



## مروری بر اثر فعالیت‌های ورزشی بر تغییرات آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی در زنان مبتلا به سرطان

سینه

نسبیه کاظمی: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

سعیده شادمهری: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، تهران، ایران (\* نویسنده مسئول)  
saeedehsh61@gmail.com

چکیده

### کلیدواژه‌ها

سرطان سینه،  
فعالیت ورزشی،  
بافت چربی،  
آدیپوکاین‌ها

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱۷  
تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۸/۱۷

**زمینه و هدف:** بافت چربی یک اندام غدد درون‌ریز پیچیده است و در سرطان پستان نقش دارد. پاسخ آدیپوکاین‌های مترشح شده از بافت چربی به ورزش در سرطان پستان از اهمیت بالایی برخوردار است. هدف از پژوهش حاضر، مروری بر روی مطالعات انجام شده جهت بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی بر تغییرات آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی در زنان مبتلا به سرطان سینه می‌باشد.

**روش کار:** مطالعات مربوط به تغییرات آدیپوکاین‌ها در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی در سرطان سینه در مقالات منتشر شده در سرطان سینه و آدیپوکاین‌ها (پتین، آپیونکتین، رزیستین و کمرین) جستجو شد. ۱۶ مطالعه پاسخ آدیپوکاین‌ها به ورزش در زنان مبتلا به سرطان سینه مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در بسیاری از مطالعات، تنظیم آدیپوکاین‌های مترشح شده از بافت چربی شامل افزایش آپیونکتین و کاهش سطوح لپتین و رزیستین در زنان مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد. همچنین مداخلات ورزشی که منجر به کاهش توده چربی می‌شود منجر به تعديل غلظت آدیپوکاین‌ها می‌شود.

**نتیجه گیری:** یکی از سازگاری‌های مزمن ناشی از ورزش در زنان مبتلا به سرطان سینه، تنظیم تولید و ترشح آدیپوکاین‌ها است که با سازگاری مولکولی مفید در بافت چربی مرتبط است. اگرچه مطالعات بیشتری با بررسی اثر فعالیت‌های ورزشی بر تغییرات آدیپوکاین‌ها در زنان مبتلا به سرطان سینه مورد نیاز است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Kazemi N, Shadmehr S. The effects of exercise on changes of adipokines secreted by adipose tissue in women with breast cancer. Razi J Med Sci. 2021;28(8):76-89.

\* انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Review Article

## The effects of exercise on changes of adipokines secreted by adipose tissue in women with breast cancer

**Nasibe Kazemi:** Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Marvdash Branch, Islamic Azad University, Marvdash, Iran

**Saeedeh Shadmehri:** Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (\*Corresponding author) saeedehsh61@gmail.com

### Abstract

**Background & Aims:** Breast cancer is the most common tumor in women and is the second leading cause of death from cancer after lung cancer. This type of cancer accounts for 25% of all cancers and 12% of cancer-related deaths and is associated with invasion, metastasis and high recurrence rates, especially metastatic capacity of the brain and lungs (1). Over the past 3 decades, patient survival has increased due to advances in treatment and diagnosis. However, patients' quality of life is still negatively affected by the side effects of chemotherapy. Targeted and hormonal therapies do not have long-term effects in most cases, and some patients resist treatment with a significant reduction in therapeutic effect. Epidemiological and etiological evidence show that aberrant fat is a significant factor and a negative prognostic factor for breast cancer (2). Adipose tissue plays an essential role as an energy storage medium and can act as endocrine cells to produce various active substances (3). In addition, studies have confirmed that adipocytes adjacent to invasive cancer cells, referred to as cancer-related fat cells, are involved in the development of breast cancer (4). Breast tissue is composed of 90% adipose tissue with permanent interactions between epithelial cells and fat cells (5). Adipocytes and their precursor mesenchymal stem cells (MSCs) may maintain tumor phenotypes by acting as energy reservoirs for neighboring cancer cells or by secreting signaling molecules and vesicles containing proteins, lipids, and nucleic acids (6). For a long time, adipose tissue was considered an energy source. Today, it is well established that adipose tissue plays a major role in metabolism as a member of the endocrine glands responsible for secreting biologically active molecules called adipokines. Adipokines have hormonal function and as growth factors that modulate insulin resistance, regulate fat and glucose metabolism, and participate in pro-inflammatory and anti-inflammatory responses (7). Adipokines are classified as hormones, growth factors, angiogenic factors, and cytokines. Among them, leptin, adiponectin, resistin and chemerin have the most studies (10). Exercise has many benefits for healthy and unhealthy populations. Repetition of exercise not only directly plays an important role in the prevention of breast cancer (incidence rate), controlling the progression of breast cancer and improving the patient's physical abilities and balance, but also indirectly reduces fatigue and nausea and increases Self-esteem and quality of life in patients with breast cancer (11). Epidemiological studies have shown that exercise can regulate factors that increase the risk of breast cancer, thus reducing the incidence and mortality of breast cancer (12,13).

Breast cancer is still a major medical, social and economic problem due to its increasing prevalence and adverse treatment outcomes. Numerous scientific reports show the benefits of physical activity on various pathophysiological aspects of breast cancer. Changes in adipokines secreted by adipose tissue in response to exercise can increase insights into proposing an appropriate exercise strategy to improve the function of hormone secreted by adipose tissue in breast cancer. In this review, we will discuss the importance of breast adipose tissue and then discuss the different roles of breast adipose tissue in the development and progression of breast cancer. Then we deal with adipokines secreted from adipose tissue and the response of these adipokines to sports activities. According to the above, the present

### Keywords

Breast cancer,

Exercise,

Adipose tissue,

Adipokines

Received: 08/08/2021

Published: 08/11/2021

study intends to investigate the effects of exercise on changes of adipokines secreted by adipose tissue in women with breast cancer.

**Methods:** Search for studies on the changes of adipokines in response to exercise in breast cancer in articles published in the reputable databases Springer, Hindawi, PubMed, Google Scholar, Scopus, SID and ISC using the keyword Exercise Training, adipokines (Leptin, adiponectin, resistin and chemerin) were performed. 16 studies of adipokines responses to exercise in women with breast cancer were reviewed.

**Results:** In many studies, the regulation of adipokines secreted by adipose tissue, including increase in adiponectin and decrease in leptin and resistin levels, was observed in women with breast cancer. Also, Exercise interventions that reduce fat mass modulate the concentration of adipokines.

**Conclusion:** Most research on the relationship between fat and adipokines has been on the progression of breast cancer (68-70). Also, Positive correlations have been reported for waist-hip ratio, waist circumference, or other indicators of obesity and breast cancer risk in women (71). Exercise is a safe and effective adjunctive treatment for breast cancer. Exercise can affect body fat and composition if energy intake equals or exceeds energy absorption. Because adipokines are secreted from adipose tissue, any exercise intervention that reduces fat may be desirable (56). However, it is important to note that energy expenditure during exercise, independent of fat reduction, can also improve the regulation of adipokines, and this strategy can ultimately improve the prognosis of breast cancer (13). Considering the levels of adipokines studied, it was found that the changes in all these biomarkers are, at least indirectly, related to body size. Therefore, the effect of exercise can be entirely or partially dependent on weight loss (50). One of the chronic adaptations resulting from exercise is the regulation of the production and secretion of adipokines, which leads to beneficial molecular adaptation in adipose tissue and immune cells. Therefore, exercise is responsible for changes in adipose tissue function that are able to reverse the metabolic disorder observed in the breast cancer population. Studies have shown that the greatest effect on adipokines is achieved with long-term exercise, 12 weeks or more (45-50, 54, 56). Regardless of the greater understanding of the mechanisms by which exercise beneficially modulates adipokine concentrations in breast cancer, physicians should continue to support exercise as an adjunct to breast cancer because exercise alters the net balance of most obesity-related hormones. Therefore, beneficial modification of the tumor microenvironment ultimately improves the quality of life and clinical outcomes of patients. As mentioned, after reviewing research on exercise and its effects on adipokines in breast cancer, it was found that increased energy intake, regardless of fat reduction, may play an important role in improving hormonal factors in the tumor microenvironment. Otherwise increases breast tumorigenesis. Therefore, future research should focus on determining the role of energy consumption and its potential mechanisms in reducing adipokine concentrations in obese breast cancer populations. Interactions between biomarkers should also be considered in future etiological studies, while exercise interventions should examine the effects of exercise independently of weight loss, various exercise prescriptions, and effects on central obesity. In general, based on the limited evidence to date, more research is needed to elucidate the response of adipokines to exercise interventions and their possible role in breast cancer. In summary, most studies have reported the regulation of adipokines secreted by adipose tissue, including an increase in adiponectin and a decrease in leptin and resistin levels in women with breast cancer. Also, the reduction of fat mass due to exercise interventions was associated with modulating the concentration of adipokines. Therefore, it is suggested to emphasize the need for exercise in breast cancer.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Kazemi N, Shadmehri S. The effects of exercise on changes of adipokines secreted by adipose tissue in women with breast cancer. Razi J Med Sci. 2021;28(8):76-89.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

پاسخ‌های پیش و ضد التهابی شرکت می‌کنند (۷). بیان آدیپوکاین تنظیم نشده ناشی از چاقی بیش از حد و اختلال عملکرد سلول‌های چربی در چاقی با واکنش‌های ایمنی تغییر یافته با بیماری‌های مختلف مرتبط است (۸). بافت چربی به‌طور پویا در تنظیم عملکرد سلول و ایجاد بیماری‌ها از طریق شبکه پیچیده‌ای از سیگنال‌های غدد درون‌ریز، پاراکرین و اتوکرین نقش دارد که بر پاسخ بسیاری از بافت‌ها از جمله هیپوتalamوس، لوزالمعده، کبد، عضله اسکلتی، کلیه و اندوتلیوم تأثیر می‌گذارد (۹). این سیگنال‌ها توسط آدیپوکاین‌ها و سازوکارهای آن‌ها با اتصال به گیرنده‌هایشان واسطه می‌شوند. آدیپوکاین‌ها به عنوان هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، عوامل رگ‌زایی و سیتوکین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. در میان آن‌ها لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و کمرین بیشترین مطالعه را دارند (۱۰).

ورزش فواید زیادی برای جمعیت سالم و غیر سالم به همراه دارد. تکرار ورزش نه تنها به‌طور مستقیم در پیشگیری از سرطان پستان (میزان بروز)، کنترل پیشرفت سرطان پستان و بهبود توانایی‌های جسمی و تعادل بیمار نقش مهمی دارد، بلکه به‌طور غیرمستقیم خستگی و حالت تهوع را به حداقل می‌رساند و باعث افزایش عزت نفس و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود (۱۱). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند فاکتورهایی را که خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد، تنظیم کند، بنابراین میزان بروز و مرگ و میر سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۱۲، ۱۳).

سرطان پستان به دلیل شیوع روزافزون و نتایج درمانی ناخوشایند، هنوز یک مشکل عمدۀ پژوهشکی، اجتماعی و اقتصادی است. گزارش‌های علمی متعدد مزایای فعالیت بدنه بر جنبه‌های مختلف پاتوفیزیولوژیک سرطان پستان را نشان می‌دهد. تغییرات آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی می‌تواند بینش موجود در خصوص پیشنهاد راهبرد تمرین مناسب در جهت بهبود عملکرد هورمون ترشح شده از بافت چربی پستان در سرطان پستان را افزایش دهد. در این بررسی مروری، ما اهمیت بافت چربی پستان را بحث خواهیم کرد و در

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین تومور در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه است. این نوع سرطان ۲۵٪ از کل سرطان‌ها و ۱۲٪ از مرگ‌های مرتبط با سرطان را تشکیل می‌دهد و با تهاجم، متاستاز و میزان عود بالا، به‌ویژه ظرفیت متاستاتیک مغز و ریه‌ها روبرو است (۱). طی ۳ دهه گذشته، به دلیل پیشرفت در درمان و تشخیص، میزان بقای بیمار افزایش یافته است با این حال، کیفیت زندگی بیماران هنوز تحت تأثیر منفی اثرات جانبی شیمی‌درمانی قرار دارد. درمان‌های هدفمند و هورمونی در بیشتر موارد اثرات طولانی مدتی ندارند و برخی از بیماران با کاهش چشمگیر اثر درمانی، نسبت به درمان‌ها مقاومت نشان می‌دهند. شواهد اپیدمیولوژیک و اتیولوژیکی نشان می‌دهند که چربی ناجا یک عامل قابل توجه و فاکتور منفی پیش‌آگهی برای سرطان پستان است (۲). بافت چربی به عنوان انبار ذخیره انرژی نقش اساسی دارد و می‌تواند به عنوان سلول‌های غدد درون‌ریز برای تولید مواد فعال مختلف عمل کند (۳). علاوه بر این، مطالعات تایید کرده‌اند که سلول‌های چربی مجاور سلول‌های سرطانی مهاجم که از آن‌ها به عنوان سلول‌های چربی مرتبط با سرطان یاد می‌شود، در پیشرفت سرطان پستان نقش دارند (۴). بافت پستان توسط ۹۰٪ از بافت چربی با فعل و افعال دائمی بین سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های چربی تشکیل شده است (۵). سلول‌های چربی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیش ساز آن‌ها (MSCs) ممکن است با عمل به عنوان مخازن انرژی سلول‌های سرطانی همسایه یا از طریق ترشح مولکول‌های سیگنالینگ و وزیکول‌های حاوی پروتئین، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، فنوتیپ‌های تومور را حفظ کنند (۶).

برای مدت طولانی، بافت چربی منبع انرژی در نظر گرفته می‌شود. امروزه، به خوبی مشخص شده است که نقش اصلی بافت چربی در متابولیسم به عنوان عضوی از غدد درون‌ریز است که مسئول ترشح مولکول‌های فعال زیستی است که "آدیپوکاین" نامیده می‌شوند. آدیپوکاین‌ها عملکرد هورمونی دارند و به عنوان فاکتورهای رشد که مقاومت انسولین را تعدیل می‌کنند، متابولیسم چربی و گلوکز را تنظیم می‌کنند و در

به تغییرات التهاب هستند و فعالیت متابولیکی کمی دارند. مشخصه بافت چربی قهوهای قطرات کوچک لیپید، میتوکندری کروی بزرگ و بسته بندی شده غنی از آهن و تعداد زیادی مویرگ است که برای انتقال اکسیژن برای تولید و توزیع انرژی به بقیه بدن استفاده می‌شود بافت چربی قهوهای مسئول حفظ درجه حرارت بدن توسط گرمایشی با استفاده از پروتئین جفت نشده نوع یک (UCP1) غنی از میتوکندری است. بافت چربی بژ با نقش آن در ذخیره انرژی و همچنین گرمایشی شناخته می‌شود. این بخش در مقایسه با بافت چربی سفید دارای محتوای میتوکندریایی بالایی است (۱۵). تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی بژ در پاسخ به آگونیست‌های  $\beta_3$  آدرنرژیک گزارش شده است این فرآیند اغلب به عنوان قهوهای شدن بافت چربی شناخته می‌شود (۱۶). تبدیل بافت چربی قهوهای به بافت چربی سفید نیز مستند شده است. این فرآیند اغلب به عنوان سفیدکننده بافت چربی قهوهای شناخته می‌شود و عموماً به عنوان عملکرد نادرست بافت چربی قهوهای که منجر به مرگ سلول‌های بافت چربی قهوهای می‌شود در نظر گرفته می‌شود (۱۷). چندین مطالعه نقش بافت چربی پستان در مورفوژنز غدد پستانی را نشان داده‌اند. بافت چربی پستان یک سیستم غدد درون‌ریز اصلی پستان است و بسیاری از فاکتورهای رشد و آنزیمهای را ترشح می‌کند. سلول‌های چربی سینه نقش اساسی در رشد غدد پستانی در دوران بلوغ و بزرگسالی دارند. یافته‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند که بافت چربی پستان در تمایز سلول‌های اپیتلیال پستانی نقش دارد (۱۸، ۱۹). آزمایشات انجام شده با استفاده از سیستم پیوند همزمان با سلول‌های استرومایی پستان نشان داده‌اند که بافت چربی پستان مسئول مورفوژنز مشخص سلول‌های اپیتلیال در پستان است (۲۰). بافت چربی پستان یک اندام غدد درون‌ریز شناخته شده است که عوامل زیادی از جمله آدیپوکاین‌ها را ترشح می‌کند، بنابراین فرآیندهای مختلف سلولی را کنترل می‌کند. عوامل با اهمیت خاص در سرطان پستان که در این بررسی بحث شده است.

### ارتباط بین بافت چربی و سرطان پستان

در پستان، بافت چربی به ویژه فراوان است و غدد

ادامه به نقش‌های مختلف بافت چربی پستان در توسعه و پیشرفت سرطان پستان می‌پردازیم. سپس به آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی و پاسخ این آدیپوکاین‌ها به فعالیت‌های ورزشی می‌پردازیم با توجه موارد فوق مطالعه حاضر قصد دارد به بررسی اثرات فعالیت ورزشی بر تغییرات آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی در زنان مبتلا به سرطان سینه بپردازد.

### روش کار استراتژی جستجو

جستجو با استفاده از پایگاه داده‌ها در Springer، Scopus، Google Scholar، PubMed، Hindawi و ISC انجام شد. در استراتژی جستجو از اصطلاحات ترکیبی زیر استفاده شده است: فعالیت ورزشی-سرطان پستان، بافت چربی-سرطان پستان، بافت چربی-آدیپوکاین‌ها (لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و کمرین)-سرطان پستان و فعالیت ورزشی-سرطان پستان-آدیپوکاین‌ها. این اصطلاحات جستجو به دلیل مناسب بودن و مرتبط بودن آن‌ها با موضوع مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع ۱۶ مطالعه پاسخ آدیپوکاین‌ها به ورزش در زنان مبتلا به سرطان سینه با محدود کردن آن از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۱ مورد بررسی قرار گرفت. عنوان و چکیده مطالعات شناسایی شده از طریق جستجوی پایگاه داده با توجه به معیارهای ورود، از نظر احتمالی در نظر گرفته شد.

### بافت چربی

چربی یک بافت کمپلکس پویا و یک اندام غدد درون‌ریز، مت Shankل از سلول‌های چربی، یک بخش استرومای-عروقی مت Shankل از لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های مجاور، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های پیش ساز چربی است (۱۴). این بافت از سه نوع چربی مختلف سفید، قهوهای و بژ تشکیل شده است. بافت چربی سفید (WAT) بخش اصلی ذخیره انرژی است که از یک قطره چربی سیتوپلاسمی بزرگ تشکیل شده است و بین عده‌های غذایی اتریزی آزاد می‌کند. همچنین مشخص شده است که بسیاری از مولکول‌های پیش التهابی را تولید می‌کند، بسیاری از آدیپوکاین‌ها مربوط

### لپتین

لپتین یک هورمون پیپتیدی غیرگلیکوزیده ۱۶ کیلو دالتونی است که از ۱۶۷ اسید آمینه تشکیل شده است. لپتین توسط ژن LEP روی کروموزوم ۷ انسان رمزگذاری می‌شود و عمدهاً توسط سلول‌های چربی بزرگ بالغ بافت چربی سفید سنتز و ترشح می‌شود. بافت چربی زیر جلدی منبع اصلی ترشح لپتین است. تولید لپتین در زنان بیشتر از مردان است و ارتباط مثبتی با گسترش بافت چربی و چربی کل بدن دارد (۲۴). لپتین با اتصال به گیرنده R ObR خود، عملکردهای بیولوژیکی متنوعی از جمله تکثیر، تمایز، التهاب و جذب مواد مغذی را اعمال می‌کند (۲۵). لپتین با بروز سرطان پستان و رفتار تومور در ارتباط است. بین افزایش سطح لپتین سرم و خطر سرطان پستان، بهویژه در زنان چاق یا یائسه رابطه مثبت وجود دارد (۲۶). علاوه بر این، بیان لپتین در بافت چربی در جبهه مهاجم در مقایسه با آن در محل سرطان پستان افزایش یافته است (۲۷). علاوه بر این، تولید لپتین در سلول‌های چربی مرتبط با سرطان در مقایسه با سلول‌های چربی بالغ افزایش یافته است که نشان می‌دهد لپتین در تعامل سلول‌های چربی و سلول‌های سرطان پستان نقش دارد (۲۸). لپتین ممکن است بسیاری از جنبه‌های تومورزایی پستان را از زمان شروع، رشد تا پیشرفت متاستاتیک به روش اتوکرین، غدد درون‌ریز و پاراکرین تغییر کند.

### آدیپونکتین

آدیپونکتین یک هورمون پیپتیدی ۳۰ کیلو دالتونی است که توسط ژن ADIPOQ رمزگذاری شده است که در کروموزوم ۲۷ قرار دارد. اگرچه ژن ADIPOQ اصولاً در سلول‌های چربی بیان می‌شود، مطالعات نشان داده است که بیان آدیپونکتین می‌تواند در سلول‌های دیگر نیز القا شود. آدیپونکتین از نظر ساختاری با فاکتور C1q سیستم کمپلمان (مجموعه‌ای از عوامل کمپلمانها) است که به سلول‌های ایمنی در از بین بردن سلول‌های بیگانه و تولید پادتن کمک می‌نماید) مرتبط است و همچنین با کلاژن‌های VIII و X شابه است. فرم با وزن مولکولی بالا، اصلی‌ترین و فعال‌ترین عامل در تأثیرات متابولیک محیطی آدیپونکتین است (۲۹). آدیپونکتین نقش اصلی را در متابولیسم گلوكز و

پستانی را احاطه می‌کند و نقش مهمی در پویایی تغییرات پستان طی بلوغ، بارداری و شیردهی دارد. بافت چربی نقش مهمی در برقراری ارتباط تمام اجزای ریزمحیط پستان دارد. عملکرد اصلی بافت چربی پستان ذخیره انرژی اضافی و آزادسازی آن در صورت نیاز بدن است. اگرچه بافت چربی پستان نقش اصلی در رشد و بلوغ پستان دارد، به عنوان یک منبع انرژی غنی، به توسعه و پیشرفت سرطان پستان نیز کمک می‌کند؛ بنابراین، وقتی سرطان سینه تهاجمی شود، با بافت چربی تماس مستقیم پیدا می‌کند. مطالعات نشان داده است که سلول‌های چربی و مولدهای آن‌ها از طریق تحریک تکثیر و بهویژه حمله از طریق ترشح پروتئازها، سیتوکین‌های پیش التهابی و تغذیل متابولیسم سلول‌های سرطانی، سرطان پستان را تقویت می‌کند (۲۱، ۲۲). در چاقی، نه تنها اندازه و تعداد، بلکه ترشحات سلول‌های چربی نیز تأثیر عمیقی می‌گذارد. بیماران چاق مبتلا به سرطان پستان در تشخیص تومورهای تهاجمی تر نشان می‌دهند و پیشرفت بیماری با میزان بسیار بالاتری از مرگ و میر مشخص می‌شود. از این رو، مطالعه تأثیر سلول‌های چربی در پیشرفت بیماری مورد توجه پژوهشکاران، بهویژه برای درمان بیماران چاق است (۲۲).

### آدیپوکاین‌ها

سلول‌های چربی می‌توانند بیش از ۶۰۰ نوع متابولیت، هورمون و سیتوکین ترشح کنند که در مجموع به عنوان آدیپوکاین شناخته می‌شوند. این آدیپوکاین‌ها در تنظیم فعالیت‌های مختلف زندگی از جمله توزیع چربی، ترشح انسولین، مصرف انرژی، واکنش التهابی نقش دارند (۴). شبکه متقابل با واسطه آدیپوکاین بین سلول‌های چربی و سلول‌های سرطان پستان باعث تکثیر، بقا و متاستاز قبل از سرطان پستان می‌شود (۲۳). در اینجا، ما بهویژه بر نقش لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و کمربن به عنوان آدیپوکاینهای کلیدی مشتق شده از سلول‌های چربی مرتبط با سرطان تمرکز می‌کنیم. شناسایی عملکردها و سازوکارهای آدیپوکاینهای مشتق شده از سلول‌های چربی مرتبط با سرطان برای درک رفتار سرطان پستان و پیشنهاد مداخلات ورزشی دقیق ضروری است.

سرطان‌های مختلف از جمله سرطان پستان نقش دارد. رزیستین مسئول پیشرفت سرطان پستان و افزایش خصوصیات بنیادی است که در درجه اول با TLR-4 و NF- $\kappa$ B و STAT3، دو مسیر مهم در پیشرفت سرطان می‌شود (۱۱). همچنین باعث اتوفرازی در سلول‌های سرطان پستان می‌شود که منجر به مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از دوکسوروبیسین می‌شود (۳۵).

### کمرین

کمرین یک آدیپوکین است که به عنوان گیرنده اسید رتینوئیک نوع ۲ (RARES2) نیز شناخته می‌شود، در همه بافت‌ها به‌ویژه بافت چربی احشایی بیان می‌شود. کمرین انسانی یک پروتئین با ۱۶۳ اسید آمینه است که توالی سیگنال N-ترمینال ۲۰ اسید آمینه آن قبل از ترشح پروکمرین غیر فعال بیولوژیکی در جریان خون حذف می‌شود. فرمهای فعال شیمیایی با پردازش C-ترمینال تولید می‌شوند. پروتئین‌های خارج سلولی و سیستئین ایزوفرم‌های مختلفی از کمرین ایجاد می‌کنند که کمرین ۱۵۷ فعال ترین نوع است (۳۶). فعالیت‌های بیولوژیکی ایزوفرم‌های شیمیایی در وهله اول توسط دو گیرنده شبه کموکاین نوع ۱ (CMKLR1) و گیرنده نوع ۱ جفت شده با پروتئین G (GPR1) انجام می‌شود. کمرین به‌طور مشابه هر دو گیرنده را متصل و فعال می‌کند و باعث پاسخ‌های مختلف سلولی می‌شود. در حالی که فعال شدن CMKLR1 منجر به فراخوانی قوی کلسیم و فسفوریلاسیون ERK1/2 می‌شود، اتصال شیمیایی به GPR1 تنها منجر به فعال شدن ضعیف هر دو مکانیسم سیگنالینگ می‌شود (۳۷). گیرنده شبه کموکاین نوع ۲ موتیف C-C (CCRL2) یک گیرنده کمرین بدون سیگنالینگ پایین دستی شناخته شده است که تصویر می‌شود با اتصال آن به GPR1 و CMKLR1 بر فعالیت موضعی کمرین تأثیر می‌گذارد (۳۶). کمرین ممکن است یک عامل اصلی در پاسخ‌های اولیه ایمنی بدن به عفونت، آسیب و یا التهاب باشد (۳۸). مطالعات اخیر حاکی از آن است که کمرین نقش مهمی در سرطان دارد. با این حال، اهمیت بالینی کمرین در سرطان پستان توسط تعداد بسیار محدودی از مطالعات گزارش

هموستاز ابرژی بازی می‌کند. تأیید شده است که آدیپونکتین با دیابت، التهاب و توسعه سرطان همراه است (۳۰). آدیپونکتین عمدتاً از طریق دو زیرگروه گیرنده آدیپونکتین، AdipoR1 و AdipoR2 عمل می‌کند که در بافت‌های پستانی به دست آمده از انسان و حیوان شناسایی می‌شود (۳۱). با این حال، نقش گیرنده‌های آدیپونکتین در توسعه سرطان پستان مشخص نیست. تونا و همکاران سطح بیان پروتئین‌های آدیپونکتین، AdipoR1 و AdipoR2 را در پد چربی پستانی، تومور پستانی (MT) و سطح آدیپونکتین سرم موش‌های با و بدون تومور پستانی اندازه‌گیری کرد. نتایج نشان داد که میزان بیان پروتئین آدیپونکتین و AdipoR1 در تومور پستانی نسبت به بافت‌های کنترل به‌طور قابل توجهی پایین‌تر است، نشان داد که به‌طور قابل توجهی پایین‌تر است، نشان داد که AdipoR1 به جای AdipoR2 ممکن است در سیگنالینگ آدیپونکتین در توسعه تومور پستانی غالب باشد (۳۱). برای مشخص کردن نقش این دو گیرنده در ایجاد تومور هنوز مطالعات بیشتری لازم است. گزارش‌ها نشان داده‌اند که سطح آدیپونکتین در بافت چربی سرطان پستان به‌طور قابل توجهی کمتر از بافت طبیعی mRNA چربی پستان بود، درحالی که میزان بیان گیرنده آدیپونکتین به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است (۳۲). از آنجا که ترشح آدیپونکتین در سلول‌های چربی مرتبط با سرطان کاهش یافت، این امر حاکی از رابطه بالقوه بین آدیپونکتین و پروتئین‌های سیگنالینگ مرتبط با آن در فعالیت‌های ضد سرطان پستان است.

### رزیستین

رزیستین یکی دیگر از هورمون‌های پپتیدی مخصوص بافت چربی است که به عنوان فاکتور ترشحی مخصوص بافت چربی (ADSF) شناخته می‌شود. رزیستین در ابتدا در موش‌ها در سال ۲۰۰۱ کشف شد و به دلیل توانایی آن در تداخل در عملکرد انسولین، منجر به مقاومت به انسولین شد. رزیستین یک پلی پپتید ۱۲,۵ کیلو دالتونی است که توسط سلول‌های چربی همچنین سلول‌های ایمنی (مونوسیت‌ها، ماکروفازها و سلول‌های مغز استخوان) ترشح می‌شود (۳۳). رزیستین باعث افزایش التهاب، مقاومت به انسولین و تصلب شرایین می‌شود (۳۴). مشخص شده است که رزیستین در

در سرطان پستان است، مطالعات کمی تأثیر ورزش پس از تشخیص بر غلظت لپتین را در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارزیابی کرده‌اند. با این حال، یافته‌های موجود امیدوار کننده هستند. مقدسی و همکاران نشان دادند که ورزش هوایی به مدت ۱۲ هفته سطح لپتین پلاسمای در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد. در این مطالعه توده بدن و شاخص توده بدن (BMI) پس از ۱۲ هفته تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت، درحالی‌که هیچ تغییر قابل توجهی در درصد چربی بدن و دور کمر به باسن (WHR) مشاهده نشد (۴۵). در یک مطالعه کنترل تصادفی، بازماندگان سرطان پستان که به دنبال یک مداخله ورزشی ۶ ماهه، سه بار در هفته شامل ۳۰ دقیقه ورزش هوایی (۶۵ تا ۸۵٪ ضربان قلب بیشینه)، مقدار متوسطی از وزن خود را از دست دادند (متوسط وزن ۱۰/۹ کیلوگرم نسبت قبل از مداخله) و ۱۵-۱۰ دقیقه تمرینات تقویت عضله همراه با برنامه غذایی سالم و هیپو کالری (۶۰۰ کیلوکالری در روز کمتر از هزینه ارزی محاسبه شده) کاهش معنی داری در سطح لپتین در گردش خون نشان دادند (۴۶). در مطالعات دیگری که بازماندگان سرطان پستان ۱۲ هفته پیاده روی (۴۷) یا ۱۵۰ دقیقه در هفته ورزش هوایی (۴۸) کردند، بهبود معنی داری در غلظت لپتین سرم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. به طور مشابه، اروین و همکاران نشان دادند که مقادیر بیشتر فعالیت بدنه خود گزارش شده با غلظت سرمی لپتین در ۷۱۰ زن بازمانده سرطان پستان ارتباط دارد (۴۹). همچنین اثرات مثبت تمرین همزمان یوگا و پیلاتس (۱۲ هفته، ۳ جلسه در هفته و ۷۵ دقیقه تمرین در هر جلسه) بر کاهش میزان لپتین در بازماندگان سرطان پستان گزارش شده است که با کاهش وزن در گروه ورزش همراه بوده است (۵۰). با این حال، در برخی مطالعات کاهش قابل توجهی در شاخص‌های چاقی مشاهده نشد که ممکن است حداقل تا حدی توضیح دهد که چرا تغییری در سطح لپتین به دست نیامده است. پس از ۱۲ هفته تمرین پیلاتس یا ترکیبی از رژیم غذایی و ورزش هوایی، تغییر معنی داری در سطح لپتین مشاهده نشد (۵۱،۵۲). لیگیبل و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که مقادیر لپتین پس از ۱۶ هفته ورزش

شده است. ال ساغیر و همکاران (۲۰۱۸) دریافتند که بیان کمرين در بافت‌های سرطان پستان افزایش می‌یابد و بیان کمرين بالا با پیش آگهی ضعیف و پارامترهای نامطلوب بالینی و پاتولوژیک همراه است (۳۹)؛ بنابراین، سطح سرم کمرين ممکن است یک نشانگر زیستی پیش بینی کننده در سرطان پستان باشد. گزارش اخیر نشان داده است که سطح کمرين سرم با فاز سرطان پستان ارتباط ندارد، اما نتایج این گزارش در مورد نقش کمرين سرم در سرطان پستان محدود است زیرا اندازه نمونه کوچک است و هیچ کنترل سالم یافت نمی‌شود (۴۰)؛ بنابراین، برای تحقیقات بیشتر در اندازه‌های بزرگ‌تر، اهمیت بالینی کمرين سرم در سرطان پستان مورد نیاز است.

## اهمیت ورزش در پیشگیری، کنترل و درمان سرطان پستان

فعالیت ورزشی نه تنها می‌تواند خطر بروز سرطان پستان را کاهش دهد بلکه می‌تواند بر بقا پس از تشخیص سرطان پستان تأثیر بگذارد. مزایای فعالیت ورزشی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در یک متاناالیز ارزیابی شده و حاکی از این است که فعالیت ورزشی اثر مفیدی بر فیزیولوژی، ترکیب بدن، عملکرد بدنی، نتایج روانشناختی و کیفیت زندگی در بیماران پس از درمان سرطان پستان دارد (۴۱). همچنین نشان داده شده است که ورزش قبل از تشخیص سرطان پستان به طور قابل توجهی برای نتیجه درمان و زنده ماندن بیمار مفید می‌باشد (۴۲). نتایج یک مطالعه کوهرت آینده نگر شامل ۳/۳۹۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک نشان می‌دهد که مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به طور قابل توجه و معکوس با ورزش قبل از تشخیص ارتباط داشت (۴۳). علاوه بر این، مطالعه مشابه دیگری نشان داد که ورزش قبل از تشخیص سرطان پستان می‌تواند بقای بیمار را بهبود بخشد (۴۴). نوع سرطان، زمان و شدت ورزش مهم است و باید مورد توجه قرار گیرد.

## اثر فعالیت ورزشی بر میزان لپتین در زنان مبتلا به سرطان پستان

اگرچه فرض بر این است که لپتین بک فاکتور رشد

(۵۸). در مطالعه مقدسی و همکاران ۱۲ هفته ورزش هوازی (۴۵ تا ۲۵ دقیقه پیاده روی با شدت ۶۵-۴۵ درصد ضربان قلب هدف، سه بار در هفته) سطح آدیپونکتین پلاسمای زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان را افزایش داد (۵۹). با این حال، کیم و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند سطح آدیپونکتین پس از ۱۲ هفته تمرینات ورزشی ترکیبی با RPE معادل ۱۵-۱۳ در بیماران دارای سرطان پستان تغییر معنی داری نکرد (۶۰). لیگیبل و همکاران (۲۰۰۹) نیز اثرات ۱۶ هفته ورزش بر مقادیر آدیپونکتین در بازماندگان سرطان پستان کم تحرک و دارای اضافه وزن را بررسی کردند، نتایج نشان داد که مقادیر آدیپونکتین و آدیپونکتین با وزن مولکولی بالا پس از ۱۶ هفته ورزش در بازماندگان سرطان پستان تغییر نکرد. در این مطالعه درصد چربی بدن تغییر معنی داری نشان نداد (۵۳). در مجموع، در تحقیقاتی که افزایش سطوح آدیپونکتین زنان دارای سرطان پستان بعد از دوره تمرینات را گزارش کردند تغییرات سطوح چربی علت نتایج به دست آمده ذکر شده است. همچنین سطوح آدیپونکتین می‌تواند با چاقی و بیماری‌های التهابی مزمن مرتبط باشد بنابراین وضعیت پایه آزمودنی‌ها می‌تواند در نتایج به دست آمده به دنبال فعالیت ورزشی اثر گذار باشد.

### اثر فعالیت ورزشی بر میزان رزیستین در زنان مبتلا به سرطان پستان

مطالعات کمی پاسخ مقادیر رزیستین در بیماران مبتلا به سرطان پستان به دنبال تمرینات ورزشی را مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج کاظمی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که ۱۰ هفته تمرینات پیلاتس (سه جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) موجب کاهش رزیستن زنان مبتلا به سرطان پستان شد. همچنین تمرینات پیلاتس اثر معنی داری بر کاهش BMI و WHR زنان مبتلا به سرطان پستان نداشت (۵۷). با توجه به اینکه روش‌های مختلفی جهت درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفته است که می‌تواند با توجه به درجه و سختی بیمار متفاوت باشد (۶۱)، بر اساس شواهد محدود تا به امروز، تحقیقات بیشتری نیاز است تا پاسخ مقادیر رزیستین به ورزش و نقش احتمالی آن در سرطان پستان را توضیح دهد.

در بازماندگان سرطان پستان تغییر نکرد. گروه ورزش کاهش معنی داری در شاخص توده بدن (BMI)، دور کمر به باسن و درصد چربی بدن نشان نداد (۵۳). از آنجایی که لپتین تحت تأثیر مستقیم چربی قرار دارد و از آنجا که سیگنال‌های زیادی از ذخیره انرژی را نشان می‌دهد، هرگونه مداخله ای که بر توده چربی تأثیر بگذارد، مانند ورزش یا محدودیت کالری، به طور بالقوه غلظت لپتین را کاهش می‌دهد.

### اثر فعالیت ورزشی بر میزان آدیپونکتین در زنان مبتلا به سرطان پستان

رابطه معکوس آدیپونکتین با شاخص توده بدن (BMI) در گروه بازماندگان سرطان پستان که ورزش هوازی با شدت متوسط (۱۵۰ دقیقه در هفته، به مدت ۱۲ هفته) و مشاوره رژیم غذایی با مراقبت معمول را اجرا کردند، مشاهده شده است که با کاهش وزن شرکت کنندگان، سطح آدیپونکتین آن‌ها بهبود می‌یابد (۵۴). در یک مطالعه کنترل تصادفی، زنان مبتلا به سرطان پستان پس از اجرای برنامه تمرینی در آب با افزایش تدریجی شدت و زمان، از ۵۰٪ تا ۷۵٪ ذخیره ضربان قلب، ۴ بار در هفته و به مدت ۶ هفته افزایش معنی داری در سطح آدیپونکتین در گردش خون نشان دادند (۵۵). افزایش سطح سرمی آدیپونکتین و کاهش درصد چربی بدن در بیماران نجات یافته از سرطان مطالعه از سرطان پستان پس از ۱۲ هفته تمرینات ورزشی پیلاتس مشاهده شده است (۵۶). محققان افزایش سطح آدیپونکتین سرم را به کاهش درصد چربی بدن در بیماران نجات یافته از سرطان پستان نسبت دادند. همچنین نتایج کاظمی و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که ۱۰ هفته تمرینات پیلاتس (سه جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) اثر معنی داری بر کاهش آدیپونکتین زنان مبتلا به سرطان پستان دارد. همچنین تمرینات پیلاتس اثر معنی داری بر کاهش شاخص توده بدن (BMI) و دور کمر به باسن (WHR) زنان مبتلا به سرطان پستان نداشت (۵۷). نتایج پژوهشی دیگر نیز افزایش معنی دار سطوح سرمی آدیپونکتین زنان مبتلا به سرطان پستان به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی به مدت ۸ هفته تمرینات هوازی با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب هدف در مقایسه با گروه کنترل نشان داد

التهابی IL-12 و TNF- $\alpha$  را القاء می‌کند (۶۷). پیشنهاد شده است که افزایش سطح رزیستین در بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از تمرینات ورزشی ممکن است بواسیله فعال سازی ماکروفازها به عنوان بخشی از فرآیندهای التهابی توضیح داده شود (۵۷). در مجموع پاسخ آدیپوکاین‌ها به فعالیت ورزشی در زنان مبتلا به سرطان پستان به طور محدودی بررسی شده است اما مطالعات انجام شده بر مزایای فعالیت ورزشی در تنظیم سطوح هورمون‌های مترشحه از بافت چربی در بازماندگان سرطان تاکید دارند؛ بنابراین مطالعات بیشتری برای درک اثرات فعالیت‌های ورزشی بر تغییرات آدیپوکاین‌ها در زنان مبتلا به سرطان پستان مورد نیاز است.

### بحث

اکثر تحقیقات مربوط به رابطه بین چربی و آدیپوکاین‌ها پیشرفت سرطان پستان بوده است (۶۰-۶۸). همچنین ارتباطات مثبت در مورد نسبت دور کمر به لگن، دور کمر، یا سایر شاخص‌های چاقی و خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان گزارش شده است (۷۱). ورزش یک درمان کمکی ایمن و موثر برای سرطان پستان است. در صورتی که مصرف انرژی با جذب انرژی برابر باشد یا از آن فراتر رود، فعالیت ورزشی می‌تواند چربی و ترکیب بدن را تحت تأثیر قرار دهد. از آنجا که آدیپوکاین‌ها از بافت چربی ترشح می‌شوند، هرگونه مداخله ورزشی که چربی را کاهش دهد، ممکن است مطلوب باشد (۵۶). با این حال، توجه به این نکته نیز ضروری است که مصرف انرژی طی فعالیت ورزشی، مستقل از کاهش چربی نیز می‌تواند تنظیم آدیپوکاین‌ها را بهبود بخشد و این استراتژی در نهایت می‌تواند پیش‌آگهی سرطان پستان را بهبود بخشد (۱۳).

اگر آدیپوکاین‌ها در واقع با افزایش خطر عود سرطان پستان یا مرگ و میر همراه باشند، پاسخگویی آن‌ها به فعالیت ورزشی که یک رفتار قابل تغییر است، ممکن است کلید بهبود نتایج سرطان پستان باشد. با توجه به اینکه بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور معمول دارای اضافه وزن هستند و در زمان تشخیص درصد نسبتاً بالایی از چربی بدن دارند اعتقاد بر این است که فقط مداخلات ورزشی که منجر به کاهش توده چربی

### اثر فعالیت ورزشی بر میزان کمرین در زنان مبتلا به سرطان پستان

با توجه به دانش ما سطح کمرین به عنوان نشانگر جدید در رابطه با سایر پارامترهای تن سنجی و متابولیک به عنوان عوامل خطر در بیماران مبتلا به سرطان پستان در پاسخ به فعالیت ورزشی مورد مطالعه قرار نگرفته است.

### mekanisem تغییرات آدیپوکاین‌ها ناشی از ورزش

تمرین می‌تواند توده چربی را کاهش دهد و نقش مهمی در مصرف انرژی دارد و بر غلظت هورمون‌ها از جمله انسولین، کورتیزول، کاتکول آمین‌ها، استروژن، تستوسترون و هورمون رشد که ممکن است غلظت لپتین را تغییر دهد تأثیر می‌گذارد (۶۲). از طرف دیگر، چندین عامل مانند شدت و مدت ورزش، وضعیت تغذیه، ریتم شبانه روزی لپتین، ساعت نمونه گیری خون و عدم تعادل کالری تحمیل شده توسط ورزش در تغییرات غلظت لپتین پلاسمای موثر است (۶۳). گزارش شده است که تمرین بیش از هشت هفته با حجم کافی (تکرار، شدت و مدت) متعاقب کاهش وزن بدن باعث افزایش سطح آدیپونکتین می‌شود (۴۵). مطالعات نشان می‌دهد که کاهش وزن ناشی از ورزش ممکن است مکانیسم افزایش آدیپونکتین باشد (۶۴، ۶۵). بین سطح آدیپونکتین پلاسمای با وزن، شاخص توده بدن و توده چربی بدن روابط منفی وجود دارد (۶۴). آدیپونکتین توسط چربی ترشح می‌شود اما سطح آن با افزایش انبارهای چربی کاهش می‌یابد (۶۶). سطح آدیپونکتین با توده چربی زیر جلدی و احشایی رابطه معکوس دارد (۶۴). به نظر می‌رسد که تغییرات ناشی از ورزش در ترکیب بدن در افزایش آدیپونکتین پلاسمای در زنان مبتلا به سرطان پستان نقش داشته باشد. همچنین تغییرات حاصله در وزن، توده چربی، شاخص‌های آنتropومتریکی و سایتوکین‌های پیش التهابی به عنوان مکانیسم‌های محتمل بر مقدار رزیستین به دنبال تمرینات ورزشی مطرح می‌باشند. مطالعات گزارش کردند که در انسان، رزیستین به طور کلی توسط سلول‌های ایمنی یا ماکروفازها تولید می‌شود و نقش آن در تمایز مونوцит به ماکروفاز نیز پیشنهاد شده است. درمان ماکروفازها با رزیستین تولید سایتوکاین‌های

مداخلات ورزشی و نقش احتمالی آن در سرطان پستان نیاز است.

### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، می‌توان گفت که بیشتر مطالعات انجام شده تنظیم آدیپوکاین‌های ترشح شده از بافت چربی شامل افزایش آدیپونکتین و کاهش سطوح لپتین و رزیستین در زنان مبتلا به سرطان پستان را گزارش کردند. همچنین کاهش توده چربی ناشی از مداخلات ورزشی با تعدیل غلظت آدیپوکاین‌ها همراه بود؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود بر لزوم اجرای تمرینات ورزشی در سرطان پستان تاکید شود.

### تقدیر و تشکر

این تحقیق با کد اخلاق با شماره IR.MIAU.REC. 1396.105 انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

- Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 2019; 575:299–309.
- Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):35.
- Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):507–24.
- Wu Q, Li B, Li Z, Li J, Sun S, Sun S. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):95.
- Pallegar NK, Christian SL. Adipocytes in the tumour microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1234:1–13.
- Bandini E, Rossi T, Gallerani G, Fabbri F. Adipocytes and microRNAs crosstalk: a key tile in the mosaic of breast cancer microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2019; 11: 1451.
- Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):216–221.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ.

می‌شود منجر به تعدیل غلظت آدیپوکاین‌ها می‌شود (۵۶). با توجه به مقادیر آدیپوکاین‌های مورد بررسی مشخص شد که تغییرات همه این نشانگرهای زیستی، حداقل به‌طور غیرمستقیم، به اندازه بدن مربوط می‌شوند؛ بنابراین، تأثیر فعالیت ورزشی می‌تواند کاملاً یا تا حدی به کاهش وزن وابسته باشد (۵۰). یکی از سازگاری‌های مزمن ناشی از ورزش، تنظیم تولید و ترشح آدیپوکاین‌ها است که باعث سازگاری مولکولی مفید در بافت چربی و سلول‌های ایمنی می‌شود؛ بنابراین، تمرینات ورزشی مسئول تغییرات عملکرد بافت چربی است که قادر به از بین بدن اختلال متابولیکی مشاهده شده در جمعیت مبتلا به سرطان پستان است. بررسی‌ها حاکی از آن است که بیشترین تأثیر در آدیپوکاین‌ها با تمرین طولانی مدت ورزشی، ۱۲ هفته یا بیشتر حاصل شده است (۴۵–۵۰، ۵۴، ۵۶). صرف نظر از درک بیشتر مکانیسم‌هایی که ورزش به‌طور سودمند غلظت آدیپوکاین‌ها را در سرطان پستان تعدیل می‌کند، پزشکان باید همچنان از ورزش به عنوان یک درمان کمکی در سرطان پستان حمایت کنند زیرا ورزش تعادل خالص اکثر هورمون‌های مرتبط با چاقی را تغییر می‌دهد، بنابراین تعدیل سودمند ریزمحیط تومور، در نهایت بهبود کیفیت زندگی و نتایج بالینی بیماران را به همرا دارد.

همانطور که ذکر شد، پس از بررسی تحقیقات انجام شده مربوط به ورزش و تأثیرات آن بر روی آدیپوکاین‌ها در سرطان پستان، مشخص شد که افزایش مصرف انرژی، صرف نظر از کاهش چربی، ممکن است نقش مهمی در بهبود عوامل هورمونی در محیط ریز تومور داشته باشد که در غیر این صورت توموزایی پستانی را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، تحقیقات آینده باید بر تعیین نقش مصرف انرژی و مکانیسم‌های بالقوه آن در کاهش غلظت آدیپوکاین‌ها در جمعیت سرطان پستان چاق متتمرکز باشد. همچنین در مطالعات اتیولوژیک آینده باید تعاملات بین نشانگرهای زیستی در نظر گرفته شود، در حالی که مداخلات ورزشی باید اثرات ورزشی را به‌طور مستقل از کاهش وزن، تجویزهای مختلف ورزشی و تأثیرات بر چاقی مرکزی بررسی کنند. به‌طور کلی، براساس شواهد محدود تا به امروز، تحقیقات بیشتری برای روشن کردن پاسخ آدیپوکاین‌ها به

- Arch Med Sci. 2013;9(2):191–200.
10. Lemoine AY, Ledoux S, Larger E. Adipose tissue angiogenesis in obesity. *ThrombHaemost.* 2013;110(4):661–668.
  11. Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *J Sport Health Sci.* 2021;10(2):201–210.
  12. Ibrahim EM, Al Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: Meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011; 28(3): 753-765.
  13. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, et al. Association of pre-diagnosis physical activity with recurrence and mortality among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2013; 133(6): 1431-1440.
  14. Miana VV, González EA.P. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12:822.
  15. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab.* 2015; 22:546–559.
  16. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10:24–36.
  17. Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, Murano I, Severi I, Venema W, et al. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *J. Lipid Res.* 2018; 59:784–794.
  18. Howlett AR., Bissell MJ. The influence of tissue microenvironment (stroma and extracellular matrix) on the development and function of mammary epithelium. *Epithel. Cell Biol.* 1993; 2:79–89.
  19. Zangani D, Darcy KM, Shoemaker S, Ip MM. Adipocyte-epithelial interactions regulate the in vitro development of normal mammary epithelial cells. *Exp. Cell Res.* 1999; 247:399–409.
  20. Sakakura T, Sakagami Y, Nishizuka Y. Dual origin of mesenchymal tissues participating in mouse mammary gland embryogenesis. *Dev Biol.* 1982; 91:202–207.
  21. Bhardwaj P, Brown KA. Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Front Oncol.* 2021; 11:638918
  22. Kothari C, Diorio C, Durocher F. The Importance of Breast Adipose Tissue in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5760.
  23. Cha YJ, Kim E-S, Koo JS. Tumor-associated macrophages and crown-like structures in adipose tissue in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(1):15–25.
  24. Pujanek M, Bronisz A, Malecki P, Junik R. Pathomechanisms of the development of obesity in some endocrinopathies – an overview. *Endokrynol Pol.* 2013;64(2):150–155.
  25. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalef V. Obesity and breast Cancer: role of Leptin. *Front Oncol.* 2019; 9:1–12.
  26. Pan H, Deng LL, Cui JQ, Shi L, Yang YC, Luo JH, et al. Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11345.
  27. Gnerlich JL, Yao KA, Fitchev PS, Goldschmidt RA, Bond MC, Cornwell M, Crawford SE. Peritumoral expression of adipokines and fatty acids in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20 Suppl 3:S731-8..
  28. Choi J, Cha YJ, Koo JS. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog Lipid Res.* 2018; 69:11–20.
  29. Yadav A, Kataria MA, Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013; 417:80–84.
  30. Maroni P. Leptin, Adiponectin, and Sam68 in bone metastasis from breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1051.
  31. Tuna BG, Cleary M, Dogan S. Roles of Adiponectin signaling related proteins in mammary tumor development. *South Clin Istanbul Eurasia.* 2019;30(4):290–5.
  32. Fletcher SJ, Sacca PA, Pistone-Creydt M, Coló FA, Serra MF, Santino FE, et al. Human breast adipose tissue: characterization of factors that change during tumor progression in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36(1):26.
  33. Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crépin D, Ould Hamouda H, Riffault L, Taouis M. Central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4. *Diabetes.* 2013 Jan;62(1):102–14..
  34. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: Found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22:259–265.
  35. Liu Z, Shi A, Song D, Han B, Zhang Z, Ma L, et al. Resistin confers resistance to doxorubicin-induced apoptosis in human breast cancer cells through autophagy induction. *Am. J. Cancer Res.* 2017; 7:574–583
  36. Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2013; 14:245–262
  37. Henau Ode, Degroot GN, Imbault V, Robert V, Poorter Cde, Mcheik S, et al. Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS ONE.* 2016;11: e0164179
  38. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem.* 2005; 280:34661–6

39. El-Sagheer G, Gayyed M, Ahmad A, Abd El-Fattah A, Mohamed M. Expression of chemerin correlates with a poor prognosis in female breast cancer patients. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2018; 10, 169–176.
40. Akin SA, Gedik E, Haznedaroglu E, Dogan AL, Altundag MK. Serum Chemerin Level in Breast Cancer. *Int. J. Hematol. Oncol.* 2017; 27: 6.
41. Fong DY, Ho JW, Hui BP, AM Lee, DJ Macfarlane. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. 2012.
42. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22(5): 626-637.
43. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obes Rev.* 2015;16(6):473-87.
44. Cleveland RJ, Eng SM, Stevens J, Bradshaw PT, Teitelbaum SL et al. Influence of prediagnostic recreational physical activity on survival from breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21(1): 46-54.
45. Moghadasi M, Mohebbi H, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S, Noroozi H, Pirooznia N. High intensity endurance training improves adiponectin mRNA and plasma concentrations. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112:1207-1214.
46. Scott E, Daley AJ, Doll H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control.* 2013; 24:181–191
47. KaramiL, Nuri R, Moghadasi M, Tahmasebi S, Taleie A. The effect of 12 weeks of walking on plasma levels of leptin in postmenopausal women with breast cancer. *J Sport Biosci* 2011; 3:107-121
48. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, Hopkins-Price P, Vicari S, Rao K, et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(4):323-35
49. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland FD, Baumgartner R, Baumgartner K, et al. Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(12):2881-8.
50. Ebrahim pour S, Shabani R, Saedi H, Dehghanzadeh S. The effect of combined Pilates and yoga training on insulin and leptin level in breast cancer survivors: A randomized clinical trial. *J Nurs Midwifery Sci* 2021; 8:85-91
51. Khajehlandi M, Bolboli L, Siahkohian M, Nikseresht F. Effect of pilates training on serum levels of adiponectin and leptin in inactive women with overweight. *J Jiroft Univ Med Sci* 2018; 4:201-12.
52. Travier N, Buckland G, Vendrell JJ, Fernandez-Veledo S, Peiró I, Del Barco S, et al. Changes in metabolic risk, insulin resistance, leptin and adiponectin following a lifestyle intervention in overweight and obese breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27: e12861.
53. Ligibel JA, Giobbie-Hurder A, Olenczuk D, Campbell N, Salinardi T, Winer EP, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on levels of adiponectin, high molecular weight adiponectin and leptin in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control.* 2009;20(8):1523-8.
54. Swisher AK, Abraham J, Bonner D, Gilleland D, Hobbs G, Kurian S, et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2995-3003.
55. Karimi N, Roshan VD. Change in adiponectin and oxidative stress after modifiable lifestyle interventions in breast cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(5):2845-50.
56. Azamianjazi A, GhasemiMobarekeh B, Vismeh Z, Parsa Gohar N. Effect of 12 weeks of selected Pilates exercise training on serum adiponectin level and insulin resistance in female survivors of breast cancer and its role in prevention of recurrence. *SJKU.* 2015; 20 (5) :61-73
57. Hosseini A, Shadmehri S, Kazemi N, Mosalaneghad A, Izadi A. Relation Between Health Promotion Behaviors Lifestyle and Islamic Lifestyle in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Nursing and Midwifery.* 2018; 7 (2) :116-125
58. Kazemi A, Kalantari Khandni B. The Effect of 8 Weeks Aerobic Training on Serum Levels of Adiponectin and Estradiol in Women with Breast Cancer. *ijbd.* 2015; 8(3):16-24
59. Moghadasi M, Nouri R, KaramiBonari L, Gholamalishahi S, Nematollahzadeh Mahani, M. Plasma leptin and adiponectin concentrations in postmenopausal women with breast cancer following aerobic exercise. *Journal of Physical Activity and Hormones.* 2017; 1(1): 37-50.
60. Kim TH, Chang JS, Park KS, Park J, Kim N, Lee JI, et al. Effects of exercise training on circulating levels of Dickkopf-1 and secreted frizzled-related protein-1 in breast cancer survivors: A pilot single-blind randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2017; 12 (2): 1771-1784
61. Salehi S, Tajvidi M, Ghasemi V, Raei Z. Investigating the effect of nurses' supportive and educative careon the quality of life in breast cancer patients referred for radiotherapy in Seyedoshohada hospitals in Isfahan in 1392. *Journal of Clinical*

- Nursing and Midwifery. 2016; 5 (2) :9-18
62. Kraemer RR, Acevedo EO, Synovitz LB, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Leptin and steroid hormone response to exercise in adolescent female runners over a 7-week season. Eur J Appl Physiol 2001; 86:85-91
63. Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, et al. Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. J Sports Sci Med 2006; 5:172-181.
64. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. Diabetic Care 2003; 26:2383-2388.
65. Kobayashi J, Murase Y, Asano A. Effect of walking with a pedometer on serum lipid and adiponectin levels in Japanese middle-aged men. J Atherosclerosis Thrombos 2006; 13:197-201.
66. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. Diabetologia. 2002; 45: 1201-1210.
67. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun 2005; 334: 1092-1101
68. D'Esposito V, Ambrosio MR, Giuliano M, Cabaro S, Miele C, Beguinot F, et al. Mammary Adipose Tissue Control of Breast Cancer Progression: Impact of Obesity and Diabetes. Front Oncol. 2020; 10:1554.
69. Zhao C, Wu M, Zeng N, Xiong M, Hu W, Lv W, et al. Cancer-associated adipocytes: emerging supporters in breast cancer. J Exp Clin Cancer Res 2020; 39: 156.
70. Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, Tran DK, Nguyen TT, Thanh VV, et al. The Effects of Adipocytes on the Regulation of Breast Cancer in the Tumor Microenvironment: An Update. Cells. 2019;8(8):857.
71. Gui Y, Pan Q, Chen X, Xu S, Luo X, Chen L. The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(43):75389-75399.