

The Effect of 8 Weeks of HICT Training on Serum Levels of BDNF and TNF α and Aerobic Power in Breast Cancer Survivors: Randomized Clinical Trial

Shiravand F¹, Nourollahi Z², Valipour Dehnou V^{2*}

¹ Department of Physical Education and Sport Sciences, Chamran University, Ahwaz, Iran

² Department of Sport Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Receive: 26/8/2019
Accepted: 22/12/2019

*Corresponding Author:
valipour.v@lu.ac.ir

Ethics Approval:
IR.LUMS.REC.1398.039

Abstract

Introduction: In patients with breast cancer, low serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and high serum tumor necrosis factor (TNF)- α level have been reported. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of eight weeks of high-intensity circuit training on serum levels of BDNF and TNF α and aerobic power in breast cancer survivors.

Methods: This randomized controlled trial was conducted at Shahid Rahimi Hospital Oncology Center in Khorramabad in 2018. Seventeen breast cancer survivors were selected from a group of 55 women who had undergone chemotherapy and radiation therapy and randomly divided into an exercise (n=9) or a control (n=8) group. The exercise group performed high-intensity circuit training (HICT) three sessions per week for eight weeks. Data were analyzed using a paired-samples *t* test and an analysis of covariance.

Results: The results of the *t* test showed that after eight weeks, serum levels of BDNF and TNF- α were significantly increased in both groups ($p < 0.05$), although the difference between the groups was not significant. Aerobic power significantly increased only in the exercise group ($p = 0.0005$). In addition, the results of the analysis of covariance showed only a significant difference in aerobic power between the two groups ($p < 0.05$).

Conclusion: Eight weeks of HICT training in breast cancer survivors can increase aerobic capacity without affecting serum levels of BDNF and TNF α .

Keywords: HICT, Breast Cancer, BDNF, TNF- α , Aerobic Power

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی دایره‌ای با شدت بالا بر سطوح سرمی BDNF و TNF- α و توان هوازی زنان نجات یافته از سرطان پستان: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

فاطمه شیروند^۱، زهرا نورالهی^۲، وحید ولی‌پور دهنو^{۳*}

^۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

^۲ گروه علوم ورزشی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

چکیده

مقدمه: در افراد مبتلا به سرطان پستان، مقادیر سرمی عامل مغذی عصبی مشتق از مغز (Neurotrophic Factor Brain-Derived) پایین و فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor alpha) بالا گزارش شده است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات دایره‌ای با شدت بالا بر سطوح سرمی BDNF و TNF- α زنان نجات یافته از سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده در مرکز انکولوژی بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد در سال ۱۳۹۷ انجام شد. ۱۷ زن نجات یافته از سرطان پستان از بین ۵۵ نفر بیمار که مراحل شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را پشت سر گذرانده بودند، گزینش و به صورت تصادفی به دو گروه تمرین (۹ نفر) و کنترل (۸ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته تمرینات را انجام دادند. برای تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t همبسته و کوواریانس استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون t همبسته نشان داد که پس از هشت هفته سطوح سرمی BDNF و TNF α در هر دو گروه به‌طور معناداری افزایش یافت ($p < 0/05$) اگر چه بین دو گروه تفاوت معنادار نشد، اما توان هوازی تنها در گروه تمرین افزایش معنادار یافت ($p = 0/0005$). به‌علاوه، نتایج آزمون کوواریانس تنها تفاوت معنادار در توان هوازی را بین دو گروه نشان داد ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین HICT در زنان نجات یافته از سرطان پستان بدون تأثیر بر سطوح سرمی BDNF و TNF α ، می‌تواند توان هوازی آنها را افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: تمرینات دایره‌ای با شدت بالا، سرطان پستان، BDNF، TNF α ، توان هوازی

تاریخ ارسال: ۱۳۹۸/۶/۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲

نشانی نویسنده مسئول:

valipour.v@lu.ac.ir

مقدمه

غربی در حدود یک سوم از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۱). در ایران نیز سرطان پستان یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامتی زنان محسوب می‌شود و تقریباً از هر ۱۰ زن ایرانی یک نفر احتمال ابتلا به آن را خواهد داشت و این مسأله اهمیت تشخیص و کنترل این بیماری را در کشور ایران نشان می‌دهد (۲، ۳).

نظر اولیه مبنی بر اینکه فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α) می‌تواند یک سایتوکاین ضد سرطان قدرتمند باشد، به‌طور سریع رد شد، چون نشان داده که TNF- α نوترکیب می‌تواند علائم و نشانه‌های شوک اندوتوکسیک را القا کند: علاوه بر این، هنگامی که به‌طور مزمن در ریز محیط تومور تولید می‌شود، TNF- α یک واسطه عمده التهاب مرتبط با سرطان می‌باشد (۴-۶). بر این اساس، نشان داده شد که مهار TNF- α و یا گیرنده‌های آن دارای اثرات ضد سرطانی برجسته در مدل‌های حیوانی مبتلا به سرطان پستان می‌باشد (۷-۱۴) به‌طور کلی، بر اساس مطالعات اخیر مربوط به نقش TNF- α در سرطان بدخیم، این سایتوکاین اکنون یکی از اهداف درمانی در سرطان در نظر گرفته می‌شود (۱۵-۱۷). اخیراً گزارش شده که بیان TNF- α به‌وسیله سلول‌های اپی‌تلیال پستان طبیعی به حداقل می‌رسد، اما در بیوپسی سلول‌های تومور، از سلول‌های سرطانی بیشتر بیماران مبتلا به سرطان پستان به میزان بالایی بیان شده است (۱۸) در چنین افرادی، بیان TNF- α به‌طور معنی‌داری همراه با عود و پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد (۱۸-۲۶). از جمله نقش‌های تنظیمی BDNF که مرتبط با سرطان است، می‌توان به مشارکت BDNF در پاتوژنز برخی سرطان‌ها از جمله سرطان پستان اشاره کرد. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، کاهش BDNF در سلول‌های سرطانی، منجر به کاهش رشد و تکثیر سلول‌ها شده است. به تازگی نشان داده شده است که نروتروفین‌ها و گیرنده‌های Trk آنها، به‌ویژه BDNF و TrkB، نقش تنظیمی و بسیار حیاتی در سرطان‌های مختلف از جمله پستان، ریه، روده بزرگ، پانکراس، پروستات، کبد و تومورهای لنفی دارند. از میان نروتروفین‌ها، BDNF فراوان‌ترین عامل رشد در مغز است که از هیپوکمپ ترشح می‌شود و نقش مهمی در حفظ فرایندهای فیزیولوژیک مغز دارد (۲۸-۳۰).

هیپوکمپ منطقه‌ای در مغز می‌باشد که مربوط به یادگیری و حافظه بوده و به شدت حساس به اثرات ناشی از ورزش است (۳۱).

در طول ورزش بدن گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) را به‌طور مداوم توسط متابولیسم میتوکندریایی تولید می‌کند (۳۲). این سطوح بالای ROS می‌تواند آسیب اکسیداتیو و اختلال عملکرد مغز را افزایش دهد و در نتیجه تولید BDNF را کاهش دهد (۳۲). با این وجود، ROS تولید شده در طول ورزش با شدت متوسط به‌ترتیب از طریق افزایش بیان پروتئین‌های آنتی‌اکسیدان (آنزیمی و غیرآنزیمی) (۳۳) و مقدار BDNF، باعث تقویت عملکرد هیپوکمپ می‌شود، زیرا منبع اصلی تولید BDNF هیپوکمپ می‌باشد (۳۴). از سوی دیگر، نشان داده شده که ورزش با شدت بالا منجر به تولید بیش از حد ROS می‌شود و حتی باعث اثرات منفی روی مغز، مانند کاهش BDNF، افزایش تولید لیپوپراکسید، اختلال در عملکرد میتوکندری و اختلالات نورونی می‌شود (۳۵). به هر حال، بهترین سازوکار برای شرح اثرات تمرین تناوب بر روی عملکرد مغز، تنظیم عوامل رشدی مانند BDNF است. با توجه به اینکه تمرین‌های تناوب با شدت بالا (HIIT) باعث تولید BDNF بیشتری می‌شوند، پیشنهاد شده که از این تمرینات به‌عنوان یک روش سودمند برای توسعه عملکرد مغز و افزایش بیان BDNF استفاده شود (۳۶).

از بین پروتکل‌های تمرین شدید، تمرین‌های HIIT که به‌وسیله مراحل کوتاه و تکراری تمرین شدید (حدود ۸۵ تا ۹۰-۱۰۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی - VO₂max) و به‌دنبال آن دوره‌های استراحت یا فعالیت با شدت کم مشخص می‌شود، اخیراً اثرات آن بر سازگاری قلب و عروق و متابولیسم (۳۷، ۳۸) نشان داده شده است، اما تعداد کمی از پژوهشگران اثرات آن را بر سیستم عصبی مرکزی مورد توجه قرار داده‌اند. پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که پس از ۶ هفته تمرین HIIT غلظت TNF α ، پراکسید هیدروژن (H₂O₂)، BDNF و عامل مغذی عصبی مشتق از سلول گلیال (GDNF) در حیوانات افزایش داشته است. نویسندگان اظهار داشتند که این تغییرات با اثرات محافظت از نرون در ارتباط است چون که افزایش محتوای H₂O₂ و TNF α با بیان BDNF در ارتباط است (۳۹) به هر حال، با توجه به نقش تنظیمی TNF α و نروتروفین BDNF در انواع سرطان از جمله سرطان

(جدول ۲) و ۱۰ دقیقه سرد کردن عمومی را انجام دادند. گروه کنترل در این مدت هیچ نوع فعالیت ورزشی یا بدنی نداشتند. همچنین، از آزمودنی‌ها خواسته شد که در حین انجام تمرینات، در صورت بروز هرگونه مشکل که آنها را از انجام درست تمرین باز می‌داشت، شدت تمرین را کم کنند. در هر حال، پژوهشگر به‌طور کامل بر جلسات تمرینی نظارت داشت.

نمونه‌گیری خونی: ۲۴ ساعت قبل از اجرای پروتکل تمرینی و ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل تمرینی، نمونه خونی توسط کارشناس آزمایشگاه از آزمودنی‌ها پس از ۱۲ ساعت ناشتا بین ساعت ۸ تا ۸:۳۰ صبح گرفته شد. نمونه‌های خونی با ۳۵۰۰ دور در دقیقه برای ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم‌های به دست آمده در داخل تیوپ‌های ویژه ریخته شدند و برای آزمایش‌های بعدی در دمای ۳۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری سطوح سرمی BDNF و TNF α از کیت‌های الایزا (به ترتیب: حساسیت: ۰/۰۶۳ نانوگرم/ میلی‌لیتر، دامنه تشخیص: ۲۰-۳۱۲، نانوگرم/ میلی‌لیتر؛ حساسیت: ۱/۹۵ پیکوگرم/ میلی‌لیتر، دامنه تشخیص: ۵۰۰-۷/۸ پیکوگرم/ میلی‌لیتر، نام برند: Cusabio، کشور سازنده: آمریکا-چین) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. همچنین، توان هوازی با استفاده از آزمون ۲۴۰۰ متر (۱/۵ مایل) محاسبه شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان این پژوهش را تأیید کرده است (شناسه اخلاق: IR.LUMS.REC.1398.039).

نتایج آزمون کلموگروف-اسمیرنوف نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند. بنابراین، برای تجزیه و تحلیل آنها از آزمون t همبسته و آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد و سطح معنی‌داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های آزمودنی‌ها در جدول ۱ آورده شده است. آزمودنی‌های دو گروه در پیش‌آزمون در هر سه متغیر تفاوت معناداری با هم نداشتند. همچنین، در متغیر شاخص توده بدن نیز تفاوت معناداری نداشتند.

جدول ۱: ویژگی‌های آزمودنی‌ها

سن (سال)	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی‌متر)
۴۲/۰۰±۵/۵۱	۷۱/۱۱±۱۱/۵۲	۱۶۰/۷۶±۶/۷۲

پستان و از طرفی حساسیت آنها به فعالیت ورزشی به‌ویژه فعالیت با شدت بالا ضرورت بررسی اثر تمرینات دایره‌ای با شدت بالا (High-Intensity Circuit Training: HICT) به‌عنوان شکلی از تمرین HIIT، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین HICT بر سطوح سرمی BDNF و TNF α و توان هوازی در زنان نجات یافته از سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در بهمن و آذر ماه ۱۳۹۷ بر روی ۱۷ زن نجات یافته از سرطان پستان در مرکز انکولوژی و شیمی‌درمانی بیمارستان شهید رحیمی شهرستان خرم‌آباد به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام شد. پس از هماهنگی با مسئولان مرکز مذکور و بررسی مدارک پزشکی زنان مبتلا به سرطان پستان، با آنها تماس گرفته شد که ۵۵ نفر از زنان نجات یافته از سرطان پستان (بیمارانی که مراحل شیمی‌درمانی، پرتو درمانی و مراحل جراحی را پشت سر گذاشته بودند و در حال حاضر تاموکسیفین مصرف می‌کردند) پس از تشریح هدف مطالعه، به‌طور داوطلبانه آمادگی خود را برای حضور در این مطالعه اعلام کردند. در نهایت ۲۰ نفر از آنها با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، گزینش شدند.

سپس به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل (۱۰ نفر) و تجربی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. در طی مراحل مختلف اجرای این مطالعه، ۱ نفر از گروه تجربی و ۲ نفر از گروه کنترل از تحقیق خارج شدند (در گروه تجربی: ۱ نفر به دلیل انصراف و در گروه کنترل: ۲ نفر به دلیل غیبت در پس آزمون). شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: پایان دوره شیمی‌درمانی و پرتو درمانی (حداقل ۶ ماه و حداکثر ۲ سال)، دامنه سنی ۲۰-۴۰ سال، عدم شرکت در فعالیت‌های ورزشی در طی ۶ ماه گذشته، استفاده از داروی تاموکسیفین، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن (بیماری‌های روانی، سکته قلبی، فشار خون بالا و دیابت). معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: غیبت بیشتر از یک جلسه در برنامه تمرین ورزشی، عود بیماری، آسیب فیزیکی و عدم تمایل به همکاری.

پروتکل تمرینی: گروه تمرین، تمرینات HICT را به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۱۵ دقیقه گرم کردن عمومی، ۴۰ دقیقه تمرینات منتخب

معنادار شد. همچنین، نتایج آزمون تحلیل کوواریانس تنها تفاوت معنادار در توان هوازی را بین دو گروه نشان داد ($p=0/0005$) (جدول ۳) به این صورت که توان هوازی در گروه تمرین به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل افزایش یافته بود.

نتایج آزمون t همبسته نشان داد که پس از هشت هفته سطوح سرمی BDNF (گروه ۱: $p=0/024$ ، گروه ۲: $p=0/021$) و TNF α (گروه ۱: $p=0/026$ ، گروه ۲: $p=0/023$) در هر دو گروه افزایش معنادار و توان هوازی (گروه ۱: $p=0/0005$ ، گروه ۲: $p=0/344$) تنها در گروه ۱

جدول ۲: پروتکل تمرینی

حرکات	تعداد دور و تکرار	زمان استراحت
پرش ضربدری	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
اسکوات	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
حرکت پروانه	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
زانو بلند	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
بالا و پایین رفتن از پله	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)
دراز و نشست	۳ دور با ۱۰ تکرار	۳۰ ثانیه استراحت فعال بین هر دور (۱۲۰ متر پیاده‌روی سریع)

جدول ۳: نتایج توصیفی (میانگین \pm انحراف معیار) و نتایج آزمون‌های لون و تحلیل کوواریانس

متغیرها	گروه ۱		گروه ۲		آزمون لون		آزمون کوواریانس	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P	F	P	F
Vo _{2max} (ml/kg/min)	۳۰/۳۵ \pm ۲/۹۸	۳۷/۶۶ \pm ۳/۲۱	۳۱/۴۲ \pm ۵/۲۶	۳۲/۲۵ \pm ۵/۱۷	۰/۰۰۰۵	۲۱/۹۵۴	۰/۳۹۸	۰/۷۵۷
BDNF (ng/ml)	۶/۰ \pm ۹۰/۶۴	۷/۰ \pm ۴۳/۶۷	۶/۰ \pm ۴۰/۵۹	۶/۱ \pm ۹۹/۰۸	۰/۷۵۸	۰/۰۹۹	۰/۶۲۰	۰/۲۵۷
TNF α (pg/ml)	۱۱/۲ \pm ۸۸/۶۶	۱۲/۳ \pm ۸۹/۳۷	۱۲/۳ \pm ۴۲/۶۶	۱۳/۳ \pm ۰۸/۳۴	۰/۴۵۴	۰/۵۹۲	۰/۲۶۷	۱/۳۲۶

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات HICT بر سطوح سرمی BDNF و TNF- α و توان هوازی زنان نجات یافته از سرطان پستان انجام شد. نتایج آزمون t همبسته نشان داد که پس از هشت هفته سطوح سرمی BDNF و TNF α در هر دو گروه به‌طور معناداری افزایش یافت اگر چه بین دو گروه تفاوت معنادار نشد، اما توان هوازی تنها در گروه تمرین افزایش معنادار یافت. به‌علاوه، نتایج آزمون تحلیل کوواریانس تنها تفاوت معنادار در توان هوازی را بین دو گروه نشان داد. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند با توجه به اینکه درمان‌های رایج از جمله جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی

و هورمون‌درمانی فقط در نیمی از سرطان‌ها مؤثر بوده است، شاید بتوان فعالیت ورزشی را به‌عنوان یک درمان مکمل و عامل مهم و اساسی جهت بازتوانی بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله سرطان به‌شمار آورد (۴۰). در این پژوهش از تمرینات HICT استفاده شد که نسبت به دیگر اشکال تمرینی از سهولت بیشتری برای اجراء برخوردار است. اگر چه پروتکل‌های سنتی تمرین هوازی و مقاومتی می‌توانند در سلامتی افراد مؤثر باشند، اما ممکن است آنها برای خیلی از افراد به‌دلیل کمبود وقت و نبود امکانات، واقع‌بینانه نباشد. تمرینات HICT روشی مؤثر برای کاهش وزن و سلامت افراد است که با استفاده از وزن بدن و بدون نیاز به امکانات قابل اجراء است (۴۱). بنابراین،

کاهش مقدار سایتوکاین‌های ضد التهابی می‌شود (۴۸). ورزش منظم می‌تواند سبب کاهش چربی احشایی و شکمی و آدیپوکاین پیش التهابی $TNF-\alpha$ شود (۴۹). پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند ورزش منظم خطر انواع سرطان را نیز کاهش می‌دهد (۵۰) و موجب کاهش حجم تومور می‌گردد. ورزش منظم از طریق کاهش عامل التهابی $TNF-\alpha$ که به‌عنوان پل ارتباطی بین التهاب و سرطان معرفی شده است، در کاهش حجم تومور و کمک به بهبود درمان سرطان پستان عمل می‌کند. ورزش منظم از طریق کاهش سطوح سرمی $TNF-\alpha$ در کاهش رگزایی درون تومور و متعاقباً کاهش حجم تومور نقش دارد به‌طوری که در مطالعه‌ای نشان داده شده که مقادیر نهایی حجم تومور در گروه کنترل بالاتر از مقادیر نهایی گروه ورزش بوده است (۴۶). بنابراین، به‌نظر می‌رسد در مطالعه اخیر ورزش در کاهش حجم تومورهای سرطانی نقش داشته است. با این حال، در پژوهش حاضر نشان داده شد که پس از هشت هفته سطوح سرمی $TNF\alpha$ در مقایسه با مقادیر پیش‌آزمون در هر دو گروه زنان نجات‌یافته از سرطان پستان به‌طور معناداری افزایش یافته است، اما تفاوت بین دو گروه معنادار نشده است. بنابراین، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که هشت هفته تمرین HICT تأثیری بر سطوح سرمی $TNF\alpha$ در بیماران نجات یافته از سرطان پستان ندارد. اما، این احتمال وجود دارد که با تغییر برخی از متغیرهای این نوع تمرین ورزشی بتوان به نتایج بهتری دست یافت. اگرچه $TNF\alpha$ و $IL-1$ به‌طور سنتی به‌عنوان سایتوکاین‌های اصلی القای واکنش حاد شناخته شده‌اند، اما تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که غلظت سایتوکاین‌های $TNF\alpha$ و $IL-1$ پس از ورزش تغییر نمی‌کند، اما مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که برخی فعالیت‌های ورزشی سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند $TNF\alpha$ و برخی دیگر سبب افزایش آن می‌شوند (۵۱). فلگ در پژوهش خود نشان داده است که فعالیت ورزشی اثر ضد التهابی دارد. نتایج پژوهش او نشان داد که شش ماه تمرین منظم باعث کاهش سایتوکاین‌های $TNF\alpha$ و $IL-1$ می‌شود (۵۲). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که هشت هفته تمرین استقامتی تأثیر معناداری بر تغییرات $TNF\alpha$ ندارد (۵۳). همچنین استارکی و همکاران (۲۰۰۵) نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند (۵۴). در مطالعه‌ای دیگر، نوری و همکاران به بررسی آثار

به‌نظر می‌رسد با توجه به جمعیت مورد مطالعه که زنان نجات یافته از سرطان پستان (گروه‌های خاص) هستند، این شکل از تمرین از اهمیت زیادی برای استفاده برخوردار باشد.

رابطه میان التهاب و سرطان برای نخستین بار در قرن نوزدهم مطرح شد، شواهد جدید نشان داده‌اند که حدود ۲۵٪ از سرطان‌ها با التهاب مزمن ناشی از عفونت یا حالت‌های التهابی با منشاء گوناگون همراه هستند. در این میان سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها عوامل کلیدی در التهاب ناشی از سرطان هستند که فراخوانی لوکوسیت‌ها و عملکرد آنها، تکثیر و بقای سلول و تهاجم و متاستاز تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴۲).

سایتوکاین‌ها در بافت‌های سرطانی نسبت به بافت‌های طبیعی بیش از حد بیان می‌شوند (۴۳) و در مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در رشد سرطان و وجود عوامل التهابی موجب رشد تومور و تحریک رگزایی درون تومور می‌شود (۴۴). بافت چربی شبیه غدد درون‌ریز، آدیپوسایتوکاین‌ها یا سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کند. برای مثال $TNF-\alpha$ یک سایتوکاین ویژه‌ی التهاب است که در شرایط استرس و التهاب بیشترین افزایش را در بین سایر سایتوکاین‌ها از خود نشان می‌دهد (۴۵). $TNF-\alpha$ نقش اساسی در آپوپتوز، بقای سلول، التهاب و ایمنی سلول ایفا می‌کند (۴۶). $TNF-\alpha$ که به‌وسیله‌ی انواع سلول بدن تولید می‌شود، در رشد، تمایز، عملکرد سلولی و بقای بسیاری از سلول‌ها نقش دارد (۴۷). با وجود نقش‌های ضد توموری فراوان ذکر شده برای این عامل، مطالعات اخیر حاکی از ارتباط این عامل با برخی بدخیمی‌هاست (۴۶) به‌طوری که چندین گزارش، سطوح بالا و غیرطبیعی پروتئین $TNF-\alpha$ در خون بیماران سرطانی در انواع سرطان مانند کلیه، پستان، ریه و پروستات گزارش کرده‌اند (۴۸، ۴۹). این پژوهش‌ها نشان داده‌اند سطوح بالاتر $TNF-\alpha$ با درجه و وخامت تومور همبستگی دارد و با عوارض سرطانی بیشتر و طول عمر کوتاه‌تر همراه است. بنابراین این احتمال وجود دارد که $TNF-\alpha$ را به‌عنوان پل ارتباطی بین التهاب و سرطان معرفی کرده‌اند (۴۴، ۵۰).

تجمع چربی به‌ویژه در ناحیه شکم، کبد و ماهیچه، با افزایش خطر مرگ و ابتلا به چندین بیماری از جمله برخی سرطان‌ها مرتبط است (۴۷). گسترش بافت چربی منجر به افزایش تولید آدیپوکاین‌های پیش التهابی و بر عکس،

نشان می‌دهند که فعالیت بدنی موجب افزایش سطوح سرمی BDNF می‌شود، هر چند در بعضی مطالعات تغییراتی دیده نشده است. برای مثال در پژوهشی که پرنو و همکاران انجام دادند نشان دادند که چهار هفته تمرینات مقاومتی سطوح BDNF پلاسما را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۶۲). ابراهیمی و همکاران در تحقیق خود به تأثیر انجام ۸ هفته تمرین مقاومتی بر سطوح BDNF و حافظه‌ی زنان میانسال دارای سندروم متابولیک پرداختند و تغییرات معنی‌داری در سطوح BDNF مشاهده نکردند (۶۳).

از طرف دیگر پژوهش‌هایی در خصوص سرطان پستان و عامل‌های دیگر مانند IGF-1 صورت گرفته است. به‌طور مثال مک تیرنان و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند ۱۲ ماه فعالیت ورزشی حاکی از عدم اثر معنی‌دار فعالیت ورزشی بر مقادیر IGF-1 و IGFBP بود (۶۴). همچنین فیری و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند فعالیت‌های ورزشی بویژه فعالیت‌های مقاومتی می‌تواند بر پروتئین‌های محور IGF-1 اثر داشته باشد (۶۵) به‌طوری که اروین و همکاران تایید کردند که هر چه سطوح فعالیت بدنی در زنان مبتلا به سرطان پستان بالاتر باشد، مقادیر IGFBP نیز بالاتر خواهد بود (۶۶).

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که هشت هفته تمرین HICT علی‌رغم اینکه نتوانست تغییراتی را در سطوح سرمی BDNF و TNF α ایجاد کند، اما توانست توان هوازی را به‌طور معناداری افزایش دهد. در بیشتر مطالعاتی که اثر تمرینات هوازی به‌تنهایی یا تمرین هوازی در ترکیب با تمرین مقاومتی را در زنان نجات یافته از سرطان پستان بررسی کرده‌اند، ظرفیت هوازی یا VO_{2peak} افزایش یافته را گزارش کرده‌اند (۶۷) که موافق با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. به هر حال، با توجه به اهمیت توان هوازی در سلامت افراد بویژه زنان نجات یافته از سرطان پستان، بهبود دادن این ویژگی فیزیولوژیکی بسیار حایز اهمیت است. بنابراین، استفاده از این پروتکل تمرینی برای بهبود توان هوازی زنان نجات یافته از سرطان پستان پیشنهاد می‌شود. به‌هر حال، با توجه به سهولت در اجرای تمرینات دایره‌ای با وزن بدن و عدم نیاز به تجهیزات و

فعالیت‌های ورزشی ترکیبی بر برخی شاخص‌های آنترپومتریکی، فیزیولوژیکی و بیومارکرهای خونی زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان پرداختند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی ترکیبی تأثیر معنی‌داری بر کیفیت زندگی و ابعاد آن، هورمون رشد و فاکتور رشد شبه انسولینی زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان دارد. همچنین، وزن بدن، شاخص توده بدن، ضربان قلب استراحت، VO_{2peak}، قدرت بیشینه پایین تنه، سطح گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا بهبود یافت. پژوهشگران در نهایت پیشنهاد دادند که فعالیت ورزشی می‌تواند به‌عنوان تعدیل‌کننده عوامل سرطان پستان مؤثر باشد (۵۵).

استراتژی عمده در مبارزه هدفمند با بیماری سرطان شامل مهار رگ‌زایی، القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و تنظیم مسیرهای حیاتی سلول مانند چرخه تنظیم سلولی می‌باشد (۵۶). در هر حال، BDNF عاملی نروتروفیکی است که موجب بقا و شکل‌گیری نرون و نروژنز می‌گردد. BDNF به‌وسیله تعدادی از بافت‌های محیطی و دستگاه عصبی مرکزی تولید شده و در هایپوکمپ و قشر مغز به وفور یافت می‌شود. همچنین BDNF در مقادیر مختلف در سرم، پلاسما و پلاکت وجود دارد (۵۷، ۵۸). اگر چه BDNF نقش حفاظتی عصبی واضحی دارد، ولی ممکن است در برخی اختلالات غیرعصبی به‌عنوان تعدیل‌کننده عفونت و رگ‌زایی تومور به پاتوژنز کمک کند. سطوح بالای BDNF خون با افزایش بقای تومور و رشد آن در چندین بیماری نئوپلاستیک همراه بوده است (۵۹). حال بیان بیش از حد TNF α و IL-6 تخریب سلول‌های نوروئی را افزایش می‌دهد (۶۰). از طرف دیگر افزایش سطح گلوکز خون، TNF α و IL-1 موجب کاهش بیان BDNF می‌شود (۶۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین HICT موجب افزایش معنادار سطوح سرمی BDNF در مقایسه با مقادیر پیش‌آزمون در گروه تجربی شد اگر چه در گروه کنترل نیز به‌طور معناداری افزایش یافت.

اگر چه 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 نیز متناقض است. از طرفی نیز مطالعه‌ای وجود ندارد که تغییرات سطوح سرمی BDNF را پس از فعالیت ورزشی در زنان مبتلا به سرطان پستان را بررسی کرده باشد. مطالعات

نویسندگان مراتب سپاس‌گزاری خود را از افراد شرکت‌کننده در این پژوهش، دکتر یحیی بهاروند و کارکنان بیمارستان شهید رحیمی خرم‌آباد اعلام می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

امکانات قابل توجه، استفاده از این نوع تمرینات برای زنان نجات یافته از سرطان پستان حداقل برای افزایش توان هوازی سودمند به نظر می‌رسد. با این حال، یکی از محدودیت‌های این مطالعه کنترل نکردن ضربان قلب افراد در حین تمرین بود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی انجام شود.

تشکر و قدردانی

References

1. Kesarwani P, Mittal RD. Selection of inappropriate controls in lieu of paper published by Gallagher et al. [Cancer Detect Prev 2007; 31 (4): 310–315]. Cancer Detection and Prevention. 2008;32(3):185.
2. Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. Breast Cancer Res. 2002;4(5):1-4.
3. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health. 2000;114(2):143-5.
4. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. Nat Rev Cancer. 2009;9:361–71.
5. Bertazza L, Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. Curr Med Chem. 2010;17(29):3337–52.
6. Ben-Baruch A. The tumor-promoting flow of cells into, within and Out of the tumor site: regulation by the inflammatory axis of TNF alpha and chemokines. Cancer Microenviron. 2012; 5(2):151–64.
7. Romieu-Mourez R, Francois M, Abate A, Boivin MN, Birman E, Bailey D, et al. Mesenchymal stromal cells expressing ErbB-2/neu elicit protective antibreast tumor immunity in vivo, which is paradoxically suppressed by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha priming. Cancer Res. 2010; 70: 7742–7.
8. Warren MA, Shoemaker SF, Shealy DJ, Bshara W, Ip MM. Tumor necrosis factor deficiency inhibits mammary tumorigenesis and a tumor necrosis factor neutralizing antibody decreases mammary tumor growth in neu/erbB2 transgenic mice. Molecular cancer therapeutics. 2009;8(9):2655-63.
9. Houghton J, Li H, Fan X, Liu Y, Liu JH, Rao VP, et al. Mutations in bone marrow-derived stromal stem cells unmask latent malignancy. Stem Cells Dev. 2010;19(8):1153–66.
10. Sangaletti S, Tripodo C, Ratti C, Piconese S, Porcasi R, Salcedo R, et al. Oncogene-driven intrinsic inflammation induces leukocyte production of tumor necrosis factor that critically contributes to mammary carcinogenesis. Cancer Res. 2010; 70(20): 7764–75.
11. Hamaguchi T, Wakabayashi H, Matsumine A, Sudo A, Uchida A. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line. Biochem Biophys Res Commun. 2011; 3(15): 525-30.
12. Rubio MF, Werbach S, Cafferata EG, Quaglino A, Colo GP, Nojek IM, et al. TNF-alpha enhances estrogen-induced cell proliferation of estrogen-dependent breast tumor cells through a complex containing nuclear factor-kappa B. Oncogene. 2006;25(1):1367–77.
13. Rivas MA, Tkach M, Beguelin W, Proietti CJ, Rosemblyt C, Charreau EH, et al. Transactivation of ErbB-2 induced by tumor necrosis factor alpha promotes NF-kappa B activation and breast cancer cell proliferation. Breast Cancer Res Treat. 2009;122:111–24.
14. Rivas MA, Carnevale RP, Proietti CJ, Rosemblyt C, Beguelin W, Salatino M, et al. TNF alpha acting on TNFR1 promotes breast cancer growth via p42/P44 MAPK, JNK, Akt and NF-kappa B-dependent pathways. Exp Cell Res. 2008;314(3):509–29.
15. Balkwill F, Mantovani A. Cancer and inflammation: implications for pharmacology

- and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(4):401–6.
16. Lewis AM, Varghese S, Xu H, Alexander HR. Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment. *J Transl Med.* 2006;4(48):1-12.
 17. Argiles JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ. Anti-inflammatory therapies in cancer cachexia. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(1):S81–6.
 18. Soria G, Ofri-Shahak M, Haas I, Yaal-Hahoshen N, Leider-Trejo L, Leibovich-Rivkin T, et al. Inflammatory mediators in breast cancer: Coordinated expression of TNF α & IL-1 β with CCL2 & CCL5 and effects on epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer.* 2011; 11:130–49.
 19. Leek RD, Landers R, Fox SB, Ng F, Harris AL, Lewis CE. Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1998;77(12):2246-51.
 20. Miles DW, Happerfield LC, Naylor MS, Bobrow LG, Rubens RD, Balkwill FR. Expression of tumour necrosis factor (TNF alpha) and its receptors in benign and malignant breast tissue. *Int J Cancer.* 1994;56(6):777–82.
 21. Garcia-Tunon I, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. Role of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in human benign breast lesions and tumors (in situ and infiltrative). *Cancer Sci.* 2006;97(10):1044–9.
 22. Cui LF, Guo XJ, Wei J, Liu FF, Fan Y, Lang RG, et al. Overexpression of TNF- α and TNFRII in invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological correlations. *Histopathology.* 2008;53(4):381-8.
 23. Jin L, Yuan RQ, Fuchs A, Yao Y, Joseph A, Schwall R, et al. Expression of interleukin-1 beta in human breast carcinoma. *Cancer.* 1997; 80(3):421–34.
 24. Pantschenko AG, Pushkar I, Anderson KH, Wang Y, Miller LJ, Kurtzman SH, et al. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression. *Int J Oncol.* 2003;23(2):269–84.
 25. Kurtzman SH, Anderson KH, Wang Y, Miller LJ, Renna M, Stankus M, et al. Cytokines in human breast cancer: IL-1alpha and IL-1beta expression. *Oncol Rep.* 1999;6(1):65–70.
 26. Chavey C, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, Burlincho S, Boissiere F, Laune D, et al. Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):1-11.
 27. Taherian Esfahanian Z, Dashtia S, Taheri M, Kholghi-Oskoeia V, Arsang-Jangb Sh, Ghafouri-Farda S. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its naturally occurring antisense in breast cancer samples. *Meta Gene Res.* 2019;19:69-73.
 28. Pearse RN, Swendeman SL, Li Y, Rafii D and Hempstead BL: A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood.* 2005;105(11):4429-36.
 29. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett.* 2001;169(2):107-14.
 30. Light JE, Kolla V, Evans AE. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(10):3244-50.
 31. Biedermann SV, Fuss J, Steinle J, Auer MK, Dormann C, Falfán-Melgoza C, et al. The hippocampus and exercise: histological correlates of MR-detected volume changes. *Brain Structure and Function.* 2016;221:1353-63.
 32. Radak Z, Ihasz F, Koltai E, Goto S, Taylor A, Boldogh I. The redox-associated adaptive response of brain to physical exercise. *Free radical research.* 2014;48:84-92.
 33. Macêdo PF, de Melo JS, Costa LA, Braz GR, de Sousa SM, Lagranha CJ, et al. Fish oil and treadmill exercise have age-dependent effects on episodic memory and oxidative state of the hippocampus. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2017;42(5):503-10.
 34. Serrano F, Klann E. Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. *Ageing research reviews.* 2004; 3(4):431-43.
 35. Aguiar AS, Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andrezza AC, Kapczinski F, et al. Intense exercise induces mitochondrial dysfunction in mice brain. *Neurochemical research.* 2008; 33(1): 51-8.
 36. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol.* 2015;119(12):1363–73.
 37. Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Quadriatero J, Spriet LL. High-intensity interval and endurance training are associated with divergent skeletal muscle adaptations in a rodent model of hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2015;308(11):927-34.
 38. Hoshino D, Yoshida Y, Kitaoka Y, Hatta H, Bonen A. High-intensity interval training

- increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013;38(13):326-33.
39. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & behavior*. 2015;147(1):78-83.
 40. Kacha AK, Fallarino F, Markiewicz MA, Gajewski TF. Cutting edge: spontaneous rejection of poorly immunogenic P1.HTR tumors by Stat6-deficient mice. *J Immunol*. 2000; 165:6024-8.
 41. Klika B, Jordan C. High-intensity circuit training using body weight. *ACSMs Health & Fitness Journal*. 2013;17(3):8-13.
 42. Salmasifard AH, Agha Ali Nejad H, Rahimi A. Effect of Endurance Training on Tumor Tissue IL-2 Cytokine Levels in Breast Cancer Bearing Mice. *ijbd*. 2015;8(1):34-41.
 43. Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, Wu CJ, Ji YH, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 26(3): 421-6.
 44. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor?. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002; 13:135-41.
 45. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology. *Wolters Kluwer Health Adis (ESP)*; 2011;241-44.
 46. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(2):183-97.
 47. Agha-Alinejad H, Piri M, Najafi R. Effect of 6 Weeks Endurance Training on Serum TNF- α in Breast Cancer Bearing Mice. *Zums*. 2014; 33(96): 57-67.
 48. Ardizzoia A, Lissoni P, Brivio F, Tisi E, Perego MS, Grassi MG, et al. Tumor necrosis factor in solid tumors: increased blood levels in the metastatic disease. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 1992; 6(3):103-7.
 49. Mantovani G, Macciò A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C, et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *Journal of Molecular Medicine*. 2000; 78(10): 554-61.
 50. Yan D, Qin N, Zhang H, Liu T, Yu M, Jiang X, et al. Expression of TNF- α leader sequence renders MCF-7 tumor cells resistant to the cytotoxicity of soluble TNF- α . *Breast cancer research and treatment*. 2009;116(1):91-102.
 51. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20.
 52. Fleg JL. Physical activity as anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Prev. Cardiol*. 2005;8(1):8-10.
 53. Fischer CP, Plomgaard Hansen AK, Pedersen BK. Endurance training reduces the contraction induced Il6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am. J physiol Endocrinol Metab*. 2006;12(1):1189-1194.
 54. Starkie R, Hargreaves M, Rolland J, Febbraio MA. Heat stress, cytokines and the immune response to exercise. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2005;19(5):404-12.
 55. Nuri R, Damirchi A, Rahmani neya F, Rahnema N. The Effects of Combined Exercise Training on Some Anthropometric Variables in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *Journal Management System*. 2010;2(7):77-90.
 56. Noori M, Kashani B. Targeted cancer therapy: review article. *Tehran University Medical Journal*. 2018;76(4):231-40.
 57. Azali Alamdari K, Damirchi A, Babaei P. Effects of submaximal aerobic training and following detraining on serum BDNF level and memory function in midlife healthy untrained males. *JME*. 2013;2(2):135-47.
 58. Mirisis AA, Alexandrescu A, Carew TJ, Kopec AM. The contribution of spatial and temporal molecular networks in the induction of long-term memory and its underlying synaptic plasticity. *AIMS neurosci*. 2016;3(3):356-384.
 59. Tajbakhsh A, Mokhtari-Zaer A, Rezaee M, Afzaljavan F, Rivandi M, Hassanian SM, et al. Therapeutic potentials of BDNF/TrkB in breast cancer; current status and perspectives. *J Cell Biochem*. 2017;118(9):2502-2515.
 60. Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, et al. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of BDNF, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res*. 2010;88(5):1106-1112.
 61. Meek TH, Wisse BE, Thaler JP, Guyenet SJ, Matsen ME, Fischer JD, et al. BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production. *Diabetes*. 2013; 629(5): 1512-1518.
 62. Parnow A, Karimi I, Hosseini SA. Effect of resistance training on plasma brain derived neurotrophic factor levels in rats. *Journal of knowledge & health*. 2015;10(3):9-15.
 63. Ebrahimi M, Mirzaali P, Avandi M. Effect of 8 weeks resistance training on serum BDNF level

- and memory performance in middle-aged women with metabolic syndrome. *J Sports Physiol Exerc.* 2016;17(1):1313-24.
64. McTiernan A, Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modugno F, et al. Women's Health Initiative Investigators. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity.* 2006; 14(9):1662-77.
65. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Martin BS, et al. Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain, behavior, and immunity.* 2005;19(5):381-8.
66. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, 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 Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2009;18(1):306-13.
67. Neil-Sztramko SE, Winters-Stone KM, Bland KA, Campbell KL. Updated systematic review of exercise studies in breast cancer survivors: attention to the principles of exercise training. *Br J Sports Med.* 2019;53(8):504-12.