspresi Klotho menghambat sebagian diferensiasi miogenik yang diinduksi latihan. (Physiological Society Online)	Memberikan dasar mekanistik bahwa Klotho berperan dalam regulasi adaptasi dan regenerasi otot terhadap stimulus mekanik, tetapi belum membuktikan bahwa latihan memodulasi Klotho melalui mekanisme epigenetik secara langsung.

Berdasarkan penelaahan terhadap 10 artikel yang semula dimasukkan, ditemukan adanya heterogenitas yang cukup besar pada jenis intervensi. Tidak seluruh studi secara langsung menggunakan *resistance training*, *strength training*, atau *resistance exercise* sebagai intervensi utama. Beberapa penelitian mengevaluasi aktivitas fisik secara umum, latihan treadmill, HIIT, MICT, atau respons Klotho terhadap stimulus mekanik. Oleh karena itu, setelah dilakukan penyesuaian dengan pertanyaan penelitian dan kriteria intervensi, bukti utama mengenai hubungan latihan resistensi dengan Klotho terutama berasal dari studi yang secara eksplisit menerapkan latihan

resistensi, yaitu Morishima and Ochi (2021), Morishima and Ochi (2022), dan Kasraei et al. (2021). Studi lainnya lebih tepat digunakan sebagai bukti pendukung untuk menjelaskan respons fisiologis atau mekanisme biologis Klotho (Nabutovsky et al., 2024; Pereira et al., 2023).

Pada penelitian manusia, Morishima and Ochi (2021) menemukan bahwa satu sesi *resistance exercise* pada 12 pria muda sehat meningkatkan konsentrasi Klotho serum secara signifikan setelah latihan. Temuan tersebut menunjukkan bahwa stimulus kontraksi otot melalui latihan resistensi dapat menghasilkan respons akut pada Klotho sirkulasi. Studi berikutnya oleh Morishima and Ochi (2022) menunjukkan

bahwa baik latihan resistensi maupun kombinasi latihan aerobik dan resistensi dapat meningkatkan konsentrasi Klotho serum. Pada kondisi kombinasi, kadar Klotho dapat dipertahankan lebih tinggi selama periode pemulihan 30–60 menit setelah latihan, meskipun hasil tersebut belum menunjukkan bahwa kombinasi latihan memberikan keuntungan yang konsisten dibandingkan latihan resistensi secara Tunggal (Andersen et al., 2014; Gonzalez-Gomez et al., 2026).

Berbeda dengan hasil pada manusia, Kasraei et al. (2021) menemukan bahwa delapan minggu latihan resistensi pada tikus Wistar tua belum menghasilkan peningkatan ekspresi Klotho yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa respons Klotho terhadap latihan resistensi belum konsisten antara penelitian manusia dan hewan. Variasi respons kemungkinan berkaitan dengan usia subjek, spesies atau model penelitian, intensitas latihan, durasi intervensi, jenis jaringan yang diperiksa, serta waktu pengambilan sampel. Dengan demikian, bukti yang tersedia mendukung potensi latihan resistensi dalam memengaruhi kadar atau ekspresi Klotho, tetapi belum cukup untuk menyimpulkan bahwa efek tersebut terjadi secara konsisten pada seluruh kondisi penelitian (Andersen et al., 2014; Gonzalez-Gomez et al., 2026).

Studi Ochi et al. (2023) memberikan informasi tambahan mengenai kemungkinan mekanisme biologis dengan menunjukkan bahwa Klotho berinteraksi dengan respons

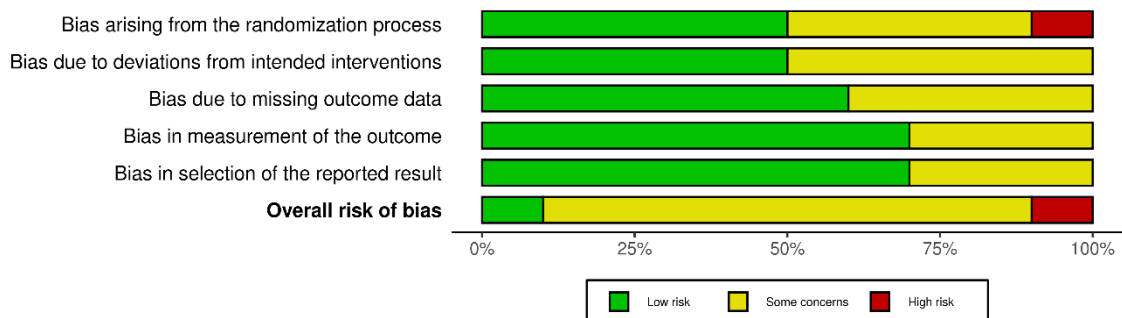
miogenik terhadap *mechanical loading* melalui regulasi MyoD, Myogenin, sel satelit, dan jalur Wnt. Temuan ini relevan untuk menjelaskan adaptasi otot terhadap beban mekanik, tetapi tidak dapat dianggap sebagai bukti langsung bahwa latihan resistensi mengatur Klotho melalui mekanisme epigenetik. Demikian pula, studi Amaro-Gahete et al. (2019), Ramez et al. (2019), Goenawan et al. (2020), Rao et al. (2019), dan Karizmeh et al. (2022) dapat digunakan sebagai bukti pendukung mengenai hubungan aktivitas fisik dengan Klotho, tetapi tidak menjadi dasar utama untuk menjawab efek spesifik latihan resistensi (Pamart et al., 2023; Vikberg et al., 2019).

Secara keseluruhan, setelah fokus sintesis dibatasi pada resistance training, strength training, dan resistance exercise, hasil menunjukkan bahwa latihan resistensi berpotensi meningkatkan Klotho, khususnya pada respons akut manusia, tetapi bukti dari intervensi kronis dan model hewan masih terbatas dan tidak konsisten. Selain itu, studi yang tersedia terutama mengukur Klotho serum, ekspresi protein, atau ekspresi gen, sedangkan metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA* belum dievaluasi secara langsung dan konsisten. Oleh karena itu, hasil systematic review ini mendukung adanya hubungan potensial antara latihan resistensi dan regulasi Klotho, tetapi belum memberikan bukti yang cukup untuk menyatakan bahwa hubungan tersebut dimediasi oleh mekanisme epigenetik (Bloch-Ibenfeldt et al., 2024; Y. Zhang et al., 2026).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Amaro-Gahete et al. (2021)	+	+	-	+	+	-
	Amaro-Gahete et al. (2019)	-	+	+	-	+	-
	Morishima & Ochi (2021)	+	-	+	+	-	-
	Morishima & Ochi (2022)	+	+	+	-	+	+
	Ramez et al. (2019)	-	-	+	+	+	-
	Goenawan et al. (2020)	-	+	-	+	-	-
	Kasraei et al. (2021)	X	-	+	-	+	X
	Rao et al. (2019)	-	-	-	+	+	-
	Soleimani Karizmeh et al. (2022)	+	-	+	+	-	-
	Ochi et al. (2023)	+	+	-	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low



Gambar 2 . Risiko Bias

Penilaian risiko bias terhadap 10 studi menunjukkan adanya variasi kualitas metodologis. Pada domain D1, bias yang berasal dari proses randomisasi, sebanyak 50% studi dikategorikan berisiko rendah, 40% memiliki *some concerns*, dan 10% memiliki risiko tinggi. Pada domain D2, bias akibat penyimpangan dari intervensi yang direncanakan, masing-masing 50% studi memiliki risiko rendah dan *some concerns*. Pada domain D3, bias akibat data luaran yang hilang, 60% studi menunjukkan risiko rendah dan 40% memiliki *some concerns*.

Pada domain D4, bias dalam pengukuran luaran, sebanyak 70% studi dikategorikan berisiko rendah dan 30% memiliki *some concerns*. Pola yang sama ditemukan pada domain D5, bias dalam pemilihan hasil yang dilaporkan, yaitu 70% berisiko rendah dan 30% memiliki *some concerns*. Secara keseluruhan, 1 studi (10%) memiliki risiko bias rendah, 8 studi (80%) memiliki *some concerns*, dan 1 studi (10%) memiliki risiko bias tinggi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar studi masih memiliki beberapa aspek metodologis yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi temuan keseluruhan.

Meskipun perubahan kadar maupun ekspresi Klotho ditemukan dalam sejumlah penelitian, bukti yang secara langsung menunjukkan bahwa latihan resistensi memodulasi Klotho melalui mekanisme epigenetik masih terbatas. Sebagian besar studi lebih banyak mengevaluasi konsentrasi Klotho dalam sirkulasi, ekspresi gen atau protein Klotho, serta jalur molekuler yang berkaitan dengan respons terhadap latihan. Pengukuran langsung terhadap mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA* belum dilakukan secara

konsisten pada studi yang dianalisis (Tan et al., 2023; X. Zhao et al., 2024).

Oleh karena itu, perubahan ekspresi atau kadar Klotho setelah latihan tidak dapat langsung dianggap sebagai bukti terjadinya regulasi epigenetik. Bukti yang tersedia lebih kuat mendukung hubungan antara latihan resistensi dan perubahan Klotho pada tingkat fisiologis serta molekuler, sedangkan mekanisme epigenetik yang mendasarinya belum dapat ditetapkan secara pasti (Eltablawy et al., 2018; J. Zhao et al., 2024).

Tabel 2. Hasil Analisis PICO

Komponen	Uraian
Population (P)	Pertanyaan: Apakah penelitian melibatkan manusia atau model hewan untuk mengevaluasi respons Klotho terhadap latihan? Inklusi: manusia dewasa atau model hewan eksperimen yang menjalani intervensi latihan dan memiliki karakteristik subjek yang dijelaskan secara memadai. Eksklusi: penelitian <i>in vitro</i> atau kultur sel tanpa intervensi pada manusia/hewan serta studi dengan informasi subjek yang tidak memadai. Hasil: studi yang memenuhi kriteria mencakup penelitian pada manusia dan model hewan, sehingga memungkinkan evaluasi respons Klotho pada sirkulasi maupun jaringan.
Intervention (I)	Pertanyaan: Apakah penelitian mengevaluasi <i>resistance training</i> , <i>resistance exercise</i> , <i>strength training</i> , atau latihan dengan komponen resistensi? Inklusi: <i>resistance training</i> , <i>resistance exercise</i> , <i>strength training</i> , atau latihan kombinasi yang memiliki komponen resistensi dan memungkinkan evaluasi respons Klotho. Eksklusi: intervensi yang tidak memiliki komponen resistensi atau studi dengan protokol latihan yang tidak dijelaskan secara memadai. Hasil: intervensi yang dianalisis mencakup latihan resistensi akut maupun kronis serta latihan dengan komponen resistensi. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar atau ekspresi Klotho setelah latihan, meskipun hasil antarstudi tidak sepenuhnya konsisten.
Comparator (C)	Pertanyaan: Apakah terdapat kelompok atau kondisi pembanding untuk mengevaluasi perubahan Klotho? Inklusi: kelompok kontrol tanpa latihan, kondisi <i>baseline</i> , kelompok dengan protokol latihan berbeda, atau kelompok latihan pembanding. Eksklusi: studi tanpa kelompok atau kondisi pembanding apabila efek latihan terhadap Klotho tidak dapat ditentukan. Hasil: perbandingan dilakukan terhadap <i>baseline</i> , kelompok kontrol tanpa latihan, atau kelompok dengan modalitas maupun intensitas latihan yang berbeda.
Outcomes (O)	Pertanyaan: Apakah penelitian melaporkan perubahan kadar atau ekspresi Klotho serta mekanisme molekuler atau epigenetik yang berkaitan? Inklusi: kadar Klotho

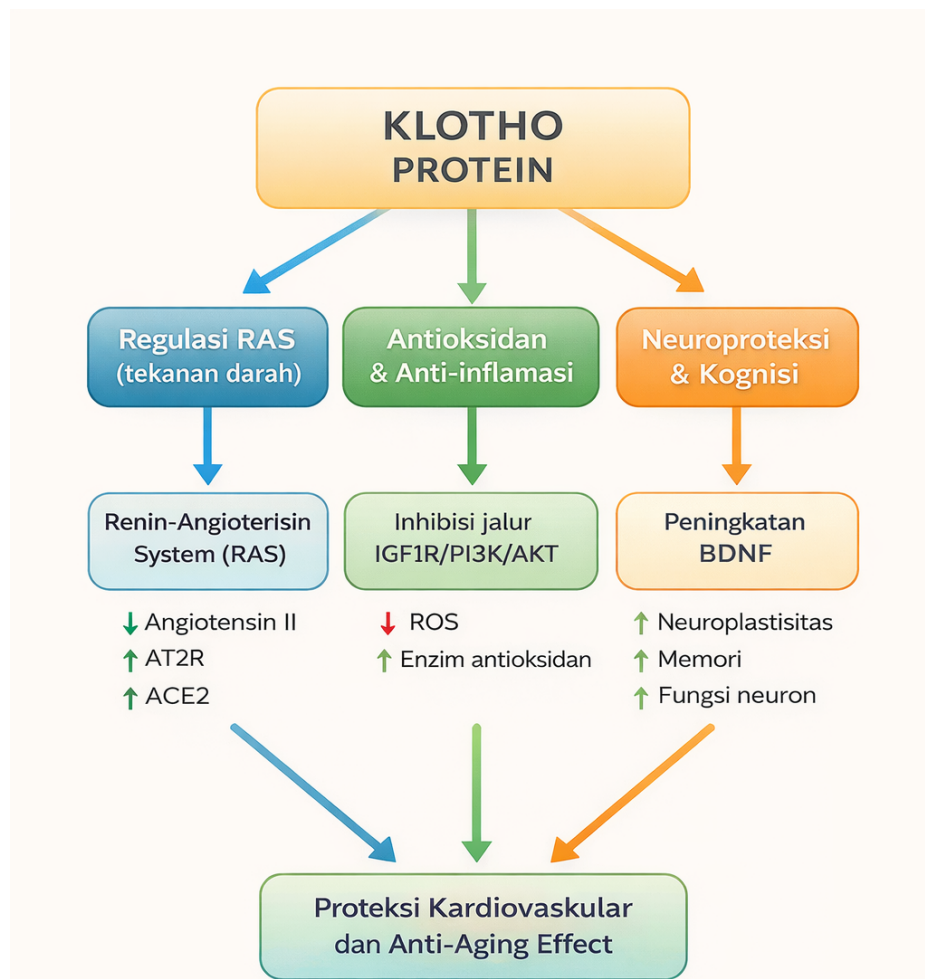
serum/plasma, ekspresi protein Klotho, ekspresi gen Klotho/KL, serta parameter molekuler atau epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA/miRNA*. Eksklusi: tidak melaporkan parameter Klotho, data Klotho tidak dapat diekstraksi, atau hanya melaporkan luaran fisiologis tanpa informasi terkait Klotho. Hasil: secara umum terdapat kecenderungan peningkatan kadar atau ekspresi Klotho setelah latihan. Namun, bukti langsung mengenai metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA* masih terbatas sehingga mekanisme epigenetik belum dapat disimpulkan secara pasti.

Study Design (S)

Pertanyaan: Apakah desain penelitian sesuai untuk mengevaluasi hubungan antara latihan resistensi dan Klotho? Inklusi: penelitian primer pada manusia atau hewan; RCT, studi eksperimental/intervensional, atau studi observasional yang relevan; artikel *full text* yang diterbitkan pada 2019–2026. Eksklusi: *systematic review*, *meta-analysis*, *narrative review*, protokol, editorial, surat kepada editor, abstrak konferensi/prosiding tanpa data lengkap, artikel tanpa data primer, serta publikasi di luar 2019–2026. Hasil: studi yang dianalisis terdiri atas penelitian intervensional atau eksperimental pada manusia dan hewan dengan variasi desain, karakteristik subjek, durasi latihan, dan metode pengukuran Klotho.

Berdasarkan kerangka PICOS, bukti yang paling langsung menunjukkan bahwa latihan resistensi dapat memengaruhi Klotho, tetapi responsnya belum konsisten. Morishima and Ochi (2021) melaporkan peningkatan signifikan konsentrasi Klotho serum setelah satu sesi latihan resistensi pada pria muda sehat. Dalam penelitian berikutnya, latihan resistensi maupun kombinasi aerobik dan resistensi meningkatkan konsentrasi Klotho serum, tetapi penambahan latihan aerobik tidak

menghasilkan efek tambahan yang signifikan terhadap sekresi Klotho segera setelah latihan resistensi (Morishima and Ochi, 2022). Sebaliknya, penelitian pada tikus Wistar tua menunjukkan bahwa delapan minggu latihan resistensi tidak menghasilkan perubahan Klotho yang signifikan, sehingga efek latihan terhadap Klotho tampaknya dapat berbeda berdasarkan model penelitian dan karakteristik intervensi (Morishima & Ochi, 2022; Smirnov et al., 2025).



Gambar 3. Mekanisme Pensinyalan Protein Klotho terhadap proses penuaan

Hasil PICOS menunjukkan bahwa latihan resistensi berpotensi meningkatkan atau memodulasi Klotho, tetapi besarnya dan arah respons dapat dipengaruhi oleh model penelitian, karakteristik subjek, jenis latihan, intensitas, dan durasi intervensi (Morishima and Ochi, 2021; Morishima and Ochi, 2022; Kasraei *et al.*, 2021). Studi latihan resistensi yang tersedia terutama mengevaluasi Klotho serum

PEMBAHASAN

Hasil *systematic review* ini menunjukkan bahwa protein Klotho merupakan salah satu regulator penting yang berkaitan dengan proses penuaan sehat, fungsi kardiometabolik, perlindungan kardiovaskular, fungsi ginjal, dan neuroproteksi. Namun, apabila dikaitkan dengan tujuan utama kajian mengenai modulasi epigenetik

atau ekspresi Klotho, sedangkan pengukuran langsung terhadap metilasi DNA, modifikasi histon, atau *microRNA* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, mekanisme epigenetik lebih tepat diinterpretasikan sebagai kesenjangan bukti yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut, bukan sebagai mekanisme yang telah terbukti (Baghaiee *et al.*, n.d.-a, n.d.-b; Zheng *et al.*, 2026).

Klotho, temuan yang tersedia menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian masih berfokus pada perubahan kadar atau ekspresi Klotho setelah berbagai intervensi, sedangkan bukti yang secara langsung mengevaluasi mekanisme epigenetik, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*, masih terbatas. Dengan demikian, sintesis hasil penelitian perlu dibedakan antara bukti

mengenai modulasi ekspresi Klotho dan bukti yang benar-benar menunjukkan regulasi epigenetik terhadap gen Klotho (Currier et al., 2023; Ramez et al., 2019).

Pada penelitian manusia, aktivitas fisik merupakan intervensi yang paling konsisten dikaitkan dengan peningkatan kadar *soluble Klotho* (S-Klotho). Studi FIT-AGEING pada orang dewasa paruh baya sedentari menunjukkan bahwa tingkat aktivitas fisik, kebugaran kardiorespirasi, kapasitas aerobik, dan kekuatan otot berkorelasi positif dengan kadar S-Klotho plasma (Amaro-Gahete, De-la-O, et al., 2019). Temuan tersebut menunjukkan bahwa status kebugaran fisik kemungkinan berhubungan dengan regulasi Klotho bahkan sebelum diberikan intervensi latihan terstruktur (Hurley et al., 2018; Mcleod et al., 2024; Muhi & Tilga, 2023).

Bukti intervensional selanjutnya memperkuat hubungan tersebut. Program latihan selama sekitar 12 minggu pada individu paruh baya sedentari dilaporkan dapat meningkatkan kadar S-Klotho, disertai perbaikan komposisi tubuh dan beberapa indikator kesehatan kardiometabolik. Peningkatan *lean mass*, penurunan *fat mass*, peningkatan kapasitas kebugaran, serta profil metabolik yang lebih baik cenderung berasosiasi dengan kadar Klotho yang lebih tinggi. Sebaliknya, resistensi insulin dan profil kardiometabolik yang lebih buruk dikaitkan dengan kadar Klotho yang lebih rendah (Amaro-Gahete et al., 2018; Ayu & Widiastuti, n.d.; Powers et al., 2020).

Efek latihan terhadap Klotho tidak hanya berpotensi berkaitan dengan kesehatan metabolik, tetapi juga dengan fungsi kognitif. Vázquez-Lorente et al. (2024) melaporkan bahwa intervensi latihan, terutama *high-intensity interval training* (HIIT) dan kombinasi HIIT dengan stimulasi elektromuskular, berhubungan dengan perubahan kadar S-Klotho serta perbaikan beberapa domain memori, termasuk *immediate memory*, *long-term memory*, dan *recognition*. Hubungan tersebut juga

ditemukan bersama perubahan kadar 1,25-dihydroxyvitamin D. Secara keseluruhan, bukti pada manusia menunjukkan bahwa latihan fisik berpotensi menjadi strategi nonfarmakologis untuk meningkatkan Klotho dan mendukung penuaan sehat (Kwon et al., 2020; Shen et al., 2025; Zheng et al., 2026). Peningkatan konsentrasi S-Klotho setelah latihan tidak dapat secara langsung diinterpretasikan sebagai bukti terjadinya modulasi epigenetik. Penelitian-penelitian tersebut pada umumnya mengukur konsentrasi protein Klotho atau parameter fisiologis, tetapi tidak secara langsung mengevaluasi perubahan metilasi promotor gen *KL*, modifikasi histon pada lokus *KL*, maupun perubahan microRNA yang mengontrol ekspresi Klotho. Oleh karena itu, bukti manusia dalam kajian ini lebih tepat dikategorikan sebagai bukti modulasi fenotipik atau ekspresi Klotho, bukan sebagai bukti epigenetik langsung. (Corrêa et al., 2022; Paquette et al., 2023; Yuan et al., 2022)

Temuan pada model hewan mendukung hasil yang diperoleh pada manusia dan sekaligus memberikan penjelasan molekuler yang lebih luas. Baghaiee et al. (2018) menunjukkan bahwa latihan aerobik intensitas sedang pada tikus Wistar paruh baya meningkatkan kadar Klotho plasma sekaligus menurunkan stres oksidatif, aktivasi ERK1/2 dan p38 MAPK, serta fibrosis jantung. Temuan tersebut menunjukkan bahwa peningkatan Klotho setelah latihan kemungkinan terlibat dalam penghambatan jalur molekuler yang berhubungan dengan hipertrofi patologis dan penuaan jantung (Kasubowska et al., 2023; Wahyudi et al., 2024; X. Zhao et al., 2024). Demikian pula, Ramez et al. (2019) menunjukkan bahwa latihan aerobik, khususnya HIIT, mampu meningkatkan kadar Klotho plasma, menurunkan ukuran infark miokard, dan menekan ekspresi kanal TRPC6 pada model cedera iskemia-reperfusi. Penurunan TRPC6 dapat berkontribusi terhadap

pengendalian masuknya ion kalsium ke dalam kardiomyosit sehingga mengurangi *calcium overload*, produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan kerusakan sel. Temuan ini memperlihatkan kemungkinan adanya hubungan antara peningkatan Klotho dengan perbaikan homeostasis kalsium dan pengurangan stres oksidatif pada jaringan jantung (Orellana et al., 2023; Prud'homme & Wang, 2026).

Jika dibandingkan dengan penelitian manusia, studi hewan menyediakan bukti mekanistik yang lebih mendalam karena dapat mengevaluasi jaringan dan jalur pensinyalan secara langsung. Namun, sebagian besar mekanisme yang ditemukan tetap berada pada tingkat regulasi molekuler dan pensinyalan seluler. Perubahan ERK1/2, p38 MAPK, TRPC6, ROS, atau fibrosis tidak dengan sendirinya membuktikan adanya modulasi epigenetik pada gen Klotho. Oleh sebab itu, temuan tersebut lebih tepat diposisikan sebagai mekanisme hilir yang mungkin menjelaskan efek biologis Klotho setelah intervensi Latihan (Furrer & Handschin, 2024; Prud'homme & Wang, 2026).

Selain aktivitas fisik, intervensi nutrisi juga menunjukkan kemampuan memodulasi ekspresi Klotho. Shafie et al. (2020) menunjukkan bahwa pola diet rendah kalori dan tinggi protein pada tikus tua meningkatkan Klotho- α di hippocampus dan *prefrontal cortex*. Peningkatan tersebut disertai dengan peningkatan faktor neuroplastisitas, termasuk *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), serta perbaikan fungsi memori. Temuan ini menunjukkan kemungkinan keterlibatan Klotho dalam hubungan antara status nutrisi, neuroplastisitas, dan penuaan otak (Abou Sawan et al., 2023; Pagan et al., 2024).

Intervensi puasa juga menunjukkan efek yang relevan. Badreh et al. (2024) menemukan bahwa *intermittent fasting*, khususnya *every other day fasting* (EOD), pada tikus tua dapat meningkatkan ekspresi α -Klotho

ginjal, menurunkan kadar angiotensin II, meningkatkan ekspresi reseptor AT2R, dan memperbaiki tekanan darah. Temuan tersebut menunjukkan bahwa efek Klotho dapat berkaitan dengan keseimbangan *renin-angiotensin system* (RAS), terutama pada hipertensi yang berhubungan dengan proses penuaan (Jin, 2026; Kesehatan Qamarul Huda et al., 2025; Mirzoev, 2023). Pola yang serupa ditemukan pada intervensi vitamin D. Eltablawy et al. (2018) melaporkan bahwa vitamin D meningkatkan ekspresi Klotho dan *vitamin D receptor* (VDR), sekaligus menekan aktivasi RAS pada model nefropati diabetik. Dampak tersebut berkaitan dengan penurunan inflamasi dan fibrosis serta perbaikan fungsi ginjal. Secara keseluruhan, penelitian mengenai restriksi diet, puasa, dan vitamin D menunjukkan bahwa Klotho merupakan protein yang responsif terhadap perubahan lingkungan metabolik dan nutrisi (Lopez et al., 2021; Schoenfeld et al., 2021).

Walaupun intervensi nutrisi secara biologis dapat memengaruhi mekanisme epigenetik melalui perubahan ketersediaan substrat metabolik, aktivitas enzim epigenetik, maupun regulasi transkripsi, penelitian yang termasuk dalam kajian ini belum cukup untuk memastikan bahwa peningkatan Klotho tersebut dimediasi secara langsung oleh perubahan metilasi DNA, asetilasi histon, atau microRNA. Hubungan tersebut karena itu masih bersifat hipotesis mekanistik dan membutuhkan pembuktian lebih lanjut (Grgic et al., 2019; Silva et al., 2019; Skouras et al., 2023). Sintesis lintas penelitian menunjukkan bahwa peningkatan Klotho secara konsisten berhubungan dengan efek protektif terhadap jaringan, khususnya sistem kardiovaskular dan renal. Pada jantung, efek tersebut tampaknya melibatkan pengurangan stres oksidatif, regulasi homeostasis kalsium, penghambatan jalur pensinyalan yang bersifat patologis, dan peningkatan kapasitas antioksidan

(de Mendonça et al., 2021; Silva et al., 2019; Skouras et al., 2023).

Olejnik et al. (2023), misalnya, menunjukkan bahwa pemberian protein Klotho pada model jantung tikus yang mengalami cedera iskemia-reperfusi mampu menghambat jalur IGF1R/PI3K/AKT, mengurangi produksi ROS dan stres oksidatif, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase*. Hasil tersebut konsisten dengan penelitian Ramez et al. (2019) dan Baghaiee et al. yang menunjukkan efek kardioprotektif yang berasosiasi dengan peningkatan Klotho setelah latihan fisik (Amaro-Gahete, 2020; Bersiner et al., 2023; Ji et al., 2025).

Pada ginjal dan sistem kardiovaskular, Klotho juga berhubungan erat dengan regulasi RAS. Temuan Badreh et al. (2024) dan Eltablawy et al. (2018) menunjukkan bahwa peningkatan Klotho disertai penurunan aktivitas komponen RAS yang bersifat patologis, pengurangan inflamasi, dan penurunan fibrosis. Hal tersebut memperlihatkan bahwa Klotho kemungkinan berfungsi sebagai penghubung antara regulasi metabolik, stres oksidatif, inflamasi, dan keseimbangan neurohormonal (Cunha et al., 2024; Ogasawara et al., 2019). Berdasarkan keseluruhan penelitian yang dianalisis, setidaknya terdapat tiga jalur biologis utama yang secara konsisten dikaitkan dengan efek protektif Klotho, yaitu pengendalian stres oksidatif, regulasi homeostasis kalsium dan jalur pensinyalan intraseluler, serta modulasi RAS. Jalur-jalur tersebut memberikan dasar biologis mengenai bagaimana peningkatan Klotho dapat berkontribusi terhadap perlindungan organ selama proses penuaan (Hawley et al., 2023; Rodriguez-Ayllon et al., 2024).

Temuan paling penting dari systematic review ini berkaitan dengan adanya kesenjangan antara bukti mengenai perubahan ekspresi Klotho dan bukti mengenai mekanisme epigenetik yang mengatur perubahan tersebut. Secara konseptual, modulasi epigenetik

melibatkan perubahan regulasi ekspresi gen tanpa mengubah sekuens DNA, terutama melalui metilasi DNA, modifikasi histon, dan RNA non-coding seperti microRNA. Namun, mayoritas penelitian yang dianalisis dalam kajian ini hanya menilai kadar protein Klotho, ekspresi Klotho jaringan, atau jalur molekuler yang berkaitan dengan efek biologis Klotho (Buchanan et al., 2020; Lai et al., 2025). Metilasi DNA merupakan salah satu mekanisme yang secara teoritis dapat mengatur ekspresi gen *KL*. Hipermetilasi pada daerah promotor suatu gen umumnya dapat menurunkan aksesibilitas faktor transkripsi dan menekan ekspresi gen, sedangkan penurunan metilasi dapat meningkatkan aktivitas transkripsi. Dalam konteks hasil kajian ini, peningkatan ekspresi Klotho setelah latihan, puasa, modifikasi diet, atau vitamin D menimbulkan kemungkinan bahwa intervensi tersebut dapat memengaruhi status epigenetik gen *KL*. Akan tetapi, berdasarkan studi yang dianalisis, bukti langsung yang menghubungkan intervensi tersebut dengan perubahan metilasi DNA pada gen *KL* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, peningkatan protein atau mRNA Klotho tidak boleh dianggap sebagai bukti otomatis terjadinya demetilasi DNA (Jomova et al., 2023; Sies et al., 2024; J. Yang et al., 2024).

Modifikasi histon, khususnya asetilasi dan deasetilasi histon, merupakan mekanisme penting lainnya dalam pengaturan aksesibilitas kromatin dan ekspresi gen. Secara biologis, perubahan metabolisme energi dan stres oksidatif akibat latihan fisik atau restriksi kalori dapat memengaruhi aktivitas enzim yang mengatur modifikasi histon. Akan tetapi, penelitian yang termasuk dalam kajian ini belum secara konsisten mengevaluasi perubahan asetilasi histon pada daerah promotor atau enhancer gen *KL*. Dengan demikian, keterlibatan modifikasi histon dalam peningkatan Klotho akibat intervensi gaya hidup masih merupakan mekanisme potensial yang memerlukan konfirmasi

eksperimental (Abraham & Li, 2022; Lorzadeh et al., 2021).

Regulasi melalui microRNA juga berpotensi berperan dalam pengendalian ekspresi Klotho. microRNA dapat menurunkan ekspresi protein melalui pengikatan pada mRNA target, yang selanjutnya menyebabkan degradasi mRNA atau inhibisi translasi. Akan tetapi, studi yang dianalisis dalam review ini lebih banyak mengevaluasi protein Klotho dan jalur pensinyalan hilir daripada perubahan microRNA yang secara langsung menargetkan *KL*. Oleh sebab itu, kontribusi microRNA terhadap perubahan ekspresi Klotho akibat latihan, diet, puasa, maupun suplementasi nutrisi belum dapat disimpulkan secara kuat dari bukti yang tersedia (Mahdavi, 2026; X. Zhang et al., 2024).

Keterbatasan bukti pada ketiga mekanisme tersebut merupakan temuan penting, bukan sekadar kelemahan kajian. Hasil ini menunjukkan bahwa literatur saat ini lebih kuat dalam membuktikan bahwa Klotho dapat dimodulasi oleh faktor gaya hidup dan nutrisi dibandingkan dalam menjelaskan bagaimana modulasi tersebut terjadi pada tingkat epigenetik (Donate-Correa et al., 2023; Hajare et al., 2025; F. Liu et al., 2022). Interpretasi hasil juga perlu mempertimbangkan perbedaan antara penelitian manusia dan model hewan. Studi manusia memberikan relevansi klinis yang lebih tinggi karena menunjukkan bahwa aktivitas fisik dapat memengaruhi kadar S-Klotho pada populasi paruh baya sedentari. Namun, penelitian manusia umumnya terbatas pada pengukuran Klotho dalam sirkulasi, parameter komposisi tubuh, kebugaran, fungsi kognitif, dan biomarker metabolik (Donate-Correa et al., 2023; F. Liu et al., 2022). Sebaliknya, penelitian hewan memberikan informasi mekanistik yang lebih mendalam karena memungkinkan analisis langsung terhadap jaringan jantung, ginjal, hippocampus, dan korteks prefrontal. Dari penelitian tersebut teridentifikasi perubahan pada RAS, TRPC6, ERK1/2, p38 MAPK,

IGF1R/PI3K/AKT, BDNF, ROS, dan berbagai enzim antioksidan. Namun, hasil pada hewan tidak dapat langsung digeneralisasikan pada manusia mengingat adanya perbedaan fisiologi, dosis intervensi, durasi penelitian, dan respons metabolik antarspesies (Fang et al., 2020; Franzin et al., 2021; Rex et al., 2024).

Oleh karena itu, kedua jenis bukti sebaiknya dipandang sebagai informasi yang saling melengkapi. Studi manusia menunjukkan relevansi fisiologis dan potensi penerapan klinis, sedangkan studi hewan memberikan dasar mekanistik yang dapat digunakan untuk mengembangkan hipotesis mengenai jalur biologis yang mendasari perubahan Klotho. Temuan systematic review ini mempunyai beberapa implikasi klinis. Pertama, aktivitas fisik terstruktur, khususnya latihan aerobik dan latihan dengan intensitas sedang hingga tinggi, berpotensi digunakan sebagai strategi nonfarmakologis untuk mempertahankan atau meningkatkan kadar Klotho pada populasi paruh baya dan lanjut usia. Efek tersebut berpotensi memberikan manfaat tambahan terhadap kebugaran kardiorespirasi, komposisi tubuh, kesehatan metabolik, fungsi kardiovaskular, dan fungsi kognitif.

Klotho berpotensi dikembangkan sebagai biomarker respons terhadap intervensi gaya hidup dalam konteks penuaan sehat. Namun, sebelum digunakan sebagai biomarker rutin, masih dibutuhkan standardisasi metode pengukuran S-Klotho, identifikasi rentang nilai referensi berdasarkan usia dan kondisi kesehatan, serta penentuan seberapa besar perubahan kadar Klotho yang mempunyai makna klinis (Xie et al., 2021; W. Zhang et al., 2019). Implikasi klinis tersebut perlu ditafsirkan secara hati-hati karena peningkatan kadar Klotho belum tentu mencerminkan perubahan epigenetik yang menetap. Penelitian longitudinal diperlukan untuk menentukan apakah intervensi gaya hidup dapat menghasilkan perubahan epigenetik pada gen *KL* yang bersifat persisten dan apakah perubahan

tersebut benar-benar berkaitan dengan penurunan risiko penyakit terkait penuaan (Li et al., 2021; Ma et al., 2025; Y. Yang et al., 2021).

Systematic review ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah studi yang secara langsung mengevaluasi hubungan antara intervensi gaya hidup, ekspresi Klotho, dan mekanisme epigenetik masih terbatas. Hal ini membatasi kekuatan kesimpulan terutama mengenai metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi microRNA (D. Turner et al., 2019; D. C. Turner et al., 2020; Y. Zhao et al., 2023). Kedua, terdapat heterogenitas yang tinggi antarpelelitian, baik dalam desain penelitian, karakteristik subjek, model hewan, jenis intervensi, intensitas dan durasi latihan, pola diet, jaringan yang dianalisis, maupun metode pengukuran Klotho. Heterogenitas tersebut menyulitkan perbandingan langsung antarstudi (Guo et al., 2023; R. Liu et al., 2023; Saul & Kosinsky, 2021). Ketiga, bukti mekanistik dalam kajian ini masih didominasi oleh penelitian pada hewan. Meskipun model hewan memungkinkan analisis jaringan dan jalur molekuler secara lebih mendalam, hasil tersebut belum tentu dapat sepenuhnya digeneralisasikan pada manusia (Ahmad et al., 2024; Saul & Kosinsky, 2021).

Keempat, kajian ini tidak melakukan meta-analisis sehingga besar efek dari setiap intervensi terhadap perubahan ekspresi atau kadar Klotho belum dapat dihitung secara kuantitatif. Kesimpulan yang diperoleh karena itu terutama didasarkan pada sintesis naratif (García-Giménez et al., 2019, 2021). Kelima, bukti epigenetik langsung merupakan keterbatasan paling penting. Sebagian besar penelitian menunjukkan perubahan kadar atau ekspresi Klotho dan berbagai jalur biologis hilir, tetapi belum mengukur secara langsung perubahan metilasi DNA gen *KL*, modifikasi histon, atau profil microRNA yang berhubungan dengan regulasi Klotho. Oleh karena itu, istilah modulasi epigenetik harus digunakan secara hati-hati dan dibedakan dari modulasi

ekspresi protein atau gen secara umum (Stellos & Spyridopoulos, 2019; Yin et al., 2020).

Penelitian selanjutnya perlu dirancang secara khusus untuk menghubungkan perubahan fenotipik Klotho dengan mekanisme epigenetik. Studi intervensi pada manusia sebaiknya tidak hanya mengukur kadar S-Klotho sebelum dan sesudah latihan atau intervensi nutrisi, tetapi juga melakukan analisis metilasi DNA pada promotor *KL*, karakterisasi modifikasi histon pada wilayah regulasi gen *KL*, serta analisis microRNA yang berpotensi menargetkan mRNA Klotho (Field et al., 2018; Figueiredo et al., 2019; Horii et al., 2020). Penelitian longitudinal juga diperlukan untuk menentukan apakah perubahan epigenetik tersebut bersifat sementara atau menetap setelah intervensi dihentikan. Selain itu, integrasi pendekatan *epigenomics*, *transcriptomics*, *proteomics*, dan *metabolomics* dapat membantu menjelaskan hubungan kausal antara intervensi gaya hidup, regulasi epigenetik Klotho, peningkatan ekspresi protein, dan dampak klinis terhadap penuaan serta penyakit degenerative (Field et al., 2018; Salameh et al., 2020; Unnikrishnan et al., 2019).

Secara keseluruhan, hasil systematic review menunjukkan adanya pola yang relatif konsisten bahwa aktivitas fisik, intervensi nutrisi, restriksi energi, puasa, dan vitamin D dapat meningkatkan kadar atau ekspresi Klotho. Peningkatan tersebut berkaitan dengan efek kardioprotektif, renoprotektif, neuroprotektif, perbaikan metabolisme, penurunan stres oksidatif, pengendalian inflamasi, regulasi homeostasis kalsium, serta modulasi sistem renin-angiotensin (Bell et al., 2019; Ciccarone et al., 2018; Noroozi et al., 2021).

Namun, kontribusi utama kajian ini adalah menunjukkan bahwa bukti mengenai modulasi ekspresi Klotho jauh lebih kuat dibandingkan bukti mengenai modulasi epigenetik Klotho. Data yang tersedia belum cukup untuk

menyimpulkan bahwa manfaat aktivitas fisik atau intervensi nutrisi terhadap Klotho secara langsung dimediasi oleh perubahan metilasi DNA, modifikasi histon, atau microRNA. Dengan demikian, regulasi epigenetik Klotho masih merupakan kesenjangan penelitian yang penting dan menjadi salah satu area utama yang perlu dikembangkan dalam penelitian penuaan dan penyakit degeneratif di masa mendatang (Jiang & Guo, 2020; Lu et al., 2023).

KESIMPULAN

Berdasarkan sintesis penelitian yang dikaji, sebagian besar studi menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup, terutama latihan fisik aerobik dan *high-intensity interval training* (HIIT), berpotensi meningkatkan kadar atau ekspresi protein Klotho. Peningkatan Klotho tersebut dikaitkan dengan berbagai efek protektif, termasuk penurunan stres oksidatif, perbaikan homeostasis kalsium, modulasi sistem renin-angiotensin, penurunan inflamasi dan fibrosis, serta perlindungan terhadap kerusakan jaringan pada sistem kardiovaskular dan renal. Namun, sebagian besar bukti yang tersedia masih menunjukkan perubahan pada tingkat protein, ekspresi jaringan, atau jalur pensinyalan molekuler, sehingga belum dapat memastikan bahwa perubahan tersebut terjadi melalui mekanisme epigenetik secara langsung (Lu et al., 2023; Morevati et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024).

Bukti mengenai keterlibatan mekanisme epigenetik, khususnya metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*, masih terbatas dan belum konsisten antarpemeriksaan. Selain itu, heterogenitas desain penelitian, variasi jenis dan durasi intervensi, perbedaan karakteristik subjek, serta dominasi studi eksperimental pada hewan membatasi generalisasi hasil terhadap manusia. Oleh karena itu, temuan *systematic review* ini lebih mendukung kesimpulan bahwa berbagai intervensi, terutama latihan fisik,

berpotensi memodulasi ekspresi Klotho dan memberikan efek biologis yang menguntungkan, tetapi bukti yang tersedia belum cukup untuk menyimpulkan adanya modulasi epigenetik Klotho secara definitif. Penelitian selanjutnya perlu menggunakan desain uji klinis terkontrol pada manusia dengan ukuran sampel yang lebih besar dan secara langsung mengevaluasi metilasi DNA gen *KL*, modifikasi histon, serta *microRNA* yang mengatur ekspresi Klotho untuk memperjelas mekanisme epigenetik dan relevansi klinisnya (Olejnik et al., 2023; Prud'homme et al., 2022; D. C. Turner et al., 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Abou Sawan, S., Nunes, E.A., Lim, C., McKendry, J. and Phillips, S.M. (2023) 'The health benefits of resistance exercise: Beyond hypertrophy and big weights', *Exercise, Sport and Movement*, 1(1). doi: 10.1249/esm.0000000000000001.
- Abraham, C.R. and Li, A. (2022) 'Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics', *Ageing Research Reviews*, 82, 101766. doi: 10.1016/j.arr.2022.101766.
- Ahmad, A., Braden, A., Khan, S., Xiao, J. and Khan, M.M. (2024) 'Crosstalk between the DNA damage response and cellular senescence drives aging and age-related diseases', *Seminars in Immunopathology*, 46(3-4). doi: 10.1007/s00281-024-01016-7.
- Alavi, S.S., Joukar, S., Rostamzadeh, F., Najafipour, H., Darvishzadeh-mahani, F. and Mortezaeizade, A. (2022) 'Exercise training attenuates cardiac vulnerability and promotes cardiac resistance to isoproterenol-induced injury following hookah smoke inhalation in male rats: Role of Klotho and sirtuins', *Cardiovascular Toxicology*, 22(6), pp. 501-514. doi: 10.1007/s12012-022-09733-x.

- Amaro-Gahete, F.J. (2020) 'Exercise training increases levels of the anti-ageing Klotho protein: Health-related cardiometabolic implications. The FIT-AGEING randomised controlled trial (PhD Academy Award)', *British Journal of Sports Medicine*, 54(20), pp. 1233–1234. doi: 10.1136/bjsports-2020-102120.
- Amaro-Gahete, F.J., de-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Ruiz, J.R., Castillo, M.J. and Gutiérrez, Á. (2018) 'Role of exercise on S-Klotho protein regulation: A systematic review', *Current Aging Science*, 11(2), pp. 100–107. doi: 10.2174/1874609811666180702101338.
- Andersen, L.L., Andersen, C.H., Skotte, J.H., Suetta, C., Søgaard, K., Saltin, B. and Sjøgaard, G. (2014) 'High-intensity strength training improves function of chronically painful muscles: Case-control and RCT studies', *BioMed Research International*, 2014, 187324. doi: 10.1155/2014/187324.
- Ayu, I. and Widiastuti, E. (2022) 'Stres oksidatif yang diinduksi oleh latihan fisik', *Jurnal Kedokteran Unram*, 2022(4), pp. 1228–1232.
- Baghaiee, B., Karimi, P., Siahkhouian, M. and Pescatello, L.S. (n.d.) 'Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats'.
- Bell, C.G., Lowe, R., Adams, P.D., Baccarelli, A.A., Beck, S., Bell, J.T., Christensen, B.C., Gladyshev, V.N., Heijmans, B.T., Horvath, S., Ideker, T., Issa, J.P.J., Kelsey, K.T., Marioni, R.E., Reik, W., Relton, C.L., Schalkwyk, L.C., Teschendorff, A.E., Wagner, W. et al. (2019) 'DNA methylation aging clocks: Challenges and recommendations', *Genome Biology*, 20(1). doi: 10.1186/s13059-019-1824-y.
- Bersiner, K., Park, S.Y., Schaaf, K., Yang, W.H., Theis, C., Jacko, D. and Gehlert, S. (2023) 'Resistance exercise: A mighty tool that adapts, destroys, rebuilds and modulates the molecular and structural environment of skeletal muscle', *Physical Activity and Nutrition*, 27(2), pp. 78–95. doi: 10.20463/pan.2023.0021.
- Bloch-Ibenfeldt, M., Theil Gates, A., Karlog, K., Demnitz, N., Kjaer, M. and Boraxbekk, C.J. (2024) 'Heavy resistance training at retirement age induces 4-year lasting beneficial effects in muscle strength: A long-term follow-up of an RCT', *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 10(2). doi: 10.1136/bmjsem-2024-001899.
- Bodine, S.C. and Goodman, C.A. (2025) 'Mechanically sensitive MAPK signalling mediates resistance exercise-induced muscle growth', *Nature Metabolism*, 7(7), pp. 1312–1314. doi: 10.1038/s42255-025-01303-z.
- Buchanan, S., Combet, E., Stenvinkel, P. and Shiels, P.G. (2020) 'Klotho, aging, and the failing kidney', *Frontiers in Endocrinology*, 11, 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
- Ciccarone, F., Tagliatesta, S., Caiafa, P. and Zampieri, M. (2018) 'DNA methylation dynamics in aging: How far are we from understanding the mechanisms?', *Mechanisms of Ageing and Development*, 174, pp. 3–17. doi: 10.1016/j.mad.2017.12.002.
- Corrêa, H. de L., Raab, A.T.O., Araújo, T.M., Deus, L.A., Reis, A.L., Honorato, F.S., Rodrigues-Silva, P.L., Neves, R.V.P., Brunetta, H.S., Mori, M.A. da S., Franco, O.L. and Rosa, T. dos S. (2022) 'A systematic review and meta-analysis demonstrating Klotho as an emerging exerkin', *Scientific Reports*, 12(1). doi: 10.1038/s41598-022-22123-1.
- Cunha, P.M., Werneck, A.O., Santos, L. dos, Oliveira, M.D., Zou, L., Schuch,

- F.B. and Cyrino, E.S. (2024) 'Can resistance training improve mental health outcomes in older adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Psychiatry Research*, 333, 115746. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115746.
- Currier, B.S., McLeod, J.C., Banfield, L., Beyene, J., Welton, N.J., D'Souza, A.C., Keogh, J.A.J., Lin, L., Coletta, G., Yang, A., Colenso-Semple, L., Lau, K.J., Verboom, A. and Phillips, S.M. (2023) 'Resistance training prescription for muscle strength and hypertrophy in healthy adults: A systematic review and Bayesian network meta-analysis', *British Journal of Sports Medicine*, 57(18), pp. 1211–1220. doi: 10.1136/bjsports-2023-106807.
- de Mendonça, J.M.B., Abigailil, A.P. de C., Pereira, P.A.P., Yuste, A. and de Souza Ribeiro, J.H. (2021) 'The meaning of aging for the dependent elderly', *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(1), pp. 57–65. doi: 10.1590/1413-81232020261.32382020.
- Donate-Correa, J., Martín-Carro, B., Cannata-Andía, J.B., Mora-Fernández, C. and Navarro-González, J.F. (2023) 'Klotho, oxidative stress, and mitochondrial damage in kidney disease', *Antioxidants*, 12(2), 239. doi: 10.3390/antiox12020239.
- Eltablawy, N., Ashour, H., Rashed, L.A. and Hamza, W.M. (2018) 'Vitamin D protection from rat diabetic nephropathy is partly mediated through Klotho expression and renin-angiotensin inhibition', *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124(5), pp. 461–467. doi: 10.1080/13813455.2018.1423624.
- Fang, Y., Gong, A.Y., Haller, S.T., Dworkin, L.D., Liu, Z. and Gong, R. (2020) 'The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications', *Ageing Research Reviews*, 63, 101151. doi: 10.1016/j.arr.2020.101151.
- Field, A.E., Robertson, N.A., Wang, T., Havas, A., Ideker, T. and Adams, P.D. (2018) 'DNA methylation clocks in aging: Categories, causes, and consequences', *Molecular Cell*, 71(6), pp. 882–895. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.008.
- Figueiredo, V.C., Farnfield, M.M., Ross, M.L.R., Gran, P., Halson, S.L., Peake, J.M., Cameron-Smith, D. and Markworth, J.F. (2019) 'The effect of carbohydrate ingestion following eccentric resistance exercise on AKT/mTOR and ERK pathways: A randomized, double-blinded, crossover study', *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(6), pp. 664–670. doi: 10.1123/ijsnem.2019-0075.
- Franzin, R., Stasi, A., Ranieri, E., Netti, G.S., Cantaluppi, V., Gesualdo, L., Stallone, G. and Castellano, G. (2021) 'Targeting premature renal aging: From molecular mechanisms of cellular senescence to senolytic trials', *Frontiers in Pharmacology*, 12, 630419. doi: 10.3389/fphar.2021.630419.
- Furrer, R. and Handschin, C. (2024) 'Molecular aspects of the exercise response and training adaptation in skeletal muscle', *Free Radical Biology and Medicine*, 223, pp. 53–68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.026.
- García-Giménez, J.L., Garcés, C., Romá-Mateo, C. and Pallardó, F.V. (2021) 'Oxidative stress-mediated alterations in histone post-translational modifications', *Free Radical Biology and Medicine*, 170, pp. 6–18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.027.
- García-Giménez, J.L., Romá-Mateo, C. and Pallardó, F.V. (2019) 'Oxidative post-translational modifications in histones', *BioFactors*, 45(5), pp. 641–650. doi: 10.1002/biof.1532.
- Gonzalez-Gomez, R., Demnitz, N.,

- Coronel, C., Gates, A.T., Kjaer, M., Siebner, H.R., Boraxbekk, C.J. and Ibanez, A.M. (2026) 'Randomized controlled trial of resistance exercise and brain aging clocks', *GeroScience*. doi: 10.1007/s11357-026-02141-x.
- Grgic, J., Schoenfeld, B.J. and Latella, C. (2019) 'Resistance training frequency and skeletal muscle hypertrophy: A review of available evidence', *Journal of Science and Medicine in Sport*, 22(3), pp. 361–370. doi: 10.1016/j.jsams.2018.09.223.
- Guo, Y., Guan, T., Shafiq, K., Yu, Q., Jiao, X., Na, D., Li, M., Zhang, G. and Kong, J. (2023) 'Mitochondrial dysfunction in aging', *Ageing Research Reviews*, 88, 101955. doi: 10.1016/j.arr.2023.101955.
- Hajare, A.D., Dagar, N. and Gaikwad, A.B. (2025) 'Klotho antiaging protein: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases', *Molecular Biomedicine*, 6(1). doi: 10.1186/s43556-025-00253-y.
- Hawley, S.E., Bell, Z.W., Huang, Y., Gibbs, J.C. and Churchward-Venne, T.A. (2023) 'Evaluation of sex-based differences in resistance exercise training-induced changes in muscle mass, strength, and physical performance in healthy older (≥ 60 y) adults: A systematic review and meta-analysis', *Ageing Research Reviews*, 91, 102023. doi: 10.1016/j.arr.2023.102023.
- Horii, N., Hasegawa, N., Fujie, S., Uchida, M. and Iemitsu, M. (2020) 'Resistance exercise-induced increase in muscle 5 α -dihydrotestosterone contributes to the activation of muscle Akt/mTOR/p70S6K- and Akt/AS160/GLUT4-signaling pathways in type 2 diabetic rats', *FASEB Journal*, 34(8), pp. 11047–11057. doi: 10.1096/fj.201903223RR.
- Hurley, K.S., Flippin, K.J., Blom, L.C., Bolin, J.E., Hoover, D.L. and Judge, L.W. (2018) 'Practices, perceived benefits, and barriers to resistance training among women enrolled in college', *International Journal of Exercise Science*, 11(5).
- Ji, F., Lee, H.S. and Kim, J.H. (2025) 'Resistance exercise and skeletal muscle: Protein synthesis, degradation, and controversies', *European Journal of Applied Physiology*, 125(9), pp. 2353–2382. doi: 10.1007/s00421-025-05832-z.
- Jiang, S. and Guo, Y. (2020) 'Epigenetic clock: DNA methylation in aging', *Stem Cells International*, 2020, 1047896. doi: 10.1155/2020/1047896.
- Jin, G.-Z. (2026) 'Exercise-based mechanotherapy: From biomechanical principles and mechanotransduction to precision regenerative rehabilitation', *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 694. doi: 10.3390/ijms27020694.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K. and Valko, M. (2023) 'Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging', *Archives of Toxicology*, 97(10), pp. 2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
- Kaszubowska, L., Foerster, J., Kaczor, J.J., Karnia, M.J. and Kmiec, Z. (2023) 'Anti-inflammatory Klotho protein serum concentration correlates with interferon gamma expression related to the cellular activity of both NKT-like and T cells in the process of human aging', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8393. doi: 10.3390/ijms24098393.
- Kesehatan Qamarul Huda, J., Tandipajung, T., Mongdong, J., Serly Rumagit, S., Tungka, K. and Halimatunnisa, M. (2025) 'Efektivitas latihan calf raises terhadap peningkatan kekuatan otot dan keseimbangan pada lansia dengan sarkopenia untuk

- mendukung perilaku hidup sehat', *Jurnal Kesehatan Qamarul Huda*, 13(2), pp. 162–169. doi: 10.37824/jkqh.v13i1.2025.
- Kwon, J.H., Moon, K.M. and Min, K.W. (2020) 'Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly: An overview', *Healthcare*, 8(4), 378. doi: 10.3390/healthcare8040378.
- Lai, G., Bevilacqua, L., Giuliani, M.E., Bigossi, G., Marozzi, S., Casoli, T., Abbrescia, P., Frigeri, A., Malavolta, M. and Ballestracci, M. (2025) 'The aging choroid plexus and its relationship with gut dysbiosis and Klotho decline: Possible intervention strategies', *GeroScience*, 47(6), pp. 6869–6883. doi: 10.1007/s11357-025-01797-1.
- Li, J., Pei, Y., Zhou, R., Tang, Z. and Yang, Y. (2021) 'Regulation of RNA N6-methyladenosine modification and its emerging roles in skeletal muscle development', *International Journal of Biological Sciences*, 17(7), pp. 1682–1692. doi: 10.7150/ijbs.56251.
- Liu, F., Chen, J., Li, Z. and Meng, X. (2022) 'Recent advances in epigenetics of age-related kidney diseases', *Genes*, 13(5), 796. doi: 10.3390/genes13050796.
- Liu, R., Wu, J., Guo, H., Yao, W., Li, S., Lu, Y., Jia, Y., Liang, X., Tang, J. and Zhang, H. (2023) 'Post-translational modifications of histones: Mechanisms, biological functions, and therapeutic targets', *MedComm*, 4(3), e292. doi: 10.1002/mco2.292.
- Lopez, P., Radaelli, R., Taaffe, D.R., Newton, R.U., Galvão, D.A., Trajano, G.S., Teodoro, J.L., Kraemer, W.J., Häkkinen, K. and Pinto, R.S. (2021) 'Resistance training load effects on muscle hypertrophy and strength gain: Systematic review and network meta-analysis', *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 53(6), pp. 1206–1216. doi: 10.1249/MSS.0000000000002585.
- Lorzadeh, A., Romero-Wolf, M., Goel, A. and Jadhav, U. (2021) 'Epigenetic regulation of intestinal stem cells and disease: A balancing act of DNA and histone methylation', *Gastroenterology*, 160(7), pp. 2267–2282. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.036.
- Lu, Y., Zhou, J., Li, F., Cao, H., Zhang, X., Yu, D., He, Z., Ji, H., Lv, K., Wu, G. and Yu, M. (2023) 'The integration of genome-wide DNA methylation and transcriptomics identifies the potential genes that regulate the development of skeletal muscles in ducks', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15476. doi: 10.3390/ijms242015476.
- Ma, T., Miao, M., Liu, X., Zhang, L., Guo, Y., Li, X., Ding, X., Guo, H. and Hu, D. (2025) 'MSTN regulates bovine skeletal muscle satellite cell differentiation via PSMA6-mediated AKT signaling pathway', *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11), 4963. doi: 10.3390/ijms26114963.
- Mahdavi, S. (2026) 'Klotho, kidneys, and micronutrient signaling: A promising paradigm for healthy aging', *Lifestyle Genomics*, 19(1), pp. 31–41. doi: 10.1159/000548666.
- McLeod, J.C., Currier, B.S., Lowisz, C.V. and Phillips, S.M. (2024) 'The influence of resistance exercise training prescription variables on skeletal muscle mass, strength, and physical function in healthy adults: An umbrella review', *Journal of Sport and Health Science*, 13(1), pp. 47–60. doi: 10.1016/j.jshs.2023.06.005.
- Mirzoev, T.M. (2023) 'Mechanotransduction for muscle protein synthesis via mechanically activated ion channels', *Life*. doi: 10.3390/life.
- Morevati, M., Mace, M.L., Egstrand, S., Nordholm, A., Doganli, C., Strand, J., Rukov, J.L., Torsetnes, S.B., Gorbunova, V., Olgaard, K. and

- Lewin, E. (2021) 'Extrarenal expression of α -Klotho, the kidney-related longevity gene, in *Heterocephalus glaber*, the long-living naked mole rat', *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-94972-1.
- Morishima, T. and Ochi, E. (2022) 'Effect of combined aerobic and resistance exercise on serum Klotho secretion in healthy young men: A pilot study', *Current Research in Physiology*, 5, pp. 246–250. doi: 10.1016/j.crphys.2022.06.001.
- Muhu, A. and Tilga, H. (2023) 'Strength training habits and awareness of its recommendations among 18–63-year-old adults', *Sustainability*, 15(6), 5087. doi: 10.3390/su15065087.
- Nabutovsky, I., Sabah, R., Moreno, M., Epstein, Y., Klempfner, R. and Scheinowitz, M. (2024) 'Evaluating the effects of an enhanced strength training program in remote cardiological rehabilitation: A shift from aerobic dominance—A pilot randomized controlled trial', *Journal of Clinical Medicine*, 13(5), 1445. doi: 10.3390/jcm13051445.
- Navarro-Lomas, G., Plaza-Florido, A., De-la-O, A., Castillo, M.J. and Amaro-Gahete, F.J. (2024) 'Exercise-induced changes in plasma S-Klotho levels are associated with the obtained enhancements of heart rate variability in sedentary middle-aged adults: The FIT-AGEING study', *Journal of Physiology and Biochemistry*, 80(2), pp. 317–328. doi: 10.1007/s13105-023-01005-8.
- Noroozi, R., Ghafouri-Fard, S., Pisarek, A., Rudnicka, J., Spólnicka, M., Branicki, W., Taheri, M. and Pośpiech, E. (2021) 'DNA methylation-based age clocks: From age prediction to age reversion', *Ageing Research Reviews*, 68, 101314. doi: 10.1016/j.arr.2021.101314.
- Ogasawara, R., Jensen, T.E., Goodman, C.A. and Hornberger, T.A. (2019) 'Resistance exercise-induced hypertrophy: A potential role for rapamycin-insensitive mTOR', *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 47(3), pp. 188–194. doi: 10.1249/JES.0000000000000189.
- Olejnik, A., Radajewska, A., Krzywonos-Zawadzka, A. and Bil-Lula, I. (2023) 'Klotho inhibits IGF1R/PI3K/AKT signalling pathway and protects the heart from oxidative stress during ischemia/reperfusion injury', *Scientific Reports*, 13(1). doi: 10.1038/s41598-023-47686-5.
- Orellana, A.M., Mazucanti, C.H., dos Anjos, L.P., de Sá Lima, L., Kawamoto, E.M. and Scavone, C. (2023) 'Klotho increases antioxidant defenses in astrocytes and ubiquitin–proteasome activity in neurons', *Scientific Reports*, 13(1). doi: 10.1038/s41598-023-41166-6.
- Pagan, J.I., Bradshaw, B.A., Bejte, B., Hart, J.N., Perez, V., Knowles, K.S., Beausejour, J.P., Luzadder, M., Menger, R., Osorio, C., Harmon, K.K., Hanney, W.J., Wilson, A.T., Stout, J.R. and Stock, M.S. (2024) 'Task-specific resistance training adaptations in older adults: Comparing traditional and functional exercise interventions', *Frontiers in Aging*, 5, 1335534. doi: 10.3389/fragi.2024.1335534.
- Pamart, N., Drigny, J., Azambourg, H., Remilly, M., Macquart, M., Lefèvre, A., Lahjaily, K., Parienti, J.J., Rocamora, A., Guermont, H., Desvergé, A., Ollitrault, P., Tournoux, F., Saloux, E., Normand, H., Reboursière, E., Gauthier, A. and Hodzic, A. (2023) 'Effects of a 20-week high-intensity strength training program on muscle strength gain and cardiac adaptation in untrained men: Preliminary results of a prospective longitudinal study', *JMIR Formative Research*, 7, 47876. doi: 10.2196/47876.
- Paquette, J.S., Rhéaume, C., Cordeau, P.,

- Moulin, J.A., Audet-Walsh, E., Blanchette, V., Drouin-Chartier, J.P., Toi, A.K. and Tremblay, A. (2023) 'The longevity protein Klotho: A promising tool to monitor lifestyle improvements', *Metabolites*, 13(11), 1157. doi: 10.3390/metabo13111157.
- Pereira, T.A., de Oliveira, M.P.B., Serrão, P.R.M. da S., Tsen, C., Coutinho, N.B., Letieri, R.V., Santos, A.T.S. and Reis, L.M. dos (2023) 'Effect of lower limb resistance training on ICF components in chronic stroke: A systematic review and meta-analysis of RCTs', *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 66(7), 101766. doi: 10.1016/j.rehab.2023.101766.
- Powers, S.K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M.P. and Hyatt, H. (2020) 'Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?', *Journal of Sport and Health Science*, 9(5), pp. 415–425. doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
- Prud'homme, G.J., Kurt, M. and Wang, Q. (2022) 'Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations', *Frontiers in Aging*, 3, 931331. doi: 10.3389/fragi.2022.931331.
- Prud'homme, G.J. and Wang, Q. (2026) 'Antiaging properties of the Klotho protein', *Cells*, 15(6), 507. doi: 10.3390/cells15060507.
- Ramez, M., Rajabi, H., Ramezani, F., Naderi, N., Darbandi-Azar, A. and Nasirinezhad, F. (2019) 'The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuation of myocardial TRPC6 expression', *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1). doi: 10.1186/s12872-019-1090-7.
- Rex, N., Melk, A. and Schmitt, R. (2024) 'Cellular senescence and kidney aging', *Clinical Science*, 137(24), pp. 1805–1821. doi: 10.1042/CS20230140.
- Rodriguez-Ayllon, M., Solis-Urra, P., Arroyo-Ávila, C., Álvarez-Ortega, M., Molina-García, P., Molina-Hidalgo, C., Gómez-Río, M., Brown, B., Erickson, K.I. and Esteban-Cornejo, I. (2024) 'Physical activity and amyloid beta in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Sport and Health Science*, 13(2), pp. 133–144. doi: 10.1016/j.jshs.2023.08.001.
- Salameh, Y., Bejaoui, Y. and El Hajj, N. (2020) 'DNA methylation biomarkers in aging and age-related diseases', *Frontiers in Genetics*, 11, 171. doi: 10.3389/fgene.2020.00171.
- Saul, D. and Kosinsky, R.L. (2021) 'Epigenetics of aging and aging-associated diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 401. doi: 10.3390/ijms22010401.
- Schoenfeld, B., Fisher, J., Grgic, J., Haun, C., Helms, E., Phillips, S., Steele, J. and Vigotsky, A. (2021) 'Resistance training recommendations to maximize muscle hypertrophy in an athletic population: Position stand of the IUSCA', *International Journal of Strength and Conditioning*, 1(1). doi: 10.47206/ijsc.v1i1.81.
- Shen, J., Bin, W., Lin, X., Lai, Y., Lin, X., Guan, T. and Liu, H. (2025) 'Klotho protein: A multifaceted guardian of healthy aging and its therapeutic potential', *International Journal of Nanomedicine*, 20, pp. 7251–7270. doi: 10.2147/IJN.S514516.
- Sies, H., Mailloux, R.J. and Jakob, U. (2024) 'Fundamentals of redox regulation in biology', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(9), pp. 701–719. doi: 10.1038/s41580-024-00730-2.
- Silva, J.C.G., Pereira Neto, E.A., Pfeiffer, P.A.S., Neto, G.R., Rodrigues, A.S., Bembem, M.G., Patterson, S.D., Batista, G.R. and Cirilo-Sousa, M.S. (2019) 'Acute and chronic

- responses of aerobic exercise with blood flow restriction: A systematic review', *Frontiers in Physiology*, 10, 1239. doi: 10.3389/fphys.2019.01239.
- Skouras, A.Z., Antonakis-Karamintzas, D., Tsantes, A.G., Triantafyllou, A., Papagiannis, G., Tsolakis, C. and Koulouvaris, P. (2023) 'The acute and chronic effects of resistance and aerobic exercise in hemostatic balance: A brief review', *Sports*, 11(4), 74. doi: 10.3390/sports11040074.
- Smirnov, A.V., Dzhukeeva, A.I., Tyurenkov, I.N., Ekova, M.R., Pustynnikov, V.E., Bakulin, D.A., Bolokhov, N.S., Pokhlebin, A.A., Velikorodnaya, J.I. and Krayushkin, A.I. (2025) 'Immunohistochemical analysis of Klotho protein expression in the brain of aging rats with diabetes mellitus under pharmacological correction', *Volgograd Journal of Medical Research*, 22(3), pp. 57–64. doi: 10.19163/2658-4514-2025-22-3-57-64.
- Stellos, K. and Spyridopoulos, I. (2019) 'Exercise, telomerase activity, and cardiovascular disease prevention', *European Heart Journal*, 40(1), pp. 47–49. doi: 10.1093/eurheartj/ehy707.
- Tan, Z., Li, Y., Guan, Y., Iqbal, J., Wang, C., Yan, R. and Ma, X.M. (2023) 'Klotho regulated by estrogen plays a key role in sex differences in stress resilience in rats', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1206. doi: 10.3390/ijms24021206.
- Turner, D.C., Gorski, P.P., Maasar, M.F., Seaborne, R.A., Baumert, P., Brown, A.D., Kitchen, M.O., Erskine, R.M., Dos-Remedios, I., Voisin, S., Eynon, N., Sultanov, R.I., Borisov, O.V., Larin, A.K., Semenova, E.A., Popov, D.V., Generozov, E.V., Stewart, C.E., Drust, B. et al. (2020) 'DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and muscle-derived cells: The role of HOX genes and physical activity', *Scientific Reports*, 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-72730-z.
- Turner, D., Gorski, P., Maasar, M., Seaborne, R., Baumert, P., Brown, A., Kitchen, M., Erskine, R., Dos-Remedios, I., Voisin, S., Eynon, N., Sultanov, R., Borisov, O., Larin, A., Semenova, E., Popov, D., Generozov, E., Stewart, C., Drust, B. et al. (2019) 'DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and stem cells: The role of HOX genes and physical activity'. doi: 10.1101/2019.12.27.886135.
- Unnikrishnan, A., Freeman, W.M., Jackson, J., Wren, J.D., Porter, H. and Richardson, A. (2019) 'The role of DNA methylation in epigenetics of aging', *Pharmacology and Therapeutics*, 195, pp. 172–185. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.
- Vikberg, S., Sörlén, N., Brandén, L., Johansson, J., Nordström, A., Hult, A. and Nordström, P. (2019) 'Effects of resistance training on functional strength and muscle mass in 70-year-old individuals with pre-sarcopenia: A randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(1), pp. 28–34. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.011.
- Wahyudi, D., Mukhtar, D., Aditama, T.Y. and Marsiati, H. (2024) 'Alpha Klotho: Peran biomolekuler dan potensinya sebagai biomarker luaran klinis dalam pneumonia geriatri: Studi literatur', *Jurnal Medika Malahayati*, 8(4).
- Xia, J. and Cao, W. (2021) 'Epigenetic modifications of Klotho expression in kidney diseases'. doi: 10.1007/s00109-021-02044-8.
- Xie, S.J., Lei, H., Yang, B., Diao, L.T., Liao, J.Y., He, J.H., Tao, S., Hu, Y.X., Hou, Y.R., Sun, Y.J., Peng, Y.W., Zhang, Q. and Xiao, Z.D. (2021) 'Dynamic m6A mRNA methylation reveals the role of METTL3/14-m6A-MNK2-

- ERK signaling axis in skeletal muscle differentiation and regeneration', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 744171. doi: 10.3389/fcell.2021.744171.
- Yang, J., Luo, J., Tian, X., Zhao, Y., Li, Y. and Wu, X. (2024) 'Progress in understanding oxidative stress, aging, and aging-related diseases', *Antioxidants*, 13(4), 394. doi: 10.3390/antiox13040394.
- Yang, Y., Fan, X., Yan, J., Chen, M., Zhu, M., Tang, Y., Liu, S. and Tang, Z. (2021) 'A comprehensive epigenome atlas reveals DNA methylation regulating skeletal muscle development', *Nucleic Acids Research*, 49(3), pp. 1313–1329. doi: 10.1093/nar/gkaa1203.
- Yin, L., Lu, L., Lin, X. and Wang, X. (2020) 'Crucial role of androgen receptor in resistance and endurance trainings-induced muscle hypertrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt-mTOR pathway', *Nutrition and Metabolism*, 17(1). doi: 10.1186/s12986-020-00446-y.
- Yuan, Q., Ren, Q., Li, L., Tan, H., Lu, M., Tian, Y., Huang, L., Zhao, B., Fu, H., Hou, F.F., Zhou, L. and Liu, Y. (2022) 'A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling', *Nature Communications*, 13(1). doi: 10.1038/s41467-022-28096-z.
- Zhang, W., Zhang, S., Xu, Y., Ma, Y., Zhang, D., Li, X. and Zhao, S. (2019) 'The DNA methylation status of Wnt and TGF β signals is a key factor on functional regulation of skeletal muscle satellite cell development', *Frontiers in Genetics*, 10, 220. doi: 10.3389/fgene.2019.00220.
- Zhang, X., Li, L., Tan, H., Hong, X., Yuan, Q., Hou, F.F., Zhou, L. and Liu, Y. (2024) 'Klotho-derived peptide 1 inhibits cellular senescence in the fibrotic kidney by restoring Klotho expression via posttranscriptional regulation', *Theranostics*, 14(1), pp. 420–435. doi: 10.7150/thno.89105.
- Zhang, Y., Lee, D.H., Rezende, L.F.M., Ma, Y. and Giovannucci, E. (2026) 'Long-term resistance training with all-cause and cause-specific mortality: Assessing dose-response and joint associations with aerobic physical activity', *British Journal of Sports Medicine*, 60(12), pp. 874–883. doi: 10.1136/bjsports-2025-110503.
- Zhao, J., Guan, Y., Jia, Y., Chen, Y. and Cai, Y. (2024) 'Aerobic exercise up-regulates Klotho to improve renal fibrosis associated with aging and its mechanism', *PLoS ONE*, 19(9), e0311055. doi: 10.1371/journal.pone.0311055.
- Zhao, X., Han, D., Zhao, C., Yang, F., Wang, Z., Gao, Y., Jin, M. and Tao, R. (2024) 'New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: Molecular and cellular mechanisms', *Frontiers in Immunology*, 15, 1454142. doi: 10.3389/fimmu.2024.1454142.
- Zhao, Y., Xia, X., Wang, Q., Hu, D., Zhang, L., Li, X., Ding, X., Guo, H. and Guo, Y. (2023) 'Myostatin mutation enhances bovine myogenic differentiation through PI3K/AKT/mTOR signalling via removing DNA methylation of RACK1', *Cells*, 12(1), 59. doi: 10.3390/cells12010059.
- Zheng, L., Wang, Y., Xiao, Z., Rao, Z. and Shi, R. (2026) ' α -Klotho supplementation mitigates cumulative exercise-induced fatigue via coordinated NRF2-mediated antioxidant defense and AKT/GS-driven hepatic glycogen supercompensation in mice', *International Journal of Molecular Sciences*, 27(1), 412. doi: 10.3390/ijms27010412.