

تأثیر شش هفته تمرین تناوبی بر حجم تومور و سطوح آدیپونکتین و لپتین در بافت چربی و عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان

حمید آقاعلی‌نژاد^۱، محمدامین ساعی^۲، علیرضا رضانی^۳

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت‌مدرس*

۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت مدرس

۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت‌دبیر شهید رجایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۲۷

چکیده

کاشکسی از عوارض اصلی سرطان است. تغییر در سطوح آدیپوکین‌هایی مانند لپتین و آدیپونکتین نقش مؤثری در تسریع یا کندشدن فرایند کاشکسی دارد. تمرینات ورزشی راهکاری مؤثر برای مقابله با کاشکسی هستند؛ با این وجود، سازوکار آن هنوز مشخص نیست؛ بر این اساس، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شش هفته تمرین تناوبی بر سطوح آدیپونکتین و لپتین بافت عضلانی و چربی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود. تعداد ۲۰ سر موش ماده Balb/c شش تا هشت هفته‌ای با میانگین وزن ۱۵-۱۴ گرم، حدود ۱۰ روز بعد از سرطانی‌شدن با تزریق رده سلولی در دو گروه کنترل و تمرین تناوبی قرار گرفتند. موش‌های گروه تمرین تناوبی، ۱۰ وهله دویدن دودقیقه‌ای با ۷۰ درصد سرعت بیشینه و بلافاصله دو دقیقه ریکاوری فعال با ۵۰ درصد سرعت بیشینه را اجرا کردند. این برنامه تمرینی پنج جلسه در هفته و به مدت شش هفته انجام شد. در نهایت، بافت چربی احشایی و عضله دوقلو برداشته شد و عوامل مورد نظر به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. حجم تومور با کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. نتایج افزایش معنادار آدیپونکتین را در بافت چربی ($P = 0.013$) و کاهش لپتین بافت چربی ($P = 0.000$) و عضلانی ($P = 0.025$) نشان داد. همچنین، کاهش آنروفی عضلانی و کاهش حجم تومور در گروه تمرین مشاهده شد. به نظر می‌رسد که بخشی از اثرگذاری مثبت فعالیت ورزشی در کاهش تحلیل توده عضلانی نمونه‌های سرطانی با تعدیل سطوح آدیپوکین‌ها از جمله لپتین و آدیپونکتین مرتبط است.

واژگان کلیدی: کاشکسی، تمرین تناوبی، حجم تومور، آدیپونکتین، لپتین

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان در سراسر جهان است که ۲۹ درصد از موارد جدید ابتلا به سرطان و ۱۴ درصد از تمامی مرگ‌های ناشی از سرطان در زنان را در برمی‌گیرد. با وجود پیشرفت روش‌های جراحی و درمان کمکی، بهبودی سرطان پستان همچنان پایین است (۱). نیمی از بیماران سرطانی تحلیل‌رفتن تدریجی عضله و چربی را با وجود دریافت غذای کافی تجربه می‌کنند. این سندرم با عنوان «کاشکسی^۱» شناخته شده است که پاسخ به داروهای ضدتوموری را کاهش می‌دهد و در افزایش میزان مرگ‌ومیر نقش دارد. ازدست‌رفتن توده عضلانی قدرت را کاهش می‌دهد که این امر به کاهش تحرک و کیفیت زندگی، عوارض بی‌حرکی - ترومبوز، ذات‌الریه، اختلال تنفس و سرانجام مرگ ۲۵-۳۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان منجر می‌شود (۲). فعالیت زیاد آنزیم‌های لیپولیتیک، به‌علاوه رهایش اسیدهای چرب و گلیسرول در بافت چربی بیماران مبتلا به کاشکسی سرطان مشهود است (۳). بافت چربی سایتوکاین‌های زیادی را از جمله لپتین، آدیپونکتین و اینترلوکین شش ترشح می‌کند که در مسیرهای ترومبوتیک و التهابی درگیر هستند (۴). آدیپوکین‌ها به‌عنوان سایتوکاین‌های مترشح از بافت چربی نقش مهمی در چندین وضعیت و بیماری از قبیل دیابت، سرطان و بیماری‌های روانی ایفا می‌کنند و آدیپوکین‌ها می‌توانند از طریق مسیرهای مختلف از قبیل التهاب، در کارسینوژنز^۲ نقش داشته باشند (۵)؛ از این رو، به‌نظر می‌رسد که آدیپوکین‌ها و میوکین‌های مترشح از بافت چربی و عضلانی بتوانند عملکرد اندام‌های مختلف را در وضعیت‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک تحت‌تأثیر قرار دهند. در این راستا، امروزه، اهمیت این عوامل در انواع مختلف سرطان به‌ویژه سرطان پستان بیش‌ازپیش موردتوجه است.

لپتین یک هورمون مشتق از بافت چربی است که نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی انسان ایفا می‌کند و سطوح آن با چاقی افزایش می‌یابند و به‌صورت دقیق، با درصد چربی بدن در مردان و زنان تنظیم می‌شود (۶). غالباً لپتین در بافت چربی وجود دارد؛ اما با غلظت بسیار پایین در جفت، عضله اسکلتی و مغز، معده و بافت‌های اپی‌تلیال پستانداران یافت شده است (۷). این آدیپوکین به افزایش متابولیسم گلوکز و لیپید در عضله اسکلتی منجر می‌شود (۸). لپتین ظرفیت اکسایش اسیدهای چربی را در عضله افزایش می‌دهد و ذخایر تری‌گلیسیرید درون عضلانی را کاهش می‌دهد (۹). گزارش شده است که سطوح پلاسمایی لپتین در کاشکسی سرطان ممکن است کاهش، افزایش و تغییر نکردن را از خود نشان دهد که بسته به نوع تومور یا نمونه‌های مطالعه‌شده می‌تواند متفاوت باشد (۱۰). آدیپونکتین عامل دیگری است که می‌تواند در سرطان اثرگذار باشد. آدیپونکتین فراوان‌ترین پروتئین

-
1. Cachexia
 2. Carcinogenesis

بافت چربی است که ویژگی‌های حساس‌کننده انسولین و ضدالتهابی دارد و کاهش سطوح آن می‌تواند با انواع بدخیمی‌ها همراه باشد (۱۱). آدیپونکتین به صورت غیرمستقیم و از طریق کاهش التهاب بافت چربی، حساسیت تمام بدن به انسولین را بهبود می‌بخشد. آدیپونکتین رهایش تعداد زیادی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را از جمله TNF- α و اینترلوکین شش از بافت چربی و سلول‌های استرومال عروقی سرکوب می‌کند. از طرف دیگر، آدیپونکتین رهایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی را از جمله اینترلوکین ۱۰ افزایش می‌دهد و موجب پولاریزاسیون ماکروفاژها به سمت فنوتیپ ضدالتهابی نوع M2 می‌شود (۱۲). جالب اینکه مطالعات زیادی نشان داده‌اند که عضله اسکلتی یک بافت هدف محیطی مهم برای آدیپونکتین است تا اثرهای متابولیک مفید خود را اعمال کند (۸). سرکوب آدیپونکتین در عضله اسکلتی موش‌ها به افزایش استرس اکسایشی، پراکسیداسیون چربی و آپوپتوز منجر می‌شود. در واقع، امروزه، کاملاً ثابت شده است که آدیپونکتین توسط عضله اسکلتی ترشح می‌شود و سطوح آن در وضعیت بیماری می‌تواند تغییر کنند (۱۳). آدیپونکتین گردش خون همبستگی‌ای منفی با خطر بروز برخی انواع بدخیمی‌ها از قبیل سرطان پستان و دهانه رحم دارد (۱۴). براساس مطالعات انجام‌شده، سطوح لپتین با سرطان پستان ارتباط مستقیم دارد. در مقابل، آدیپونکتین همبستگی‌ای منفی با سرطان پستان دارد و از تولید TNF- α ناشی از تحریک لپتین به وسیله ماکروفاژها جلوگیری می‌کند (۱۵). در مجموع، به نظر می‌رسد که آدیپونکتین و لپتین می‌توانند نقش مؤثری در تغییرات مرتبط با کاشکسی سرطان داشته باشند؛ با این وجود، اثر این عوامل می‌تواند بسته به نوع تومور و سرطان القاشده متفاوت باشد.

در حال حاضر، هیچ دارو یا مداخله مشخصی برای مقابله با سیستم‌های فیزیولوژیک مختلفی که به وسیله کاشکسی تحت تأثیر قرار می‌گیرند، وجود ندارد (۱۶). از آنجایی که کاشکسیا یک سندرم چندعاملی است که توسط چندین رخداد ایجاد می‌شود و پیشرفت می‌کند (مانند فرآورده‌های ویژه تومور، التهاب و بی‌حرکی بدنی)، مطرح شده است که راهکارهای درمانی مؤثر باید چندوجهی باشند. از بین راهکارهای درمانی که تاکنون بررسی شده‌اند، به نقش فعالیت ورزشی توجه کمتری شده است. براساس سازگاری‌های ثابت‌شده عضله اسکلتی با فعالیت انقباضی در وضعیت بیماری یا سلامتی، فعالیت ورزشی می‌تواند راهکار درمانی مؤثری برای کاشکسی سرطان باشد (۱۷). درباره تأثیر تمرینات ورزشی بر سطوح آدیپوکین‌ها در نمونه‌های مبتلا به سرطان پستان، کرمی بناری و همکاران (۱۸) گزارش کردند که ۱۲ هفته پیاده‌روی در زنان مبتلا به سرطان پستان به کاهش سطوح لپتین پلاسما منجر می‌شود که کاهش سطوح لپتین با کاهش BMI و افزایش VO_{2peak} همراه بود. به دنبال همین برنامه تمرینی، تغییری در سطوح آدیپونکتین پلاسمایی گزارش نشد (۱۹). لپتین می‌تواند تکثیر سلول‌های سرطان پستان را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی مختلف افزایش دهد و شرایط را برای

متاستاز سلول‌های سرطانی فراهم کند. درمقابل، آدیپونکتین موجب توقف رشد تومور پستان و فعال-سازی آپوپتوز می‌شود (۲۰)؛ از این رو، بررسی تغییرات حجم تومور هم‌زمان با اندازه‌گیری این دو آدیپوکین اهمیت دارد. علاوه بر اثرهای ذکر شده فعالیت ورزشی بر سطوح آدیپونکتین‌ها در نمونه‌های سرطانی، مطالعات اثرهای مثبت فعالیت ورزشی بر کاهش حجم تومور را گزارش کرده‌اند (۲۱)؛ البته نتایج در این باره ضدونقیض است و مطالعات، افزایش (۲۲) و تغییر نکردن (۲۳) حجم تومور را نیز به دنبال تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند. اخیراً، گزارش شده است که اثرهای مثبت فعالیت ورزشی تناوبی در کاهش حجم تومور با افزایش عوامل آنتی‌آپوپتیک از قبیل IL-15 در بافت عضله دوقلو و سرم موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان همراه است؛ از این رو، فعالیت ورزشی علاوه بر اثرهای مثبتی که می‌تواند در کاهش روند رشد تومور داشته باشد، می‌تواند از تحلیل توده عضلانی (کاشکسی) مرتبط با سرطان جلوگیری کند (۲۴). با وجود این یافته‌ها، هنوز مسیر اثرگذاری فعالیت ورزشی بر کاشکسی سرطان مشخص نشده است و نقش آدیپوکین‌ها و میوکین‌ها در این رابطه نامشخص است؛ از این رو، در پژوهش حاضر، تغییرات آدیپونکتین و لپتین در بافت چربی و عضله موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان بررسی می‌شود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به صورت میدانی و آزمایشگاهی اجرا شد. ابتدا، تعداد ۲۰ سر موش ماده Balb/c شش تا هشت هفته‌ای با وزن ۱۵-۱۴ گرم از انیستیتوی پاستور خریداری شدند و به حیوان‌خانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. در کل دوره پژوهش، چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برای تطابق فیزیولوژیک موش‌ها رعایت شد. همچنین، دمای اتاق بین درجه ۲۴-۲۲ درجه سلسیوس و رطوبت ۴۵ درصد ثابت بود. پس از یک هفته آشناسازی با محیط و تمرین روی نوار گردان، سلول‌های سرطانی به موش‌ها تزریق شدند و ۱۰ روز پس از تزریق سلول‌های سرطانی که بافت تومور در جایگاه تزریق سلول‌های سرطانی قابل لمس و مشاهده بود (حدود ۹۰ درصد از موش‌ها با این روش سرطانی شدند)، پروتکل تمرین آغاز شد.

برای کشت سلول، کارسینومای مجاری پستان گیرنده استروژن مثبت (ER+) MC4-L2 از مرکز ذخایر ژنتیک ایران خریداری شد. سلول‌های MC4-L2 در فلاسک T75 در محیط DMEM/F-12 با ۱۵ میلی‌مول بافر HEPES، گلوتامین، ۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر پنی‌سلین، ۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر استراپتومایسن و FBS ۱۰ درصد، کشت داده شدند (۲۵) تا تعداد سلول‌ها به اندازه مورد نظر برای تزریق برسند. پس از پر کردن ۹۰ درصد از سطح فلاسک به وسیله سلول‌ها، مایع رویی برداشته شد و پس از شست‌وشو با PBS، در مرحله بعد، با آنزیم تریپسین ۰/۰۲۵ از کف پلیت سلول‌ها جدا شد و

پس از خنثی‌سازی آنزیم با محیط حاوی 10% FBS، همهٔ محتویات فلاکس داخل لولهٔ فالكون ریخته شدند و با دور ۱۲۰۰ به مدت سه تا پنج دقیقه سانتریفیوژ شدند. در مرحلهٔ بعد، مایع رویی برداشته شد و پلاک سلولی داخل محیط حاوی 10% FBS حل شد. در مرحلهٔ بعد، برای تعیین نسبت سلول-های زنده به مردهٔ سلول‌های سرطانی و شمارش سلولی، به ترتیب از تریپان بلو و لام‌هماسیتومتر استفاده شد (۲۵).

برای القای تومور، پس از کشت سلول و شمارش آن، سوسپانسیون سلولی با تراکم ۱۰ میلیون سلول در هر میلی‌لیتر بافر PBS تهیه شد. ابتدا، موش‌ها با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلازین که به صورت درون‌صفاقی به آن‌ها تزریق شد، بی‌هوش شدند. سپس، یک میلیون سلول به صورت زیرجلدی به ناحیهٔ بالای ران سمت راست آن‌ها تزریق شدند. تقریباً دو هفته بعد از تزریق سلول‌های سرطانی، تومور در ناحیهٔ تزریق شده قابل لمس بود.

پروتکل تمرین به این صورت بود که در ابتدا و ۱۰ روز بعد از تزریق سلول‌های سرطانی، موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند. گروه استراحت-تومور یا گروه کنترل (CT) شامل ۱۰ سر موش بودند که هیچ‌گونه فعالیت و تداخلی تا زمان قربانی کردن حیوان انجام نمی‌دادند. گروه تومور-ورزش یا گروه تمرین (ET) نیز به مدت شش هفته، پنج روز در هفته و با شدت متوسط تمرینات تناوبی را انجام می‌دادند. به موش‌ها برای انجام تمرین هیچ‌گونه شوک الکتریکی وارد نشد. در انتهای یک هفته آشناسازی (دویدن روی نوار گردان مخصوص جوندگان با سرعت ۱۴-۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه و پنج روز در هفته)، آزمون تعیین توان هوازی بیشینهٔ موش‌ها اجرا شد (۲۶). این آزمون بدین صورت بود که بعد از پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۲-۱۰ متر در دقیقه، سرعت نوار گردان هر سه دقیقه یک بار، از سرعت ۱۲ متر در دقیقه افزایش یافت و حداکثر سرعت بیشینهٔ زمانی که موش‌ها قادر نبودند در آن سرعت بدونند، محاسبه شد (۲۷). سرعت بیشینهٔ به دست آمده برابر با ۱/۵ ع ۳۳ متر در دقیقه بود. سپس، تمرینات ورزشی تناوبی با ۷۰-۶۵ درصد سرعت بیشینه شروع شدند. پروتکل تمرین تناوبی مشتمل بر وهله‌های دویدن دودقیقه‌ای و درپی آن، دو دقیقه دویدن فعال با ۵۰ درصد سرعت بیشینه بود. تعداد وهله‌های دویدن ۱۰ تا بود (۲۴). تمرینات ورزشی با شدت بالا ممکن است با افزایش حجم تومور همراه شود؛ بنابراین، در پژوهش حاضر از تمرینات با شدت متوسط استفاده شد (۲۲).

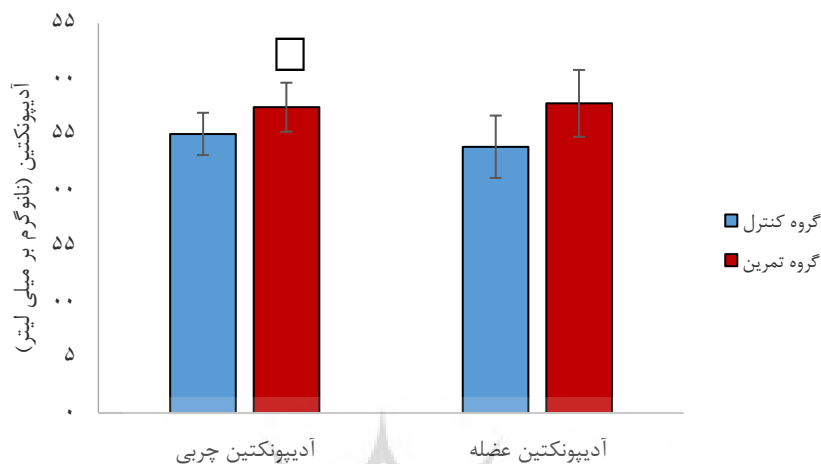
برای اندازه‌گیری حجم تومور و وزن تومور در ابتدا و به صورت هفتگی، همهٔ حیوانات با استفاده از ترازو وزن شدند. حجم تومور در دو بعد اندازه‌گیری شد. بزرگ‌ترین بعد تومور به عنوان طول (L) تومور در نظر گرفته شد و بعد دیگر (در زاویهٔ ۹۰ درجه) به عنوان عرض (W) در نظر گرفته شد. پس از پیدایش تومور، هر هفته یک بار طول و عرض تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری شد و با

استفاده از فرمول محاسباتی حجم تومور ($V = \frac{4}{3} \pi (w \times L^2)$) میزان آن تعیین شد (۲۸). موش‌ها با استفاده از کتامین و زایلازین با نسبت هشت به دو بی‌هوش شدند. پس از قربانی کردن موش‌ها، بلافاصله بافت تومور برداشته شد و وزن آن با استفاده از ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری آدیپونکتین و لپتین پس از قربانی کردن موش‌ها، بلافاصله بافت تومور و بافت عضله دوقلو برداشته شدند، در نیتروژن مایع فریز شدند و در دمای -70°C نگهداری شدند. در آزمایشگاه، میزان 100 میلی‌گرم بافت در ظرف هموژنایزر حاوی محلول لیزات قرار داده شد تا بافت کاملاً خرد شد. سپس، سوسپانسیون رویی در میکروتیوب جدید منتقل شد و با سانتریفیوژ (10 دقیقه، 1500 دور بر دقیقه و چهار درجه سلسیوس)، قطعات بزرگ رسوب کردند و از سوپرناتانت رویی برای اندازه‌گیری پروتئین‌ها به روش برادفورد استفاده شد. محلول لیزات حاوی NaCl ، KCl ، Na_2HPO_4 ، KH_2PO_4 و PMSF بود که در 950 میلی‌لیتر آب مقطر دیونیزه حل شد و پس از تنظیم pH (7.4) با سود یا اسید کلریدریک یک نرمال، محلول به حجم یک لیتر رسانده شد. سنجش آدیپونکتین و لپتین به روش الیزا انجام شد. برای اندازه‌گیری لپتین از کیت الیزای شرکت USCN با شماره کاتالوگ SEA084mu و حساسیت 0.056ng/mL استفاده شد. اندازه‌گیری آدیپونکتین نیز با کیت الیزای شرکت abcam با شماره کاتالوگ ab108785 و حساسیت 0.62ng/ml انجام شد. تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس. نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند. برای اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ استفاده شد. برای مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون تی مستقل استفاده شد که آلفا در سطح 0.05 در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج نشان داد که در گروه تمرین، مقادیر آدیپونکتین بافت چربی به صورت معناداری افزایش یافته است ($P = 0.013$) ($t = -2.831$)؛ اما با وجود افزایش آدیپونکتین در بافت عضلانی، تغییرات از نظر آماری معنادار نبود ($P = 0.058$) ($t = -2.061$). درصد تغییرات آدیپونکتین در بافت چربی $9/30$ و در بافت عضلانی $16/30$ درصد بود.

-
1. SPSS
 2. Shapiro° Wilk



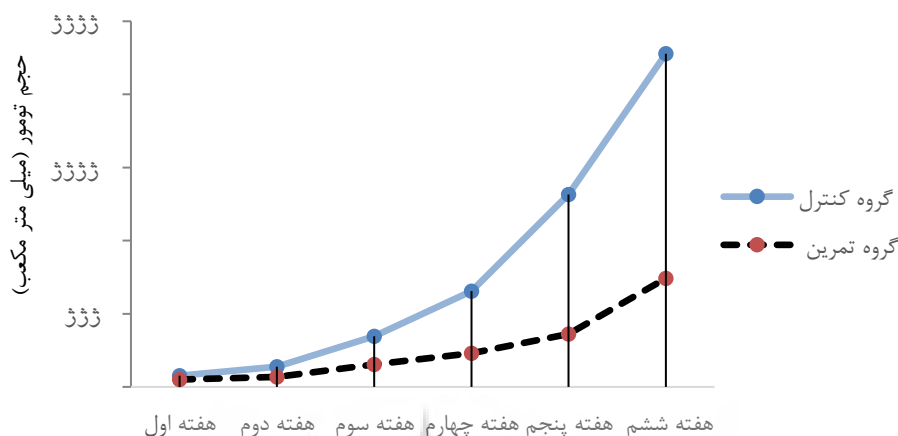
شکل ۱- تغییرات آدیپونکتین در بافت چربی و عضلانی گروه‌های پژوهش

سطوح لپتین در بافت عضلانی و چربی نیز کاهش معناداری را نشان داد که مقادیر آن در بافت عضلانی ($t = 2.507$) ($P = 0.025$) و چربی ($t = 6.599$) ($P = 0.001$) به صورت معناداری کاهش پیدا کرده است. درصد تغییرات لپتین در بافت عضلانی $-30/38$ و در بافت چربی $-43/31$ درصد بود.



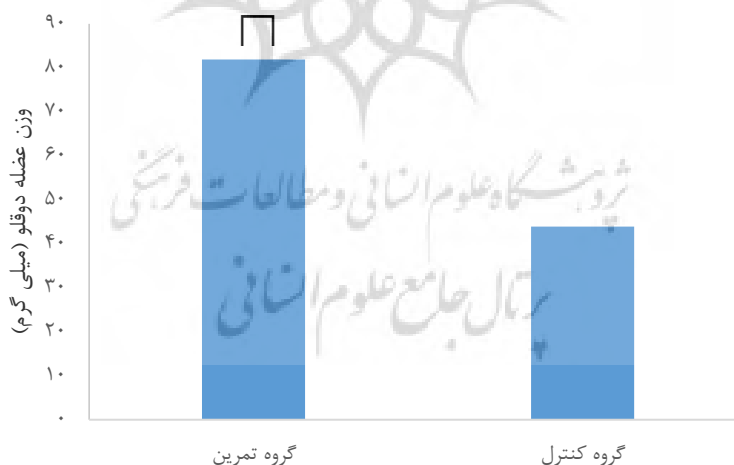
شکل ۲- تغییرات لپتین در بافت چربی و عضلانی گروه‌های پژوهش

علاوه بر این، در پایان شش هفته تمرینات تناوبی مشاهده شد که حجم تومور در گروه تمرین کرده به صورت معناداری در مقایسه با گروه کنترل کمتر است ($P = 0.001$).



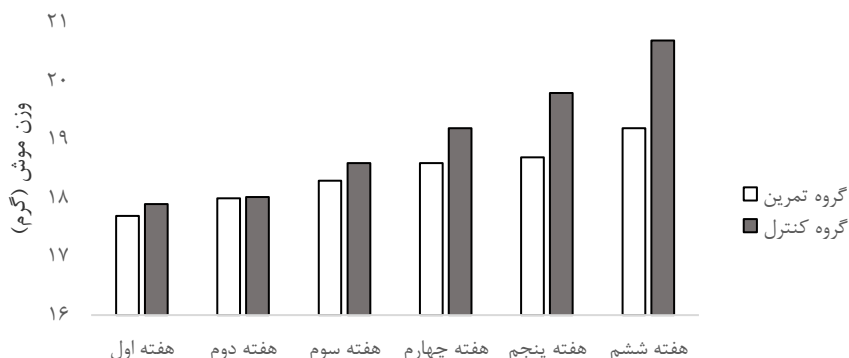
شکل ۳- روند تغییرات حجم تومور در طول برنامه تمرینی در گروه‌های کنترل و تمرین (میلی متر مکعب)

تحلیل توده عضلانی در گروه کنترل در مقایسه با گروه تمرین مشهود بود؛ به طوری که وزن عضله دوقلو در گروه تمرین کرده به صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = 0.047$). درصد تغییرات وزن عضله دوقلو ۶۹/۴۹ درصد بود.



شکل ۴- وزن عضله دوقلو در پایان پژوهش در دو گروه کنترل و تمرین

نتایج مربوط به تغییرات وزن موش‌ها نشان داد که در پایان دوره شش هفته‌ای تمرینات تناوبی، تفاوتی بین وزن موش‌ها در دو گروه پژوهش وجود نداشت.



شکل ۵- تغییرات وزن بدن موش‌ها در طول شش هفته

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر، کاهش معنادار حجم تومور و افزایش معنادار وزن عضله دوقلو را در گروه تمرین-کرده در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعات زیادی نقش تمرینات ورزشی را در کاهش حجم تومور نشان داده‌اند. پدرسن^۱ و همکاران (۲۱) نشان دادند که چهار هفته دویدن اختیاری روی چرخ گردان به کاهش معنادار حجم تومور منجر می‌شود که این تغییرات را به توزیع مجدد و افزایش سطوح کتون نیتروزآمین مشتق از تنباکو^۲ (NNK) در بافت تومور نسبت دادند؛ البته نوع تومور و برنامه تمرینی پژوهش ذکر شده متفاوت از پژوهش حاضر بود. برخی پژوهشگران نیز اثرگذاری بیشتر داروهای ضدسرطان از قبیل تاموکسیفن را در ترکیب با فعالیت ورزشی در مقایسه با فعالیت ورزشی و تاموکسیفن به تنهایی نشان داده‌اند (۲۹) که همه این موارد نشان‌دهنده نقش مؤثر تمرینات ورزشی در کاهش روند پیشرفت سرطان هستند؛ البته برخلاف نتایج پژوهش حاضر، در مطالعه‌ای وودس^۳ و همکاران (۲۳) موش‌های مبتلا به سرطان پستان را با دو شدت متوسط و بالا، به مدت ۱۴ روز روی نوارگردان تمرین دادند. نتایج تغییری در حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. دلیل مغایرت این یافته‌ها با یافته‌های پژوهش حاضر را شاید بتوان به دوره کمتر تمرینات ورزشی در پژوهش آن‌ها نسبت داد. امینی و همکاران (۳۰) نیز افزایش عوامل آپوپتیک (mir-15) و کاهش عوامل آنتی‌آپوپتیک (bcl-2) بافت تومور پستان در نمونه‌های موش را به دنبال

1. Pedersen
2. Nicotine-Derived Nitrosamine Ketone
3. Woods

هشت هفته تمرین هوازی نشان دادند که این تغییرات در عوامل آپوپتیک (افزایش) و آنتی آپوپتیک (کاهش) به دنبال تمرینات ورزشی، بر نقش ضدتوموری فعالیت ورزشی تأکید دارد.

برخی پژوهشگران نیز نشان داده‌اند که شدت بیشتر تمرینات ورزشی می‌تواند اثری معکوس داشته باشد. در این باره، آلمیدا^۱ و همکاران (۲۲) تأثیر شش هفته تمرین شناکردن با دو شدت مختلف بر رشد تومور را بررسی کردند. نتایج نشان داد که تمرین با شدت ۵۰ درصد ظرفیت عملکردی، موجب کاهش معنادار حجم و وزن تومور در مقایسه با گروه کنترل شده است؛ اما در شدت ۸۰ درصد ظرفیت عملکردی، نه تنها کاهشی در حجم تومور مشاهده نشد، بلکه حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود؛ البته نوع تومور القا شده و نوع برنامه تمرینی در پژوهش آن‌ها متفاوت از پژوهش حاضر بود. در مجموع، ۶۰ درصد از مطالعات انجام شده در زمینه تغییرات حجم تومور به دنبال فعالیت ورزشی، از نقش مثبت تمرینات ورزشی در پیشگیری از بروز و رشد تومور حمایت کرده‌اند و در این مطالعات، سازوکارهای مختلفی برای اثرگذاری مثبت فعالیت ورزشی ارائه شده‌اند (۳۱).

یکی دیگر از مشکلات بیماران سرطانی، کاشکسی است که با تحلیل توده چربی و عضلانی مشخص می‌شود و نسبت به رشد تومور یک عامل ثانویه است (۳۲). در مقابل، نقش تمرینات ورزشی استقامتی و مقاومتی در جلوگیری و کاهش روند کاشکسی به خوبی نشان داده شده است و تمرینات منظم به عنوان راهکاری مؤثر برای مقابله با تحلیل توده عضلانی و چربی مطرح شده‌اند (۳۳). برخی مطالعات نقش مثبت فعالیت ورزشی را در جلوگیری از تحلیل توده عضلانی (عضله دوقلو)، به افزایش سطوح گردش خون و بافت عضلانی برخی میوکین‌های مرتبط با هیپرتروفی عضلانی نسبت داده‌اند (۲۴). در پژوهش حاضر، تحلیل توده عضلانی در گروه کنترل به صورت معناداری بیشتر از گروه تمرین بود که نشان دهنده نقش مؤثر تمرینات ورزشی در کاهش روند تحلیل عضلانی در نمونه‌های سرطانی است. در پژوهش حاضر، اثرهای بازدارنده فعالیت ورزشی در جلوگیری از تحلیل توده عضلانی را می‌توان به افزایش آدیپونکتین عضلانی به عنوان یک میوکین نسبت داد. میوکین‌های مشتق از عضله می‌توانند به صورت اتوکراین، پاراکراین و اندوکراین عمل کنند و نقش مؤثری در تعامل بافت چربی و عضلانی داشته باشند و همچنین، از طریق تعدیل اثرهای مثبت فعالیت ورزشی در مقابله با اثرهای مضر آدیپوکین‌های پیش‌التهابی می‌توانند در پیشگیری از سرطان مؤثر باشند (۳۴).

مطالعات نشان داده‌اند که سطوح پلاسمایی و بیان بافت چربی عواملی از قبیل لپتین، ویسفاتین، رزیستین و آدیپونکتین در کاشکسی سرطان دچار اختلال می‌شوند (۳۵). لپتین و آدیپونکتین نقش مؤثری در توسعه سرطان پستان دارند و مطالعات نشان داده‌اند که سطوح پایین آدیپونکتین و سطوح بالای لپتین با افزایش خطر سرطان پستان همراهند و نسبت لپتین و آدیپونکتین همبستگی مثبتی

با حجم تومور دارد (۳۶). در تأیید این گفته‌ها نشان داده شده است که نسبت لپتین به آدیپونکتین در بیماران مبتلا به سرطان پستان دوبرابر افراد کنترل است (۳۷). برخی پژوهشگران برخلاف یافته‌های حاضر، کاهش لپتین در بافت چربی احشایی و زیرپوستی موش‌های حامل تومور Walker 256 را در مقایسه با نمونه‌های کنترل نشان داده‌اند (۱۰). این درحالی است که یکی از مسیرهای اثرگذاری مثبت فعالیت ورزشی در پژوهش حاضر، به‌واسطه کاهش سطوح لپتین و افزایش آدیپونکتین در بافت چربی و عضلانی بود. کیم^۱ و همکاران (۳۸) برخلاف نتایج پژوهش حاضر تغییری را در سطوح آدیپونکتین بیماران مبتلا به کاشکسی گزارش نکردند؛ اما سطوح لپتین در نمونه‌های کاشکسی به‌صورت معناداری کمتر بود. آن‌ها سطوح این آدیپوکین‌ها را در سرم افراد مبتلا به سرطان ریه و روده بزرگ بررسی کردند (۳۸)؛ ولی در پژوهش حاضر، تغییرات این عوامل در بافت چربی و عضلانی بررسی شده‌اند. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، کرمی بناری و همکاران (۱۸) کاهش سطوح سرمی لپتین را به‌دنبال ۱۲ هفته پیاده‌روی در زنان مبتلا به سرطان پستان نشان دادند؛ ولی در پژوهشی مشابه تغییری در سطوح آدیپونکتین گزارش نشد (۱۹)؛ البته در پژوهش‌های ذکرشده، سطوح پلاسمایی لپتین و آدیپونکتین بررسی شدند؛ درحالی‌که در پژوهش حاضر، سطوح آدیپونکتین و لپتین در بافت چربی و عضلانی اندازه‌گیری شدند.

در پژوهشی دیگر، دناتو^۲ و همکاران (۳۹) به بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر سطوح پلاسمایی لپتین و آدیپونکتین در رت‌های مبتلا به تومور پرداختند. سلول‌های کارسینوسارکوما و الکر، ۲۵۶ قبل از شروع برنامه تمرین شش‌هفته‌ای (سه جلسه در هفته) به رت‌ها تزریق شدند. نتایج نشان‌دهنده کاهش معنادار لپتین در گروه تومور- ورزش و افزایش اندک آدیپونکتین در گروه ورزش- تومور و ورزش در مقایسه با دو گروه کنترل و توموری بود. همچنین، در گروه تمرین کرده، وزن تومور به‌صورت معناداری کمتر بود (۳۹). نتایج لپتین با پژوهش حاضر همسو بود؛ ولی برخلاف پژوهش حاضر تغییری در آدیپونکتین مشاهده نشد. دلیل این تناقض را می‌توان به جایگاه متفاوت بررسی (سرم در مقابل تغییرات آدیپونکتین در چربی و عضله)، نوع متفاوت برنامه تمرینی (مقاومتی در مقابل استقامتی) و تفاوت در تومور القا شده نسبت داد. در یکی از جدیدترین پژوهش‌های انجام‌شده، مطالعه شمسی و همکاران (۲۴) همسو با یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی همراه با نانوذرات سلنیوم، با کاهش تحلیل عضلانی در موش‌های مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. علاوه‌براین، شمسی و همکاران (۲۴) افزایش سطوح IL-10 و IL-15 را در بافت عضلانی گروه تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. باوجود این نتایج، برای نخستین بار در پژوهش

1. Kim
2. Donatto

حاضر، تغییرات آدیپونکتین و لپتین در بافت چربی و عضلانی نمونه‌های سرطانی بررسی شده است و اطلاع چندانی درباره تغییرات این عوامل در پی انواع مختلف تمرینات ورزشی در نمونه‌های سرطانی در دست نیست. بررسی سطوح سیستمیک و سطوح آدیپونکتین و لپتین در بافت تومور می‌توانست به تفسیر نتایج حاضر بسیار کمک کند. افزون‌براین، در پژوهش‌های بعدی، به مقایسه تمرینات ورزشی مختلف می‌تواند توجه شود. براساس نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که بخشی از اثرهای مثبت فعالیت ورزشی در پیشگیری از تحلیل توده عضلانی در کاشکسی، از طریق کاهش لپتین و افزایش آدیپونکتین در بافت چربی و عضلانی اتفاق می‌افتد؛ اما در پژوهش حاضر، وزن توده چربی بررسی نشده است و هرگونه بحث در این باره مبتنی به انجام پژوهش‌های آینده است.

پیام مقاله: تعامل بافت چربی و عضله می‌تواند نقش مؤثری در تعیین پیشرفت سرطان داشته باشد و تغییرات آدیپوکین‌ها و میوکین‌ها در بافت چربی و عضلانی می‌توانند رشد و پسرقت تومور را تحت تأثیر قرار دهند. در این راستا، در پژوهش حاضر، افزایش آدیپونکتین و کاهش لپتین بافت چربی و عضله به دنبال تمرینات تناوبی، با کاهش حجم تومور همراه بود.

منابع

1. Shou J, Lai Y, Xu J, Huang J. Prognostic value of FOXA1 in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2016; 27:35-43.
2. Klimek ME, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(3): 1548-54.
3. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10): 1533-41.
4. Piorkowska K, Oczkiewicz M, Ręcki M, Ropka-Molik K, Piestrzy ska-Kajtoch A. Novel porcine housekeeping genes for real-time RT-PCR experiments normalization in adipose tissue: Assessment of leptin mRNA quantity in different pig breeds. *Meat Sci*. 2011;87(3):191-5.
5. Linkov F, Burke LE, Komaroff M, Edwards RP, Lokshin A, Styn MA, et al. An exploratory investigation of links between changes in adipokines and quality of life in individuals undergoing weight loss interventions: Possible implications for cancer research. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):67-72.
6. Chai SB, Sun F, Nie XL, Wang J. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):3-10.
7. Cab du MT, Ergene N. Changes in serum leptin and beta endorphin levels with weight loss by electroacupuncture and diet restriction in obesity treatment. *Am J Chin Med*. 2006;34(1):1-1.

8. Ceddia RB. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: Implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1175-83.
9. Dyck DJ. Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(4):189-94.
10. Machado AP, Rosa LF, Seelaender MC. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: Possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell Tissue Res*. 2004;318(3):503-14.
11. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-94.
12. Cheng KK, Lam KS, Wang B, Xu A. Signaling mechanisms underlying the insulin-sensitizing effects of adiponectin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):3-13.
13. Liu Y, Sweeney G. Adiponectin action in skeletal muscle. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):33-41.
14. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: A systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94(9):1221-5.
15. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev*. 2010;7(4):54-6.
16. Mantovani G, Madeddu C, Macciò A. Drugs in development for treatment of patients with cancer-related anorexia and cachexia syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:645-56.
17. Khamoui AV, Park BS, Kim DH, Yeh MC, Oh SL, Elam ML, et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. *Metabolism*. 2016;65(5):685-98.
18. Karami BL, Nuri R, Maghaddasi M, Tahmasebi S, Talei A. The effect of 12 weeks of walking on plasma levels of Leptin in postmenopausal women with breast cancer. *Journal of Sport Biosciences*. 2011;2(8):107-21.
19. Moghadasi M, Nouri R. Effects of 12 Weeks walking on plasma adiponectin concentration in postmenopausal women with breast cancer. *Iran J Endocrinol Metab*. 2012;14(1):47-52.
20. Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Bustos M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: A molecular nutrition approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2011;1807(6):664-78.
21. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine-and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab*. 2016;23(3):554-62.
22. Almeida PWM, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CEM, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. *J Appl Physiol*. 2009;107(1):261-5.
23. Woods JA, Davis JM, Kohut ML. et al. (1994). Effects of exercise on the immune response to cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 26(9):1109° 15.
24. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Quinn LS, Rangbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on

- expression of IL-15 and IL-10/TNF- ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine*. 2017; 90:100-8.
25. Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, Alizadeh S, Shahbazi S, Khatib ZK, Kazemi A, et al. The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(4): 231-58.
 26. Hayes JP, Chappell MA. Individual consistency of maximal oxygen consumption in deer mice. *Functional Ecology*. 1990; 1:495-503.
 27. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):753-60.
 28. Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, et al. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *J Appl Physiol*. 2010;108(2):343-8.
 29. Khori V, Shalamzari SA, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, et al. Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *Eur J Pharmacol*. 2015.765:179-87.
 30. Amini. A, Gaeini. A, Chobineh. S, Kordi. M. R, Alizadeh. S. The effects of Aerobic training on expression of Bcl2 and miR-15 and Bcl2 protein in tumor tissue in mice with breast cancer. *Sport Physiol*. 2017; 32:85-100.
 31. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J*. 2015;21(2):111-6.
 32. Bing C, Trayhurn P. Regulation of adipose tissue metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):201-7.
 33. Lira FS, Neto JC, Seelaender M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014; 39(6):679-86.
 34. Dalamaga M. Interplay of adipokines and myokines in cancer pathophysiology: Emerging therapeutic implications. *World J Exp Med*. 2013;3(3):26-33.
 35. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
 36. Jardé T, Caldefie-Chézet F, Goncalves-Mendes N, Mishellany F, Buechler C, Penault-Llorca F, et al. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: Clinical and in vitro studies. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1197-210.
 37. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer letters*. 2006;237(1):109-14.
 38. Kim HJ, Kim HJ, Yun J, Kim KH, Kim SH, Lee SC, Bae SB, Kim CK, Lee NS, Lee KT, Park SK. Pathophysiological role of hormones and cytokines in cancer cachexia. *J Korean Med Sci*. 2012; 27(2):128-34.
 39. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, Seelaender M. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*. 2013; 61(2):426-32.

ارجاع دهی

آقاعلی نژاد حمید، ساعی محمدامین، رضانی علیرضا. تأثیر شش هفته تمرین تناوبی بر حجم تومور و سطوح آدیپونکتین و لپتین در بافت چربی و عضلانی موش‌های ماده مبتلا به سرطان پستان. فیزیولوژی ورزشی. زمستان ۱۳۹۷؛ ۱۰(۴۰): ۱۷-۳۲. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2017.3903.1530

Agha-Alinejad H, Saei M.A, Ramezani A. The Effect of Six Weeks' Interval Training on Tumor Volume and Adipose and Muscle Tissue Levels of Adiponectin and Leptin in Breast Cancer Bearing Female Mice. Winter 2019; 10(40): 17-32. (In Persian). Doi: 10.22089/spj.2017.3903.1530

The Effect of Six Weeks' Interval Training on Tumor Volume and Adipose and Muscle Tissue Levels of Adiponectin and Leptin in Breast Cancer Bearing Female Mice

H. Agha-Alinejad¹, M.A Saei², A. Ramezani³

1. Associate Professor of Sport Physiology, Tarbiat Modares University*
2. M.Sc. in Sport Physiology, Tarbiat Modares University
3. Associate Professor of Sport Physiology, Shahid Rajaei Teacher Training University

Received: 2019/03/16

Accepted: 2018/06/17

Abstract

Cachexia is one of the main cancer Complications. Changes in adipokines levels such as leptin and adiponectin have effective role in accelerating and slowing down of Cachexia process. Exercise training is effective strategy to combating with cachexia. However, the involving mechanism is unknown. In this context, the aim of present study was to investigate the effect of six weeks' interval training on muscular and adipose tissue levels of adiponectin and leptin in mice's with breast cancer. For this purpose, 20 female Balb/c mice with 6-8 weeks' age and means weight 14-15g, almost 10 days after Cancerous with cell line injection, assigned in two control and interval group. Mice's in interval training group performed 10 intervals (two min) with 70 percent of Vmax and immediately performed two min active recovery with 50 percent of Vmax. This training program continued for six weeks and performed with five sessions in week. Finally, visceral adipose tissue and Gastrocnemius muscle was removed and given factors was determined with ELISA method. Tumor volume measured with digital caliper. For data analyze the independent t test were used. Results indicated significant increase in adipose tissue adiponectin (P=0.013) and decrease of leptin in muscle (P=0.025) and adipose tissue (P=0.000). furthermore, decrease muscle atrophy and decrease tumor volume in exercised group observed. it seems that positive effectiveness of exercise training in decrease muscular wasting of cancerous subjects is related to modify adipokines levels such as leptin and adiponectin.

Keywords: Cachexia, Interval Training, Tumor Volume, Adiponectin, Leptin

* Corresponding Author

Email: halinejad@modares.ac.ir