Iranian Journal of Breast Diseases. 2023; 16(3):4-26

Original Article

Evaluating the Efficacy of Concurrent (Aerobic-Resistance) Training Program on the Circulating Inflammatory Markers in Obese Postmenopausal Women at High-Risk of Breast Cancer: A Randomized, Parallel-Controlled, and One-Center Clinical Trial

Vahid Sari-Sarraf[1*], Javad Vakili[1] , Maryam Heidaryan[1]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Abstract

Introduction: Obesity, a chronic disease caused by hemostasis imbalance, increases the risk of developing estrogen-dependent breast cancer in postmenopausal women. The present study aimed to examine the effect of 12-week concurrent (aerobic-resistance) training on the inflammation marker [Estradiol, Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), Interleukin-6(IL-6)] and physical performance (VO_{2max}, balance, flexibility and strength) in obese postmenopausal women.

Methods: Our research was an unblinded randomized controlled clinical trial. Thirty sedentary and obese postmenopausal women were recruited [age 45–55years, obesity (BMI >25 kg/m2), physically inactive (<150 min/week of physical activity), elevated risk on the basis of their 5 - year Gail risk score (>1.66%)], and having mammography. They were randomly divided into concurrent training (CT, n=12) and control group (CG, n=13).The participants took part in a 12-week supervised intervention training 5 days/week, (each session of which involved 60 minutes of strength training and 30 minutes of aerobic training). Blood samples were obtained from the volunteers to measure estradiol and TNF-α and IL-6. Physical functions (strength, VO_{2max}, flexibility and balance) were evaluated pre, mid, and post-intervention. Quantitative expression was evaluated using $2^{-\Delta\Delta ct}$ method and REST software. ANOVA test with Bonferroni correction were used to compare the groups at a significance level of $\alpha<0.05$.

Results: In response to training, total fat mass (FM) , lean body mass(LBM) and waist circulation(WC) in the concurrent training group improved significantly compared to the control group ($P < 0.05$). The CT group experienced a reduction in FM (-7.73%; $P <0.05$) and an increase in LBM (2.5%; $P <0.05$). A significant decrease in the expression of IL-6 ($P=0.004$) and TNF-α ($P=0.0013$) was observed in the experimental group compared to the control group. There was no significant difference in estradiol levels in the experimental group compared to the control group ($P>0.05$). VO_2max ($P=0.001$), balance ($P=0.001$), strength [hand grip (32.7%), leg strength (31.4%)], and flexibility ($P=0.002$) in the experimental group increased significantly compared to the control group.

Conclusion: The concurrent training and exercise-induced fat mass loss appears to slow the increase of pro inflammatory cytokines, an established risk factor of breast cancer, in postmenopausal women . Thus, this study provides additional evidence to the intricate interaction among estradiol, inflammatory cytokines, adipose tissue, and muscle mass in postmenopausal women.

Keywords
Menopause, Obesity, Inflammation, Breast Cancer, Training, Physical performance

Received: 2022/12/24
Accepted: 2023/07/08

***Corresponding Author:**
sarraf@tabrizu.ac.ir

Ethics Approval:
IR.TABRIZU.REC.1400.048

Copyright © 2023 Sari-Sarraf et al. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Introduction

The postmenopausal stage of life is associated with changes in sex hormones - associated with increased risk for breast cancer (BC) (1). Declines in estrogen levels during menopause are also associated with increased systemic inflammation, marked by the increased expression of pro-inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-α), total adiposity, and mainly visceral adipose tissue (VAT) (2). These events are of obvious importance in the pathogenesis of many diseases, such as metabolic syndromes and various cancers (3). Physical exercise is recommended as an effective and safe non- pharmacological intervention to prevent breast cancer.(4). Regular exercise training also decreases the body composition and BC risk factors in postmenopausal women (PW) (5). It has been proposed that exercise training reduces the risk factors of breast cancer by decreasing the inflammation caused by obesity. (1). Aerobic and resistance exercises are able to reduce chronic inflammation6)Thus,this study aimed to evaluate the effects of concurrent training on inflammatory markers in PW prone to BC.

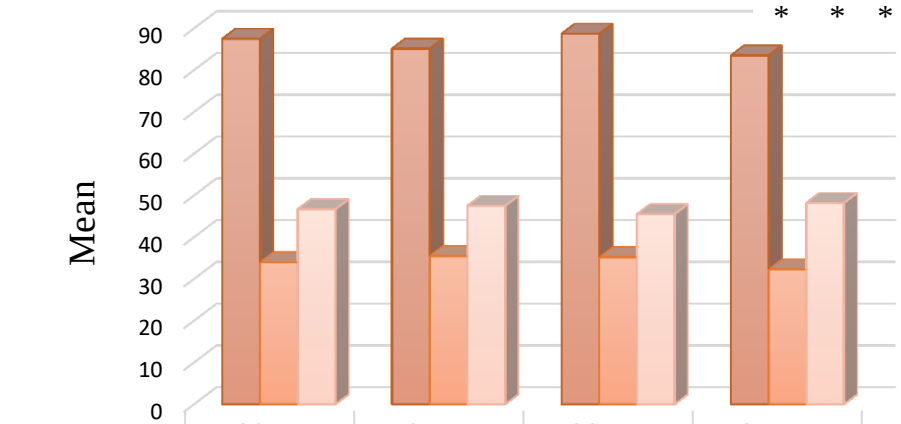
Materials & Methods

One hundred and eleven participants recruited from the Department of Oncology of Emam Reza Hospital (Kermanshah city,2022) - were included in the study. The inclusion criteria for the research were: age 45–55years, obesity (BMI >25 kg/m^2), physically inactive (<150 min/week of physical activity), elevated risk on the basis of their 5 - year Gail risk score (>1.66%) maximum E2>66pg / ml, and having mammography.. Participant randomly were divided into concurrent training (CT, n=12) and control group (CG, n=13). The participants enrolled in a 12-week supervised intervention training 5 days/week (the exercise program involved 60 minutes of strength training and 30 minutes of aerobic training). Blood samples were obtained from the volunteers to measure estradiol and TNF-α and IL-6. Physical functions (strength, VO_2max, flexibility and balance) were evaluated pre, mid, and post-intervention. Quantitative expression was evaluated using $2^{-\Delta\Delta ct}$ method and REST software.)Analysis of VarianceANOVA) tests with Bonferroni correction were used to compare the groups at a significance level of $\alpha<0.05$.

Results

Thirty obese PW were included in the randomized controlled trial.. After 12 weeks, the data were available for 25 PW allocated to the concurrent training group (n=13) and control group (n=12).The mean age of the patients was 52 years (±8). The *age of half of the patients at* time of *first menstrual* period was 7-11 years, and 83% of study participants were married.

The changes in body composition after the 12-week intervention are shown in Figure 1.



	CG-pre	CT-pre	CG-post	CT-Post
Body Mass(kg)	87.5	85.12	88.7	83.5
Fat Mass(kg)	34	35.5	35.2	32.3
Lean Mass(kg)	46.7	47.5	45.5	48.2

Fig 1: Changes in body mass, fat mass, and lean mass after 12 weeks of intervention*P<0.05 compared with baseline. CT: concurrent training group, CG: control group.

No significant changes were found in the post-test between the CT and CG groups for circulating estradiol (P = 0.469; η2 = 0.023) (Figure 2).

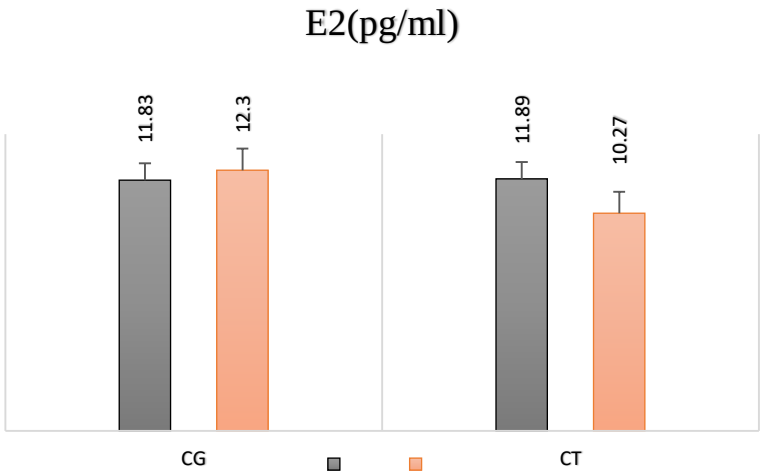


Fig 2: Changes in E2 level after 12 weeks of intervention. P value [time, group, and time group (interaction)] of one-way ANOVA analysis.(Like previous Figure, this phrase should be deleted**) *P<0.05 compared with baseline. CT: concurrent training group, CG: control group.**

A significant decrease in the expression of IL-6 (P=0.004) and TNF-α (P=0.0013) was observed in the CT compared to the CG (Figure 3).

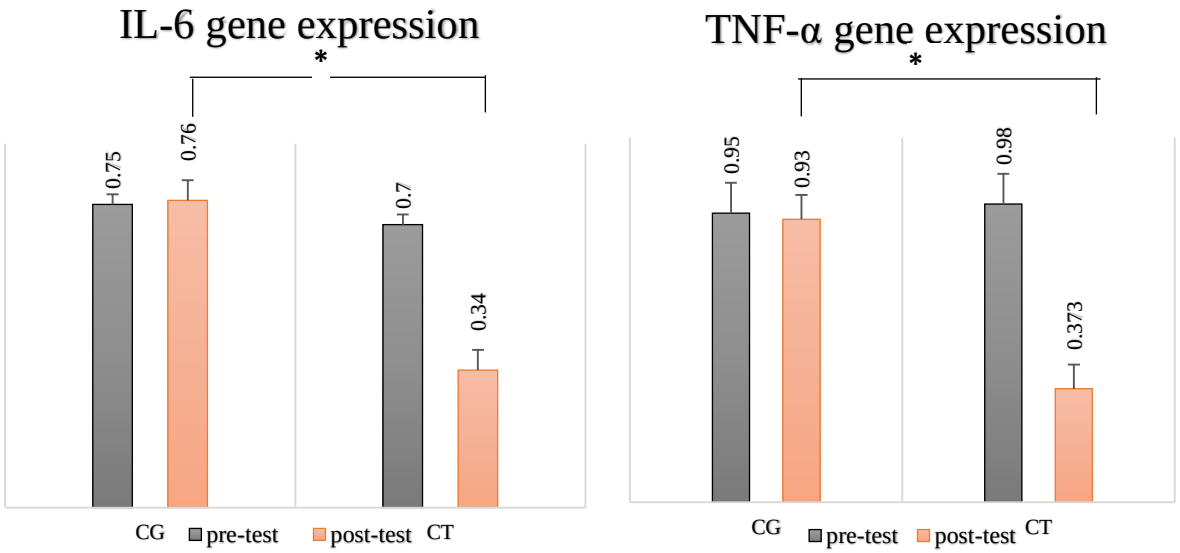


Fig 3: Changes in gene expression IL-6 & TNF-α level after 12 weeks of intervention. P value [time, group, and time group (interaction)] of one-way ANOVA analysis (Like previous Figure, this phrase should be deleted). *P<0.05 compared with baseline. CT: concurrent training group, CG: control group.

The effect of 12 weeks of CT program on physical fitness parameters is shown in Table 1. Physical fitness (PF) levels, including muscular strength (Knee extension strength: +31%; hand grip: +31%), balance (+28%), VO2max (+9.64%), and flexibility (60.1%) were raised in the CT compared to the CG.

Table 1: The changes of physical performance between the groups at baseline and after 12 weeks of concurrent training program

Variables		Baseline	6 weeks	12 weeks	*P* value		
					Group	Time	Interaction
$\dot{V}O_2$max (ml/kg/min)	CT	21.63±1.9	23.78±2.3	25.72±3.4	*P* =0.087	*P* =0.001	*P* =0.001*
	CG	21.32±3.31	19.80±4	20.88±3.2	η^2=0.113	η^2=0.452	η^2=0.655
Flexibility(cm)	CT	13.6±5.5	21.25±4.5	26.08±5.3	*P* =0.001	*P* =0.001	*P* =0.002*
	CG	12.8±6.58	13.8±7	11.93±6.2	η^2=0.264	η^2=0.861	η^2=0.918
Hand Grip Strength (Kg)	CT	24.7±3.18	27.5±2.8	29.69±3.1	*P* =0.001	*P* =0.002	*P* =0.001*
	CG	21.66±3.18	22±4.5	20.98±1.9	η^2=0.734	η^2=0.837	η^2=0.905
Knee Extension Strength(Kg)	CT	25.74±4.5	29.64±3.8	31±2.93	*P* =0.003	*P* =0.001	*P* =0.001*
	CG	25.67±2.90	25±3.9	24.67±3.5	η^2=0.384	η^2=0.723	η^2=0.875
Balance(cm)	CT	85.13±4.3	96.83±3.7	104±5.5	*P* =0.004	*P* =0.001	*P* =0.001*
	CG	87.4±3.8	87±4.2	86.5±3.91	η^2=0.264	η^2=0.861	η^2=0.918

Discussion

This study was conducted to examine the effect of 12 weeks of CT program on cytokines, body composition, and physical performance in obese PW. It has been shown that the TNF-α and IL-6 were decreased in the CT group compared to the CG, while no significant effect was detected on E2 levels. The 12-week intervention well tolerated by the participants had a high conformity and improved body composition and in addition, CT improved physical performance. After a 12-week intervention program, participants exhibited high levels of conformity and improvement in body composition. In addition, the training program caused an improvement in physical performance outcomes in CT.An increase in FM in PW may lead to activation of inflammatory pathways that increases the production of TNF-α in adipose tissue, which in turn enhances the expression of aromatase activity in adipose fibroblasts (7). Aromatase expressed in fat tissue could create a carcinogenic

environment due to the proximity of fat cells to breast epithelial cells (1,2). These observations support our findings regarding the increased expression of inflammatory and hormonal biomarkers in PBMC of women with high FM and BMI. The present study also showed that 12 weeks of CT program reduced the expression of TNF-α and IL-6, suggesting an important anti-inflammatory effect among obese PW. Research shows that the combination of aerobic and resistance training may have beneficial effects on the systemic inflammation. Monteiro et al. (2022) compared the effect of body weight and combined aerobic and resistance training on inflammatory markers in PW, and it was observed that the levels of inflammatory cytokines with combined training (TNF-α, IL-6) were decreased regardless of weight changes. Moreover, an increase in anti - inflammatory factors (IL-4 and IL-10) was observed only in the CT group (6). These data may indicate that the benefits of exercise training are realized when both forms of practice are performed, which may be attributed to changes in the body composition. This idea has been found by Sardeli et al. (2018) suggesting that reducing the concentration of pre - inflammatory cytokines may be associated with changes in body composition, especially fat reduction and LBM (8). Therefore, beside of the changes in body composition by CT, adjustment in upper trunk muscle strength index and noticeable adaptations in the body composition are confirmed.

Conclusion

Twelve weeks of CT program improved FM, FFM, and inflammatory markers and increased muscle strength and physical performance in PW prone BC. Thus, CT is considered as a good strategy to support the PW prone BC.

References

1. de Jesus Leite MA, Mariano IM, Dechichi JG, Giolo JS, de Carvalho Gonçalves Á, Puga GM. Exercise training and detraining effects on body composition, muscle strength and lipid, inflammatory and oxidative markers in breast cancer survivors under tamoxifen treatment. Life Sciences. 2021 Nov 1;284:119924.
2. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. International journal of molecular sciences. 2019 Nov 28;20(23):6008.
3. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. Cureus. 2022 Feb 28;14(2).
4. Gonzalo-Encabo P, Valadés D, García-Honduvilla N, de Cos Blanco A, Friedenreich CM, Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. European Journal of Applied Physiology. 2020 Jun;120:1277-87.
5. Nikitas C, Kikidis D, Bibas A, Pavlou M, Zachou Z, Bamiou DE. Recommendations for physical activity in the elderly population: A scoping review of guidelines. Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls. 2022 Mar;7(1):18.
6. Monteiro MR, Aragão-Santos JC, Vasconcelos AB, Resende-Neto AG, Chaves LM, Cardoso AP, Nogueira AC, Carnero-Diaz A, Marcos-Pardo PJ, Corrêa CB, Moura TR. Bodyweight and combined training reduce chronic low-grade inflammation and improve functional fitness of postmenopausal women. Sports. 2022 Sep 23;10(10):143.
7. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. Immunity. 2019 Jul 16;51(1):27-41.
8. Sardeli AV, Tomeleri CM, Cyrino ES, Fernhall B, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil MP. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. Experimental gerontology. 2018 Oct 1;111:188-96.

مجله علمی
بیماری های پستان ایران
۱۴۰۲؛۱۶(۳): ۴-۲۶

مقاله پژوهشی

بررسی اثربخشی تمرینات ترکیبی (هوازی–مقاومتی) بر نشانگرهای التهابی در زنان چاق یائسه مستعد سرطان پستان: کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، گروه کنترل موازی و یک مرکزی

وحید ساری صراف[1*]، جواد وکیلی[1]، مریم حیدریان[1]

[1]گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

مقدمه: چاقی بیماری مزمن ناشی از عدم تعادل هموستاز است که با خطر ابتلا به سرطان پستان وابسته به استروژن پس از یائسگی مرتبط است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات تمرین ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) بر نشانگرهای التهابی[اینترلوکین-۶ (IL-6)، تومور نکروز دهنده-آلفا (TNF-α) و استرادیول (E2)] و شاخص‌های عملکردی (VO_{2max}، تعادل، انعطاف‌پذیری و قدرت) زنان یائسه چاق مستعد سرطان پستان بود.

روش بررسی: تحقیق ما از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل‌شده کورسازی نشده بود. سی زن یائسه کم تحرک و چاق در این مطالعه شرکت کردند. [سن ۴۵ تا ۵۵ سال، دارای اضافه وزن یا چاق ($BMI \geq 25$ kg/m^2)، غیرفعال (≤ 150 min/week فعالیت ورزشی)، نمره خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان مدل گیل بالاتر از (۱/۶۶)] و به طور تصادفی به دو گروه تجربی (CT، n=12) و کنترل (CG، n=13) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در یک مداخله ۱۲ هفته‌ای تحت نظارت (۵ روز در هفته؛ تمرین هوازی ۳ جلسه ۳۰ دقیقه و تمرین مقاومتی دو جلسه ۶۰ دقیقه) شرکت کردند. قبل و بعد از مداخله، نمونه خون برای ارزیابی سطوح E2 و بیان ژن IL-6 و TNF-α از داوطلبان اخذ شد. شاخص‌های عملکردی (قدرت، VO_{2max}، انعطاف و تعادل) در سه مرحله پیش، بین و انتهای مداخله اندازه‌گیری شد. بیان کمی ژن با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ و از طریق نرم‌افزار REST ارزیابی شد. از آنوا و تعقیبی بونفرونی برای مقایسه‌ی گروه‌ها در سطح معناداری $\alpha < ۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته‌ها: در پاسخ به پروتکل تمرینات ترکیبی، توده چربی (FM)، توده بدون چربی(LBM) و دور کمر (WC) در گروه تجربی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بهبود یافت ($P<۰/۰۵$)، به‌طوری که کاهش توده چربی (۷/۷۳-٪) و افزایش توده بدون چربی (۲/۵+٪) در گروه تجربی مشاهده شد. کاهش قابل توجهی در بیان IL-6 ($P=۰/۰۰۴$) و TNF-α ($P=۰/۰۰۱۳$) در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری در سطوح استرادیول در گروه تجربی نسبت به کنترل وجود نداشت ($P>۰/۰۵$). تعادل ($P=۰/۰۰۱$)، VO_{2max} ($P= ۰/۰۰۱$)، قدرت [فشردن دست ($P= ۰/۰۰۱$)، بیشینه اندام تحتانی ($P= ۰/۰۰۱$)] و انعطاف‌پذیری ($P= ۰/۰۰۲$) نیز در گروه تجربی به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات ترکیبی و کاهش توده چربی ناشی از تمرینات ترکیبی، افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش داده که یکی از عوامل خطر در بروز سرطان پستان است. بنابراین، این مطالعه شواهد بیشتری از تعامل پیچیده بین استرادیول، سایتوکین‌های پیش التهابی، بافت چربی و توده عضلانی را در زنان یائسه ارائه می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: یائسگی، چاقی، التهاب، سرطان پستان، تمرین ورزشی، شاخص‌های عملکردی.

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۱۰/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۷

* **نویسنده مسئول:**
sarraf@tabrizu.ac.ir

مقدمه

چاقی یک بیماری مزمن پیچیده و جدی است که توسط شبکه‌ای از عوامل متفاوت (ژنتیکی، متابولیک، رفتاری و محیطی) ایجاد می‌شود. گمان می‌رود این عوامل جزو محرک‌های اصلی شیوع چاقی هستند (۱). با افزایش شیوع چاقی، عوارض و مرگ و میر مرتبط با چاقی نیز افزایش می‌یابد (۲)، زیرا اضافه وزن و چاقی از عوامل خطرناک برای بیماری‌های مزمن بوده و با انواع سرطان از جمله سرطان پستان در ارتباط است (۳). سرطان پستان شایع ترین سرطان و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان سراسر جهان است و خطر ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی به تدریج افزایش می‌یابد (۴). بیش از ۶۰ درصد از سرطان‌های سینه از نوع گیرنده استروژن مثبت (ER+)[1] بوده و اکثر این موارد پس از یائسگی رخ می‌دهند(۵). خطر ابتلا به سرطان پستان ER+ پس از یائسگی مرتبط با چاقی تقریباً تا۴۰درصد افزایش می‌یابد(۳).

یائسگی با تغییرات ترکیب بدن مانند افزایش توده چربی (FM)[2] و کاهش توده بدون چربی (LBM) [3]همراه با کاهش عملکرد جسمانی همراه است (۶). علاوه بر این، چنین تغییراتی در ترکیب بدن با افزایش مزمن نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنشیC (CRP)، اینترلوکین-۶ (IL-6)[4] و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF-α)[5] همراه است که التهاب درجه پایین[6](LGI) نامیده می‌شود (۷) و با افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان همراه هستند. علاوه بر این، کاهش عملکرد جسمانی و LBM باعث ایجاد اثر هم افزایی بر امکان ابتلا به سرطان پستان مرتبط با چاقی می‌شود (۸). مکانیسم التهاب بافت چربی توسط مسیر NFκB[7] در سلول‌های چربی و حمله به سلول‌های ایمنی از طریق گیرنده‌های Toll صورت می‌گیرد (۹). غلظت بالای سایتوکین‌های التهابی لیپولیز چربی را تحریک و اسیدهای چرب را آزاد کرده که موجب فعال شدن TLR4 [8]برای تحریک مسیر التهابی NFκB می‌شود (۱۰،۹). اهداف NFκB میانجی‌های التهابی، از جمله فاکتور نکروز تومور (TNFα)، IL-1β،[9] و سایتوکین‌هایی پیش التهابی دیگر است که بیان ژن آنها را تحریک می‌کند (۷).

غلظت سیستمیک واسطه‌های پیش التهابی در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC[10]) افراد چاق (BMI $> 30kg/m^2$) بیشتر از افراد با وزن طبیعی است (۱۱). تفاوت در غلظت بیشتر واسطه‌ها در افراد غیر چاق نسبت به چاق حداقل ۱۰ برابر است (۱۱،۱۲). با این حال، رابطه مثبتی بین ارزیابی معیارهای چاقی مانند دور کمر (WC)[11] و شاخص توده بدنی (BMI)[12] با غلظت نشانگرهای التهابی وجود دارد (۱۲).

شواهد قبلی حاکی از آن است که کاهش فعالیت ورزشی و افزایش کالری دریافتی، مکانیسم اساسی برای تغییرات ترکیب بدن در دوران یائسگی است(۱۳). در مقابل، فعالیت ورزشی منظم یک استراتژی غیر دارویی برای جلوگیری از تغییرات ترکیب بدن و کاهش ریسک ابتلا به سرطان پستان در زنان یائسه است (۱۴). طبق دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی تأکید می‌شود که افراد مسن سالم ۱۵۰ دقیقه فعالیت در هفته با شدت متوسط را حفظ کنند و برنامه آنها ترکیبی از تمرینات مقاومتی و هوازی باشد (۱۵). در حالی که تمرین هوازی ظرفیت اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، تمرین مقاومتی باعث افزایش مصرف اکسیژن و توده عضلانی پس از

[1] Estrogen-Receptor -Positive Breast Cancer
[2] Fat Mass
[3] Lean Body Mass
[4] Interleukin-6
[5] Tumor Necrosis Factor Alpha
[6] Low-Grade Inflammation

[7] Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells
[8] Toll-Like Receptor 4
[9] Interleukin-1 beta
[10] Peripheral Blood Mononuclear Cells
[11] Waist Circulate
[12] Body Mass Index

تمرین می‌شود (۱،۲،۱۶). این اثرات ترکیبی باعث افزایش مصرف انرژی و کاهش چاقی بدن شده و به بهبود نشانگرهای التهابی کمک می‌کند (۱۷). علاوه بر این، تمرینات مقاومتی باعث افزایش توان و قدرت عضلانی شده و تمرینات هوازی استقامت عضلانی را افزایش می‌دهد (۶،۱۶). این سازگاری‌ها عملکرد و تحمل ورزشی را بهبود می‌بخشد، که ممکن است مصرف انرژی درحین فعالیت را بیشتر افزایش دهد (۶،۵). بنابراین، تمرین ترکیبی (CT) یک استراتژی درمانی کارآمد و پذیرفته شده برای بهبود چاقی بدن و LGI در زنان یائسه در نظر گرفته می‌شود (۱۸). اثرات CT براساس مصرف انرژی مشابه تمرین هوازی است، اگرچه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد CT باعث کاهش بیشتر بافت چربی سفید (WAT)[1] نسبت به تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌شود البته، در صورتی که کل کار انجام شده در زنان یائسه‌ی چاق برابر در نظر گرفته شود (۱۲). اگرچه اثربخشی CT مشخص شده است، اما به نظر می‌رسد هنوز مطالعاتی لازم است تا ثابت شود که CT یک استراتژی مناسب در کاهش WAT و LGI نسبت به دیگر پروتکل‌های ورزشی است.

کاهش LBM به نوبه خود خطر افتادن و کاهش عملکرد را به دنبال دارد که منجر به هزینه‌های درمان و مراقبت بیشتر می‌شود. تمرینات ترکیبی، FM، LBM و التهاب با درجه پایین را در زنان یائسه بهبود می‌بخشد (۱۶) و هدف آن ارتقای بهبود در سیستم قلبی- تنفسی و عصبی- عضلانی است (۱۷). با توجه به مطالعات قبلی، بهبود در پارامترهای[2] $\dot{V}O_{2max}$ (۱۷)، قدرت (۱۸)، تعادل (۱۹) و انعطاف‌پذیری (۲۰) به دنبال تمرینات ترکیبی، به نظر می‌رسد که نسبت به تمرینات قدرتی و هوازی به تنهایی بر شاخص‌های عملکرد موثرتر باشد. تمرینات ترکیبی را می‌توان به شیوه‌های مختلف اجرا کرد و ترتیب بین تمرینات هوازی و مقاومتی و روزهای آن را تغییر داد، از این نظر، پژوهشگران اثرات تمرینات ترکیبی را بر قدرت عضلانی، ترکیب بدن و جنبه‌های التهابی در زنان مسن بررسی کردند(۲۱). علاوه بر این، اصول اجرای تمرین ترکیبی با مقالات علمی برای ترویج سازگاری‌های چند سیستمی در پیری، بهبود توانایی انجام فعالیت‌های روزمره زندگی همسو هستند (۱۶،۱۷).

سرطان پستان به‌دلیل تأثیر مستقیم سن، BMI بالا، قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس یک بیماری چند عللی محسوب می‌می‌شود (۲). از آنجایی که، ترکیبی از تمرینات هوازی و بی هوازی می‌تواند سیگنال دهی بین بافت چربی و تولید نشانگرهای التهابی را تعدیل نموده و در نتیجه با کاهش BMI، خطر سرطان پستان را کاهش دهد (۲۲).بنابراین، هدف اصلی تحقیق حاضر تجزیه و تحلیل اثرات ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن سایتوکین‌های التهابی (IL-6، TNF-α) و شاخص‌های عملکردی (پارامترهای $\dot{V}O_{2max}$، قدرت، تعادل و انعطاف-پذیری) در زنان یائسه بود. فرضیه مورد نظر نیز بر این پایه استوار بود که تمرینات ترکیبی شاخص‌های عملکردی و سایتوکین‌های التهابی را در زنان یائسه بهبود می‌بخشد.

مواد و روش‌ها

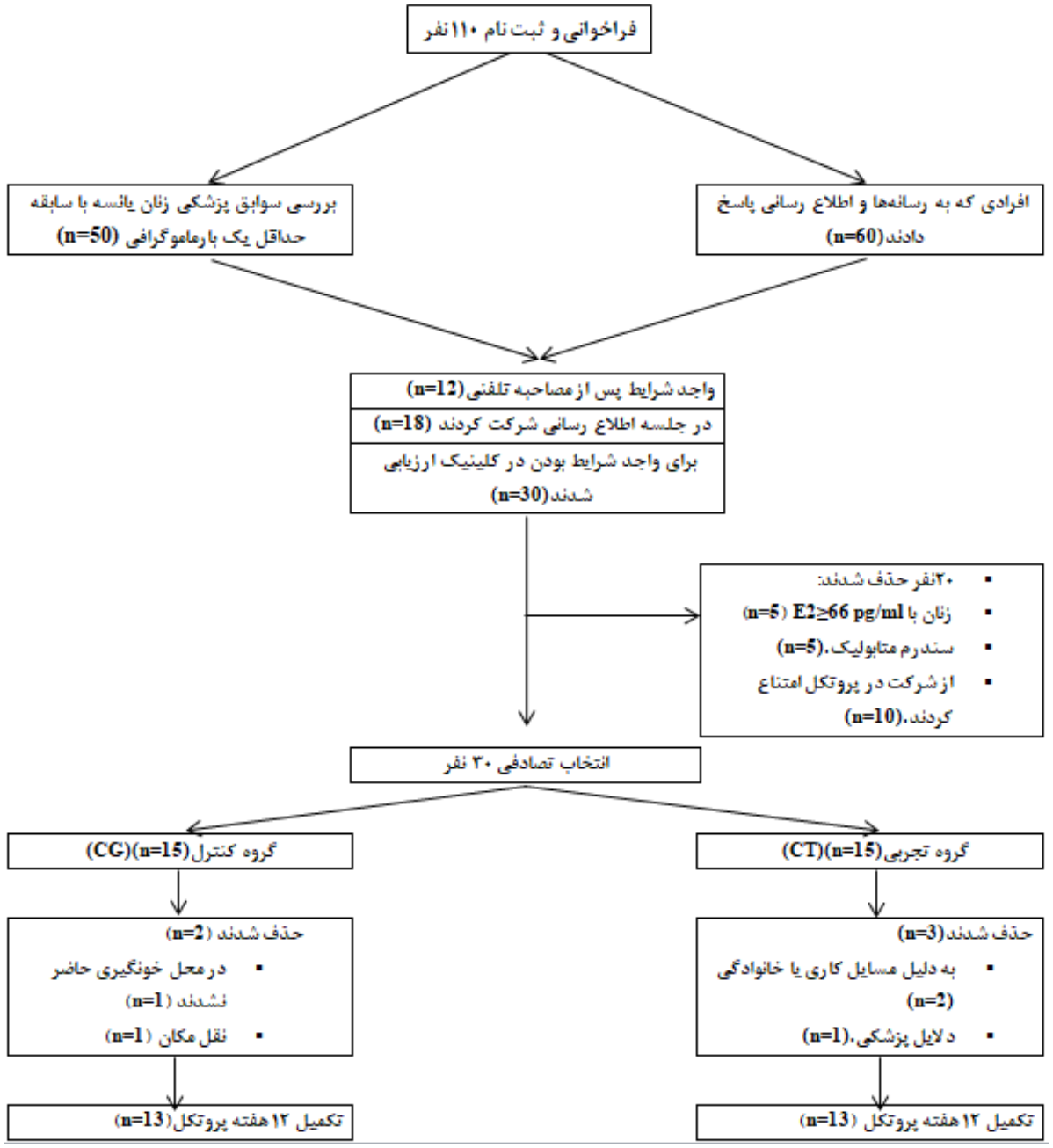
نمونه‌های پژوهش: تحقیق ما یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده، دارای گروه کنترل موازی و کورسازی نشده می‌باشد، که آزمودنی‌ها شامل زنان یائسه چاق بودند که به صورت تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. کلیه مراحل آزمایشی مورد تأیید کمیته اخلاق زیست - پزشکی دانشگاه تبریز (IR.TABRIZU.REC.1400.048) قرار گرفت. شرکت‌کنندگان رضایت نامه کتبی را به صورت آگاهانه برای مشارکت در طرح امضا کردند. آنها به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۱۵ نفر) و گروه تجربی (۱۵ نفر) طبق یک مولد اعداد تصادفی کامپیوتری (RANDOM.ORG 2017-1998) طبقه‌بندی شدند به نحوی که به هر آزمودنی که معیارهای ورود به تحقیق را داشت یک کد اختصاص داده شد. برای این منظور، محققی که در ارزیابی، درمان یا تجزیه و تحلیل آماری

[1] White adipose tissue
[2] Maximal Oxygen Consumption

شرکت نداشت، تصادفی‌سازی را انجام داد. شکل ۱ روند انتخاب و تخصیص آزمودنی‌ها به دو گروه را نشان می‌دهد. پس از اخذ کد اخلاق از طریق توزیع و نصب پوسترهایی حاوی اطلاعات مربوط به مطالعه در بیمارستان، زنانی که علاقه مند به شرکت در طرح بودند، از طریق تلفن تماس گرفتند. ۱۱۰ زن یائسه زیر نظر یک انکولوژیست از بخش انکولوژی بیمارستان امام رضا کرمانشاه انتخاب شده و بعد از آن زنانی که بر اساس معیارهای ورود به تحقیق نبودند حذف شدند و در نهایت، ۳۰ شرکت‌کننده در مطالعه شرکت کردند. معیارهای ورود به تحقیق شامل زنان یائسه (بیش از ۱۲ ماه از آخرین سیکل قاعدگی)، سن ۴۵ تا ۵۵ سال، دارای اضافه وزن یا چاق ($BMI\geq 25\ kg/m^2$)، غیرفعال ($150\ min/week\leq$ فعالیت ورزشی) (۲۳)، نمره خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان مدل گیل بالاتر از (۱/۶۶) (که خطر BC در پنج سال آینده را ارزیابی می‌کند) (۲۴)، حداکثر$E2\leq 66\ pg/ml$ (E2)[1] بالاتر نشان دهنده عدم یائسگی یا استفاده از مکمل‌های استروژن است) (۲۵)، انجام ماموگرافی حداقل یک بار در مراکز درمانی، انتخاب شدند. با بررسی تست‌های بیوشیمیایی موجود در پرونده، بیماران دیابتی ($FBS\geq 126mg/dl$)[2] (به دلیل تأثیر انسولین بر متابولیسم استرادیول) (۲۶)، بیماران مبتلا به فشار خون و بیماری‌های قلبی عروقی، زنان مبتلا به سرطان‌های دیگر، افرادی که تحت عمل جراحی بزرگ قرار گرفته بودند، در طی سال گذشته از محرک‌های هورمونی یا استرادیول (مثلاً متفورمین، آمپی‌سیلین و درمان جایگزینی هورمون) استفاده می کردند، زنانی که به‌طور منظم سیگار می‌کشیدند یا الکل می‌نوشیدند، افرادی که در حال حاضر یا قصد داشتند در یک برنامه رژیم غذایی شرکت کنند، از مطالعه حذف شدند. داده‌ها سازماندهی شده و توزیع گروه‌ها انجام پذیرفت. برای این منظور، یک محقق مستقل مراحل تخصیص را انجام داد. هدف از این نوع توزیع، تضمین همگنی گروه‌ها بود. از شرکت کنندگان خواسته شد که فعالیت‌های معمول خود را حفظ کنند، برنامه ورزشی دیگری انجام ندهند و عادات غذایی خود را تغییر ندهند. شرکت کنندگان در مورد تمام خطرات و مزایای احتمالی ناشی از مطالعه مطلع شدند. در صورت توافق، از آنها در خواست شد که فرم رضایت آگاهانه را امضا کنند.

روش اجرای پژوهش: آزمودنی‌ها طی یک جلسه‌ی آشنایی با هدف معرفی پروتکل ورزشی و دستگاه‌های تمرینی شرکت کردند. در ابتدا آزمودنی‌های گروه تجربی در ۳ جلسه تمرینی با شدت ۴۰ درصد حداکثر ضربان قلب (HRmax)[3] و ۴۵ درصد یک تکرار بیشینه (1RM)[4] شرکت کردند. میزان 1RM همه آزمودنی‌ها در هشت حرکت وزنه تمرینی با استفاده از فرمول برزیسکی برآورد شد(۲۷). جلسات تمرینی برای تمرینات قدرتی ۶۰ دقیقه و جلسات هوازی ۳۰ دقیقه، ۵ بار در هفته بین ساعت ۱۶ تا ۱۸ بعد از ظهر در سالن ورزشی، توسط متخصصان تربیت بدنی با تجربه حداقل دو سال انجام شد. هر جلسه تمرینی به چهار قسمت تقسیم شد: بخش اول، در ابتدای جلسه، که شامل پنج دقیقه گرم کردن برای مفاصل اصلی بدن (شانه، لگن و مچ پا) بود. بخش دوم برنامه تمرینی در روزهای فرد اجرای تمرینات مقاومتی به صورت دایره‌ای برای عضلات بالا تنه (پرس سینه، زیر بغل، پشتی بزرگ)، پایین‌تنه (هاگ پا، جلو پا، پشت پا و ساق پا) و شکم اجرا شده و بلافاصله پس از اتمام ایستگاه‌ها، آزمودنی‌ها تمرینات انعطاف‌پذیری (بخش سوم) را اجرا کردند و در روزهای زوج جلسات هوازی همراه با برنامه انعطاف پذیری برگزار شد؛ به طوری که با ۴۰-۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۱۵ دقیقه در هفته اول اجرا گردید و در هفته دوازدهم به ۸۰-۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب به مدت ۳۰ دقیقه رسید و بخش ۴ در پایان جلسه تمرینی که شامل پنج دقیقه دویدن متناوب بود. جزئیات بیشتر در

[1] Estradiol
[2] Fasting Blood Sugar
[3] Maximum Heart Rate
[4] One-Repetition Maximum



شکل ۱: انتخاب آزمودنی‌ها، تصادفی سازی و پیگیری در ارائه مداخله

مورد پروتکل تمرین ترکیبی در جدول ۱ ارائه شده است. جلسات تمرینی بصورت جمعی برگزار شد. همه شرکت کنندگان توسط حداقل دو متخصص تربیت بدنی با تجربه قبلی حداقل دو سال در آموزش افراد مسن نظارت می‌شدند. این امر باعث می‌شد که پروتکل‌ها به درستی اجرا شوند و ایمنی، کارایی و انگیزه شرکت کنندگان حفظ شود. کنترل تمرین از طریق دامنه حداکثر تکرار، با استفاده از دامنه ۸ تا ۱۲ تکرار انجام شد (۲۷). برای گروه تجربی، میزان بار را از ۲درصد تا ۵ درصد برای اندام فوقانی، و ۵ درصد تا ۱۰درصد برای اندام تحتانی افزایش داده شد تا در صورت لزوم محدوده از پیش تعیین شده تکرارها حفظ شود (۲۸).

جدول۱: پروتکل تمرینات ترکیبی

هفته	پروتکل تمرین ترکیبی						
	تمرینات هوازی			تمرینات مقاومتی			
	تعداد جلسات	زمان (دقیقه)	شدت (HRmax)	تعداد جلسات	زمان (دقیقه)	شدت (%1RM)	حجم
۰	۲	۱۵	۴۰-۴۵	۲	۳۰	۴۰	۲×۸(۶۰s)
۱	۳	۱۵	۵۰-۵۵	۲	۴۰	۵۰-۵۵	۲×۱۲-۱۵(۹۰s)
۲	۳	۱۵	۶۰-۶۵	۲	۴۰	۵۰-۵۵	۲×۱۲-۱۵(۹۰s)
۳	۳	۱۸	۶۰-۶۵	۲	۴۵	۵۵-۶۰	۳×۱۰-۱۲(۹۰-۱۲۰s)
۴	۳	۱۸	۶۵-۷۰	۲	۴۵	۵۵-۶۰	۳×۱۰-۱۲(۹۰-۱۲۰s)
۵	۳	۲۱	۶۵-۷۰	۲	۴۵	۶۰-۶۵	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۶	۳	۲۱	۷۰-۷۵	۲	۴۵	۶۰-۶۵	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۷	۳	۲۴	۷۰-۷۵	۲	۴۵	۶۵-۷۰	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۸	۳	۲۴	۷۵-۸۰	۲	۴۵	۶۵-۷۰	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۹	۳	۲۷	۷۵-۸۰	۲	۴۵	۷۵۷۰	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۱۰	۳	۲۷	۸۰-۸۵	۲	۴۵	۷۰-۷۵	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۱۱	۳	۳۰	۸۰-۸۵	۲	۴۵	۷۵-۸۰	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)
۱۲	۳	۳۰	۸۰-۸۵	۲	۴۵	۷۵-۸۰	۳×۸-۱۰(۹۰-۱۲۰s)

HRmax: Maximum Heart Rate, 1RM: One Maximum Repetition.

۴۸ ساعت قبل از جلسات آشنایی، شاخص‌های عملکردی ارزیابی شد. خون‌گیری در آزمایشگاه فیزیولوژی با دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی هوا در ۶۰ درصد توسط یک پرستار حرفه ای با تجربه انجام شد.

روش ارزیابی شاخص‌های عملکردی: اندازه‌گیری‌ها قبل، هفته ششم و بعد از مداخله انجام شد. برای برآورد $\dot{V}O_{2max}$ از پروتکل اصلاح شده تست بروس انجام شد. برای شرکت کنندگان از پلار (Polar S725x، Polar Electro، Kempele، فنلاند) برای کنترل شدت تمرین استفاده شد. فشار خون، ضربان قلب استراحت، دمای بدن شرکت کنندگان پیش آزمون در حالت نشسته اندازه‌گیری شد و با استفاده از تردمیل (Pulsar med مدل p3، شرکت آلمانی H/P/Cosmos) تست بروس اصلاح شده تا زمان خستگی انجام شد. آزمون زمانی به پایان رسید که موارد زیر رخ داد: (۲۹) زمانی که شرکت کننده درخواست توقف آزمون را کرد. (۲) هنگامی که ضربان قلب فعلی از ۹۰درصد حداکثر ضربان قلب پیش‌بینی شده فراتر رفت و نسبت تبادل تنفسی (RER) ≤۱/۱۵ رسید (۱۷).

قدرت فشردن دست چپ و راست با دینامومتر دستی (YDM-110, yagami, Japan) اندازه گیری شد. برای این منظور، افراد در حالت ایستاده و دست آویزان و آرنج صاف، این آزمون را اجرا کردند. این تست ۳ بار با فاصله ۳۰ ثانیه انجام شد و حداکثر قدرت گزارش شد (۱۸). قدرت بیشینه اندام تحتانی از سمت غالب در حالت نشسته بر روی یک صندلی توسط دینامومتر (Good Strength; Metitur Oy, Palokka, Finland) در زاویه ۶۰ درجه از اکستنشن کامل زانو اندازه‌گیری شد (۳۰). انعطاف‌پذیری با استفاده از آزمون نشستن و رسیدن ارزیابی شد (۲۰). برای اندازه‌گیری تعادل از آزمون Y استفاده کردیم (۱۹). تمام اندازه‌گیری‌ها دو بار انجام شد و بالاترین مقدار ثبت شد.

روش ارزیابی ترکیب بدنی: ترکیب بدن با استفاده از بیوامپدانس (X-Scan plus 950 model made by Jawon Medical Company of South Korea) ارزیابی شد. قبل از انجام آزمایش، از زنان خواسته شد تا ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش چیزی ننوشند و نخورند. علاوه‌براین، اندازه‌گیری آنتروپومتریک قد و وزن برای

محاسبه شاخص توده بدنی (BMI) اندازه‌گیری شد (۲۳). شاخص دور کمر به لگن (WHR)[1] نیز با اندازه‌گیری دور کمر و دور لگن اندازه‌گیری شد.

روش‌های آزمایشگاهی: نمونه‌های خونی به‌دست آمده از ورید سفالیک بازو به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر بلافاصله بر روی یخ قرار گرفته و به آزمایشگاه منتقل شد. سپس نمونه‌های خونی در داخل دستگاه سانتریفیوژ قرار گرفت دستگاه با دور ۳۰۰۰ ،به مدت ۱۰ دقیقه روشن شد. بعد از این مدت زمان، لوله‌ها از دستگاه خارج و سرم جدا شد و پس از فریز شدن داخل نیتروژن، در یخچال با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات مربوطه نگهداری شد. استخراج RNA نمونه‌های خونی با کیت (RNA Blood Inc. Canada) با توجه به پروتکل کشور سازنده استخراج شد. به تیوپ RNA بافرهای primer Script ، Random 6 Mers-و آنزیم Primer Script Rt Enzyme (آنزیم دارای فعالیت DNA پلیمراز وابسته به RNA برای سنتز cDNA و فعالیت RNaseH برای جدایی RNA از هیبرید DNA-RNA است) اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد در دستگاه برای رونویسی معکوس و به مدت ۵ دقیقه برای غیرفعال شدن رونویسی با حرارت معکوس قرار داده شد. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از کیت (Primer Script RT Reagent Kit, Rr037q, Takara Bio INC, Japan) انجام شد.

بیان mRNA ژن‌های TNF-α و IL-6 با تشخیص زمان واقعی اندازه‌گیری شد. PCR با استفاده از سایبر (مخلوطی از $Mgcl_2$، Dntp، آنزیم Taq DNA polymerase) و در دستگاه Real Time-PCR اندازه‌گیری شد. سطح بیان ژن‌های TNF-α و IL-6 با سطح بیان ژن گلیسرآلدهید-۳-دهیدروژناز (GAPDH) نرمال شد. داده‌ها به‌صورت نسبت mRNA سایتوکاین‌های مورد پژوهش به میزان بیان GAPDH بیان شدند. پرایمر ژن‌های مورد بررسی با استفاده از نرم افزار Oligo طراحی شده و در جدول ۲ آورده شده است. برنامه مورد استفاده در Time Real شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه (دناچوره شدن)، ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه (باز شدن)، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه(جفت شدن) و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه (تکثیر) (تکرار۴۰ سیکل) بود سپس میزان بیان ژن سایتوکاین‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ محاسبه شد.

سطوح سرمی استرادیول با کیت‌های سنجش حساسیت رادیوایمونواسی (RIA) (abbexa, uk)، کیت ELISA (آزمون ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم) (DiaMetra، ایتالیا) اندازه‌گیری شد. تمام اندازه‌گیری‌ها از طریق کیت و مطابق با دستورالعمل سازنده انجام شد. به این منظور، نمونه‌های سرمی در چاهک‌های پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای مخصوص الایزا ریخته و بعد از چند مرحله شستشوی پلیت‌ها و انکوبه کردن، نهایتا مقدار OD چاهک‌ها با الایزا ریدر در طول موج مربوطه خوانده شدند.

تحلیل آماری: تخمین حجم نمونه بر اساس تحقیقات قبلی بود که تغییر در بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی را بر اثر مداخله ورزشی ۱۲ هفته‌ای نشان داده بودند (۱۶). برای نشان دادن اندازه اثر ۰/۴۵ (0.05=α؛ 0.80=β−1) ۲۸ شرکت‌کننده مورد نیاز بود (G×power، دانشگاه دوسلدورف، آلمان). به همین دلیل ابتدا ۳۰ آزمودنی انتخاب شدند و در آخر ۲۵ شرکت‌کننده مداخله را تکمیل کردند. از آنجایی که مطالعه شامل یک فرآیند با مداخله انسانی بود، به‌ویژه در طول همه‌گیری کووید-۱۹، جذب آزمودنی‌ها و حفظ آنها در مطالعه دشوار بود، بنابراین حجم نمونه کوچک شد.برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. آزمون t وابسته برای مقایسه درون گروهی در گروه‌های تجربی و کنترل استفاده شد. از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای مقایسه تغییرات بین گروه‌ها (تجربی و کنترل) در طول زمان (مداخله قبل و بعد از تمرین) در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ترکیبی استفاده شد. آنالیز واریانس دو طرفه با اندازه گیری مکرر برای مقایسه

[1] Waist–Hip Ratio

جدول ۲: توالی پرایمرهای ژن‌های مورد بررسی

Gene	Primer Sequences		TM (C°)
	Forward	Reverse	
GAPDH	AGA GAT GGC CAC GGC TGC TT'	ATT TGC GGT GGA CGA TGG AG	58℃
TNF-α	GGG ACC TCTCTC TAA TCA	A CAA CAT GGG CTA CAGCT	58℃
IL-6	TGG ATT CAA TGA GGA GAC	TCT GGA GGT ACTA GGT ATA	56℃

بین گروه (تمرین همزمان و گروه کنترل) در طول زمان (مداخله قبل، میانی و بعد از تمرین) برای شاخص‌های عملکردی در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین ترکیبی استفاده شد. جهت بررسی آماری داده‌های بیان ژن، محاسبه‌ی میزان نسبی بیان ژن و بررسی شدت بیان در گروه تمرینات ترکیبی و گروه کنترل از نرم افزارREST و از روش آماری t- test و تحلیل واریانس (ANOVA) یک راهه استفاده شد. درنهایت به منظور بررسی عوامل مداخله تمرین ترکیبی بر متغیرهای مورد مطالعه،از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. اندازه اثر (ES) به عنوان آماره eta- squared نیزمحاسبه شد. η2 برای تأیید تفاوت‌های بین گروه‌ها قبل از مداخله در مقابل بعد از مداخله مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر به‌صورت میانگین با ۹۵٪ فاصله اطمینان گزارش شده است. برای تمام محاسبات آماری انجام شده، p-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمامی داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵، تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

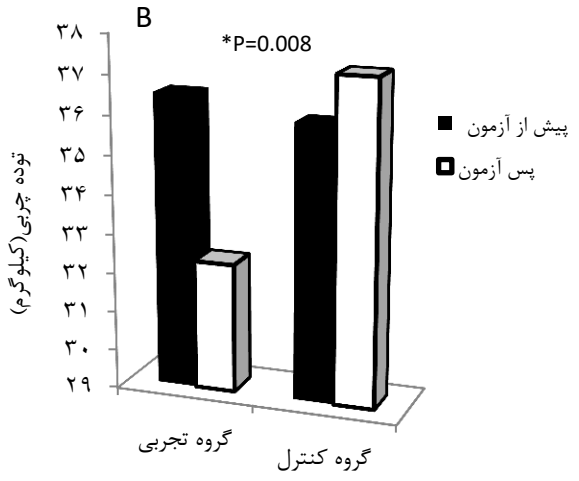
در این کارآزمایی تصادفی کنترل شده تعداد سی آزمودنی که شامل زنان یائسه چاق بودند وارد شدند. در این تحقیق، طول کل دوره‌ی بیمارگیری ۹ ماه طول کشید. پنج آزمودنی در طول ۱۲ هفته مطالعه، به‌دلایل پزشکی (گروه تجربی=۱)، مشکلات کاری و خانوادگی (گروه تجربی=۲)، عدم حضور در محل خونگیری (گروه کنترل=۱) و به‌دلیل نقل مکان (گروه کنترل=۱) از مطالعه انصراف دادند. در نهایت، اطلاعات کامل ۱۲ هفته ای برای ۲۵ زن با حجم نمونه نهایی ۱۲ نفر در گروه تجربی و ۱۳ نفر در گروه کنترل در دسترس بود. هیچ عارضه جانبی در طول مداخله گزارش نشد. ویژگی‌های شرکت‌کنندگان در جدول ۳ ارائه شده است. هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در پیش آزمون در میان گروه‌های کنترل و تجربی یافت نشد. تغییرات در ترکیب بدن پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای در a;g 2 نشان داده شده است. وزن بدن، FM (کیلوگرم)، دور کمر (WC) و BMI به‌طور قابل توجهی در گروه تجربی (به ترتیب: ۱/۸٪، ۷/۷۳٪، ۱/۳٪، ۳/۸۷٪-) در مقایسه با گروه کنترل (به‌ترتیب: ۰/۱۶٪، ۱/۳٪، ۰/۵۱۱٪، ۰/۳۲٪) کاهش یافت. در توده بدون چربی بدن (کیلوگرم)، هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در پیش آزمون مشاهده نشد (P>۰/۰۵)، اما زمانی که پس آزمون با پیش آزمون در گروه تجربی مقایسه شد، افزایش قابل توجهی مشاهده شد (۲/۵٪+ ; P= ۰/۰۰۱) که نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۱۸).

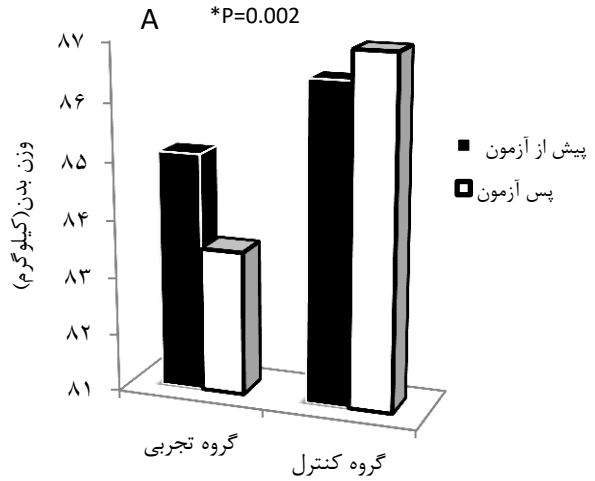
جدول ۳: ویژگی‌های دموگرافیک و عمومی آزمودنی‌ها (میانگین± انحراف استاندارد)

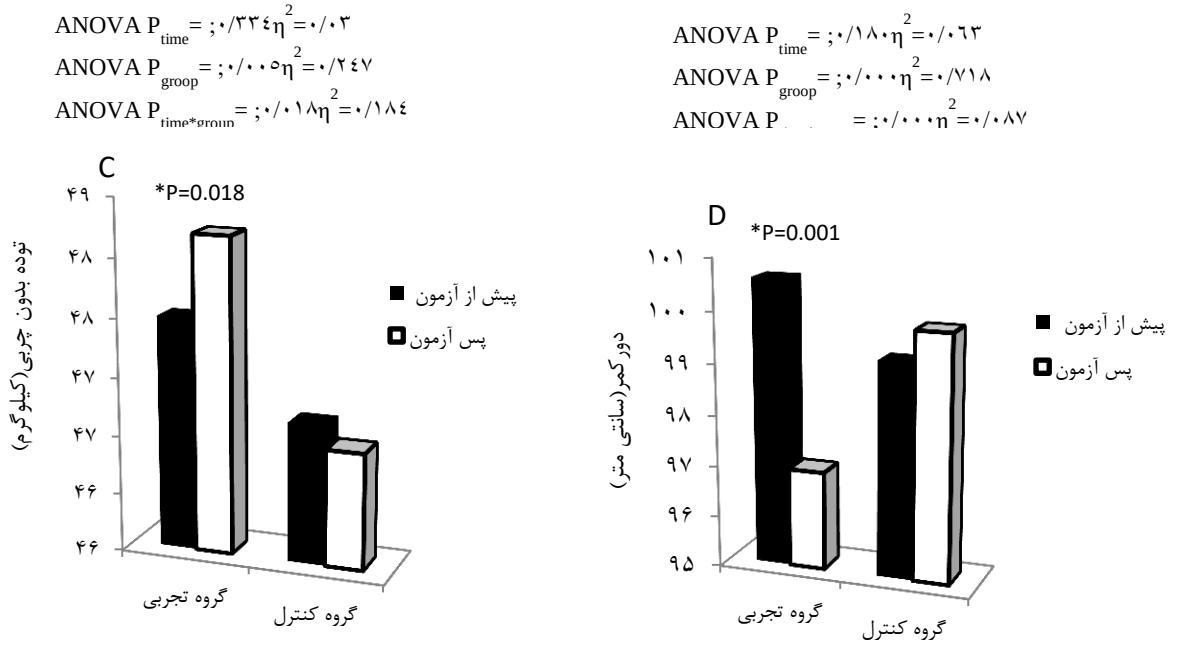
متغیرها		گروه تجربی (n=12)	گروه کنترل (n=13)	P
سن (سال)		۵۲/۸±۳/۸	۵۳/۶۶±۳/۹۵	۰/۷۹
سن قاعدگی (سال)	۱۱-۷	(٪۷۵)۹	(٪۶۱/۵)۸	
	۱۳-۱۲	(٪۲۵)۳	(٪۳۰/۷)۴	۰/۲۳
	≥۱۳	۰	(٪۷/۶)۱	
سن یائسگی(سال)		۵۰±۱/۵	۴۹/۵±۲/۴	۰/۶۱
نمره ریسک ابتلا بر اساس مدل گیل		۲/۷۵±۰/۴۶	۲/۰۵±۰/۱۳	۰/۱۲۸
سابقه سرطان پستان در خویشاوند درجه اول؛تعداد٪		(٪۹۱/۶۶)۱۱	(٪۸۴/۶۱)۱۱	۰/۵۶
میزان فعالیت روزانه (met/min/week)		۳۹۷۰±۸۷۲	۳۷۲۷±۱۰۶۰	۰/۸۹
میزان کل کالری دریافتی (Kcal/Day)		۱۸۸۳±۴۰۵	۱۸۰۳±۳۱۰	۰/۳۹
وضعیت تاهل	متاهل؛تعداد٪	(٪۸۳/۳۳)۱۰	(٪۸۴/۶۲)۱۱	
	مجرد؛ تعداد٪	(٪۸/۳۳)۱	(٪۱۵/۳۸)۲	۰/۷۴
	بیوه؛ تعداد٪	(٪۸/۳۳)۱	۰	
وضعیت آموزشی	ابتدایی؛ تعداد٪	(٪۵۰)۶	(۳۸/۵)۵	
	دیپلم؛ تعداد٪	(٪۳۳)۴	(۳۸/۵)۵	۰/۱
	تحصیلات دانشگاهی؛ تعداد٪	(٪۱۶/۶۶)۲	(۲۳/۰۷)۳	
سن اولین زایمان با نوزاد زنده (سال)		۲۷/۷۱	۲۸/۲	۰/۹۶
سابقه سقط		۱/۳۸	۰/۶۹	۰/۶
سابقه کشیدن سیگار؛ تعداد٪		۰	۰	-
سابقه نوشیدن الکل؛ تعداد٪		۰	۰	-

ANOVA P_{time} = ;۰/۳۷۲ η^2 =۰/۰۲۹
ANOVA P_{groop} = ;۰/۰۰۲ η^2 =۰/۲۹۱
ANOVA $P_{time*group}$ = ;۰/۰۰۰ η^2 =۰/٦۲٤

ANOVA P_{time} = ;۰/۲۰۸ η^2 =۰/۰۵۳
ANOVA P_{groop} = ;۰/۰۰۱ η^2 =۰/٤٥۲
ANOVA $P_{time*group}$ = ;۰/۰۰۵ η^2 =۰/۰٤۸



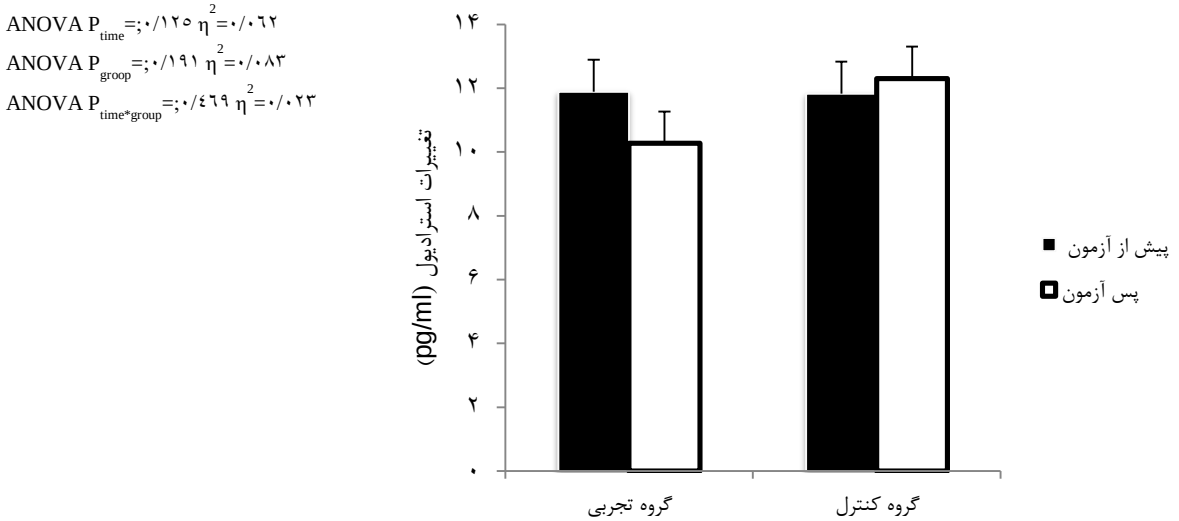




شکل ۲: تغییرات وزن(A)

توده چربی(B)، توده بدون چربی (C) و دور کمر(D) در گروه‌های مورد مطالعه در پیش و پس آزمون. اطلاعات بر اساس میانگین ± انحراف استاندارد گزارش شده است. مقدار P [زمان، گروه، و گروه ×زمان (تعامل)] بر اساس تجزیه و تحلیل ANOVA یک طرفه که تفاوت بین گروه تجربی و کنترل را نشان می‌دهد. †تفاوت معنادار گروه تجربی نسبت به گروه کنترل. * تفاوت معنی دار نسبت به مقادیر پایه.

غلظت هورمون استرادیول در گردش پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای در شکل ۲ ارائه شده است. هیچ تغییر معنی داری در پس آزمون بین گروه تجربی و کنترل برای استرادیول در گردش یافت نشد (η2= ۰/۰۲۳؛P = ۰/۴۶۹).

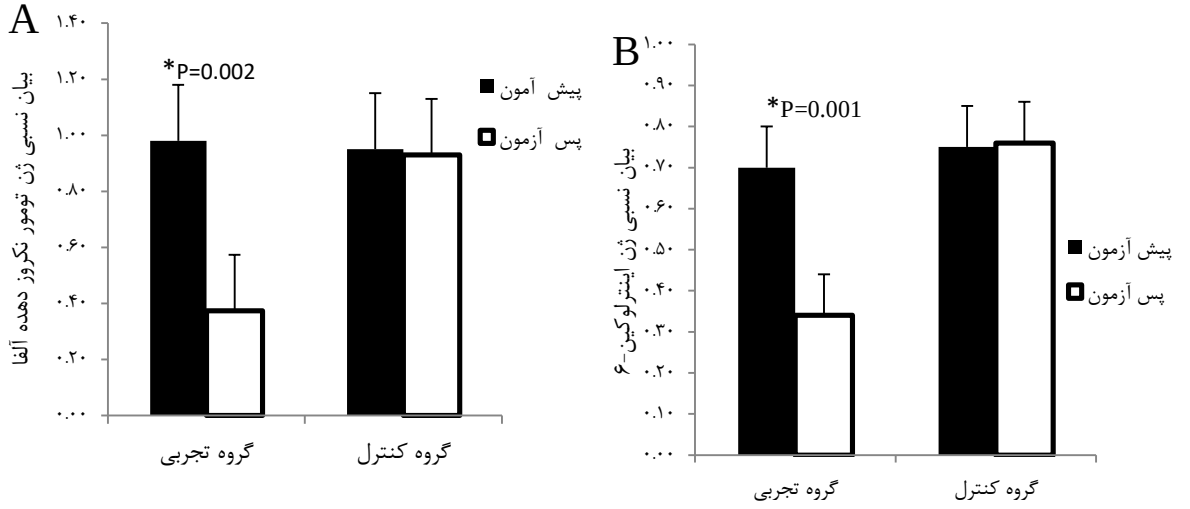


شکل ۳: تغییرات استرادیول در گروه‌های مورد مطالعه در پیش وپس آزمون. اطلاعات بر اساس میانگین ± انحراف استاندارد گزارش شده است. مقدار P [زمان، گروه، و گروه ×زمان (تعامل)] بر اساس تجزیه و تحلیل ANOVA یک طرفه که تفاوت بین گروه تجربی و کنترل را نشان می‌دهد. †تفاوت معنادار گروه تجربی نسبت به گروه کنترل> * تفاوت معنی دار نسبت به مقادیر پایه

نتایج حاصل از پروتکل تمرینی ترکیبی در این مطالعه‌ی کاربردی نشان داد که سطوح بیان ژن فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور- آلفا در PBMC خون زنان یائسه مستعد سرطان پستان در پیش آزمون نسبت به پس آزمون در گروه تجربی کاهش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۰۲). میزان بیان این ژن در مقایسه با گروه کنترل (P=۰/۰۱۳) نیز کاهش معنی‌داری داشت (شکل۴). از طرفی نتایج آنالیز داده‌ها با استفاده از تکنیک PCR-time Real نشان داد که سطوح بیان ژن اینترلوکین -۶ در PBMC زنان یائسه چاق در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (P=۰/۰۰۴۳). همچنین میزان بیان ژن اینترلوکین-۶ در پیش آزمون گروه تجربی در مقایسه با پس آزمون کاهش معناداری داشت (P=.۰/۰۰۱) (شکل۴).

ANOVA P_{time}=;۰/۰۰۱ ; η^2=۰/۵۵۳
ANOVA P_{group}=۰/۱۰۹ ; η^2=۰/۰۶٤
ANOVA $P_{time*group}$=۰/۰۰٤ ; η^2=۰/۰۵۹

ANOVA P_{time}=;۰/۰۰۲ ; η^2=۰/۲۰۸
ANOVA P_{group}=;۰/۱٤۸ ; η^2=۰/۵٦
ANOVA $P_{time*group}$=;۰/۰۰۱۳ ; η^2=۰/۰۹۳



شکل ۴: میزان بیان ژن IL-6 (A) و TNF-α (B) در PBMC گروه‌های کنترل و تجربی با استفاده از روش Real Time-PCR پیش و پس از ۱۲ هفته مداخله. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شده است. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. سطح معنی داری پذیرفته شده P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بر شاخص‌های عملکردی در جدول ۴ آورده شده است. سطح آمادگی جسمانی در تمام عوامل قدرت عضلانی (حداکثر قدرت بیشینه اندام تحتانی: ۳۱/۴+٪، P=۰/۰۰۱؛ فشردن دست: ۳۱/۷+٪، P= ۰/۰۰۱)، تعادل (۲۸/۶+٪، P =۰/۰۰۱)، آمادگی قلبی-تنفسی (۹/۶۴+٪، P= /۰۰۱) و انعطاف‌پذیری (۶۰/۱٪، P =۰/۰۰۲) در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل بهبود یافته است.

جدول ۴: تغییرات شاخص‌های عملکردی بین گروه‌ها در پیش آزمون، هفته ششم و بعد از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی به شکل میانگین ± انحراف استاندارد

متغیرها		پیش آزمون	هفته ششم	پس آزمون	P درون گروهی	P بین گروهی		
						اثر گروه	اثر زمان	تعامل
حداکثر اکسیژن مصرفی (ml/kg/min)	گروه تجربی	۱/۹±۲۰/۶۳	۲/۳±۲۵/۷۸	۳/۴±۳۲/۷۲	†۰/۰۰۱	۰/۰۸۷P =	۰/۰۰۱P =	*۰/۰۰۱P =
	گروه کنترل	۳/۳۱±۲۱/۳۲	۴±۱۹/۸۰	۳/۲±۲۰/۸۸	۰/۶۹	۰/۱۱۳η^2=	۰/۴۵۲η^2=	۰/۶۵۵η^2=
تعادل (cm)	گروه تجربی	۴/۳±۸۵/۱۳	۳/۷±۹۶/۸۳	۵/۵±۱۰۴/۳۲	۰/۰۱P‹†	۰/۰۰۴P =	۰/۰۰۱P =	*۰/۰۰۱P =
	گروه کنترل	۳/۸±۸۷/۴	۴/۲±۸۷	۳/۹۱±۸۶/۵	۰/۰۵P›	۰/۲۶۴η^2=	۰/۸۶۱η^2=	۰/۹۱۸η^2=
انعطاف پذیری (cm)	گروه تجربی	۵/۵±۱۳/۶	۴/۵±۲۱/۲۵	۵/۳±۲۳/۰۸	†۰/۰۰	۰/۰۰۱P =	۰/۰۰۱P =	*۰/۰۰۲P =
	گروه کنترل	۶/۵۸±۱۲/۸	۷±۱۳/۸	۶/۲±۱۱/۹۳	۰/۰۵P›	۰/۲۶۴η^2=	۰/۸۶۱η^2=	۰/۹۱۸η^2=
قدرت بیشینه اندام تحتانی (کیلوگرم)	گروه تجربی	۴/۵±۲۵/۷۴	۳/۸±۲۹/۶۴	۲/۹۳±۳۶	†۰/۰۰	۰/۰۰۳P =	۰/۰۰۱P =	*۰/۰۰۱P =
	گروه کنترل	۲/۹۰±۲۵/۶۷	۳/۹±۲۵	۳/۵±۲۴/۶۷	۰/۰۵P›	۰/۳۸۴η^2=	۰/۷۲۳η^2=	۰/۸۷۵η^2=
قدرت فشردن دست (کیلوگرم)	گروه تجربی	۳/۱۸±۲۴/۷	۲/۸±۲۷/۵	۳/۱±۲۹/۶۹	†۰/۰۴	۰/۰۰۱P =	۰/۰۰۲P =	*۰/۰۰۱P =
	گروه کنترل	۳/۱۸±۲۱/۶۶	۴/۵±۲۲	۱/۹±۲۰/۹۸	۰/۸۵	۰/۷۳۴η^2=	۰/۸۳۷η^2=	۰/۹۰۵η^2=

تغییرات شاخص‌های عملکردی بین گروه تجربی و کنترل در پیش آزمون، هفته ششم و بعد از ۱۲ هفته مداخله. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شده است. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس دو طرفه استفاده شد. سطح معنی‌داری پذیرفته شده P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. * معنی‌داری بین گروهی. † معنی‌داری درون گروهی.

بحث

این کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده-کنترل‌شده، بر تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن سایتوکاین‌های پیش التهابی، ترکیب بدن و شاخص‌های عملکردی در زنان یائسه چاق و دارای اضافه وزن متمرکز بود. ما مشاهده کردیم که در پایان مداخله، زنانی که به‌صورت تصادفی در گروه CT قرار گرفته بودند، میزان بیان ژن سیتوکین‌های پیش التهابی TNF-α و IL-6 در مقایسه با زنان گروه کنترل کاهش یافت، در حالی که هیچ اثر معنی داری برای سطوح E2 مشاهده نشد. مداخله ۱۲ هفته ای که به خوبی توسط آزمودنی‌ها قابل تحمل بود؛ انطباق بالایی را ایجاد کرده و باعث بهبود در ترکیب بدن شدو علاوه بر این، تمرین ترکیبی شاخص‌های عملکردی را بهبود بخشید.

در ارتباط با کاهش التهاب مرتبط با بافت چربی، مداخله منجر به کاهش بیان شاخص‌های پیش التهابی و بهبود عوامل تن‌سنجی شد. این اثرات با مجموعه گسترده‌ای از ادبیات در مورد مداخله تمرینات ورزشی در زنان یائسه با ریسک ابتلا به سرطان پستان، که اخیراً توسط یک متاآنالیز خلاصه شده است (۲۱)، مطابقت دارد. این متاآنالیز نشان داد که تمرینات ورزشی غلظت سرمی IL-6، TNF-α و IL-2 را بهبود می‌بخشد. در حالی که چهار مورد از آن کارآزمایی شامل رویکرد تمرینات ترکیبی هوازی و تمرین مقاومتی مشابه مطالعه حاضر بود، مطالعه ما تنها موردی بود که از دستگاه‌های تمرین مقاومتی و وزنه‌های آزاد برای بخش مقاومتی استفاده کرد که از نظر تئوری تقاضای متابولیک را در عضلات اسکلتی افزایش میداد تا بر نشانگرهای التهابی سیستمیک تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، مداخله ما منجر به تغییرات بیان ژن در IL-6 شد در حالی که مطالعات دیگر عدم تغییر معنی داری در بیان این سایتوکاین را گزارش کردند. علاوه بر این، مداخله ما از یک رویکرد پیشرونده سیستماتیک برای برنامه

تمرینی استفاده کرد که امکان افزایش شدت تمرین را با افزایش آمادگی جسمانی شرکت کنندگان فراهم می‌کرد. این تفاوت‌ها همچنین ممکن است به تغییرات مثبت قابل توجهی در ترکیب بدن که مشاهده کردیم و در نتیجه بهبودهای قابل توجهی در التهاب سیستمیک و بافت چربی کمک کرده باشد.

فاکتور نکروز دهنده آلفا یکی از سایتوکاین‌های التهابی و تعدیل کننده اولیه در پاسخ سیستماتیک به التهاب است که بیان و سطوح آن ارتباط نزدیکی با درصد چربی بدن دارد (۶). در یک مطالعه زنان یائسه با درصد بالای FM، خطر ابتلا به سرطان پستان را در مقایسه با همتایان خود با درصد چربی کمتر نشان دادند. در واقع، چاقی باعث اختلال عملکرد بافت چربی سفید می‌شود (۲۹) که این بافت بسیاری از پاسخ‌های سلولی را مانند افزایش ترشح واسطه‌های پیش‌التهابی TNF-α و IL-6، تولید بیش از حد لپتین توسط سلول‌های چربی (۳۰) و فعال شدن بیش از حد فاکتورهای رونویسی (۳۱) تعدیل می‌کند. این عوامل بیولوژیکی فعال با تنظیم‌زدایی مسیرهای سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR، که یک مسیر اصلی دخیل در سرطان پستان در شروع، پیشرفت، رشد، تکثیر، تهاجم، تومور است، خطر ابتلا به سرطان پستان را در میان زنان یائسه چاق افزایش می‌دهد (۳۲). افزایش چربی بدن در زنان یائسه ممکن است باعث فعال شدن مسیرهای التهابی شود که تولید TNF-α را در بافت چربی افزایش دهد که به نوبه خود باعث بیان آروماتاز در فیبروبلاست‌های چربی می‌شود (۸). آروماتاز بیان شده در بافت چربی به دلیل نزدیکی سلول‌های چربی به سلول‌های اپیتلیال سینه می‌تواند یک محیط سرطان زا را ایجاد کند (۳۳). این مشاهدات از یافته‌های ما در مورد افزایش سطح بیان بیومارکرهای التهابی و هورمونی در PBMC زنان با WC و BMI بالا حمایت می‌کند. مطالعه حاضر همچنین نشان داد که ۱۲ هفته برنامه تمرینی ترکیبی بیان TNF-α و IL-6 را کاهش داد، که نشان دهنده یک اثر ضد التهابی مهم در میان زنان یائسه چاق است. تحقیقات نشان می‌دهد که ترکیبی از تمرینات هوازی و مقاومتی ممکن است بیشترین تأثیر مطلوب را بر التهاب سیستمیک داشته باشد. مونتریو و همکاران (۲۰۲۲) تأثیر فعالیت با وزن بدن و تمرینات ترکیبی (هوازی و مقاومتی) را بر نشانگرهای التهابی در زنان یائسه مقایسه کرده و مشاهده شد که سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی با تمرینات ترکیبی (TNF-α، IL-6) مستقل از تغییرات وزن کاهش یافتند و افزایش در عوامل ضد التهابی (IL-4 و IL-10) تنها در گروه تجربی مشاهده شد (۱۶). این داده‌ها ممکن است نشان دهند که بیشترین مزایای فعالیت ورزشی زمانی تحقق می‌یابد که هر دو شکل تمرین انجام شوند. احتمالاً این یافته‌ها به تغییرات ناشی از تمرین در ترکیب بدن مربوط می‌شود. این ایده با یافته‌های ساردلی و همکاران هم سو است (۳۴) که نشان می‌دهد کاهش غلظت سایتوکین‌های پیش التهابی ممکن است با تغییرات در ترکیب بدن، به ویژه کاهش درصد چربی و افزایش LBM ارتباط نزدیکی داشته باشد. در این راستا ما توانستیم تغییرات معیارهای مربوط به ترکیب بدن را بر اثر تمرینات ترکیبی تأیید کنیم. علاوه بر این سازگاری در شاخص قدرت عضلات بالا تنه و پایین تنه نشاندهنده این است که سازگاری‌های قابل توجهی در ترکیب بدن رخ داده است.

افزایش سطوح E2 با خطر BC پس از یائسگی در ارتباط مستقیم است (۷). در این مطالعه، تمرینات ترکیبی نتوانست تغییری در سطوح E2 ایجاد کند که به نظر می‌رسد این هورمون تحت تأثیر سازگاری‌های ناشی از تمرینات ترکیبی مانند بهبود عملکرد (VO_{2max}) و ترکیب بدن (کاهش FM و افزایش LBM) قرار نگرفته است. برخلاف یافته‌های ما، فریدریچ و همکاران. (۲۰۱۰) نشان دادند که یک سال تمرین هوازی با شدت متوسط تا شدید (۵ روز در هفته) باعث ایجاد تغییر در سطوح E2 در زنان یائسه کم تحرک می‌شود (۱۴). در مطالعه دیگری توسط همین محقق (۲۰۱۵)، سطوح سرمی E2 و FE2 در زنان یائسه غیرفعال پس از ۱۲ ماه تمرین هوازی با حجم

متوسط (۱۵۰ دقیقه در هفته) یا زیاد (۳۰۰ دقیقه در هفته) کاهش یافت (۱۳). اما جالب توجه است، که در سال ۲۰۲۰ گروه تحقیقاتی فریدریچ و همکاران تأثیر ۱۲ هفته تمرین ترکیبی در مقابل تمرین استقامتی را بر پروفایل هورمون‌های جنسی در زنان یائسه مستعد سرطان پستان بررسی کردند اما بر خلاف دو مطالعه قبلی هیچ کدام از انواع تمرینات باعث ایجاد تغییر معنی‌داری بر E2 نشد (۱۲). با وجود گزارش همبستگی مثبت بین BC و E2 در گردش (۱۲،۹)، با این حال، نتایج مطالعه حاضر هیچ تغییر معنی‌داری در سطوح E2 پس از تمرینات ترکیبی را نشان نداد. به نظر می‌رسد کاهش در FM و پایبندی به تمرین دو متغیر مهم در تغییر سطح E2 باشد. بر اساس نتایج یک مطالعه اخیر که زنان یائسه را بر اساس کاهش FM (کمتر از ۲ کیلوگرم) طبقه‌بندی کرده‌اند، مشاهده شد که، SHBG به طور قابل توجهی در مقایسه. با پیش آزمون افزایش یافته است، در حالی که E2 پس از تمرین ترکیبی تغییری نکرد (۱۲). با این وجود که تفاوت معنی‌داری در میزان FM و FFM تحت پروتکل CT مشاهده شد اما در مطالعه حاضر، غلظت E2 از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در داخل یا بین گروه‌ها نشان نداد. محدودیت اصلی که ممکن است فقدان تفاوت‌های آماری موجود در این مطالعه را توضیح دهد، روش (ELISA) مورد استفاده برای اندازه گیری سطح E2، که با وجود اینکه روش معتبری است، ممکن است غلظت سرمی E2 را در مقایسه با کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی کمتر اندازه‌گیری کند.

زنان یائسه اغلب به‌دلیل افزایش درصد چربی بدن، بدون تغییر وزن دچار چاقی شکمی می‌شوند که به کاهش لیپولیز در نتیجه کاهش استروژن تخمدان‌ها نسبت داده می‌شود (۲۳) در این حالت، کاهش LBM و افزایش FM ریسک ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. فریدریچ و همکاران (۲۳) گزارش کردند که فعالیت ترکیبی (۱۲ هفته، ۳ بار در هفته به مدت ۶۰ دقیقه) باعث کاهش FM و افزایش LBM در زنان چاق یائسه شد. در مطالعه حاضر، ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (۱۰ دقیقه گرم کردن، فعالیت هوازی سه بار در هفته به مدت ۳۰ دقیقه، فعالیت مقاومتی دوبار در هفته به مدت ۶۰ دقیقه، ۱۰ دقیقه سرد کردن) نیز منجر به کاهش FM و افزایش توده بدون چربی در زنان یائسه چاق شد. این نتایج نشان می‌دهد که اجرای منظم فعالیت ترکیبی به کاهش FM و WC در زنان یائسه کمک می‌کند. بنابراین فعالیت ترکیبی می‌تواند برای پیشگیری و کاهش چاقی در این گروه مفید باشد.

کاهش تولید استروژن تخمدان باعث کاهش LBM در زنان یائسه می‌شود (۱). پس از مداخله ۱۲ هفته‌ای، گروه تجربی افزایش LBM را نشان دادند، اگرچه هیچ تغییر قابل توجهی در سطوح E2 مشاهده نشد. بانگ و همکاران اثربخشی تمرینات ترکیبی بر بهبود غلظت E2 و LBM را نشان دادند (۳۵). به گفته مورو و همکاران، فعالیت استقامتی ۱۲ هفته‌ای میزان این هورمون را در زنان یائسه افزایش می‌دهد، در حالی که LBM را تغییر نمی دهد (۳۶). تغییر در غلظت هورمون‌های جنسی در طول یائسگی می‌تواند یک عامل تعیین کننده قوی برای سطح LBM باشد. نتایج مربوط به بررسی نمونه‌های عضله اسکلتی نشان داد که E2 نشانگرهای تجزیه پروتئین عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد، که با فسفوریلاسیون FOXO3 و MuRF1 ارزیابی شد. علاوه بر این، استروژن ممکن است در متابولیسم پروتئین عضلات اسکلتی و با فعال کردن گیرنده استروژن ژنومی در عضله، که ممکن است مستقیماً با ارسال سیگنال به گیرنده استروژن آلفا و/یا بتا (ERα و/یا ERβ) بر سلول‌های عضلانی تأثیر بگذارد، از کاهش LBM جلوگیری کند. نتایج مطالعات، این احتمال را افزایش می‌دهد که E2 نقش مهمی در افزایش LBM اسکلتی ایفا می‌کند (۳۷).

کالج آمریکایی طب ورزشی (ACSM) آمادگی جسمانی مرتبط با مهارت‌های حرکتی را از آمادگی جسمانی مرتبط با سلامتی جدا کرده و آن را به ترکیب بدن، انعطاف‌پذیری، قدرت عضلانی، استقامت عضلانی و استقامت قلبی عروقی تقسیم می‌کند (۲۷). کاهش در هر

یک از این عناصر منجر به افزایش احتمال ابتلا به بیماری‌های متابولیکی و انواع سرطان می‌شود (۱۳).

در مطالعه حاضر $\dot{V}O_{2max}$، تعادل، انعطاف‌پذیری و قدرت عضلانی پس از ۱۲ هفته مداخله به طور قابل توجهی افزایش یافت. یائسگی با اختلال عملکرد هوازی همراه است (۳). برنر و همکاران گزارش دادند که ترکیب دو پروتکل فعالیت ورزشی آلبرتا و پیشگیری از سرطان پستان (ALPHAو BETTA) با ۲۲۵ دقیقه فعالیت هوازی در هفته منجر به افزایش ۲۲ درصدی $\dot{V}O_{2max}$ در زنان یائسه غیرفعال با BMI ≥ 22-40 کیلوگرم بر متر مربع شد (۳۸). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که ۱۲ هفته تمرین ترکیبی میزان $\dot{V}O_{2max}$ را در زنان یائسه چاق افزایش می‌دهد.

در مورد قدرت فشردن دست، پروتکل ترکیبی این متغیر را بهبود بخشید. مشخص شده است که پس از ۴۵ سالگی کاهش زیادی در قدرت عضلات دست به وجود می‌آید که مقادیر پایین این متغیر با خطر مرگ و میر و ناتوانی همراه است (۲۷). در این دیدگاه، تمرینات قدرتی برای کاهش از دست دادن قدرت فشردن دست کارآمد نشان داده شده است، نتیجه‌ای که از مطالعه حاضر نیز حاصل شد؛ با توجه به داده‌های به دست آمده، پروتکل تمرینات ترکیبی قادر به ارتقاء بهبود قدرت بیشینه اندام تحتانی بود. بهبود در این عملکرد هم راستا با نتایج مطالعات سانتوس و همکاران (۳۹) و آراگاو-سانتوز و همکاران (۴۰) است که بهبود در عملکرد را پس از برنامه‌های تمرینی با وزن بدن (BWT)[1] و ترکیبی نشان دادند. این نتیجه مورد انتظار بود، زیرا پروتکل تمرین ترکیبی ویژگی‌هایی را ارائه می‌کند که با ایجاد اعمال حرکتی، باعث افزایش راندمان فعالیت و حداکثر سرعت کانسنتریک به کار رفته در اجرای تمرین‌ها می‌شود (۲۱) که به نفع افزایش قدرت عضلانی است (۳۹). علاوه براین، ۱۲ هفته تمرین ترکیبی باعث افزایش تعادل در زنان یائسه با افزایش قدرت عضلانی آنها شد. به‌دلیل تأثیر عوامل اسکلتی- عضلانی بر تنظیم تعادل، آنها با ویژگی‌های عضلانی و ارتباط بیومکانیکی بین قسمت‌های مختلف بدن و همچنین دامنه حرکتی مفاصل مرتبط هستند. تست Y که شامل دورسی فلکشن مچ پا و فلکشن زانو و ران می می‌شود، تعادل را در همه جهات ارزیابی می‌کند. این متغیر به‌طور مستقیم فعالیت عضلات اندام تحتانی به جز عضله دو قلو را اندازه‌گیری می‌کند. با توجه به انقباض عضلات همسترینگ و چهار سر ران در تمام جهات، می‌توان آن را معیار مناسبی برای تعادل نسبت به سایر تست‌ها در نظر گرفت. بر این اساس، افزایش قدرت و کنترل عضلات چهارسر ران می‌تواند تعادل را بهبود بخشد (۱۹).

محدودیت‌های مطالعه آزمایشی ما حجم نمونه کوچک است که البته برای یک مطالعه آزمایشی مناسب است. علاوه براین، در مطالعه حاضر تنها تأثیر یک نوع پروتکل ورزشی بررسی شد و بنابراین این سؤال هنوز باقی می‌ماند که کدام ترکیب تمرینات هوازی و مقاومتی ممکن است بیشترین تأثیر را بر التهاب سیستمیک داشته باشد. در واقع، فعالیت هوازی به تنهایی، فعالیت مقاومتی به تنهایی و تمرینات ترکیبی همگی باعث بهبود التهاب سیستمیک می‌شوند، اگرچه مشخص نیست که کدامیک ممکن است بهترین اثر را بر التهاب در زنان یائسه با ریسک فاکتورهای سرطان پستان یا سایر جمعیت‌ها داشته باشند. در این مطالعه، بررسی بیماری‌های متابولیک و همچنین سطح فعالیت شرکت‌کنندگان براساس خود گزارشی بود. بنابراین، پیشنهاد می‌شود از شتاب‌سنج برای ارزیابی سطح فعالیت استفاده کرد تا دقت در مطالعه را بهبود بخشید. نقطه قوت اصلی این مطالعه طراحی تصادفی کنترل شده برای بررسی اثرات مداخله ورزشی نظارت شده در مقایسه با گروه کنترل بود. علاوه براین، میزان مشارکت آزمودنی‌ها در جلسات ورزشی (۹۷درصد) بود که خود نقطه قوتی برای کار محسوب می‌شود.

[1] Body Weight Training

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ترکیبی از تمرینات مقاومتی با شدت متوسط تا شدید با فعالیت هوازی می‌تواند التهاب سیستماتیک را در زنان یائسه چاق مستعد سرطان پستان کاهش دهد که با تغییر سطوح هورمونی در گردش و پروفایل‌های سایتوکین در PBMC اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، تمرینات ترکیبی توانست شاخص‌های عملکردی را در زنان یائسه بهبود دهد. کاهش FM بدن ناشی از تمرین ترکیبی برای تنظیم پروفایل شاخص‌های التهابی ممکن است مکانیسم مهمی برای پیشگیری از سرطان پستان باشد که با بهبود آمادگی جسمانی، کیفیت زندگی زنان یائسه را افزایش دهد. در حالی که مزایای بلند مدت این نوع مداخله بر پیش‌بینی سرطان پستان مستلزم مطالعه بیشتر است، اما نتایج تأثیر کوتاه‌مدت بر این بیومارکرهای مهم فیزیولوژیکی امیدوارکننده است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد و با اعتبار تخصیصی دانشگاه تبریز و هزینه شخصی انجام شده است. در انتها ضمن قدردانی از همه شرکت کنندگان در این مطالعه، از جناب آقای دکتر یاری به خاطر کمک در روند کارهای آزمایشگاهی و تحلیل داده‌های آماری به دست آمده، تشکر می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ گونه تعارض منافعی با یکدیگر ندارند.

References

1. Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. Cmaj. 2020 ;192(31):E875-91.
2. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease?. Journal of translational medicine. 2019;17(1):1-3.
3. Pimentel I, Lohmann AE, Goodwin PJ. Normal weight adiposity and postmenopausal breast cancer risk. JAMA oncology. 2019;5(2):150-1.
4. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. The Journal of nutrition. 2020;150(4):663-71.
5. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat T, Yerushalmi R, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. The Breast. 2021;60:62-9.
6. Nunes PR, Martins FM, Souza AP, Carneiro MA, Nomelini RS, Michelin MA, et al ٦Menopause. 2019;26(11):1242-9.
7. Zuo Q, Band S, Kesavadas M, Madak Erdogan Z. Obesity and postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer: epidemiology and mechanisms. Endocrinology. 2021;162(12):bqab195.
8. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. Immunity. 2019;51(1):27-41.
9. Qureshi R, Picon-Ruiz M, Aurrekoetxea-Rodriguez I, de Paiva VN, D'Amico M, Yoon H, et al. The major pre-and postmenopausal estrogens play opposing roles in obesity-driven mammary inflammation and breast cancer development. Cell metabolism. 2020;31(6):1154-72.
10. Bajerska J, Łagowska K, Mori M, Reguła J, Skoczek-Rubińska A, Toda T, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of soy intake on inflammatory markers in postmenopausal women. The Journal of Nutrition. 2022;152(1):5-15.
11. Chang SL, Tchernof A, Durocher F, Diorio C. Associations of biomarkers of inflammation and breast cancer in the breast adipose tissue of women with combined measures of adiposity. Journal of Obesity. 2021;2021:1-10.
12. Gonzalo-Encabo P, Valadés D, García-Honduvilla N, de Cos Blanco A, CM,

19. Page QJ. The effect of an 8-week alternating running treatment on balance and lower-extremity strength (Doctoral dissertation, California State University, Sacramento).
20. Aragao-Santos JC, Vasconcelos AB, de Resende-Neto AG, Rodrigues LS, de Lima Silva N, Da Silva DN, et al. Functional and concurrent training do not impair immune function and improve functional fitness in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Experimental Gerontology. 2021;153:111504.
21. Khalafi M, Malandish A, Rosenkranz SK. The impact of exercise training on inflammatory markers in postmenopausal women: A systemic review and meta-analysis. Experimental Gerontology. 202115;150:111398.
22. Martins FM, de Paula Souza A, Nunes PR, Michelin MA, Murta EF, Resende EA, et al. High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. Experimental gerontology. 2018;107:108-15.
23. Gonzalo-Encabo P, Valadés D, García-Honduvilla N, de Cos Blanco A, Friedenreich CM, Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. European Journal of Applied Physiology. 2020;120(6):1277-87.
24. Saghatchian M, Abehsera M, Yamgnane A, Geyl C, Gauthier E, Hélin V, et al. Feasibility of personalized screening and prevention recommendations in the general population through breast cancer risk assessment: results from a dedicated risk clinic. Breast cancer research and treatment. 2022;192(2):375-83.
25. Taroeno-Hariadi KW, Hardianti MS, Sinorita H, Aryandono T. Obesity, leptin, Pérez-López A. Exercise type and fat mass loss regulate breast cancer-related sex hormones in obese and overweight postmenopausal women. European Journal of Applied Physiology. 2020;120(6):1277-87.
13. Friedenreich CM, Neilson HK, O'Reilly R, Duha A, Yasui Y, Morielli AR, Adams SC, Courneya KS. Effects of a high vs moderate volume of aerobic exercise on adiposity outcomes in postmenopausal women: a randomized clinical trial. JAMA oncology. 2015;1(6):766-76.
14. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant RF, Stanczyk FZ, Terry T, Boyd NF, Yaffe MJ, Irwin ML, Jones CA. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(9):1458.
15. Nikitas C, Kikidis D, Bibas A, Pavlou M, Zachou Z, Bamiou DE. Recommendations for physical activity in the elderly population: A scoping review of guidelines. Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls. 2022;7(1):18.
16. Monteiro MR, Aragão-Santos JC, Vasconcelos AB, Resende-Neto AG, Chaves LM, Cardoso AP, et al. Bodyweight and Combined Training Reduce Chronic Low-Grade Inflammation and Improve Functional Fitness of Postmenopausal Women. Sports. 2022;10(10):143.
17. Methenitis S. A brief review on concurrent training: from laboratory to the field. Sports. 2018;6(4):127.
18. Norouzpour M, Marandi SM, Ghanbarzadeh M, Zare Mayavan AA. The effect of combined training on serum concentrations of inflammatory cytokines and factors associated with metabolic syndrome in elderly women with fatty liver. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(2):64-75. [Persian] .

and deregulation of microRNA in lipid metabolisms: their contribution to breast cancer prognosis. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2021;13(1):1-0.
26. Bian C, Bai B, Gao Q, Li S, Zhao Y. 17β-estradiol regulates glucose metabolism and insulin secretion in rat islet β cells through GPER and Akt/mTOR/GLUT2 pathway. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:531.
27. Ratamess N. ACSM's foundations of strength training and conditioning. Lippincott Williams & Wilkins; 2021 Mar 15.
28. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance training for older adults: position statement from the national strength and conditioning association. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2019;33(8):2019-52.
29. Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The many faces of obesity and its influence on breast cancer risk. Frontiers in Oncology. 2019;9:765.
30. Rybinska I, Agresti R, Trapani A, Tagliabue E, Triulzi T. Adipocytes in breast cancer, the thick and the thin. Cells. 2020;9(3):560.
31. Laforest S, Pelletier M, Denver N, Poirier B, Nguyen S, Walker BR, et al. Estrogens and glucocorticoids in mammary adipose tissue: Relationships with body mass index and breast cancer features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(4):e1504-16.
32. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects. International journal of molecular sciences. 2020;22(1):173.
33. van Baak MA, Pramono A, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, et al. Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses. Obesity Reviews. 2021;22:e13239.
34. Sardeli AV, Tomeleri CM, Cyrino ES, Fernhall B, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil MP. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. Experimental gerontology. 2018;111:188-96.
35. Im JY, Bang HS, Seo DY. The effects of 12 weeks of a combined exercise program on physical function and hormonal status in elderly Korean women. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(21):4196.
36. Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, Seals DR. Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(11):4507-15.
37. Park YM, Keller AC, Runchey SS, Miller BF, Kohrt WM, Van Pelt RE, et al. Acute estradiol treatment reduces skeletal muscle protein breakdown markers in early-but not late-postmenopausal women. Steroids. 2019;146:43-9.
38. McNeil J, Brenner DR, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose–response effects of aerobic exercise on energy compensation in postmenopausal women: combined results from two randomized controlled trials. International journal of obesity. 2017;41(8):1196-202.
39. dos Santos G, de Resende Neto A, da Silva Chaves L, Correira de Jesus L, Barranco-Ruiz Y, Monteiro M, et al. Effects of bodyweight and traditional resistance training on the functionality of elderly people: A randomized clinical trial. Rev. Bras. Fisologia Exerc. 2020;19.
40. Aragao-Santos JC, Vasconcelos AB, de Resende-Neto AG, Rodrigues LS, de Lima Silva N, Da Silva DN, et al. Functional and concurrent training do not impair immune function and improve functional fitness in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Experimental Gerontology. 2021;153:111504.