

تغییرات عوامل محور IGF و برخی پروتئین‌های پیوندی آن در زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان پس از ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی

دکتر رضا نوری^۱، بهاره محمودیه^۲، دکتر ارسلان دمیرچی^۳، دکتر فرهاد رحمانی نیا^۴، دکتر نادر رهنما^۵، دکتر حمید امامی^۶

نویسنده‌ی مسؤل: تهران، دانشگاه تهران، پردیس بین الملل کیش، گروه علوم ورزشی nuri_r7@yahoo.com

دریافت: ۹۲/۲/۳ پذیرش: ۹۲/۷/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: (عوامل رشد شبه انسولینی) IGFs و برخی پروتئین‌های پیوندی آن می‌توانند سبب رخداد و بازرخداد سرطان پستان شوند. از طرفی، نقش فعالیت‌های ورزشی ترکیبی بر این عوامل مشخص نیست. از این رو، هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی تغییرات عوامل محور IGF و برخی پروتئین‌های پیوندی آن در زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان پس از ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی است.

روش بررسی: بدین منظور ۲۹ زن یائسه‌ی (با میانگین سن $58/27 \pm 6/31$ سال) مبتلا به سرطان پستان که جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی دریافت کرده، در حال حاضر تحت هورمون درمانی بودند، به دو گروه تجربی و شاهد تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۱۵ هفته و هر هفته ۴ جلسه (۲ جلسه پیاده روی و ۲ جلسه تمرین مقاومتی) به تمرین پرداختند. در این مدت گروه شاهد در هیچ برنامه‌ی فعالیت ورزشی یا بدنی شرکت نکردند. داده‌ها با استفاده از آزمون ANCOVA تجزیه و تحلیل شدند ($P \leq 0/05$).

یافته‌ها: فعالیت ورزشی ترکیبی بر مقادیر IGF-1 ($P = 0/001$) و IGFBP-3 ($P < 0/0001$)، نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 ($P < 0/0001$) زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان به طور معنادار اثر داشت. پس از ۱۵ هفته، مقادیر IGF-1 در گروه تجربی ۹ درصد کاهش و مقادیر IGFBP-3 ۲۸ درصد افزایش یافت. این نوع فعالیت نتوانست تغییرات معناداری در مقادیر IGFBP-1 این افراد ایجاد کند ($P = 0/652$). نتیجه‌گیری: به دلیل این که عوامل محور IGF و برخی پروتئین‌های پیوندی آن، نقش مهمی در ابتلا به سرطان پستان و بازرخداد آن ایفا می‌کنند، احتمالاً تعدیل این عوامل توسط فعالیت ورزشی ترکیبی بتواند بازرخداد سرطان پستان را به تعویق بیندازد.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی ترکیبی، سرطان پستان، زنان یائسه، IGF-1، IGFBP-3

مقدمه

عامل ۱ رشد شبه انسولینی (IGF-1) ترکیب مهمی از یک شبکه‌ی پیچیده‌ی مولکولی است که شامل هورمون رشد، انسولین، IGF-2، IGFBP (عامل رشد شبه انسولینی پیوندی پروتئین)، لپتین و هورمون‌های استروئیدی و چند گیرنده‌ی

سطح سلولی می‌باشد (۱). IGF-1، هورمونی پیتیدی است که رشد انسان را توسط تحریک تکثیر سلول و مهار مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول (آپوپتوز) تحریک می‌کند. نشان داده شده است، IGF-1 تاثیر مهمی بر رشد تومور دارد (۲).

۱- دکترای فیزیولوژی ورزشی، استادیار پردیس بین الملل کیش، دانشگاه تهران ۲- دانشجوی دکترای طب ورزش، پردیس بین الملل کیش، دانشگاه تهران

۳- دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشیار دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان ۴- دکترای فیزیولوژی ورزشی، استاد دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان

۵- دکترای طب ورزشی، دانشیار دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان ۶- دکترای تخصص رادیو تراپی، دانشیار گروه انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نمودند. یافته‌های آن‌ها حاکی از عدم اثر معنی‌دار فعالیت ورزشی بر مقادیر IGF-1، IGF-3 و نسبت IGF-1 به IGF-3 بود (۸). تروگر و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند، فعالیت بدنی نمی‌تواند بر پروتئین‌های محور IGF اثر داشته باشد (۹).

فیری و همکاران (۲۰۰۳) دریافتند، فعالیت ورزشی آثار فیزیولوژیک مهمی بر IGF-1، IGF-3 و نسبت مولار IGF-1 به IGF-3 در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان دارد (۱۰). اشمیتز و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند ۱۵ هفته فعالیت ورزشی IGF-1 را در زنان یائسه کاهش می‌دهد. (۱۱). اروین و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند، فعالیت هوازی با شدت متوسط می‌تواند مقادیر IGF-1 و IGF-3 را در زنان مبتلا به سرطان پستان کاهش دهد (۱۲). هم‌چنین آریکاوا و همکاران (۲۰۱۰) دریافتند، ۱۶ هفته فعالیت ورزشی هوازی بر پروتئین‌های IGF اثر ندارد (۱۳). با این حال، اشمیتز و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای اثر تمرین با وزنه را در زنان مبتلا به سرطان پستان به منظور بررسی تغییر ترکیب بدن، انسولین و پروتئین‌های محور عوامل رشد شبه انسولینی مورد مطالعه قرار دادند. یافته‌های آن‌ها نشان داد، تمرین با وزنه مقادیر IGF-3 را در زنان مبتلا به سرطان پستان به‌طور معنی‌دار کاهش می‌دهد (۱۴). اگرچه مطالعات اندکی در خصوص اثر فعالیت ورزشی بر مقادیر پروتئین‌های محور رشد در زنان مبتلا به سرطان پستان انجام شده است، اما نتایج این یافته‌ها متناقض است. از طرفی مطالعه‌ای نیز وجود ندارد که تغییرات این هورمون‌ها را پس از فعالیت ورزشی ترکیبی در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان بررسی کرده باشد. از این رو هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی تغییرات عوامل محور IGF و برخی پروتئین‌های پیوندی آن پس از ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان بود.

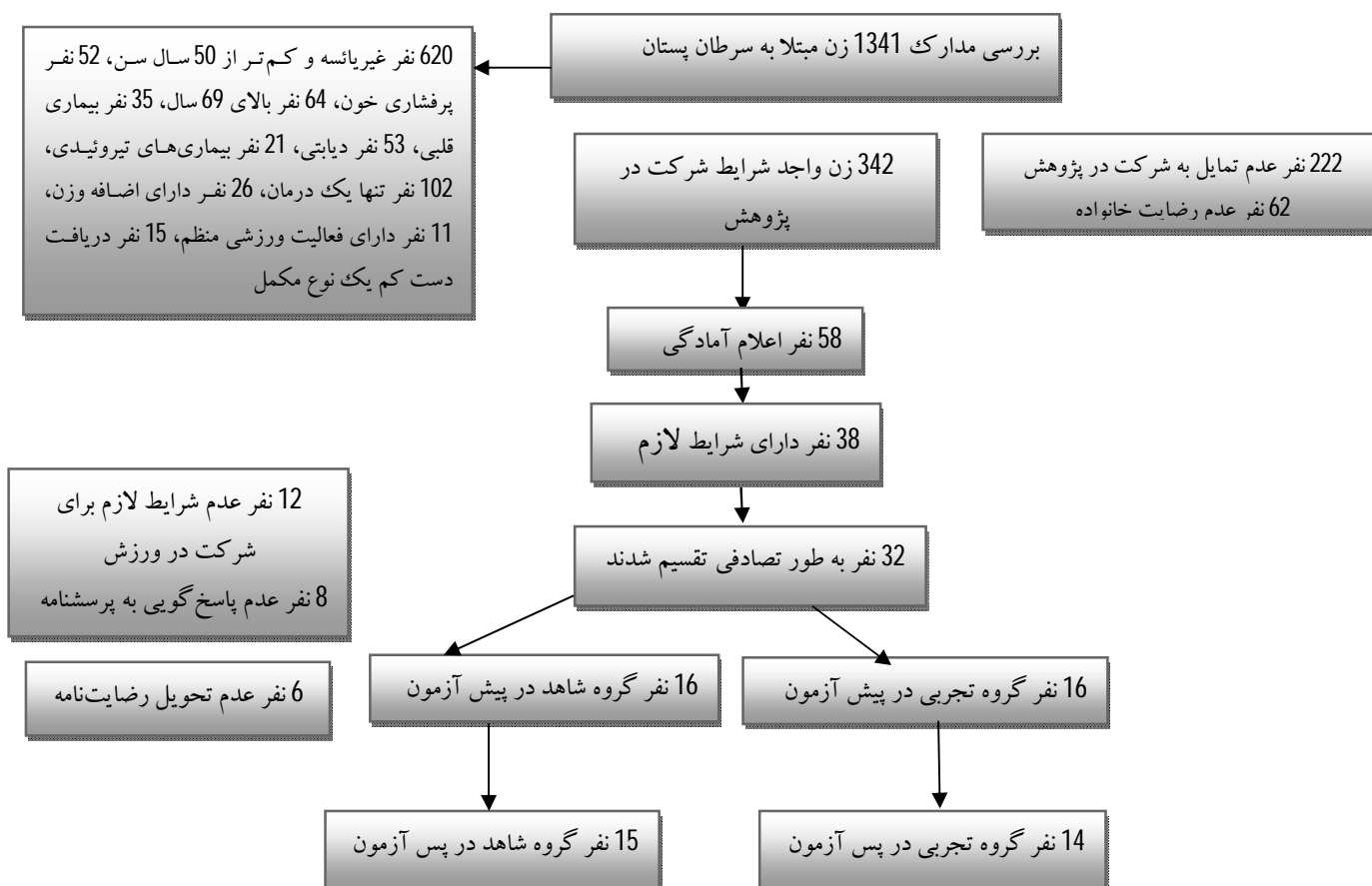
در جریان خون، IGF-1 اغلب به IGF پیوندی پروتئین، به ویژه IGF-3 متصل می‌شود (۳ و ۲). IGF-1 پیام رسان میتوزنی و ضدآپوپتیک را در بسیاری از سلول‌های طبیعی و سرطانی تنظیم می‌کند، بنابراین می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول را با مشکل و اختلال همراه کند. IGF-1 در بسیاری از سلول‌ها فسفریله شدن PI3K را تحریک می‌کند که این نیز به نوبه‌ی خود سبب فعال شدن فسفولیپید فسفاتاز می‌شود. فعال شدن فسفولیپید فسفاتاز مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول را مهار می‌کند و سبب تکثیر سلول می‌شود (۴). از طرفی IGF-1 تقسیم طبیعی سلول را افزایش داده، در گسترش و تکثیر تومور نیز دخالت دارد. هم‌چنین، IGF-1 به‌طور غیر مستقیم روی سایر مولکول‌های وابسته به سرطان عمل می‌کند (۳).

IGF-1 و ژن سرکوبگر تومور p53 در یک شبکه‌ی بسیار پیچیده با هم همکاری دارند. ژن p53 بیان IGF-3 را تنظیم می‌کند (۴). IGF-3 پروتئینی است که میل ترکیبی زیادی به IGF داشته و نه تنها عمل میتوزنی آن‌ها را تنظیم می‌کند، بلکه رشد سلول را نیز به‌طور مستقل مهار می‌کند (۲). میتوزن وابسته به IGF-1 نیز در فسفریله شدن و جابجایی p53 از هسته به سیتوپلاسم سلول دخالت دارد (۵). مطالعات نشان داده‌اند، IGF-1 و اجزای آن عامل خطرزای مهمی در گسترش برخی سرطان‌های انسانی می‌باشند (۶ و ۱). نتایج مطالعات حاکی از آن است که مقادیر بالای IGF-1 و مقادیر پایین IGF-3 با خطر گسترش چند سرطان به ویژه سرطان پستان در زنان ارتباط دارد (۴). IGF-1 و IGF-3 فراهمی و فعالیت زیستی IGF-1 را محدود کرده و بنابراین خطر بروز و بازرخداد سرطان پستان را کاهش می‌دهند (۷). برخی مطالعات اثر فعالیت بدنی و ورزشی را بر مقادیر IGF-1 و IGF-3 بررسی کرده‌اند. مک تیرنان و همکاران (۲۰۰۵) اثر ۱۲ ماه فعالیت ورزشی را بر IGF-1، IGF-3 و نسبت IGF-1 به IGF-3 زنان یائسه مطالعه

روش بررسی

روش پژوهش حاضر نیمه تجربی بوده که در آن از دو گروه شاهد و تجربی با مداخله‌ی تمرینی استفاده شد. جامعه‌ی آماری این پژوهش را تمام زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان تشکیل می‌داد که برای درمان به بیمارستان سیدالشهداء اصفهان مراجعه کرده بودند. پس از بررسی مدارک پزشکی ۱۳۴۲ بیمار، در نهایت ۳۲ آزمودنی برای شرکت در این پژوهش واجد شرایط بودند (شکل ۱).
آزمودنی‌ها: نحوه‌ی انتخاب آزمودنی‌های مطالعه‌ی حاضر قبلاً به‌طور کامل بیان شده است (۱۸-۱۵). با این حال، ۳۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در مرحله‌ی ۱ تا ۳ بیماری قرار

داشته و جراحی، پرتودرمانی، شیمی درمانی کرده و در حال حاضر تحت هورمون درمانی (روزانه ۲۰ میلی‌گرم تاموکسیفن) قرار داشتند، بیماری دیگری (پرفشاری خون، بیماری قلبی - عروقی، دیابت و بیماری تیروئیدی) نداشته و از مکمل استفاده نکرده، سابقه‌ی شرکت در فعالیت ورزشی و برنامه‌ی کاهش وزن در شش ماه گذشته نداشته و در شش ماه گذشته قاعدگی را تجربه نکرده بودند (به دلایل هورمونی یا در اثر شیمی درمانی)، به‌طور تصادفی به دو گروه شاهد (۵۷/۳۳±۶/۴۳) و تجربی (۵۷/۱۴±۶/۲۱) (n=۱۵) تقسیم شدند. نحوه‌ی انتخاب تصادفی آزمودنی‌ها در شکل ۱ ارایه شده است.



شکل ۱. انتخاب تصادفی آزمودنی‌ها

نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 از تقسیم سطح IGF-1 سرمی ناشتا بر سطح IGFBP-3 سرمی ناشتا محاسبه گردید. کنترل تغذیه و رژیم غذایی: از آزمودنی‌ها درخواست شد، سه روز پیش از شروع اولین نمونه‌گیری، رژیم غذایی مصرفی خود در طول روز را ثبت کرده و به پژوهشگر تحویل دهند. از این یادداشت‌ها رونوشتی تهیه شد و چهار روز قبل از دومین نمونه‌گیری خون به آزمودنی‌ها تحویل داده شد. از آن‌ها درخواست شد، سه روز پیش از دومین مرحله‌ی نمونه‌گیری از رژیم غذایی موجود در رونوشت‌ها استفاده کنند. در طول ۱۵ هفته، رژیم غذایی خاصی به آزمودنی‌ها داده نشد، کنترلی بر رژیم غذایی آن‌ها نبود و از آن‌ها درخواست شد در طول این مدت رژیم غذایی خود را تغییر ندهد، از مصرف مکمل‌های غذایی خودداری کنند.

تجزیه و تحلیل آماری: برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های توصیف مرکزی و پراکندگی و برای مقایسه داده‌ها و مشخص کردن معنی‌دار بودن اثر فعالیت ورزشی در پیش و پس از آزمون، از آزمون تحلیل کواریانس (ANCOVA) استفاده شد. سطح معنی‌داری در این پژوهش کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۱ برخی از ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها ارائه شده است. آزمون تحلیل کواریانس نشان داد، فعالیت ورزشی ترکیبی بر مقادیر IGF-1 و IGFBP-3 زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان به طور معنی‌دار اثر دارد ($P < 0/05$). پس از ۱۵ هفته، IGF-1 در گروه تجربی ۹ درصد کاهش و در گروه شاهد ۱۱/۵ درصد افزایش و IGFBP-3 در گروه تجربی ۲۸ درصد افزایش و در گروه شاهد ۱۰ درصد کاهش یافت. همچنین، نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 نیز پس از ۱۵ هفته در گروه تجربی به طور معنی‌دار کاهش و در گروه شاهد به طور معنی‌دار

برنامه‌ی تمرین: آزمودنی‌های گروه تجربی به مدت ۱۵ هفته در برنامه‌ی فعالیت ورزشی ترکیبی شرکت کردند. این برنامه ۴ روز در هفته انجام می‌شد که دو روز در هفته به تمرینات مقاومتی (شنبه و چهارشنبه) و دو روز (یکشنبه و سه‌شنبه) به پیاده‌روی (۱۹) اختصاص داشت. تمرین مقاومتی شامل ۹ حرکت استاندارد این بیماران (۱۸-۱۴). یعنی اسکات، پرس پا، پشت پا با دستگاه، جلو پا با دستگاه، پرس سینه، پرس نظامی، کشش دستگاه قرقره‌ای (لت)، جلو بازو و پشت بازو ایستاده با دستگاه بود که با ۱۰ تا ۱۴ تکرار در ۳ دور اجرا می‌شد. در پیاده‌روی نیز شدت ثابت (۵۵ تا ۶۰ درصد ضربان قلب هدف) بود، اما هر سه هفته ۵ دقیقه به مدت پیاده‌روی اضافه می‌شد. آزمودنی‌ها در سه هفته اول با ۲۵ دقیقه پیاده‌روی می‌کردند و در سه هفته‌ی پایانی مدت پیاده‌روی آن‌ها ۴۵ دقیقه بود (۱۸-۱۵).

نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی: نمونه‌گیری بین ساعت ۷ تا ۹ صبح و پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در وضعیت نشسته و از سیاه‌رگ ساعد به میزان ۵ میلی‌لیتر اخذ شد. نمونه‌های خونی با سرعت ۱۰۰۰۰ دور در گرم در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از جداسازی، سرم در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نگهداری شد. اندازه‌گیری IGF-1 و IGFBP-3 در سرم و با استفاده از کیت Medix Biochemica و روش الیزا انجام شد. ضریب تغییرات برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری IGF-1 به ترتیب ۴/۸ درصد و ۰/۹۵ بود. ضریب تغییرات برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری IGFBP-3 به ترتیب ۴/۹ درصد و ۰/۹۰ بود. IGFBP-1 نیز در سرم و با استفاده از کیت Medix Biochemica و روش الیزا اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری IGFBP-1 به ترتیب ۵/۳ درصد و ۰/۹۲ بود.

افزایش یافت ($P < 0/05$). با این حال، ۱۵ هفته فعالیت ورزشی بر مقادیر IGFBP-1 اثر معنی‌دار نداشت. IGFBP-1 در گروه تجربی ۲۱ درصد و در گروه شاهد ۲۶ درصد کاهش یافت.

جدول ۱. ویژگی‌های فردی آزمودنی‌ها

متغیر	تعداد (درصد)	گروه تجربی (M±SD)	گروه شاهد (M±SD)
سن (سال)	-	۵۷/۱۴ ± ۶/۲۱	۵۷/۳۳ ± ۶/۴۳
قد (متر)	-	۱/۵۷ ± ۰/۰۶۵	۱/۶۰ ± ۰/۰۵۶
مدت زمان ابتلا به بیماری (ماه)	-	۲۲/۶۶ ± ۴/۵۹	۲۱/۶۰ ± ۴/۵۹
مدت زمان دریافت هورمون درمانی (ماه)	-	۶/۵۰ ± ۱/۲۲	۷/۳۰ ± ۱/۴۰
مرحله سرطان			
مرحله I	۱۲ (۴۱)	-	-
مرحله II	۹ (۳۱)	-	-
مرحله III	۸ (۲۸)	-	-

جدول ۲. نتایج آزمون ANCOVA در گروه‌های شاهد و تجربی

شاخص	گروه شاهد		گروه تجربی		F	سطح معنی‌داری
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون		
IGF-1 (ng/ml)	۹۶/۴۰ ± ۳۱/۲	۱۰۷/۴ ± ۳۰/۱	۹۶/۳ ± ۲۷/۳	۸۶/۸۵ ± ۲۳	۱۲/۹۳	۰/۰۰۱*
IGFBP-3 (ng/ml)	۱۳۹۵/۲ ± ۳۱۵	۱۲۷۶/۱۴ ± ۴۱۷	۱۳۸۷/۱۹ ± ۳۷۵	۱۷۷۳/۷۸ ± ۴۱۶	۲۶/۴۸۶	۰/۰۰۰*
IGFBP-1 (μg/ml)	۹/۶۲ ± ۴/۳۱	۷/۳۵ ± ۴/۰۴	۱۰/۸۱ ± ۳/۴۵	۸/۸۵ ± ۳/۴۶	۰/۲۰۶	۰/۶۵۲
نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3	۰/۰۷۸ ± ۰/۰۲۱	۰/۰۸۳ ± ۰/۰۰۴	۰/۰۷۶ ± ۰/۰۱۳	۰/۰۴۹ ± ۰/۰۱۶	۱۷۵/۵۵	۰/۰۰۰۱*

* تغییرات معنی‌دار است.

بحث

فعالیت ورزشی بر IGF-1، IGFBP-3 و نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان اثر معنی‌دار داشته است. این یافته با یافته‌ی فیروی و همکاران (۲۰۰۵) هم‌خوانی دارد (۱۰). آن‌ها اثر ۱۵ هفته فعالیت ورزشی هوازی را بر پروتئین‌های محور رشد در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار داده بودند. نتایج آن‌ها نیز حاکی از تغییرات معنی‌دار IGF-1، IGFBP-3 و نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 بود (۴۳). نشان داده شده است، فعالیت‌های ورزشی به ویژه فعالیت‌های مقاومتی

مقادیر بالای IGF-1، نسبت مولار بالای IGF-1 به IGFBP-3 و مقادیر پایین IGFBP-3 و با احتمال کم‌تر مقادیر بالای IGFBP-1 با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و نیز بازرخداد آن ارتباط دارند (۱۰). یافته‌ی این پژوهش نشان داد، بین مقادیر IGF-1 ($F=12/93$ و $P=0/001$)، IGFBP-3 ($F=26/48$ و $P<0/0001$) و نسبت مولار IGF-1:IGFBP-3 ($F=17/55$ و $P<0/0001$) دو گروه پس از ۱۵ هفته تفاوت معنی‌دار وجود دارد. در حقیقت،

می‌توانند بر پروتئین‌های محور IGF اثر داشته باشند (۱۲ و ۷). اگرچه، چگونگی اثر این تمرینات بر افزایش مقادیر پروتئین‌های محور IGF به خوبی روشن نشده است، اما مقادیر این عوامل با تمرینات مقاومتی افزایش می‌یابد (۱۲). احتمالاً، تمرینات مقاومتی می‌تواند تولید IGF-1 را به واسطه‌ی رونویسی بیش‌تر ژن IGF-1 در ژنوم یا تحریک ژن IGF-1، افزایش دهند. با این حال تایید این موضوع به پژوهش بیش‌تر نیاز دارد. یک سازوکار احتمالی برای کاهش IGF-1 می‌تواند به ارتباط مستقیم IGF-1 با BMI مربوط باشد (۱۲). این به آن معنی است که هرچه BMI پایین‌تر باشد، مقادیر IGF-1 نیز پایین‌تر است. از آن‌جایی که در پژوهش حاضر فعالیت ورزشی بر BMI زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان اثر معنی‌دار داشت و سبب کاهش آن شد (۱۸ و ۱۶)، بنابراین می‌توان کاهش مقادیر IGF-1 را در اثر فعالیت ورزشی ترکیبی (مقاومتی و هوازی) تا حدودی به کاهش BMI مربوط دانست.

یک سازوکار احتمالی دیگر به آبشار PI3K مربوط است. PI3K می‌تواند تکثیر سلول و فرآیند میتوز را تسریع و از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول) جلوگیری کند. از آن‌جایی که فعالیت آبشار PI3K به انسولین بستگی دارد و در پژوهش حاضر مقادیر انسولین گروه تجربی به‌طور معنی‌دار کاهش یافت (۱۷)، لذا به نظر می‌رسد کاهش مقادیر انسولین سبب مهار یا کاهش جریان PI3K شود که پیامد آن کاهش مقادیر IGF-1 است (۱۴). اروین و همکاران (۲۰۰۵) تایید کردند، هر چه سطوح فعالیت بدنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بالاتر باشد، مقادیر IGFBP-3 نیز بالاتر خواهد بود. آن‌ها سطح فعالیت را مدت زمان فعالیت در یک جلسه، یا تعداد جلسات تمرینی در هفته تعریف کردند (۲۰). در پژوهش حاضر سطوح فعالیت ورزشی با توجه به تعریف اروین و همکاران بالا بود، بنابراین ممکن است علت افزایش معنی‌دار IGFBP-3 به بالا بودن سطح فعالیت در

آزمودنی‌های پژوهش حاضر مربوط باشد (۴ جلسه در هفته). با این حال، یافته‌ی پژوهش حاضر با یافته‌ی اشمیتز و همکاران (۲۰۰۵) که اثر ۱۳ هفته تمرین مقاومتی را برای تغییر ترکیب بدن، انسولین و عوامل رشد شبه انسولینی زنان مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار دادند بودند (۱۴)، هم‌خوانی ندارد. در پژوهش حاضر، آزمودنی‌ها تحت هورمون درمانی (با تاموکسیفن به میزان روزانه ۲۰ میلی‌گرم) قرار داشتند و نشان داده شده است، تاموکسیفن می‌تواند مقادیر IGF-1 و نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 را کاهش دهد (۲۱). آزمودنی‌های اشمیتز و همکاران (۲۰۰۵) زنانی بودند که به تازگی به سرطان پستان مبتلا شده بودند و هنوز هورمون درمانی را شروع نکرده بودند (۱۴۸). همچنین، این یافته با یافته‌ی اشمیتز و همکاران (۲۰۰۲) و مک تیرنان و همکاران (۲۰۰۴) نیز هم‌خوانی ندارد (۲۲ و ۱۱). اشمیتز و همکاران از آزمودنی‌های سالم غیر یائسه با دامنه‌ی سنی ۳۰ تا ۵۰ سال و مک تیرنان و همکاران از زنان یائسه‌ی سالم با دامنه‌ی سنی ۵۰ تا ۵۷ سال برای پژوهش خود استفاده نمودند. بنابراین بخشی از عدم وجود هم‌خوانی بین دو پژوهش می‌تواند به نوع و سن آزمودنی‌ها مربوط باشد (۲۲ و ۱). گزارش شده است، فعالیت ورزشی بر پروتئین‌های محور IGF زنان سالمند اثر بیش‌تری دارد (۱). همچنین، در پژوهش مک تیرنان از یک پروتکل ورزشی ۱۲ ماهه که هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه ۴۵ دقیقه فعالیت با شدت متوسط می‌شد (۲۲)، استفاده شده بود. بنابراین، این احتمال نیز وجود دارد که برنامه‌های تمرینی طولانی مدت با رویکرد هوازی نتواند به‌طور معنی‌دار بر IGF-1 و IGFBP-3 اثر داشته باشد. تروگر و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند، فعالیت بدنی نمی‌تواند بر پروتئین‌های محور IGF اثر معنی‌دار داشته باشد. آن‌ها نیز اثر فعالیت بدنی و بی‌حرکی را بر عامل رشد شبه انسولینی زنان غیر یائسه بررسی کرده بودند (۹). بنابراین، باید اشاره نمود برای این‌که فعالیت ورزشی بر IGF-1، IGFBP-3 و نسبت

می‌توانند بر پروتئین‌های محور IGF اثر داشته باشند (۱۲ و ۷). اگرچه، چگونگی اثر این تمرینات بر افزایش مقادیر پروتئین‌های محور IGF به خوبی روشن نشده است، اما مقادیر این عوامل با تمرینات مقاومتی افزایش می‌یابد (۱۲). احتمالاً، تمرینات مقاومتی می‌تواند تولید IGF-1 را به واسطه‌ی رونویسی بیش‌تر ژن IGF-1 در ژنوم یا تحریک ژن IGF-1، افزایش دهند. با این حال تایید این موضوع به پژوهش بیش‌تر نیاز دارد. یک سازوکار احتمالی برای کاهش IGF-1 می‌تواند به ارتباط مستقیم IGF-1 با BMI مربوط باشد (۱۲). این به آن معنی است که هرچه BMI پایین‌تر باشد، مقادیر IGF-1 نیز پایین‌تر است. از آن‌جایی که در پژوهش حاضر فعالیت ورزشی بر BMI زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان اثر معنی‌دار داشت و سبب کاهش آن شد (۱۸ و ۱۶)، بنابراین می‌توان کاهش مقادیر IGF-1 را در اثر فعالیت ورزشی ترکیبی (مقاومتی و هوازی) تا حدودی به کاهش BMI مربوط دانست.

یک سازوکار احتمالی دیگر به آبشار PI3K مربوط است. PI3K می‌تواند تکثیر سلول و فرآیند میتوز را تسریع و از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول) جلوگیری کند. از آن‌جایی که فعالیت آبشار PI3K به انسولین بستگی دارد و در پژوهش حاضر مقادیر انسولین گروه تجربی به‌طور معنی‌دار کاهش یافت (۱۷)، لذا به نظر می‌رسد کاهش مقادیر انسولین سبب مهار یا کاهش جریان PI3K شود که پیامد آن کاهش مقادیر IGF-1 است (۱۴). اروین و همکاران (۲۰۰۵) تایید کردند، هر چه سطوح فعالیت بدنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بالاتر باشد، مقادیر IGFBP-3 نیز بالاتر خواهد بود. آن‌ها سطح فعالیت را مدت زمان فعالیت در یک جلسه، یا تعداد جلسات تمرینی در هفته تعریف کردند (۲۰). در پژوهش حاضر سطوح فعالیت ورزشی با توجه به تعریف اروین و همکاران بالا بود، بنابراین ممکن است علت افزایش معنی‌دار IGFBP-3 به بالا بودن سطح فعالیت در

آن جایی که در پژوهش حاضر برنامه‌ی تمرین مقاومتی شبیه برنامه‌ی طراحی شده توسط اشمیتز و همکاران (۲۰۰۲) و اشمیتز و همکاران (۲۰۰۵) بود، بنابراین هر دو برنامه نتوانسته‌اند به‌طور معنی‌دار بر مقادیر IGFBP-1 اثر داشته باشند. در واقع زمان کوتاه اجرای برنامه (۱۵ هفته)، نتوانسته است تغییر قابل ملاحظه‌ای در مقادیر IGFBP-1 ایجاد کند. هرچند شواهد نشان می‌دهند سایتوکین‌های التهابی می‌توانند در تغییر و تعدیل برخی از پروتئین‌های محور رشد نظیر IGF-1 دخالت داشته باشند (۲۴ و ۶)، اما با توجه به این‌که مقادیر این سایتوکین‌ها در پژوهش حاضر اندازه‌گیری نشده بود، نمی‌توان در این خصوص اظهار نظر قاطعی داشت. با این حال، رازپاتاک و همکاران (۲۰۰۸) دریافتند، با افزایش مقادیر پروتئین واکنشی - C (CRP) و اینتر لوکین - ۶ (IL-6) مقادیر IGF-1 کاهش می‌یابد (۲۵).

نتیجه‌گیری

به هر حال، اثر فعالیت ورزشی بر مقادیر شاخص‌های التهابی و ارتباط آن با IGF-1 و IGFBP-3 در زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان به مطالعات پیش‌تری نیاز دارد. در کل، باید اذعان نمود، ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی می‌تواند بر عوامل محور IGF و پروتئین‌های متصل به آن به ویژه IGF-1، IGFBP-3 و نسبت IGF-1 به IGFBP-3 اثر داشته باشد. به دلیل این‌که این عوامل نقش مهمی در ابتلا به سرطان پستان و بازخداد آن ایفا می‌کنند، از این‌رو به نظر می‌رسد تعدیل این عوامل توسط فعالیت ورزشی ترکیبی بتواند بازخداد سرطان پستان را به تعویق بیندازد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از همه‌ی آموزدنی‌هایی که در این پژوهش شرکت کردند، تشکر و قدردانی می‌کنند. ضمناً از جناب آقای دکتر مهاجری و پرسنل آزمایشگاه ایشان که

مولار IGF-1 به IGFBP-3 اثر داشته باشد، شدت فعالیت ورزشی، نوع فعالیت ورزشی (مقاومتی)، نوع درمان و به احتمال زیاد سن و وضعیت (یائسه در مقابل غیر یائسه) آموزدنی‌ها می‌توانند از جمله عوامل تعیین‌کننده باشند. با این حال، سازوکار فیزیولوژیک اثر فعالیت ورزشی بر پروتئین‌های محور رشد می‌تواند به کاهش مقادیر انسولین مربوط باشد (۲۳، ۱۰ و ۶). زیرا کاهش انسولین سبب کاهش فراهمی زیستی IGF-1 و افزایش مقادیر IGFBP-3 می‌شود. از آن جایی که در پژوهش حاضر مقادیر انسولین گروه تجربی به‌طور معنی‌دار کاهش یافته بود (۱۷)، لذا کاهش مقادیر IGF-1، افزایش مقادیر IGFBP-3 و کاهش نسبت مولار IGF-1 به IGFBP-3 می‌تواند به کاهش انسولین مربوط باشد. همچنین، گزارش‌های پژوهشی نشان می‌دهند، ارتباط معنی‌دار غیرمستقیمی بین مقادیر هورمون‌های جنسی زنانه و IGF-1 وجود دارد (۲۳ و ۶). از طرفی، همین گزارش‌ها نشان می‌دهند، بین مقادیر هورمون‌های جنسی زنانه و مقادیر IGFBP-3 ارتباط معنی‌دار مستقیمی وجود دارد (۶ و ۲۳). بنابراین کاهش مقادیر IGF-1 و افزایش مقادیر IGFBP-3 در اثر فعالیت ورزشی در گروه تجربی احتمالاً می‌تواند به کاهش مقادیر استرادیول و پروژسترون (دو هورمون زنانه) مربوط باشد. با این حال، تایید این موضوع به مطالعات پیش‌تری نیاز دارد. در پژوهش حاضر، ۱۵ هفته فعالیت ورزشی ترکیبی بر مقادیر IGFBP-1 زنان یائسه‌ی مبتلا به سرطان پستان به‌طور معنی‌دار اثر نداشت ($P=0/652$ و $F=0/208$). پس از ۱۵ هفته، مقادیر IGFBP-1 در هر دو گروه کاهش یافت که این کاهش در گروه تجربی کم‌تر از گروه شاهد بود (۲۱ درصد در مقابل ۲۶ درصد). این یافته با یافته‌های اشمیتز و همکاران (۲۰۰۲)، فیری و همکاران (۲۰۰۵)، اشمیتز و همکاران (۲۰۰۵) هم‌خوانی دارد (۱۴ و ۱۱، ۱۰). گزارش شده است، اگر تمرین مقاومتی در مدت زمان طولانی‌تر دنبال شود بر مقادیر IGFBP-1 به‌طور معنی‌دار اثر خواهد داشت (۱۴). از

داشتند، کمال سپاس‌گزاری را دارند.

تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های خونی را بر عهده

References

- 1- Yu H, Rohan T. Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Res Inst.* 2000; 92: 1472-89.
- 2- Baglietto L, English DR, Hopper JL, Morris HA, Tilley WD, Giles GG. Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 763-68.
- 3- Pfeilshifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 7: 2534-40.
- 4- Hursting SD, Lavigne JK, Berrigan D, Barrett JC. Calorie restriction, aging and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med.* 2003; 54: 131-52.
- 5- Takahashi K, Suzuki K. Association of insulin-like growth factor-I induced DNA synthesis with phosphorylation and nuclear exclusion of p53 in human breast cancer MCF-7 cells. *Int J Cancer.* 1993; 55: 453-58.
- 6- Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor [IGF]-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocr Relat Cancer.* 2006; 13: 273-78.
- 7- Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al. Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2005; 19: 381-88.
- 8- McTiernan A, Wu L, Chen C, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity.* 2006; 14: 1662-77.
- 9- Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen H, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin, and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2007; 18: 743-52.
- 10- Fairey AS, Courneya KS, Field KJ, Bell GJ, Mackey JR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trail. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12: 721-27.
- 11- Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of a 9-month strength training intervention on insulin, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding protein (IGFBP)-1, and IGFBP-3 in 30-50-year-old women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 1597-1604.
- 12- Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the yale exercise and survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 306-13.

- 13- Arikawa AY, Kurzer MS, Thomas W, Schmitz KH. No effect of exercise on insulin-like growth factor-I, insulin and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 2987-90.
- 14- Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1672-80.
- 15- Emami H, Rahnama N, Nuri R, Damirchi A, Rahmani-Nia F, Afshar-Nejad T. Effect of combination exercise training on sex hormone binding globulin in postmenopausal women with breast cancer. *Gazzetta Medica Italiana.* 2012; 171: 639-51.
- 16- Rahnama N, Nouri R, Rahmaninia F, Damirchi A, Emami H. The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *J Res Med Sci.* 2010; 15: 78-83.
- 17- Nuri R, Kordi MR, Moghaddasi M, et al. Effect of combination exercise training on metabolic syndrome parameters in postmenopausal women with breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2012; 8: 238-42.
- 18- Nuri R, Damirchi A, Rahmani-Nia F, Rahnama N, Emami H. Effect of exercise training on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Sports Med.* 2010; 44: i63.
- 19- Moghadasi M, Nouri R, Nematollahzadeh Mahani M, Karami banari L. Effects of 12 weeks walking on plasma adiponectin concentration in postmenopausal women with breast cancer. *Int J Endocrinol Metabol.* 2012; 14: 48-52.
- 20- Irwin M, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland F, Baumgartner R, Baumgartner K. Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36:1484-91.
- 21- Mandalà M, Moro C, Ferretti G, et al. Effect of tamoxifen on GH and IGF-1 serum level in stage I-II breast cancer patients. *Anticancer Res.* 2001; 21: 585-88.
- 22- McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Research.* 2004; 64: 2923-28.
- 23- Rollison DE, Newschaffer CJ, Tao Y, Pollak M, Helzlsouer KJ. Premenopausal levels of circulating insulin-like growth factor I and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1279-84.
- 24- Pollak MN. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 820S-822S.
- 25- Rajpathak SN, McGinn AP, Strickler HD, et al. Insulin-like growth factor-(IGF)-axis, inflammation, and glucose intolerance among older adults. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18: 166-73.

Changes in IGF Axis and Some Binding Proteins in Postmenopausal Women with Breast Cancer after 15 Weeks of Combined Exercise Training

Nuri R¹, Mahmudieh B¹, Damirchi A², Rahmani- Nia R², Rahnama N³, Emami H⁴

¹Dept. of Sport Sciences, University of Tehran, Kish International Campus, Kish, Iran

²Dept. of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

³Dept. of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

⁴Dept. of Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nuri R, Dept. of Sport Sciences, University of Tehran, Kish International Campus, Kish, Iran

E-mail: nuri_r7@yahoo.com

Received: 23 Apr 2013

Accepted: 9 Oct 2013

Background and Objective: IGFs (Insulin-like growth factors) and some binding proteins can cause occurrence and recurrence of breast cancer. Since the role of combined exercise training on these factors is not clear, therefore, the aim of this study was to look at the changes of IGF axis and some binding proteins in postmenopausal women with breast cancer after 15 weeks of combined exercise training.

Materials and Methods: Twenty- nine women with breast cancer (58.27 ± 6.31 years) who underwent surgery, chemotherapy and radiation- therapy with current hormone therapy were divided into two groups of experimental and control. Subjects of the experimental group performed 15 weeks of combined exercises including walking (2 sessions per week) and resistance training (2 sessions per week that differed from walking days). Data were analyzed by using ANCOVA ($p \leq 0.05$).

Results: Combined exercise training had significant effect on IGF-1 levels ($P = 0.001$), IGFB-3 levels ($P = 0.000$) and IGF-1: IGFB-3 ($P = 0.000$) in postmenopausal women with breast cancer. After 15 weeks, IGE -1 reduced in the experimental group up to 9 percent and IGFB-3 increased by 28 percent. On the other hand, exercise training had no significant effect on the IGFB-1 ($P = 0.652$) in postmenopausal women with breast cancer.

Conclusion: While the IGF axis factors and some binding proteins play an important role in breast cancer and its recurrence, it seems that changes in these factors through combined exercise training programs can delay its recurrence.

Keywords: Combined exercise training, Breast cancer, Postmenopausal women, IGF-1, IGFBP-3