

The Effect of Twelve-Week Concurrent Training on the Regulation of Inflammatory Markers in Postmenopausal Women Prone to Breast Cancer

Vahid Sari-Sarraf¹✉, Javad Vakili², Maryam Heidaryan³

1. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: sarraf@tabrizu.ac.ir
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: yakili@tabrizu.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: m.heidaryan91@tabrizu.ac.ir

Article Info	ABSTRACT
<p>Article type: Research article</p> <p>Article history: Received: 22 December 2022 Received in revised form: 27 February 2023 Accepted: 20 April 2023 Published online: 25 April 2023</p> <p>Keywords: <i>breast cancer risk concurrent training, Estradiol, pro-inflammatory cytokines, menopause.</i></p>	<p>Introduction: The present study aimed to determine the effect of 12-week concurrent training on gene expression of some pro-inflammatory cytokines and to evaluate hormone levels of obese postmenopausal women.</p> <p>Methods: In this quasi-experimental research, 30 sedentary and obese PW were recruited and randomly divided into Concurrent Training (CT, n=15) and Control (CG, n=15) groups. Participants of the experimental group took part in 12-week supervised intervention training for five days a week, including two sessions of 60-minute resistance training and three sessions of 30-minute aerobic training. Blood samples were taken from the volunteers to measure estradiol, free estradiol, and mRNA expression levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). Quantitative gene expression was evaluated using the 2^{-$\Delta\Delta$Ct} method and REST software. The Shapiro-Wilk test was used to check the normal distribution of the data, and repeated measurements analysis of variance (ANOVA) tests were used to compare the groups at a significance level of $\alpha=0.05$.</p> <p>Results: In response to the training protocol, the CT group experienced a reduction in fat mass (-9.6%; $P<0.05$) and an increase in lean body mass (2.4%; $P<0.05$). The Circulating levels of free Estradiol (-10.70%; $P<0.05$), and levels of gene expression of IL-6 ($P=0.03$) and TNF-α ($P=0.000$) significantly decreased in the CT group compared with the CG group. But there was no significant difference in Estradiol in the CT group compared with the CG group ($P<0.05$).</p> <p>Conclusion: The concurrent training and exercise-induced fat mass loss seem to modify the sex hormones profile and levels of gene expression of IL-6 and TNF-α in PW Prone to breast cancer. Thus, this study provides additional evidence of the intricate interaction of inflammatory markers, adipose tissue, and muscle mass in PW Prone to breast cancer.</p>

Cite this article: Sari-Sarraf V., Vakili J., & Heidaryan M. The Effect of Twelve-Week Concurrent Training on the Regulation of Inflammatory Markers in Postmenopausal Women Prone to Breast Cancer. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 15 (1): 37-54. DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.352805.1565>



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.

| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

Obesity is a critical health problem in postmenopausal women that could lead to the development of comorbidities such as breast cancer (BC), particularly in inactive populations. Several interrelated metabolic pathways have been proposed to explain the obesity and BC relationship. Sex hormones are a critical biologic pathway since an elevation of endogenous production and release of estrogens is related to tumor initiation and progression. On the other hand, an augment of obesity increases the synthesis of inflammatory markers contributing to a low-grade inflammatory state, which can be observed by the increase in serum IL-6 and TNF- α , as well as, a decrease in ovarian function in the postmenopausal period may contribute to augmented levels of pro-inflammatory cytokines. Physical activity could reduce the risk of obesity-driven BC by~ 25%. Because training and exercises are one of the few modifiable risk factors for BC, understanding and optimizing exercise strategies for postmenopausal women is important for developing BC prevention strategies. Therefore, the present study aimed to determine the effect of 12-week concurrent training on gene expression of some pro-inflammatory cytokines and to evaluate hormone levels of obese postmenopausal women.

Methods

A randomized controlled clinical trial was conducted from April to September 2021. Thirty sedentary and obese postmenopausal women were recruited and assigned to Concurrent Training (CT, n=15) and Control (CG, n=15) groups. Eligibility was checked during the study of medical records and in-hospital screening that included women with the following criteria: postmenopausal (>12 months since last menstrual cycle), 45-55 years old, overweight or obese (BMI \geq 25 kg/m²), inactive (\leq 150 min/week of physical activity), had a 5-year risk of 1.66% score for BC according to Gail model, and E2 levels \leq 66 pg/ml. The participants underwent a three-month CT (5 days/week and 60 min/session for strength training and 30 min/session for aerobic training). Forty-eight hours after the last training session, blood samples were taken from the cephalic vein of women by an experienced phlebotomist to measure IL-6 and TNF- α gene expression and FE2 and E2 serum levels. Serum FE2 and E2 were assessed by the ELISA method. Also, the level of TNF- α and IL-6 gene expression in PBMCs was measured by real-time PCR method. Quantitative gene expression was evaluated using the 2^{- $\Delta\Delta$ Act} method and REST software. The Shapiro-Wilk test was used to check the normal distribution of the data, and repeated measurements analysis of variance (ANOVA) tests were used to compare the groups at a significance level of $\alpha=0.05$.

Results

In response to the training protocol, the CT group showed a reduction in total fat Mass (-9.6%; P<0.05) and an increase in lean body mass (2.4%; P<0.05). Further, circulating levels of free estradiol (-10.70%; P<0.05) significantly decreased in the CT group compared with the CG group. But there was no significant difference in estradiol in the CT group compared with the CG group (P<0.05). The CT group showed a significant decrease in mRNA gene expression of IL-6 (P=0.03), and TNF- α (P<0.001).

Conclusion

In obese and overweight postmenopausal women, 12 weeks of concurrent training showed a decrease in total fat mass and an increase in lean body mass. Furthermore, circulating FE2 was up-regulated (decreased) without changes in E2 concentration in the CT group. So, these findings seem to show that the CT and the fat mass decrease induced by training may influence the sex hormone profile of obese and overweight postmenopausal women, highlighting the complex interaction between adipose tissue and skeletal muscle on sex hormone regulation. Moreover, although the results may not state a causal relationship, they support the hypothesis that IL-6 and TNF- α reduction may be due to the fat mass loss induced by training. These findings further support the important role of CT as an efficient strategy for healthy aging, reducing the burden related to fat mass, and inflammatory status in postmenopausal women. The capacity of training-induced fat mass reduction to regulate inflammatory markers may be an important mechanism of BC prevention.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: All the subjects completed the informed consent form to participate in the research. All experimental procedures were approved by the Ethics Committee of the University of Tabriz (IR.TABRIZU.REC.1400.048). All phases of the ethics approval of the research were carried out.

Funding: The present study is extracted from a doctoral dissertation and partially supported by the University of Tabriz without funding.

Authors' contribution: All authors have equally contributed to the article.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Acknowledgments: We would like to express our gratitude to all the participants and colleagues who helped us in carrying out this project. We also thank the reviewers for providing structural and scientific comments.



تأثیر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر تنظیم نشانگرهای التهابی زنان یائسه مستعد سرطان سینه

وحید ساری صراف¹✉، جواد وکیلی²، مریم حیدریان³

1. نویسنده مسؤل، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: sarraf@tabrizu.ac.ir

2. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: yakili@tabrizu.ac.ir

3. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: m.heidaryan91@tabrizu.ac.ir

چکیده	اطلاعات مقاله
<p>مقدمه: هدف از پژوهش حاضر تعیین اثر تمرین ترکیبی بر بیان ژن برخی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ارزیابی سطوح هورمونی در زنان یائسه چاق است.</p> <p>روش پژوهش: در این تحقیق نیمه‌تجربی 30 زن یائسه کم‌تحرک و چاق انتخاب شده و به‌طور تصادفی به دو گروه تجربی (15 نفر) و گروه کنترل (15 نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت 12 هفته، پنج روز در هفته، شامل دو جلسه تمرین مقاومتی به مدت 60 دقیقه و 3 جلسه تمرین هوازی به مدت 30 دقیقه، شرکت کردند. پیش و پس از مداخله، نمونه خون برای ارزیابی استرادیول، استرادیول آزاد و میزان بیان mRNA ژن‌های اینترلوکین-6 (IL-6) و تومور نکروزدهنده آلفا (TNF-α) از داوطلبان اخذ شد. بیان کمی ژن با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ و از طریق نرم‌افزار REST ارزیابی شد. از آزمون شاپیروویلیک برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و از تحلیل واریانس در اندازه‌گیری‌های مکرر برای مقایسه گروه‌ها در سطح معناداری $\alpha < 0.05$ استفاده شد.</p> <p>یافته‌ها: در پاسخ به پروتکل تمرینی، کاهش در توده چربی (9/6- درصد) و افزایش توده بدون چربی (2/4+ درصد) در گروه تجربی مشاهده شد. سطوح استرادیول آزاد (10/70- درصد) و میزان بیان ژن IL-6 ($P=0.003$) و TNF-α ($P=0.000$) کاهش معناداری در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل داشت. اما تفاوت معناداری در استرادیول برای گروه تجربی وجود نداشت ($P < 0.05$).</p> <p>نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین ترکیبی و کاهش توده چربی ناشی از فعالیت، پروفایل هورمون‌های جنسی و میزان بیان ژن IL-6 و TNF-α را در زنان یائسه مستعد BC تغییر می‌دهد. بنابراین این تحقیق شواهد بیشتری از تعامل پیچیده بین نشانگرهای التهابی، بافت چربی و توده عضلانی را در این گروه از زنان ارائه می‌کند.</p>	<p>نوع مقاله: پژوهشی</p> <p>تاریخ دریافت: 1401/10/01</p> <p>تاریخ بازنگری: 1401/12/08</p> <p>تاریخ پذیرش: 1402/01/31</p> <p>تاریخ انتشار: 1402/02/05</p> <p>کلیدواژه‌ها: استرادیول، تمرین ترکیبی، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، خطر سرطان سینه، یائستگی</p>

استناد: ساری صراف، وحید؛ وکیلی، جواد؛ و حیدریان، مریم. تأثیر دوازده هفته تمرینات ترکیبی بر تنظیم نشانگرهای التهابی زنان یائسه مستعد سرطان سینه. نشریه

علوم زیستی ورزشی، 1402؛ 15(1): 54-37.

DOI: <https://doi.org/10.22059/jsb.2023.352805.1565>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به

نویسندگان و اگذار کرده است. | آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



مقدمه

چاقی به عنوان یک بحران بهداشتی عمومی در حال افزایش است، به طوری که تعداد بزرگسالان چاق در جهان از سال ۱۹۸۰ تقریباً دو برابر شده و حدود ۱/۹ میلیارد نفر یا بیش از یک سوم جمعیت دارای اضافه وزن یا چاق هستند (۱). چاقی وضعیت پیچیده چندعاملی است و زمانی ایجاد می شود که انرژی دریافتی بیشتر از انرژی مصرفی باشد. افزایش شیوع چاقی در ۴۰ سال گذشته تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله رژیم غذایی، عوامل محیطی، عوامل اجتماعی-اقتصادی و کاهش سطح فعالیت بدنی به دلیل سبک زندگی مدرن، قرار گرفته است (۲). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک و فراتحلیلی متعدد چاقی با افزایش خطر ابتلا به BC-ER+ در میان زنان یائسه در ارتباط است (۳). در واقع چاقی خطر ابتلا به سرطان سینه را در زنان یائسه ۲۰ تا ۴۰ درصد افزایش می دهد (۴)، چراکه یائسگی با تغییرات سوخت و ساز انرژی، به ویژه کاهش اکسیداسیون چربی در حالت استراحت و حین فعالیت های ورزشی (۵)، کاهش سطح فعالیت ورزشی (۶) و در نتیجه کاهش مصرف انرژی (۷) مرتبط است.

اختلال در تنظیم هورمون های جنسی در دوران یائسگی موجب تجمع توده چربی می شود و ابتلا به بیماری های مرتبط با چاقی مانند سرطان سینه (BC) را تسهیل می کند. فعالیت ورزشی با تعدیل در تولید هورمون های جنسی و فراهم آوری زیستی آنها خطر ابتلا به سرطان سینه مرتبط با چاقی را در زنان یائسه کاهش می دهد (۱). در بیشتر مطالعات تأثیر تمرینات هوازی بر سطوح هورمون های جنسی نسبت به انواع دیگر تمرینات ارزیابی شده است (۲). ولی تأثیر فعالیت های دیگر، مانند تمرینات ترکیبی (ترکیبی از تمرینات مقاومتی و استقامتی) در زنان یائسه مبتلا به چاقی به طور کامل بررسی نشده است.

هورمون های جنسی از مسیرهای بیولوژیکی حیاتی اند، زیرا افزایش تولید درونزا و آزادسازی استروژن با شروع و پیشرفت تومور مرتبط است (۲). نقش هورمون های جنسی در ارتباط بین چاقی و سرطان سینه به ویژه در دوران یائسگی مهم است، زیرا بافت چربی منبع اصلی تولید استروژن از طریق آروماتیزاسیون آندروژن ها در دوره یائسگی است که نتیجه آن کاهش توده عضلانی (FFM) و افزایش توده چربی (FM) با توزیع بیشتر چربی در قسمت مرکزی بدن (رسوبات شکمی / احشایی) است (۸). در زنان چاق یائسه تنظیم مثبت آندروژن ها (آندروستندیون، دهیدرو اپی آندروسترون و تستوسترون) و استروژن ها (برای مثال استرادیول و استرون) رخ می دهد (۹)، اما هورمون جنسی متصل به گیرنده گلوبولین^۳ در مقایسه با همتابان غیر چاق خود کاهش می یابد که نتیجه آن افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه است (۱۰). افزایش استرادیول آزاد (FE2) مستقیماً با عوامل التهابی مانند آدیپوکاین ها و سیتوکین ها در ارتباط است که مسیرهای سیگنالینگ PI3K و mTOR را تعدیل می کند (۱۱) و در نتیجه به عدم تعادل بین نشانگرهای پیش التهابی و ضد التهابی در زنان یائسه منجر می شود که التهاب درجه پایین نامیده می شود (۱۲). فاکتور تومور نکروزدهنده آلفا (TNF- α) بازوی اصلی سیستم ایمنی و نشانگر اصلی التهاب در نظر گرفته می شود که یکی از سایتوکین هایی است که افزایش بیان آن نشان دهنده افزایش ریسک ابتلا به سرطان سینه است (۱۳). TNF- α در القای التهاب و شروع پاسخ ایمنی فاز حاد نقش دارد (۱۴). سیگنال دهی TNF- α در سلول های اپیتلیال پستان می تواند تحت تأثیر افزایش غلظت TNF- α در گردش خون مرتبط با چاقی باشد و از سوی دیگر موجب فعال سازی مسیر PI3-kinase، MAP-kinase و JAK/STAT می شود که نشان دهنده اثر محرک رشد TNF- α روی این سلول هاست (۱۳، ۱۴). اینترلوکین-۶ (IL-6) به عنوان یکی از سایتوکین های تومورزا، به دلیل نقش مرکزی آن در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک به طور گسترده بررسی شده است (۱۵). بر اساس نتایج تحقیقات قبلی IL-6 موجب تنظیم پیش التهابی و افزایش نفوذ مونوسیت در محل التهاب می شود (۱۳). بافت های پاسخ دهنده به IL-6 به تدریج در طول التهاب مزمن مقاوم می شوند و فقط به سطح پایه بالاتری از IL-6 پاسخ می دهند (۱۶). افزایش IL-6 به عنوان یک نشانگر در پیش آگهی و متاستاز سرطان سینه نیز شناسایی شده است (۱۷).

1. Estrogen-Receptor -Positive Breast Cancer

2. Breast Cancer

3. Sex Hormone Bunding Globolin (SHBG)

فعالیت ورزشی می‌تواند خطر ابتلا به BC مرتبط با چاقی را تا ۲۵ درصد کاهش دهد (۱۸). از آنجایی که فعالیت ورزشی از محدود عوامل خطر قابل تغییر برای BC است، درک و بهینه‌سازی استراتژی‌های ورزشی در زنان یائسه برای توسعه راهبردهای پیشگیری از BC مهم است (۱). فرض بر این است مکانیسمی که از طریق آن فعالیت ورزشی می‌تواند خطر ابتلا به BC را تعدیل کند، کاهش تولید ماکروفاژها یا سایتوکین‌های پیش‌التهابی از WAT (۱۹)، کاهش تولید هورمون‌های جنسی درون‌زا و سطح در گردش خون آنها است (۲) که نتیجه آن کاهش سطح LGI است (۱۳).

طبق دستورالعمل سازمان بهداشت عمومی ۱۵۰ دقیقه فعالیت با شدت متوسط در هفته که ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی باشد، توصیه می‌شود (۲۰). درحالی‌که تمرین هوازی ظرفیت اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، تمرین مقاومتی موجب افزایش مصرف اکسیژن و توده عضلانی پس از تمرین می‌شود (۱، ۲). این تأثیرات ترکیبی موجب افزایش مصرف انرژی و کاهش چاقی بدن می‌شود و به بهبود نشانگرهای التهابی کمک می‌کند (۲۱). علاوه بر این، تمرینات مقاومتی موجب افزایش توان و قدرت عضلانی می‌شود و تمرینات هوازی استقامت عضلانی را افزایش می‌دهد (۲۰، ۲۱). این سازگاری‌ها عملکرد و تحمل ورزشی را بهبود می‌بخشد، که ممکن است مصرف انرژی در حین فعالیت را بیشتر افزایش دهد (۵، ۶). بنابراین، تمرین ترکیبی (CT) راهبرد درمانی کارآمد و پذیرفته‌شده‌ای برای بهبود چاقی بدن و LGI در زنان یائسه است (۲۱). تأثیرات CT بر اساس مصرف انرژی مشابه تمرین هوازی است، اگرچه بر اساس شواهد موجود CT موجب کاهش بیشتر WAT نسبت به تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌شود، البته در صورتی که کل کار انجام‌گرفته در زنان یائسه چاق برابر در نظر گرفته شود (۱۱). اگرچه اثربخشی CT مشخص شده است، به‌نظر می‌رسد هنوز مطالعاتی لازم است تا ثابت شود که CT راهبرد مناسبی در کاهش WAT و LGI نسبت به دیگر پروتکل‌های ورزشی است.

تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی در نشانگرهای التهابی ممکن است ناشی از اثر غیرمستقیم در کاهش WAT باشد. درحالی‌که کاهش WAT با CT به‌خوبی مشخص شده است، اثر CT بر روی IL-6 در جمعیت‌های دارای اضافه وزن/چاق چندان مشهود نیست. تأثیرات CT بر روی IL-6 ممکن است به‌دلیل ویژگی‌های پلی‌تروپیک IL-6 و همچنین مطالعات اندک در جمعیت‌های متفاوت باشد. بنابراین مطالعات بیشتری برای روشن شدن تأثیر CT بر نشانگرهای التهابی در زنان یائسه چاق مورد نیاز است (۱۵).

در زنان یائسه، تمرینات ورزشی موجب کاهش تولید هورمون‌های جنسی درون‌زا و سطح آنها در گردش خون می‌شود. با این حال مطالعات زیادی تأثیر فعالیت بر غلظت هورمون‌های جنسی را با انجام مداخلات تمرینی بررسی کردند که در آن تمرین استقامتی، مقاومتی یا ترکیبی انتخاب شده و با گروه کنترل یا رژیم غذایی مقایسه شد. اگرچه سایر تغییرات در نسخه‌های ورزشی بررسی شده است (برای مثال حجم تمرین)، اما نتایج پژوهش‌ها متناقض است و افزایش، کاهش یا عدم تغییر را در سطوح هورمون‌های جنسی نشان داده‌اند (۲).

از آنجایی که سازوکارهای مولکولی و متابولیکی که از طریق آن تمرینات ورزشی می‌تواند التهاب سیستمیک را به‌عنوان نشانگرهای رابطه چاقی-سرطان سینه، تعدیل کند، به‌خوبی درک نشده است (۱۹)، هدف این تحقیق ارزیابی تأثیرات تمرینات ترکیبی بر واسطه‌های التهابی در زنان یائسه چاق / دارای اضافه وزن مستعد سرطان سینه بود. فرض بر این است که ترکیب تمرینات مقاومتی و استقامتی با کاهش توده چربی و حفظ توده بدون چربی، به‌طور غیرمستقیم موجب بهبود عملکرد متابولیک و هورمون‌های جنسی می‌شود. بنابراین کارآزمایی بالینی حاضر بدین‌منظور که آیا تمرین ترکیبی می‌تواند راهبرد کارآمدی در بهبود درصد چربی و نشانگرهای التهابی (IL-6، TNF- α ، E2 و FE2) در زنان یائسه چاق باشد، طراحی شد.

روش‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون پس‌آزمون بود. تمامی مراحل آزمایشی مورد تأیید کمیته اخلاق زیست-پزشکی دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1400.048) قرار گرفت. شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی را به‌صورت آگاهانه برای مشارکت در

طرح امضا کردند. آنها به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۱۵ نفر) و گروه تجربی (۱۵ نفر) طبق یک مولد اعداد تصادفی کامپیوتری (RANDOM.ORG 2017-1998) طبقه بندی شدند. کد تصادفی سازی برای انتخاب بلوک های تغییر یافته تصادفی ایجاد شد. برای این منظور، محققى که در ارزیابی، درمان یا تجزیه و تحلیل آماری شرکت نداشت، تصادفی سازی را انجام داد.

طرح پژوهش و شرکت کنندگان

در ابتدا، ۱۱۰ زن یائسه از بخش انکولوژی بیمارستان امام رضا کرمانشاه انتخاب شدند و بر اساس معیارهای تحقیق ۳۰ زن یائسه در تحقیق شرکت کردند. انکولوژیست شرایط مطالعه را در اختیار زنان قرار داد. علاوه بر این، پوسترهایی حاوی اطلاعات مربوط به مطالعه در بیمارستان توزیع شد و زنان علاقه مند به شرکت در طرح، از طریق تلفن تماس گرفتند. معیارهای ورود به تحقیق شامل زنان یائسه (با گذشت بیش از ۱۲ ماه از آخرین سیکل قاعدگی)، سن ۴۵ تا ۵۵ سال، دارای اضافه وزن یا چاق بر اساس شاخص توده بدنی ($BMI \geq 25$ kg/m²)، غیرفعال (≤ 150 min/week فعالیت ورزشی) (۲۲)، نمره مدل گیل ($\geq 1/66$) (که در این مدل خطر ابتلا به BC در پنج سال آینده در میان زنان ارزیابی می شود) (۲۱، ۲۳)، $E2 \leq 66$ pg/ml (E2 بالاتر نشان دهنده عدم یائسگی یا استفاده از مکمل های استروژن است) (۲۴) و انجام حداقل یک بار ماموگرافی در مراکز درمانی بود. با بررسی تست های بیوشیمیایی موجود در پرونده ها، بیماران دیابتی ($FBS \geq 126$ mg/dl) (به دلیل تأثیر انسولین بر متابولیسم استرادیول) (۲۵) و افراد مبتلا به پرفشارخونی و بیماری های قلبی - عروقی و زنانی که سابقه ابتلا به دیگر سرطان ها را داشتند یا تحت عمل جراحی های بزرگ قرار گرفته بودند یا اینکه در سال گذشته از محرک های هورمونی یا استرادیول (برای مثال متفورمین، آمپی سیلین و درمان جایگزینی هورمون) استفاده کرده بودند، همچنین زنانی که به طور منظم سیگار می کشیدند یا الکل می نوشیدند و افرادی که در حال حاضر در یک برنامه رژیم غذایی شرکت داشته یا قصد پیگیری در طول اجرای طرح داشتند، از تحقیق حذف شدند.

برنامه تمرین ورزشی

آزمودنی ها با هدف آشناسازی و افزایش آمادگی اولیه در یک برنامه تمرینی ترکیبی [با شدت ۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب (HRmax) و ۴۵ درصد یک تکرار بیشینه (IRM)]، سه جلسه در هفته [به مدت دو هفته شرکت کردند. سپس پروتکل تمرینی به مدت ۱۲ هفته، ۵ جلسه در هفته و در وعده بعد از ظهر (۱۶-۱۸) برای گروه تمرین اجرا شد. هر جلسه تمرین مقاومتی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن و اجرای تمرینات مقاومتی به صورت دایره ای در عضلات بالاتنه (پرس سینه، زیر بغل، پشتی بزرگ)، پایین تنه (هاگ پا، جلو پا، پشت پا و ساق پا) و شکم اجرا شد و بلافاصله پس از اتمام ایستگاه ها، آزمودنی ها تمرینات انعطاف پذیری بود. میزان قدرت یک تکرار بیشینه همه آزمودنی ها در هشت حرکت وزنه تمرینی با استفاده از فرمول برزیسکی برآورد شد (۲۵، ۲۶). زمان برای تمرینات مقاومتی ۴۰ دقیقه و کل زمان استراحت تمرین مقاومتی ۱۲ دقیقه بود. در روزهای زوج جلسات تمرینات هوازی همراه با برنامه انعطاف پذیری برگزار شد، به طوری که با ۴۰-۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول آغاز شد و در هفته دوازدهم به ۸۰-۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ دقیقه رسید. کنترل شدت تمرین با ضربان سنج پولار (Polar S725x, Pola Electro, Kempele, Finland) کنترل شد. در این مدت، گروه کنترل در هیچ برنامه ورزشی منظمی شرکت نکرده و سطح فعالیت معمول خود را دنبال کردند (جدول ۱).

جدول ۱. پروتکل تمرینات ترکیبی

هفته	پروتکل تمرین ترکیبی				
	تمرینات هوازی		تمرینات مقاومتی		
	تعداد جلسات	زمان (دقیقه)	شدت (HRmax)	تعداد جلسات	زمان (دقیقه)
۰	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۱	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۲	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۳	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۴	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۵	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۶	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۷	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۸	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۹	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۱۰	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۱۱	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰
۱۲	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰

۲*۱۲-۱۵(۹۰.۵)	۵۰-۵۵	۴۰	۲	۵۰-۵۵	۱۵	۳	۱
۲*۱۲-۱۵(۹۰.۵)	۵۰-۵۵	۴۰	۲	۶۰-۶۵	۱۵	۳	۲
۳*۱۰-۱۲(۹۰-۱۲۰.۵)	۵۵-۶۰	۴۵	۲	۶۰-۶۵	۱۸	۳	۳
۳*۱۰-۱۲(۹۰-۱۲۰.۵)	۵۵-۶۰	۴۵	۲	۶۵-۷۰	۱۸	۳	۴
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۶۰-۶۵	۴۵	۲	۶۵-۷۰	۲۱	۳	۵
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۶۰-۶۵	۴۵	۲	۷۰-۷۵	۲۱	۳	۶
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۶۵-۷۰	۴۵	۲	۷۰-۷۵	۲۴	۳	۷
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۶۵-۷۰	۴۵	۲	۷۵-۸۰	۲۴	۳	۸
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۷۰-۷۵	۴۵	۲	۷۵-۸۰	۲۷	۳	۹
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۷۰-۷۵	۴۵	۲	۸۰-۸۵	۲۷	۳	۱۰
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۷۵-۸۰	۴۵	۲	۸۰-۸۵	۳۰	۳	۱۱
۳*۸-۱۰(۹۰-۱۲۰.۵)	۷۵-۸۰	۴۵	۲	۸۰-۸۵	۳۰	۳	۱۲

روند اجرای تحقیق

پیش و ۴۸ ساعت پس از مداخله، برای خون‌گیری، ترکیب بدن، فشار خون (Omron M6 Comfort IT، Omron Healthcare)، آوزاکا، ژاپن)، ارزیابی قلبی-تنفسی و ترکیب بدن به آزمایشگاه فرستاده شدند. زنان با استفاده از معادلات کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای پیش‌بینی VO_{2max} ، تست تعدیل‌شده بروس را اجرا کردند (۲۵). پرسشنامه‌های سلامت عمومی (۷)، رژیم غذایی (سوابق غذای سه‌روزه) و میزان فعالیت ورزشی (IPAQ) (۲۶) نیز تکمیل شد.

روش‌های آنالیز خون

نمونه‌های خونی به‌دست‌آمده از ورید سفالیک بازو به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر بلافاصله روی یخ قرار گرفت و به آزمایشگاه منتقل شد. سپس نمونه‌های خونی در داخل دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰، به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفت. بعد از این مدت زمان، سرم جدا شده و پس از فریز شدن داخل نیتروژن، در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش‌های مربوطه نگهداری شد.

استخراج mRNA، سنتز cDNA و qRT-PCR

استخراج RNA نمونه‌ها از سلول‌های تک‌هسته‌ای (PBMC) با کیت (RNA Blood Inc. Canada) با توجه به پروتکل کشور سازنده استخراج شد. به‌منظور رونویسی RNA و تبدیل به cDNA از کیت cDNA ساخت ژاپن استفاده شد. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) با استفاده از کیت Reagent RT Script Prime mRNA ساخت ژاپن انجام گرفت. داده‌ها به‌صورت نسبت mRNA سایتوکاین‌های مورد پژوهش به میزان بیان GAPDH بیان شدند. پرایمر ژن‌های مورد بررسی با استفاده از نرم‌افزار Oligo طراحی شده و در جدول ۲ آورده شده است. میزان بیان ژن سایتوکاین‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ محاسبه شد.

جدول ۲. توالی پرایمر ژن‌های مورد بررسی

Gene	Primer Sequences		TM (C°)
	Forward	Reverse	
GAPDH	AGAGATGGCCACGGCTGCTT'	ATTTGCGGTGGACGATGGAG	58C
TNF- α	GGGACCTCTCTCTAATCA	ACAACATGGGCTACAGCT	58C
IL-6	TGGATTCAATGAGGAGAC	TCTGGAGGTACTAGGTATA	56C

ارزیابی الیزا

سطوح سرمی استرادیول با کیت‌های سنجش حساسیت رادیوایمونواسی (RIA) (abbexa, UK)، کیت ELISA (آزمون ایمونوسوربت مرتبط با آنزیم) (DiaMetra، ایتالیا) اندازه‌گیری شد. تمام اندازه‌گیری‌ها از طریق کیت و مطابق با دستورالعمل سازنده انجام گرفت. به این منظور نمونه‌های سرمی در چاهک‌های پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای مخصوص الیزا ریخته شده و پس از چند مرحله شست‌وشوی پلیت‌ها و انکوبه کردن، و در نهایت مقدار OD چاهک‌ها با الیزا ریدر در طول موج مربوطه خوانده شدند. در نهایت استرادیول آزاد با غلظت آلبومین و SHBG محاسبه و با استفاده از یک الگوریتم معتبر از طریق استرادیول تام اندازه‌گیری شد (۱۱).

روش آماری

تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵، تجزیه و تحلیل شد. برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. به منظور بررسی آماری داده‌های بیان ژن IL-6 و TNF- α ، محاسبه میزان نسبی بیان و بررسی شدت آن در گروه تجربی و کنترل از نرم‌افزار REST استفاده شد. داده‌ها با میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است. آزمون t وابسته برای مقایسه درون گروهی گروه‌های تجربی و کنترل و برای مقایسه ویژگی‌های پایه گروه‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. تغییرات پیش به پس‌آزمون (Δ) به عنوان مقدار نهایی منهای مقدار پایه محاسبه شد. تحلیل واریانس در اندازه‌گیری‌های مکرر (ANOVA) برای مقایسه تغییرات بین گروه‌ها (تجربی و کنترل) در طول زمان پیگیری (زمان در مقابل گروه) در پاسخ به ۱۲ هفته CT استفاده شد. η^2 برای تأیید تفاوت‌های بین گروه‌ها پیش از مداخله در مقابل پس از مداخله استفاده شد. برای تمام محاسبات آماری انجام گرفته، p-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

در این طرح پژوهشی ۳۰ آزمودنی که شامل زنان یائسه چاق بود، شرکت کردند. اطلاعات کامل ۱۲ هفته‌ای برای ۲۵ زن با حجم نمونه نهایی ۱۲ نفر در گروه تجربی و ۱۳ نفر در گروه کنترل در دسترس است. پنج زن به دلیل جراحی (گروه تجربی=۱)، تشخیص پرکاری تیروئید (گروه تجربی=۲)، عدم حضور در محل خون‌گیری (گروه کنترل=۱) و دلایل شروع برنامه رژیم غذایی (گروه کنترل=۱) از تحقیق انصراف دادند. هیچ عارضه جانبی در طول مداخله گزارش نشد. ویژگی‌های شرکت‌کنندگان در جدول ۳ ارائه شده است. یافته‌ها نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی پیروی می‌کنند. هیچ تفاوت آماری معناداری در پیش‌آزمون در میان گروه‌های کنترل و تجربی مشاهده نشد.

جدول ۳. ویژگی‌های دموگرافیک و عمومی آزمودنی‌ها (میانگین \pm انحراف استاندارد)

P	گروه کنترل (n=۱۳)	گروه تجربی (n=۱۲)	متغیرها
۰/۷۹	۵۳/۳ \pm ۶۶/۹۵	۵۲/۳ \pm ۸/۸	سن (سال)
	(۶۱٪/۵)۸	(۷۵٪)۹	۷-۱۱
۰/۲۳	(۳۰٪/۷)۴	(۲۵٪)۳	سن قاعدگی (سال)
	(۷٪/۶)۱	-	۱۲-۱۳ \geq ۱۳
۰/۶۱	۴۹/۲ \pm ۵/۴	۱ \pm ۵۰/۵	سن یائسگی (سال)
۰/۱۲۸	۲/۰ \pm ۰۵/۱۳	۲/۰ \pm ۰۷۵/۴۶	نمره ریسک ابتلا بر اساس مدل گیل
۰/۵۶	(۸۴٪/۶۱)۱۱	(۹۱٪/۶۶)۱۱	سابقه سرطان سینه در خویشاوند درجه اول؛ N%
۰/۸۹	۱۰۶۰ \pm ۳۷۲۷	۸۷۲ \pm ۳۹۷۰	میزان فعالیت روزانه (met/min/week)
۰/۳۹	۳۱۰ \pm ۱۸۰۳	۴۰۵ \pm ۱۸۸۳	مقدار کل کالری دریافتی (Kcal/Day)
۰/۷۴	(۸۴٪/۶۲)۱۱	(۸۳٪/۳۳)۱۰	متأهل؛ N%
	(۱۵٪/۳۸)۲	(۸٪/۳۳)۱	مجرد؛ N%
			وضعیت تأهل

		۱ (۸٪/۳۳)	بیوه؛ N%	
	۵ (۳۸/۵)	۶ (۵۰٪)	ابتدایی؛ N%	
۰/۱	۵ (۳۸/۵)	۴ (۳۳٪)	دیپلم؛ N%	وضعیت آموزشی
	۳ (۲۳/۰۷)	۲ (۱۶٪/۶۶)	تحصیلات دانشگاهی؛ N%	
۰/۹۶	۲۸/۲	۲۷/۷۱	سن اولین زایمان با نوزاد زنده (سال)	
۰/۶	۰/۶۹	۱/۳۸	سابقه سقط	
-	.	.	سابقه کشیدن سیگار؛ N%	
-	.	.	سابقه نوشیدن الکل؛ N%	

تغییرات در ترکیب بدن پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای در جدول ۴ نشان داده شده است. وزن بدن، BMI، توده چربی (کیلوگرم)، دور کمر (WC)، شاخص دور کمر به لگن (WHR) به‌طور چشمگیری در گروه تجربی (به‌ترتیب بر اساس درصد: ۱/۸، ۴/۳، ۹/۶۰، ۳/۷- و ۱۴-) در مقایسه با گروه کنترل (به‌ترتیب بر اساس درصد: ۰/۸، ۰/۴۷، ۳/۲، ۰/۵۴، ۰/۵۴) در $P < ۰/۰۵$ کاهش یافت. در توده بدون چربی بدن (کیلوگرم)، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در پیش‌آزمون مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$)، اما زمانی که پس‌آزمون با پیش‌آزمون در گروه تجربی مقایسه شد، افزایش معناداری مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۱$ ؛ $۲/۴\%$) و نسبت به گروه کنترل نیز افزایش معناداری مشاهده شد ($P = ۰/۰۱۸$).

جدول ۴. تغییرات شاخص‌های تن‌سنجی بین گروه کنترل و تجربی بر اثر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی

η^2_p	P زمان * گروه	P زمان	P گروه	Δ	گروه کنترل (n=۱۳)		گروه تجربی (n=۱۲)			
					پس‌آزمون	پیش‌آزمون	Δ	پس‌آزمون		پیش‌آزمون
۰/۰۸۳	* ۰/۰۱۴	۰/۱۴۸	۰/۰۰۲	+۰/۷	۸۷/۵±۲/۴۱	۸۶/۶±۵/۳۲	-۱/۶۲	۸۳/۵±۵/۶۹	۸۵/۸±۱۲/۵	وزن بدن (کیلوگرم)
۰/۵۵۳	* ۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	۰/۸۱۷	-۰/۱۵	۳۱/۲±۴/۸	۳۱/۲±۵۵/۹۸	-۱/۲۵	۳۰/۲±۹۸	۳۲/۲±۲۳/۵۸	شاخص توده بدن (kg/m ²)
۰/۰۶۹	* ۰/۰۰۶	۰/۱۱۹	۰/۰۰۱	+۱/۲	۳۷/۴±۲/۵	۳±۳۶/۹	-۳/۲	۳۳/۵±۳۰/۶۱	۳۶/۴±۵/۲۹	توده چربی (کیلوگرم)
۰/۱۸۴	* ۰/۰۱۸	۰/۰۰۵	۰/۳۳	-۰/۸	۴۵/۳±۹/۲۶	۴۶/۳±۷/۵	+۱/۲	۴۸/۴±۷/۰۴	۴۷/۴±۵/۷۴	توده بدون چربی بدن (کیلوگرم)
۰/۷۸۰	* ۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	۰/۱۸	+۰/۵۴	۹۹/۸±۳/۵	۹۹/۲۶±۴/۸	-۳/۶۷	۹۶/۹۳±۳/۵	۱۰۰/۶±۴/۱۴	اندازه دور کمر (WC)
۰/۱۸۴	* ۰/۰۴	۰/۰۰	۰/۲۷۰	-۰/۰۰۵	۰/۰±۹۱۹/۰۲	۰/۰±۹۱۴/۰۲	-۰/۱۳	۰/۰±۹۱۱/۰۱	۰/۰±۹۲۴/۰۱	WHR

داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. سطح معناداری پذیرفته شده $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. اندازه اثر با η^2 اندازه‌گیری شد. * معناداری بین گروه‌های تجربی و کنترل

در نمودار ۱ نشان داده شده است که میزان بیان ژن TNF- α در PBMC خون زنان یائسه گروه تجربی در پیش‌آزمون نسبت به پس‌آزمون کاهش معناداری یافت ($P = ۰/۰۰۲$). میزان بیان این ژن در مقایسه گروه تجربی با گروه کنترل کاهش معناداری داشت ($P = ۰/۰۰۰$). از طرفی نتایج آنالیز داده‌های بیان ژن IL-6 در PBMC گروه تجربی، کاهش معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد.

شکل ۱). همچنین میزان بیان ژن IL-6 گروه تجربی در پیش‌آزمون نسبت به پس‌آزمون کاهش معناداری داشت ($P=0.001$) (شکل ۱). همچنین نمونه‌ای از منحنی ذوب ژن‌های IL-6 و TNF- α نسبت به ژن مرجع GAPDH پس از ۱۲ هفته CT در شکل ۲ آورده شده است.

ANOVA P time=0.676 ; $\eta^2_p=0.02$

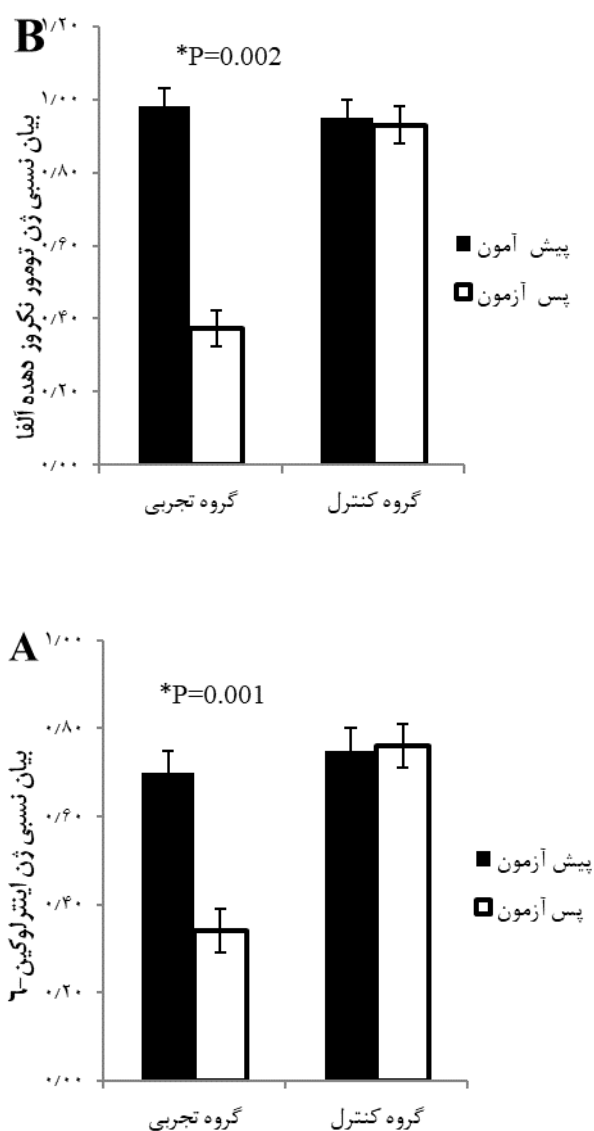
ANOVA P time=0.03 ; $\eta^2_p=0.218$

ANOVA P group=0.083 ; $\eta^2_p=0.18$

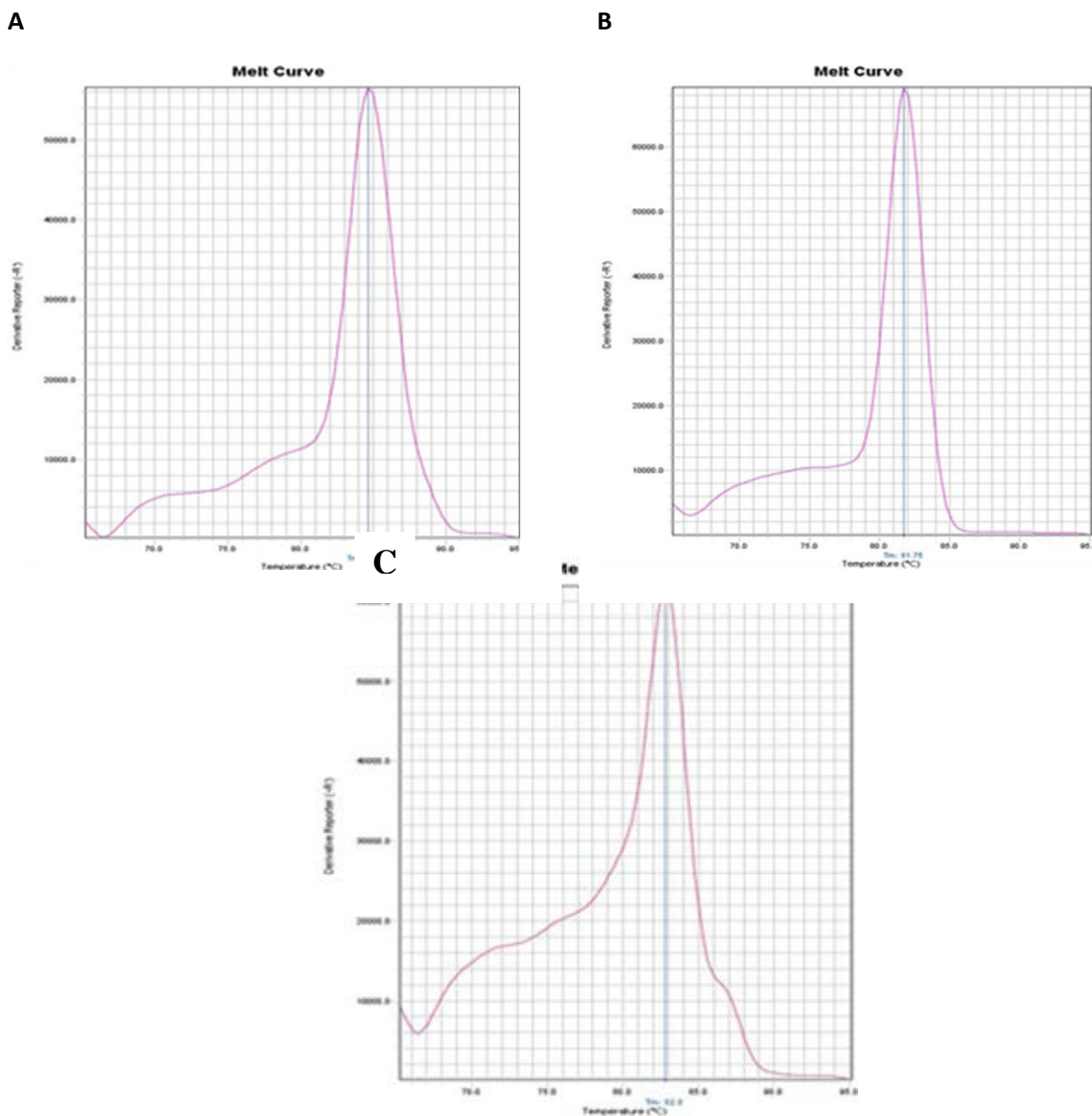
ANOVA P group=0.245 ; $\eta^2_p=0.27$

ANOVA P time \times group=0.03 ; $\eta^2_p=0.17$

ANOVA P time \times group=0.000 ; $\eta^2_p=0.305$



شکل ۱. میزان بیان ژن IL-6 (A) و TNF- α (B) در PBMCs گروه‌های کنترل و تجربی با استفاده از روش Real Time-PCR پیش و پس از ۱۲ هفته مداخله. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. سطح معناداری پذیرفته شده $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. اندازه اثر η^2 با اندازه‌گیری شد.



شکل ۲. منحنی ذوب (A) GAPDH، (B) IL-6، (C) TNF- α برای نمونه پس از ۱۲ هفته CT

نتایج تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نشان داد که تغییرات E2 در هر دو گروه تجربی و کنترل از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/205$). اگرچه در گروه تجربی کاهش در سطوح استرادیول مشاهده شد، این کاهش از لحاظ آماری معنادار نبود. نتایج مربوط به FE2 نشان داد که کاهش در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل معنادار بود ($P=0/021$). هرچند سطوح FE2 در گروه کنترل هم کاهش داشت، اما این کاهش از نظر آماری معنادار نشد (جدول ۵).

جدول ۵. تغییرات سطوح هورمون‌های استرادیول و استرادیول آزاد بین گروه کنترل و تجربی بر اثر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی

P بین گروهی		گروه کنترل (n=۱۳)			گروه تجربی (n=۱۲)					
η^2_p	P زمان × گروه	P زمان	P گروه	Δ	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	Δ	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	
۰/۰۳۹	۰/۲۰۵	۰/۲۲	۰/۷۹۹	+۰/۴۷	۴/۳۴±۱۲/۳	۳/۹۰±۱۱/۸۳	-۱/۳۲	۲/۹۵۸±۱۰/۵	۳/۷۸±۱۱/۸۹۷	استرادیول (pg/ml)
۰/۲۸۲	* ۰/۰۲۱	۰/۴۸۰	۰/۸۱۵	۰/۰۱۲	۰/۱۱۸±۰/۲۶	۰/۱۱±۰/۲۵	۰/۰۲۷	۰/۰۸۷±۰/۲۲	۰/۰۸۷±۰/۲۵۵	استرادیول آزاد (pg/ml)

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. سطح معناداری پذیرفته شده $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. اندازه اثر با η^2 اندازه‌گیری شد. * معناداری بین گروه‌های تجربی و کنترل

بحث

در این تحقیق نیمه‌تجربی، تأثیر ۱۲ هفته پروتکل ترکیبی بر سطوح هورمون‌های جنسی، ترکیب بدن، متغیرهای فیزیولوژیکی و میزان بیان ژن سائتوکاین‌ها در زنان یائسه چاق و دارای اضافه وزن مستعد سرطان سینه بررسی شد. پس از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در گروه تجربی، کاهش توده چربی (۷/۷۳ درصد) مشاهده شد. همچنین افزایش چشمگیری در توده بدون چربی در گروه ترکیبی (۲/۵ درصد) مشاهده شد. هیچ تغییری در غلظت E2 پس از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی دیده نشد، اما غلظت FE2 کاهش معناداری را نشان داد. بنابراین در زنان یائسه، تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی در FE2 به نظر نمی‌رسد که سطح استروژن در گردش را پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای تغییر دهد. مداخلات ورزشی طولانی‌مدت (تقریباً ۱۲ ماه) ممکن است برای تغییر در سطوح استروژن در گردش مورد نیاز باشد (۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی و کاهش توده چربی ناشی از تمرین بر پروفایل هورمون‌های جنسی زنان یائسه چاق و دارای اضافه وزن تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، کاهش چربی ناشی از فعالیت ورزشی موجب کاهش بیان IL-6 و TNF- α شد. بنابراین تأثیر تمرین بر این دو نشانگر ممکن است غیرمستقیم باشد که از طریق تغییرات ایجاد شده در بافت چربی تعیین می‌شود.

افزایش سطوح E2 و FE2 با خطر BC پس از یائسگی در ارتباط مستقیم است (۳). در این پژوهش CT غلظت FE2 را بدون تغییر در سطح E2 کاهش داد که به نظر می‌رسد سطوح E2 تحت تأثیر سازگاری‌های ناشی از تمرینات ترکیبی مانند بهبود عملکرد (VO_{2max}) و ترکیب بدن (کاهش FM و افزایش LBM) قرار نگرفته است. برخلاف یافته‌های ما، فریدریچ و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که یک سال تمرین هوازی با شدت متوسط تا شدید (۵ روز در هفته) موجب ایجاد تغییر در سطوح E2 در زنان یائسه کم‌تحرک می‌شود (۲۴). در مطالعه دیگری توسط همین محقق (۲۰۱۵)، سطوح سرمی E2 و FE2 در زنان یائسه غیرفعال پس از ۱۲ ماه تمرین هوازی با حجم متوسط (۱۵۰ دقیقه در هفته) یا زیاد (۳۰۰ دقیقه در هفته) کاهش یافت (۲۵). اما جالب توجه اینکه در سال ۲۰۲۰ گروه تحقیقاتی فریدریچ و همکاران تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در مقابل تمرین استقامتی را بر پروفایل هورمون‌های جنسی در زنان یائسه مستعد سرطان سینه بررسی کردند، اما برخلاف دو مطالعه قبلی هیچ‌کدام از انواع تمرینات موجب تغییر معنادار E2 نشد، در حالی که FE2 کاهش معناداری یافت (۱۱).

اخیراً در فراتحلیلی (۲۰۲۲) کاهش اندکی در E2 و FE2 در پاسخ به فعالیت ورزشی شناسایی شد. از آنجایی که ناهمگنی متوسط در متاآنالیز E2 مشهود بود، تجزیه و تحلیل زیرگروهی برای شناسایی هرگونه تفاوت در تأثیر بر اساس نوع فعالیت و وضعیت یائسگی انجام گرفت. کاهش E2 در مطالعاتی که فعالیت هوازی و فعالیت مقاومتی را در زنان یائسه تجویز کرده بودند، مشهود بود. در مطالعاتی که تمرین ترکیبی یا یوگا را تجویز کردند، یا مطالعاتی که آزمودنی‌ها در شرایط قبل از یائسگی بودند، شواهد واضحی از تأثیر فعالیت ورزشی شناسایی نشد. از طرف دیگر افزایش حجم در فعالیت‌هایی با شدت متوسط (۳۰۰ دقیقه در مقایسه با ۱۵۰ دقیقه در هفته) تأثیری بر

سطوح هورمونی نداشت، همچنین تمرینات تناوبی با شدت بالا در مقایسه با تمرینات هوازی با شدت متوسط تا شدید تغییری در سطوح E2 ایجاد نکرد. در مطالعات مرتبط با فعالیت ورزشی حاد، به نظر می‌رسد E2 قبل از ریکاوری، افزایش یافت. این رابطه تحت تأثیر نوع تمرین، مدت و شدت و سابقه فعالیت ورزشی بود. فعالیت ورزشی طولانی‌تر و شدیدتر به افزایش بیشتر E2 منجر شد، اگرچه تفاوتی بین زنان پیش و پس از یائسگی در پاسخ‌های حاد به فعالیت استقامتی طولانی‌مدت (۱۰-۵ کیلومتر دویدن) وجود نداشت، اما پس از تمرینات قدرتی در زنان قبل از یائسگی مشهودتر بود. در مطالعات کوهورت آینده‌نگر، فعالیت بدنی بیشتر با E2 و FE2 کمتر در زنان یائسه همراه بود. به نظر می‌رسد این تناقضات ناشی از تفاوت در نوع، شدت، مدت و حجم تمرینات ورزشی باشد که ممکن است بر تغییرات E2 تأثیر بگذارد. بنابراین، در مطالعه حاضر، شدت یا مدت تمرین ترکیبی ممکن است در ایجاد تغییرات مطلوب در سطح E2 کافی نبوده باشد (۲).

همان‌طور که گفته شد افزایش در سطوح E2 در زنان چاق یائسه با انواع سرطان مانند BC در ارتباط است. این هورمون به گیرنده‌های ER α و ER β متصل می‌شود که به نوبه خود بر بیان بسیاری از ژن‌ها تأثیر می‌گذارد (۸، ۹). بیشتر مطالعات گزارش کرده‌اند که E2 تمایل بیشتری به اتصال به ER α دارد (۸). نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که افزایش BMI از طریق سیگنال‌دهی ER α و mTOR بر خطر BC تأثیر می‌گذارد که در نتیجه ممکن است سنتز E2 را در سلول‌های چربی افزایش دهد (۱۰، ۱۱). لیگاند‌های R α با رساندن سیگنال به mTOR، EBP1 را افزایش می‌دهد و همچنین ERK1 و ERK2 را فعال می‌کند (۲). علاوه بر این، E2 مقدار آروماتاز را با ترویج بیان p53، NF- κ B و COX-2 افزایش می‌دهد (۹). به گفته فردریش و همکاران ۱۵۰-۳۰۰ دقیقه فعالیت هوازی نتوانست غلظت این هورمون را تغییر دهد، ولی بیان ژن گیرنده ER- α را اندکی افزایش داد (۷). با وجود گزارش همبستگی مثبت بین BC و E2 در گردش (۸، ۱۱) با این حال نتایج تحقیق حاضر هیچ تغییر معناداری در سطوح E2 پس از تمرینات ترکیبی را نشان نداد. به نظر می‌رسد کاهش در FM و پابندی به تمرین دو متغیر مهم در تغییر سطح E2 باشد. بر اساس نتایج یک مطالعه اخیر که زنان یائسه را بر اساس کاهش FM (کمتر از ۲ کیلوگرم) طبقه‌بندی کرده‌اند، مشاهده شد که SHBG به‌طور چشمگیری در مقایسه با پیش‌آزمون افزایش یافته است، در حالی که E2 پس از تمرین ترکیبی تغییری نکرد (۱۱). با اینکه تفاوت معناداری در میزان FM و FFM تحت پروتکل CT مشاهده شد، در تحقیق حاضر، غلظت E2 از نظر آماری تفاوت معناداری در داخل یا بین گروه‌ها نشان نداد. محدودیت اصلی که ممکن است فقدان تفاوت‌های آماری موجود در این مطالعه را توضیح دهد، روش مورد استفاده برای اندازه‌گیری سطح E2، که با اینکه روش معتبری است، ممکن است غلظت سرمی E2 را در مقایسه با کروماتوگرافی مایع طیف‌سنجی جرمی کمتر اندازه‌گیری کند.

به نظر می‌رسد ارتباط مستقیمی بین BMI > 25 و افزایش سطوح FE2 در زنان یائسه وجود دارد. استرادیول آزاد به روش وابسته به CD36 وارد سلول‌ها می‌شود و سیگنال‌دهی mTOR، MAPK و ER- α را تحت تأثیر قرار داده و رونویسی عوامل تنظیم‌کننده متابولیسمی سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش در سطوح FE2 موجب کاهش میتوکندری‌های بافت پستان می‌شود (۲۶). برخی محققان خطر ابتلا به سرطان را در میان زنان یائسه با شاخص توده بدنی ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع نسبت به زنانی که وزن طبیعی داشتند، پس از تنظیم فاکتورهای ژن، قومیت و سن، بیشتر دانستند (۲، ۸). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که CT به کاهش معناداری در سطح FE2 منجر شد که می‌توان بر اهمیت استراتژی کاهش توده چربی در بهبود کیفیت زندگی و کاهش بیماری‌های همراه مانند BC-ER+ در زنان یائسه چاق تأکید کرد.

از سوی دیگر بین مسیر سیگنالینگ استروژن و سایتوکاین‌ها ارتباط متقابل وجود دارد؛ به طوری که سطوح بالای بیوستنژ استروژن می‌تواند تولید سایتوکاین‌های مرتبط با مسیر سلولی STAT-3 را از طریق بازخورد مثبت افزایش دهد که در نتیجه با اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های ویژه خود در سطح سلول‌های ملتهب فعال‌سازی سیگنال C-Jun صورت می‌گیرد (۲۷). یائسگی با افزایش نشانگرهای التهابی از جمله سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و CRP همراه است که ریسک ابتلا به سرطان سینه را افزایش می‌دهد (۱۶، ۱۷). برعکس تمرینات ورزشی التهاب را بهبود می‌بخشد (۱۸). تحقیقات قبلی یافته‌های ما را تأیید می‌کند که تمرینات ورزشی راهبرد مؤثری برای کاهش التهاب است، که ممکن است از نظر بالینی مهم باشد، زیرا التهاب در ایجاد بسیاری از بیماری‌های مزمن نقش اصلی را بر عهده دارد. چن و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که اجرای تمرین هوازی موجب بهبود سطوح IL-6 و TNF- α در افراد سالم میانسال و مسن

شد (۲۸) سازوکارهای فرضی مسئول در کاهش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی ناشی از تمرینات ورزشی به‌وضوح مشخص نشده‌اند، اما می‌تواند با تأثیرات مستقیم و غیرمستقیم فعالیت ورزشی مرتبط باشند. بافت چربی، منبع مهمی از سایتوکاین‌های پیش التهابی نظیر IL-6 و TNF- α می‌باشد که در دوران یائسگی با افزایش توده چربی، تولید و انتشار این نشانگرهای التهابی افزایش می‌یابد (۱۳، ۱۵). بنابراین کاهش بافت چربی بر اثر فعالیت ورزشی، ممکن است نقش کلیدی در کاهش تولید IL-6 و TNF- α و در نتیجه سطوح در گردش این نشانگرهای التهاب ایفا کند (۲۹). علاوه بر این، ممکن است LGI را از طریق کاهش بیان گیرنده‌ها بر روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بهبود بخشد و موجب تغییر فنوتیپی ماکروفاژی از نوع M1 به M2 شود و بیان ژن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را در بافت چربی کاهش دهد (۱۱).

به‌طور ویژه، IL-6 سایتوکاین چندمنظوره است که نقش مهمی در تنظیم ایمنی و التهاب ایفا می‌کند (۱۶). به‌نظر می‌رسد IL-6 در حین و بعد از فعالیت ورزشی بسته به شدت، مدت و توده عضلانی درگیر به‌طور تصاعدی افزایش می‌یابد (۱۵). سطوح پلاسمایی IL-6 ممکن است تا ۲۰ برابر افزایش را در ۳ ساعت پس از تمرین با شدت متوسط (کشش زانو) نشان دهد (۳۰). افزایش سطح پایه آن در طول یائسگی با بروز CVD، دیابت نوع ۲ و BC مرتبط است (۱۵). علاوه بر این، مطالعه‌ای نشان داد که افزایش سطوح پایه IL-6 با ضعف و کاهش ظرفیت عملکردی و قدرت عضلانی در یائسگی ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند شاخصی از ریسک ابتلا به بیماری‌های متفاوت در زنان یائسه باشد (۳۱) در تحقیق حاضر، کاهش معناداری در سطوح IL-6 پس از ۱۲ هفته CT مشاهده شد. در همین زمینه نانس و همکاران ۱۶ هفته تمرین مقاومتی را در زنان مسن تجویز کردند و پس از پایان دوره تمرینی کاهش غلظت IL-6 را مشاهده کردند (۳۲).

TNF- α اولین سایتوکاین تولیدشده توسط آبشار التهابی است و به‌طور مستقیم با اختلال در سیگنال دهی انسولین و در نتیجه با کاهش جذب گلوکز مرتبط است (۱۳). در واقع TNF- α سایتوکاین اصلی در ریسک ابتلا به BC و کاهش توده عضلانی در زنان یائسه است (۱۳، ۱۴). محققان نشان دادند که کاهش سطح TNF- α ناشی از تمرینات مقاومتی می‌تواند به افزایش قدرت عضلانی کمک کند. تمرینات هوازی نیز به نوبه خود ممکن است التهاب را با کاهش توده چربی بهبود بخشد، با این حال تمرینات مقاومتی به‌دلیل نقش آن در حفظ و افزایش توده بدون چربی التهاب را کاهش می‌دهد (۳۳) در واقع عضله اسکلتی منبع دیگری از تولید واسطه‌های التهابی است که در التهاب سیستمیک دخیل‌اند. داده‌های حاصل از مطالعات حیوانی و انسان نشان داده‌اند که تمرینات مقاومتی تولید سایتوکاین‌های التهابی از عضلات اسکلتی را تنظیم می‌کند و به‌نظر می‌رسد که کاهش نشانگرهای التهابی ناشی از تمرینات مقاومتی می‌تواند به افزایش توده عضلانی وابسته باشد (۱۲). بنابراین تمرینات مقاومتی ممکن است التهاب را مستقل از کاهش وزن، به‌ویژه با افزایش توده عضلانی، کاهش دهد (۳۲، ۳۳). همچنین تمرینات ترکیبی با تأثیرات مفید تمرین هوازی و مقاومتی نشانگرهای التهابی را بهبود می‌بخشد. با این حال، نیاز به مطالعات بیشتر برای تأثیر تمرینات ترکیبی بر روی نشانگرهای التهابی وجود دارد.

عامل مهم دیگر در تغییر بیان سایتوکاین‌ها در این مطالعه مدت زمان نسبتاً کوتاه مداخله بود (۱۲ هفته). مطالعات با دوره‌های مداخله متفاوت، اختلاف در نتایج را نشان داده‌اند. مداخلات تمرینی کوتاه‌تر (۱۰-۱۲ هفته) موجب کاهش CRP، TNF- α و IL-6 شده است (۱۴، ۱۵). از سوی دیگر، طی مداخلات طولانی‌تر مقاومتی، استقامتی و ترکیبی (۱ سال) تغییری در نشانگرهای التهابی در سرم یافت نشد (۳۴) در مجموع مطالعات، به‌نظر می‌رسد تنها مداخلات ورزشی که موجب کاهش وزن بدن می‌شود ممکن است در کاهش LGI مؤثر باشد (۱۲). در بررسی سیستماتیک، تأثیر کاهش وزن بر شاخص‌های التهابی ارزیابی شد و نشان داد به ازای کاهش یک کیلوگرم وزن بدن به میزان ۰/۱۳ میلی‌گرم IL-6 کاهش می‌یابد (۱۵). مشخص شده است که دوره‌های مداخله ورزشی طولانی‌تر (بیشتر از ۲۰ هفته) ممکن است در کاهش BMI مؤثرتر باشد (۳۵). با این حال، اخیراً نشان داده شده است که یک سال فعالیت بدنی متشکل از ترکیبی از تمرینات استقامتی، قدرتی، تعادلی و انعطاف‌پذیری موجب کاهش توده بدن، CRP و TNF- α نشده است (۲۹). در نهایت، هنگام تفسیر یافته‌ها باید جانب احتیاط رعایت شود، زیرا داده‌های حاصل از تحقیقات مختلف در پیش‌آزمون سایتوکاین‌ها ضریب تغییرات بالایی (۸۰ درصد) را بین افراد نشان می‌دهد که ممکن است تفاوت‌های فردی در نظر گرفته نشده باشد.

نتایج تحقیق حاضر کاهش ۵-۱۰ درصدی خطر BC را نشان داد. با این حال تأثیرات مستقیم و بلندمدت کاهش وزن بر خطر بیماری هنوز مشخص نیست و چالشی برای تحقیقات آینده است. از نقاط قوت این پژوهش این است که مطالعه تصادفی و کنترل شده بود و معیارهای انتخابی برای ورود به تحقیق، نمونه همگنی از زنان یائسه را ارائه کرد که سوگیری را کاهش داد. تمام متغیرهای تمرینی (شدت، حجم، تمرینات خاص مانند تمرینات مقاومتی) برای اطمینان بیشتر ثبت شد تا میزان سوگیری کاهش یابد. محدودیت‌های مطالعه آزمایشی ما حجم نمونه کوچک است، که البته برای مطالعه آزمایشی مناسب است. علاوه بر این، ما تنها تأثیر یک نوع پروتکل ورزشی را بررسی کردیم، بنابراین این سؤال باقی می‌ماند که کدام ترکیب ورزش هوازی و مقاومتی ممکن است بیشترین تأثیر را بر التهاب سیستمیک داشته باشد. در واقع فعالیت هوازی به‌تنهایی، فعالیت مقاومتی به‌تنهایی و تمرینات ترکیبی همگی موجب بهبود التهاب سیستمیک می‌شوند، اگرچه مشخص نیست که کدام یک ممکن است بهترین اثر را بر التهاب در زنان یائسه با ریسک فاکتورهای سرطان سینه یا سایر جمعیت‌ها داشته باشد. علاوه بر این، بررسی بیماری‌های متابولیک و همچنین سطح فعالیت شرکت‌کنندگان بر اساس خودگزارش دهی بود. بنابراین باید از شتاب‌سنج برای ارزیابی سطح فعالیت استفاده کرد تا دقت را بهبود بخشید. اگرچه کل جلسات تمرینات ترکیبی کنترل شده بود، اما حذف کامل عوامل مداخله‌گر غیرممکن بود.

نتیجه‌گیری

در زنان یائسه چاق مستعد سرطان سینه، ۱۲ هفته تمرین ترکیبی موجب کاهش توده چربی و افزایش توده بدون چربی بدن در پاسخ به تمرینات ترکیبی می‌شود. علاوه بر این، FE2 در گردش بر اثر تمرین ترکیبی (کاهش)، بدون تغییر در غلظت استرادیول تنظیم شد. درحالی‌که تغییرات در E2 و FE2 اغلب زمانی مشاهده شد که زنان طبق کاهش توده چربی (بیش از ۲ کیلوگرم) طبقه‌بندی شدند. به‌نظر می‌رسد این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ترکیبی و کاهش توده چربی ناشی از تمرینات ممکن است بر پروفایل هورمون‌های جنسی زنان یائسه چاق و دارای اضافه وزن تأثیر بگذارد و بر تعامل پیچیده بین بافت چربی و عضله اسکلتی بر تنظیم هورمون‌های جنسی تأکید کند. ظرفیت کاهش توده چربی ناشی از ورزش برای تنظیم هورمون‌های جنسی ممکن است سازوکار مهمی برای پیشگیری از سرطان سینه باشد. علاوه بر این، اگرچه نتایج ممکن است رابطه علت و معلولی را بیان نکند، از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که ممکن است سازوکار کاهش IL-6 و TNF- α به‌علت کاهش توده چربی ناشی از تمرینات ترکیبی باشد. این یافته‌ها بیشتر از نقش مهم تمرینات ترکیبی به‌عنوان راهبردی کارآمد برای یک دوران پیری سالم، کاهش بار مربوط به توده چربی و وضعیت التهاب در زنان یائسه حمایت می‌کنند. بنابراین برای زنان یائسه چاق که نیاز به بهبود در نشانگرهای التهابی و کاهش چاقی بدن دارند، تمرینات ترکیبی راهبرد درمانی جایگزین است.

تقدیر و تشکر

این پژوهش برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی است. بدین‌وسیله از تمامی آزمودنی‌ها و همکارانی که ما را در انجام این طرح یاری کردند، سپاسگزاریم. همچنین از داوران محترم به‌سبب ارائه نظرات سازنده و علمی قدردانی می‌شود.

References

1. Gonzalo-Encabo P, Valadés D, De Cos A, García-Honduvilla N, Pérez-López A. Effects of exercise on circulating levels of sex hormones in overweight and obese postmenopausal women: A systematic review. *Science & Sports*. 2019;34(4):199-207. doi.org/10.1016/j.scispo.2018.09.012.
2. Swain CT, Drummond AE, Milne RL, English DR, Brown KA, Lou MW, et al. Linking physical activity to breast cancer risk via inflammation, part 1: the effect of physical activity on inflammation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2023;32(5):588-96. doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0928
3. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019;39:e22-e33.
4. Kolb R, Zhang W. Obesity and breast cancer: a case of inflamed adipose tissue. *Cancers*. 2020;12(6):1686. doi.org/10.3390/cancers12061686. DOI: 10.3390/cancers12061686
5. Ko S-H, Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients*. 2021;13(12):4556. doi.org/10.3390/nu13124556
6. Stein E, Silva IM, Dorneles GP, Lira FS, Romão P, Peres A. Reduced fat oxidation during exercise in postmenopausal overweight-obese women with higher lipid accumulation product index. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2020;128(08):556-62. DOI: 10.1055/a-0801-8730
7. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular Oncology*. 2021;15(3):790-800. doi.org/10.1002/1878-0261.12772
8. Rocha-Rodrigues S. Physical exercise and sex steroid hormones in breast cancer. *Human Movement*. 2021;22(2):1-8. DOI: https://doi.org/10.5114/hm.2021.100006
9. Alexander SE, Pollock AC, Lamon S. The effect of sex hormones on skeletal muscle adaptation in females. *European Journal of Sport Science*. 2022;22(7):1035-45. doi.org/10.1080/17461391.2021.1921854
10. Duggan C, de Dieu Tapsoba J, Stanczyk F, Wang C-Y, Schubert KF, McTiernan A. Long-term Weight Loss Maintenance, Sex Steroid Hormones and Sex Hormone Binding Globulin. *Menopause (New York, NY)*. 2019;26(4):417. doi: 10.1097/GME.0000000000001250
11. Gonzalo-Encabo P, Valadés D, García-Honduvilla N, de Cos Blanco A, Friedenreich CM, Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*. 2020;120:1277-87. https://doi.org/10.1007/s00421-020-04361-1
12. Gonzalo-Encabo P, Maldonado G, Valadés D, Ferragut C, Pérez-López A. The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(24):13258. doi.org/10.3390/ijerph182413258
13. Andrianto A, Rejeki PS, Pranoto A, Seputra TA, Miftahussurur M. Inflammatory markers in response to interval and continuous exercise in obese women. *Comparative Exercise Physiology*. 2022;18(2):135-42. doi.org/10.3920/CEP210038
14. Hooshmand Moghadam B, Golestani F, Bagheri R, Cheraghloo N, Eskandari M, Wong A, et al. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on inflammatory markers, body composition, and physical fitness in overweight/obese survivors of breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Cancers*. 2021;13(17):4386. /doi.org/10.3390/cancers13174386.in percian
15. Nash D, Hughes MG, Butcher L, Aicheler R, Smith P, Cullen T, et al. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2023;33(1):4-19. doi.org/10.1111/sms.14241
16. Burini RC, Anderson E, Durstine JL, Carson JA. Inflammation, physical activity, and chronic disease: an evolutionary perspective. *Sports Medicine and Health Science*. 2020;2(1):1-6. https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.03.004
17. Gholami M, Sharifi F, Shahriari S, Khoshnevisan K, Larijani B, Amoli MM. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2019;123:154769. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154769.in percian

18. Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10.۱۰-۲۰۱:(۲). <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.07.008>
19. Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Physical activity and nutrition*. 2020;24(3):25. doi: 10.20463/pan.2020.0018
20. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour :web annex: evidence profiles. 2020.
21. Jeon YK, Kim SS, Kim JH, Kim HJ, Kim HJ, Park JJ, et al. Combined aerobic and resistance exercise training reduces circulating apolipoprotein J levels and improves insulin resistance in postmenopausal diabetic women. *Diabetes & metabolism journal*. 2020;44(1):103-12. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0160>
22. Namdar A, Naghizadeh MM, Zamani M, Yaghmaei F, Sameni MH. Quality of life and general health of infertile women. *Health and Quality of life Outcomes*. 2017;15(1):1-7. DOI: 10.1186/s12955-017-0712-y .in percian.
23. Sember V, Meh K, Sorić M, Starc G, Rocha P, Jurak G. Validity and reliability of international physical activity questionnaires for adults across EU countries: systematic review and meta analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(19):7161. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197161>
24. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant RF, Stanczyk FZ, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1458. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9557
25. Friedenreich CM, Neilson HK, O'Reilly R, Duha A, Yasui Y, Morielli AR, et al. Effects of a high vs moderate volume of aerobic exercise on adiposity outcomes in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2015;1(6):766-76. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2239
26. Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & Diseases*. 2021;8(2):117-23. doi: 10.1016/j.gendis.2019.09.006.
27. García-Estévez L, Cortés J, Pérez S, Calvo I, Gallegos I, Moreno-Bueno G. Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:705911. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.705911>
28. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 38 cohort studies in 45 study reports. *Value in Health*. 2019;22(1):104-28. doi: 10.1016/j.jval.2018.06.020
29. Bektour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, Hachem R, Tarrand J, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(9):1967-73. <https://doi.org/10.1002/cncr.21846>
30. Huntula S, Punsawad C, Lalert L. Alteration in salivary cortisol and interleukin-6 levels during two different intensities of acute aerobic exercise. *Journal of Physical Education and Sport*. 2022;22(6):1363-71. DOI:10.7752/jpes.2022.06171
31. Sipilä S, Narici M, Kjaer M, Pöllänen E, Atkinson RA, Hansen M, et al. Sex hormones and skeletal muscle weakness. *Biogerontology*. 2013;14:231-45. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9425-8>
32. Nunes PRP, Barcelos LC, Oliveira AA, Furlanetto Júnior R, Martins FM, Orsatti CL, et al. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *Age*. 2016;38:1-13. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9901-6>
33. Sá KMM, da Silva GR, Martins UK, Colovati MES, Crizol GR, Riera R, et al. Resistance training for postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2023;30(1):108-16. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002079>
34. Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, Astrup A, Eugen-Olsen J, Fenger M, et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Cardiovascular diabetology* 2019; 13-18. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0934-x>

- 35.Solikhah S, Nurdjannah S. Assessment of the risk of developing breast cancer using the Gail model in Asian females: a systematic review. Heliyon. 2020; 6 (4): e03794. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03794>