

## Changes in growth factors and estrogens in course of breast cancer: Role of the individual and combined of water-based exercise and ginger supplementation

Ghorbani shorkaai Z.<sup>1</sup> MSc, Dabidi Roshan V.<sup>2</sup> PhD

<sup>2</sup>Department of sport physiology, faculty of school Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, Mazandaran, Iran

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Student of exercise physiology, Sari Branch Islamic Azad University, Sari, Iran

### Abstract

**Aims:** Growth factors are associated with a change in body composition and chronic diseases such as; cancer. The aim of this study was to determine the individual and concomitant effect of water-based exercise and oral *Zingiber officinale* supplement on Changes in growth factors and estrogen in overweight women with breast cancer.

**Methods:** In a semi-experimental study, Forty obese women diagnosed with breast cancer (76±9 kg, fat mass 41.8±4 percent) participated. Subjects were randomly assigned into groups; placebo, water-based exercise, Zingiber and water-based exercise+Zingiber groups. Subjects in the Zingiber group and combined group orally received 4 capsules contained 750 mg of zingiber flour for 6 weeks. The water-based exercise program were collected at a progressive intensity and time, ranged from 50 to 75 percent of heart rate reserve, for 6 weeks. Fasting blood sampling was collected at the pretest and post-test.

**Results:** Although, the Zingiber and or the water-base exercise resulted in a reduction in IGF-1 and estrogen levels and a increase in IGFBP-3 levels, changes in the index following the combined intervention (exercise in water+Ginger supplements) were more pronounced compared with pre-test and the control group. However, there was the significant difference only in IGFBP-3 levels between water-base exercise and Zingiber supplementation groups ( $p=0.046$ ).

**Conclusion:** Our findings indicate a protective effect of the nondrug strategies such as exercise in water and anti-inflammatory herbal factors in the pathogenesis of growth and metabolic responses in overweight women diagnosed with breast cancer.

**Keywords:** Estrogens, Exercise, *Ginger*; Breast Neoplasms, Receptors/Growth Factor

## تغییرات فاکتورهای رشد و استروژن در دوره ابتلا به سرطان پستان: نقش مجزا و ترکیبی تمرین در آب و مصرف مکمل زنجبیل

زهرا قربانی شورکایی MSc

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد ساری، ایران

ولی اله دبیدی روشن \* PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، هیئت علمی دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران، ایران

### چکیده

**اهداف:** فاکتورهای رشدی با تغییرات ترکیب بدنی و بیماری‌های مزمن از قبیل سرطان همراه هستند. هدف این مطالعه تعیین اثر مجزا و همزمان فعالیت در آب و مکمل زنجبیل روی فاکتورهای رشدی و استروژن در زنان چاق مبتلا به سرطان پستان بود.

**روش‌ها:** در یک طرح نیمه تجربی، ۴۰ زن چاق مبتلا به سرطان پستان به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، تمرین در آب، مکمل زنجبیل و تمرین در آب + مکمل زنجبیل تقسیم شدند. افراد در گروه‌های زنجبیل و ترکیبی روزانه ۴ کیسول حاوی ۷۵۰ میلی‌گرم پودر زنجبیل را در طی ۶ هفته دریافت کردند. برنامه ورزشی با یک شدت و زمان پیش‌رونده در دامنه ۵۰ تا ۷۵٪ ضربان قلب ذخیره به مدت ۶ هفته اجرا شد. نمونه‌های خونی در حالت ناشتا در پیش‌آزمون و پس‌آزمون جمع‌آوری شد. تحلیل داده‌ها با آزمون‌های t وابسته و آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد.

**یافته‌ها:** مکمل زنجبیل، تمرین در آب به ترتیب باعث کاهش معنادار استروژن و افزایش معنادار IGFBP-3 شد. با وجود این، رویکرد ترکیبی باعث کاهش معنادار سطوح IGF-1 و استروژن و افزایش معنادار IGFBP-3 شد. به علاوه، تفاوت آماری معناداری بین مقادیر IGF-1، IGFBP-3 و استروژن در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. همچنین تغییرات IGFBP-3 بین گروه ترکیبی و زنجبیل و گروه تمرین و زنجبیل به لحاظ آماری معنادار بود.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها اثر حفاظتی روش‌های غیردارویی را در بیماری‌های مزمن و متابولیکی در زنان چاق مبتلا به سرطان پستان نشان می‌دهد. ( $p < 0.001$ ).

**کلیدواژه‌ها:** استروژن، تمرین، زنجبیل، سرطان پستان، فاکتور رشدی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۴/۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۵

\*نویسنده مسئول: vdabidiroshan@yahoo.com

### مقدمه

سرطان بر اساس آمارهای منتشر شده به عنوان یکی از علل مرگ و میر جهان، موجب مرگ سالانه ۷/۴ میلیون نفر معادل تقریباً ۱۳٪ می‌شود [۱]. اثرات جانبی

شیمی‌درمانی و مصرف داروهای ضدسرطانی با عمل‌کرد غیرطبیعی فرایندهای التهابی و متابولیکی همراه است [۲]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که فاکتورهای رشدی شبه انسولینی نوع اول (insulin-like growth factors) و پروتئین متصل به فاکتور رشدی شبه انسولینی نوع ۳ (insulin-like growth factors-binding-protein-3) با افزایش چاقی و افزایش وزن همراه با کاهش توده خالص بدن در زنان مبتلا به سرطان پستان مرتبط هستند [۳]. در این راستا، مشخص شده که IGF-1 دارای ویژگی بالقوه میتوژنیک و ضد مرگ طبیعی سلولی در سلول‌های طبیعی و بد خیم اپی تلیال پستان است، در حالی که IGFBP-3 فعالیت بیولوژیکی آن را محدود می‌کند [۴]. فعالیت بدنی خطر سرطان پستان را در زنان پس از یائسگی کاهش می‌دهد [۵]، اما مکانیزم‌های بیولوژیک این ارتباط هنوز مشخص نشده است. با وجود این مطالعات نشان می‌دهد شاخص‌های سندروم متابولیک [۵]، IGF-1 و پروتئین‌های متصل به آن [۶]، از جمله شاخص‌های واسطه ارتباط بین فعالیت بدنی و خطر سرطان پستان پس از یائسگی هستند. مطالعات نشان می‌دهد تمرین ورزشی باعث تغییر IGF ها و IGFBP ها در زنان سالم می‌شود [۴]. نید و همکاران دریافتند که به دنبال یک دوره کوتاه افزایش فعالیت بدنی روزانه و کاهش کالری دریافتی، سطوح IGF-1 کل و آزاد به شدت کاهش می‌یابد [۷]. فایری و همکاران گزارش داده‌اند که انجام تمرینات ورزشی باعث ایجاد اثرات فیزیولوژیکی معناداری بر روی IGFBP-3 در زنان پس از مبتلا به سرطان سینه شد [۴]. با این وجود هیچ مطالعه‌ای اثر تمرین ورزشی را بر روی تغییرات این شاخص‌ها در زنان مبتلا به سرطان پستان بررسی ننموده است.

از سوی دیگر، برخی از مطالعات در کنار اثرات ضدالتهابی تمرینات منظم [۸]، اثر درمان گیاهی را در کاهش اثرات جانبی مرتبط با درمان سرطان نشان داده‌اند [۹]. گیاه زنجبیل (Ginger) از جمله گیاهان دارویی به خصوص در کشور ایران است که در طب قدیم به عنوان گیاه ضد التهاب معرفی شده است [۱۰]. محققان علی‌رغم گزارشات متعدد در خصوص اثرات ضد توموری، ضد سرطانی و ضد التهابی زنجبیل، مشخص کردند که بیشتر این اثرات از طریق مکانیزم‌های کاهنده التهاب صورت می‌گیرد [۱۱]. محقی و همکاران طی مطالعه‌ای نشان داده‌اند که عصاره آبی زنجبیل بر روی سلول‌های نرمال اثری نداشته ولی بر روی سلول‌های سرطانی با توجه به میزان دوز عصاره و زمان تأثیر آن، اثر کشندگی سلولی دارد [۱۲]. با توجه به اینکه سرطان با التهاب و تغییر در شاخص‌های متابولیک همراه است و نیز وجود ارتباط بین سرطان و تغییرات در شاخص‌های التهابی

شد. افراد در طول هفته اول ۲ ست اما برای هفته های بعدی روزانه سه ست را ورزش کردند و بین هر ست ۵ تا ۶ دقیقه استراحت کردند. افراد در گروه تمرین در طول ۲۴ جلسه شنا ۱۴۸۵۰ متر شنا کردند. با هماهنگی پزشک متخصص، از زنجبیل به عنوان یک رویکرد غیر دارویی استفاده شد، آزمودنی های گروه زنجبیل و ترکیبی بر اساس دوزهای مشخص شده در مطالعات [۱۳]، روزانه ۴ کیسول حاوی ۷۵۰ گرم پودر زنجبیل را به همراه آب در ۴ وعده (صبحانه، ناهار، شام و بعد از ظهر)، در تمام روزهای هفته و به مدت ۶ هفته مصرف کردند. برای این منظور، زنجبیل خالص تولید کشور هند از نوع Gingerol-shogaol تهیه و با استفاده از دستگاه ویژه ای (شکل ۱) در درون کیسول های ساخت شرکت گلدارو، پر شد. در این مدت، گروه کنترل کیسول های حاوی یک گرم نشاسته را به همان شیوه دریافت نمودند.

شکل ۱) دستگاه مورد استفاده در تحقیق حاضر جهت پرسازی پودر زنجبیل در درون کیسول



همزمان با شروع برنامه تمرینی شنا در گروه های تمرینی، مصرف زنجبیل و دارونما نیز در گروه های زنجبیل، ترکیبی و کنترل آغاز شد و تا پایان دوره تحقیق ادامه داشت. برای اندازه گیری قد از دستگاه Seca ساخت آلمان و برای اندازه گیری وزن بدن، شاخص توده بدنی (BMI)، درصد چربی و میزان چربی احشایی بدن دستگاه ترکیب بدن (Body Composition) مدل BF511 ساخت ژاپن استفاده شد. نسبت کمر به لگن (WHR) با استفاده از اندازه گیری محیط دور کمر و دور لگن به دست آمد. فشارخون توسط فشارسنج جیوه ای vital، ضربان قلب توسط ضربان سنج پولار (Polar Pulse Meter) مدل GPS FT1 ساخت فنلاند به هنگام اجرای آزمون بروس اصلاح شده اندازه گیری شد. برای اندازه گیری اکسیژن مصرفی اوج، ابتدا برای آشنایی، آزمودنی ها ۵ دقیقه با ۵۰٪ حداکثر ضربان قلب روی نوار گردان (Treadmill) مدل hp ساخت کشور امریکا، تست استاندارد بروس اصلاح شده را اجرا کردند [۱۳]. سپس، مدت فعالیت روی نوارگردان (T) به هنگام آزمون بروس اصلاح شده در فرمول ذیل قرار گرفت:

[۲]، متابولیسی [۳] و همچنین ارتباط بین این متغیرها با آمادگی بدنی [۸]، فرض بر آن است که اجرای تمرینات منظم شنا یا مکمل زنجبیل از طریق کاهش التهاب و تغییرات شاخص های متابولیک باعث بهبود کیفیت زندگی در زنان چاق مبتلا به سرطان پستان شود. لذا هدف تحقیق حاضر، پاسخ به این سوال بود که اجرای ۶ هفته تمرینات منظم در آب، با و بدون مکمل زنجبیل چه تأثیری بر فاکتورهای رشدی (IGFBP-3 و IGF-1) و استروژن در زنان چاق مبتلا به سرطان پستان دارد؟

## روش ها

جامعه آماری تحقیق حاضر را ۴۶۷ نفر از زنان چاق ۴۰ تا ۵۵ ساله مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شفا و همچنین آزمایشگاه تشخیص طبی رشیدی در شهر اهواز تشکیل می دادند که بیماری آن ها طی سال های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ قطعی تشخیص داده شد و با توجه به توضیحات پزشک متخصص معالج به صورت داوطلبانه در این تحقیق نیمه تجربی در دو مرحله قبل و بعد از ۶ هفته تمرین در آب و یا مصرف مکمل زنجبیل به لحاظ برخی متغیرها مورد بررسی قرار گرفتند. این برنامه پژوهشی در سال ۱۳۹۰ در استخر مجموعه ورزشی تختی اهواز اجرا شد. شرایط ورود افراد به فرایند تحقیق شامل درصد چربی بدن بیشتر از ۳۰٪، نمایه توده بدنی (BMI) بالای ۲۸ کیلوگرم بر متر مربع، قرارگیری در دامنه سنی ۴۰ تا ۵۵ سال، عدم سابقه بیماری های قلبی عروقی، کلیوی، تحرک اندک به لحاظ فعالیت بدنی و قرارگیری در مرحله ۱ تا ۳ بیماری یعنی انجام جراحی برداشت بافت پستان، شیمی درمانی و پرتودرمانی قرار داشته باشند. بر این اساس، از بین افراد واجد شرایط، ۴۰ نفر به عنوان آزمودنی به صورت تصادفی در ۴ گروه شامل: گروه کنترل، مکمل زنجبیل، تمرین و ترکیبی (تمرین+زنجبیل) دسته بندی شدند (هر گروه شامل ۱۰ نفر). در دوره مکمل گیری از افراد خواسته شد که فقط داروهای تجویز شده از طرف پزشک (تاموکسیفن) را مصرف کنند. افراد گروه کنترل و زنجبیل در برنامه تمرینی شرکت نکردند. افراد گروه تمرینی و ترکیبی در یک برنامه تمرینی ۶ هفته ای در استخر (۴ جلسه در هفته) که قبلاً توسط Meredith و همکاران [۳] اجرا شده بود، شرکت کردند. برنامه کلی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، ۲۰-۶۰ دقیقه فعالیت هوازی در آب و در انتها ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. این پروتکل تمرینی در استخری به طول ۱۵ متر و عمق ۴ متر اجرا شد. شدت، مدت از ۶۰ دقیقه در سه هفته اول به ۷۵ دقیقه در سه هفته دوم رسید. شدت تمرین بعد از هر ست، طبق نتایج ارزیابی اولیه روی تردمیل در دامنه ۵۰-۷۵٪ ضربان قلب ذخیره بر اساس روش کارونن تعیین

$$Vo_{2peak} = 4,38 \times T_{3,9}$$

خون‌گیری با شرایط مشابه در دو مرحله قبل و پس از آزمون و متعاقب ناشتایی ۱۲ ساعته شبانه و حداقل ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی از طریق ورید پیش بازویی انجام شد و برای تجزیه تحلیل آزمایشگاهی شاخص‌های مورد نظر استفاده شد. برای اندازه‌گیری غلظت ۱۷ بتاسترادیول سرمی از کیت روچ (Roche) ساخت کمپانی سیگما و از روش الکتروکمی لومینانس (Eclia) استفاده شد. ضریب تغییرات برون آزمون و حساسیت روش اندازه‌گیری ۱۷ بتا استرادیول به ترتیب ۰/۹۶ و ۱/۱ بود که به صورت پیکوگرم در میلی‌لیتر بیان شد. همچنین سنجش مقادیر فاکتورهای رشدی از طریق روش الایزا و با استفاده از کیت انسانی شرکت پارس آزمون انجام شد و به صورت نانوگرم در میلی‌لیتر بیان شد. کلیه داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ تحلیل شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. از آزمون کولمگوروف-اسمیرنوف (Kolmogorow-smirnov) برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها استفاده شد. با توجه به توزیع طبیعی آن، از آمار پارامتریک برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای این منظور، از آزمون t وابسته برای تعیین تغییرات فاکتورهای رشدی و استروژن در قبل و بعد از تمرین در گروه‌های تجربی استفاده شد. به علاوه، از روش ANOVA یک طرفه برای تعیین تفاوت بین چهارگروه استفاده شد و در صورت مشاهده تفاوت معناداری، از آزمون توکی برای ردیابی تغییرات معناداری هر شاخص استفاده شد، سطح معناداری نیز  $p < 0/05$  تعیین شد. کلیه محاسبات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

### یافته‌ها

مشخصات آزمودنی‌های چهار گروه شامل سن، قد، وزن، شاخص توده بدنی (BMI) و درصد چربی بدن در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همانگونه که در جدول مشاهده می‌شود، در ابتدای تحقیق تفاوت معناداری بین آزمودنی‌های چهار گروه در هیچ یک از

متغیرهای یاد شده مشاهده نشد.

(الف) یافته‌های درون گروهی

اجرای ۶ هفته تمرین در آب، مصرف زنجبیل و ترکیبی از تمرین و زنجبیل باعث کاهش ۳/۱۹، ۱/۶۶ و ۰/۳۰۷، ۰/۵۴۰ و ۰/۰۴ (جدول ۲). از سوی دیگر، مقادیر IGF-1 در گروه‌های تمرین، زنجبیل و گروه ترکیبی به ترتیب افزایش ۶/۱۸، ۶/۸۶ و ۱/۹۸ درصدی را نشان دادند (مقدار p به ترتیب ۰/۰۰۱، ۰/۱۶۳ و ۰/۰۰۱) (جدول ۲). همچنین آنالیز داده‌های مربوط به استروژن حاکی از کاهش ۳/۲۹، ۶/۳۰ و ۹/۳۴ درصدی مقادیر این شاخص متعاقب انجام ۶ هفته تمرین، مصرف زنجبیل و ترکیبی از این دو مداخله درمانی بود (مقدار p به ترتیب ۰/۰۷۶، ۰/۰۱۵ و ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

(ب) یافته‌های بین گروهی

آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تغییرات بین گروهی IGF-1 به لحاظ آماری معنادار بود ( $p = 0/024$ ). آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که این تفاوت فقط بین گروه‌های ترکیبی با کنترل معنادار بود ( $p = 0/018$ ). به علاوه، آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تغییرات بین گروهی مقادیر IGF-3 به لحاظ آماری معنادار بود ( $p < 0/001$ ). ردیابی تغییرات با استفاده از آزمون توکی، این تفاوت را بین گروه زنجبیل با تمرین ( $p = 0/046$ )، زنجبیل با ترکیبی ( $p < 0/001$ ) و ترکیبی با کنترل ( $p < 0/001$ ) نشان داد. همچنین آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تغییرات بین گروهی استروژن در سطح معناداری قرار دارد ( $p = 0/006$ ). آزمون توکی نشان داد که این تفاوت فقط بین گروه‌های کنترل و ترکیبی معنادار بود ( $p = 0/004$ ).

### بحث

مطالعه حاضر در زمره نخستین مطالعاتی است که اثرات مجزا و ترکیبی ۶ هفته تمرینات هوازی در آب و مکمل ضد التهابی زنجبیل را بر تغییرات فاکتورهای رشدی و استروژن در زنان چاق مبتلا به سرطان سینه بررسی می‌کند. نتیجه

جدول (۱) مشخصات بدنی گروه‌های مختلف در ابتدای تحقیق

P	ترکیبی	تمرین	زنجبیل	کنترل	گروه‌ها و پارامترها
۰/۴۳۴	۴۷/۵±۴/۶	۴۷/۳±۸/۱	۴۶/۴±۵/۵	۵۰/۴±۳/۴	سن (سال)
۰/۹۴۹	۱۵۶±۴	۱۵۷±۶/۷	۱۵۷±۴/۶	۱۵۶±۴/۹	قد (سانتی متر)
۰/۴۳۵	۷۴/۷۴±۹	۷۱/۳۶±۴/۹	۷۷/۶۱±۷/۵	۷۴/۲۷±۱۰/۹	وزن (کیلوگرم)
۰/۳۸۱	۴۰/۱±۳/۳	۴۰/۵۲±۵/۵	۳۹/۲±۳/۹	۴۲/۴۸±۳/۹	چربی بدن (درصد)
۰/۲۸۹	۳۱/۲۶±۵/۱	۲۹/۷۸±۳	۳۲/۷۷±۲/۹	۳۲/۷۷±۲/۹	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)

داده‌ها بصورت (انحراف معیار ± میانگین) بیان شده است.

جدول ۲) تغییرات درون گروهی فاکتورهای رشدی و استروژن در گروه های مختلف

گروه ها	شاخص ها و مرحله ی آزمون گیری	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (ng/ml)	استروژن (pg/ml)
کنترل	پیش آزمون	۶۶/۴±۳/۸۲	۱۰۳/۶±۵/۵۷	۱۸/۳±۱/۰۴
	پس آزمون	۶۶/۴±۳/۷۶	۱۰۴/۰۵±۵/۸۳	۱۸/۲±۰/۹۶
	p	۰/۹۷۳	۰/۷۳۱	۰/۷۴۲
تمرین	پیش آزمون	۶۶/۶۵±۴/۸۱	۱۰۲/۳±۶/۷۲	۱۸/۲±۱/۰۴
	پس آزمون	۶۳/۵۵±۴/۶۵	۱۰۹/۸±۳/۸۹	۱۷/۶±۱/۰۶
	p	۰/۳۰۷	♀ ۰/۰۰۱	۰/۰۷۶
زنجبیل	پیش آزمون	۶۶±۳/۷۳	۱۰۱/۷±۵/۲۵	۱۸/۲۵±۱/۲۴
	پس آزمون	۶۴/۹±۴/۴۴	۱۰۳/۵±۵/۲۴	۱۷/۱۴±۰/۹۶
	p	۰/۵۴۰	۰/۱۶۳	♀ ۰/۰۱۵
ترکیبی	پیش آزمون	۶۵/۵۰±۲/۹۱	۱۰۲/۱۵±۵/۷۳	۱۸/۲۱±۰/۸۹
	پس آزمون	۶۰/۶±۳/۴۴	۱۱۴/۷±۵/۳۴	۱۶/۵۴±۱/۱۳
	p	♀ ۰/۰۰۴	♀ ۰/۰۰۱	♀ ۰/۰۰۰

نسبت داد. سازوکارهای مهارى رشد وابسته به زنجبیل دست کم ممکن است در تنظیم کاهشی مولکول های کلیدی از جمله Bcl-x<sub>۱</sub>، Mcl-1، سایکلین D1، سورواپوین (Survivi) p21 و CDK-4، c-Myc و hTERT و تنظیم افزایشی I-kB- $\alpha$  و درگیر باشد. از آنجا که مهار هر دوی c-Myc و hTERT به عنوان اهداف ویژه سلول های سرطانی در طی سرطان درمانی به شمار می روند، لذا مصرف زنجبیل ممکن است به عنوان یک عامل درمانی ایده آل در پیشگیری از شیمی درمانی در مبتلایان به سرطان سینه باشد [۱۷]. در مقابل، فعالیت بدنی ممکن است به طور مستقیم یا غیر مستقیم در سطح استروئیدهای جنسی مثل استرادیول تأثیر بگذارد. به علاوه، سطح پایین استروژن خون، غلظت بالای IGF-1 و سطح بافت چربی با شرکت در فعالیت بدنی مرتبط است [۱۸، ۱۹]. همچنین بر اساس شواهد موجود، هنگام اجرای تمرینات هوازی، غدد درون ریز باعث افزایش هورمون های اپی نفرین و نور اپی نفرین و کورتیزل می شود و از این طریق سبب افزایش لیپولیز و کاهش توده چربی بدن می شود، از سوی دیگر، در اثر کاهش چربی، کاهش آدیپوسایتوکین ها، استروژن و تستوسترون، بهبود حساسیت انسولینی نیز مشاهده شده است [۲۰]. مک تیرنان و همکاران گزارش داده اند که ورزش با شدت متوسط، در زنان پس از یائسگی منجر به کاهش معناداری در سرم استروژن شد [۲۱] که هم سو با تحقیق حاضر است، جنیفر کوپلند و همکاران طی تحقیقی مشاهده کردند که یک جلسه برنامه تمرینی استقامتی و مقاومتی و ترکیبی باعث افزایش معنادار استرادیول سرم شده است [۲۲] که غیر همسو با تحقیق حاضر است، نتیجه تحقیق حاضر نشان داد که در پایان ۶ هفته تمرین،

مطالعه حاضر نشان داد که ۶ هفته تمرین در آب سبب افزایش معنادار IGFBP-3 و کاهش غیر معنادار IGF-1 و استروژن و مصرف ۶ هفته مکمل زنجبیل فقط سبب کاهش معنادار استروژن شده است. با وجود این، به کارگیری رویکرد ترکیبی در مقایسه با هریک از رویکردها به صورت مجزا، سبب برتری محسوس تری در بهبود وضعیت موجود این شاخص ها در این زنان شده است. محققان گزارش داده اند که تغییرات برخی هورمون های زنانه شامل استروژن می تواند با شیوع بیماری های مزمن همراه باشد، طوری که استروژن می تواند مرگ طبیعی سلولی را در سلول های سرطان پستان القاء کند [۱۴]. به علاوه، IGF-1 به طور مثبت با گیرنده های استروژنی مثبت سرطان پستان مرتبط است [۱۵]. اگرچه سازوکار دقیق تأثیر زنجبیل در پیشگیری از سرطان و آپوپتوز سلول های سرطانی در انسان کاملاً مشخص نیست، اما برخی محققان گزارش دادند سایکلین D1 (cyclin D1) در برخی سرطان ها بیان شده و از طریق سیگنال دهی بتا کاتین در تکثیر سلولی نقش دارد. در این راستا، مشخص شد که فعال شدن ژن ۱ ضد التهابی غیراستروئیدی (Nonsteroidal anti-inflammatory gene-1) سایتوکینی است با ویژگی های پیش آپوپتوزی و ضد توموری همراه است. زنجبیل از طریق تنظیم افزایشی NAG-1 و توقف چرخه سلولی G1 از طریق تنظیم کاهشی سایکلین D1 باعث تحریک آپوپتوز می شود. به نظر می رسد زنجبیل از سازوکارهای متعدد از جمله تجزیه پروتئینی و بتا کاتین در این روندها درگیر می باشد [۱۶]. به علاوه، محققان گزارش دادند ظرفیت بالقوه ضد تکثیر زنجبیل را می توان به تحریک آپوپتوز از طریق افزایش نسبت پروتئین Bax به Bcl2

IGF-1 ( $p=0/540$ ) و کاهش معنادار در استروژن ( $p=0/015$ ) و افزایش غیرمعناداری در IGF-1 ( $p=0/163$ ) شد. به هر حال استفاده از رویکرد ترکیبی نتایج بهتری را در برداشت، طوری که ۶ هفته تمرین به همراه مصرف زنجبیل سبب کاهش معناداری در IGF-1 و استروژن (به ترتیب  $p=0/04$  و  $p=0/000$ ) و افزایش معناداری در IGF-1 ( $p=0/001$ ) شده است. اگر چه در تحقیق حاضر سعی شد که با رعایت برخی معیارها، تا حد امکان آزمودنی‌های با مشخصات بدنی و آنروپومتریکی نزدیک به هم انتخاب شوند و از این طریق اثر بخشی عوامل مزاحم تا حدی کنترل شوند، اما این تحقیق با محدودیت‌هایی نیز مواجه بوده است و امکان دارد کنترل دقیق عواملی از قبیل تغذیه، دارو درمانی و مسائل روحی روانی در این بیماران ممکن است نتایج دیگری را بدنبال داشته باشند. بعلاوه، دستکاری متغیرهای تمرینی مانند طول دوره و تعداد جلسات و شدت تمرین مقوله‌های مهمی هستند که ردیابی بیشتر آن در تحقیق حاضر میسر نبود و می‌تواند در تحقیقات آینده مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، یافته‌های تحقیق حاضر حاکی از تأثیر مثبت بکارگیری رویکردهای غیردارویی مانند تمرین در آب و مصرف مکمل زنجبیل بر فاکتورهای رشدی و استروژن در زنان چاق مبتلا به سرطان سینه است. با وجود این، نتیجه تحقیق حاضر نشان داد اثربخشی رویکرد ترکیبی (تمرین در آب + زنجبیل) به مراتب بیشتر از اثرات مجزای هر یک از مداخله‌های درمانی بوده است. این که سایر مکمل‌های گیاهی و دیگر روش‌های تمرینی مانند تمرین استقامتی نیز چنین نتایجی را به دنبال دارد، مستلزم تحقیقات جدید در این حوضه می‌باشد.

### تشکر و قدردانی: از زحمات و مساعدت کلیه ی

آزمودنی‌های تحقیق حاضر که با صبوری محقق را در طی فرایند تحقیق یاری نموده‌اند، قدردانی می‌شود. ضمناً از همکاری سرکار خانم اسماء ایاز و همچنین دکتر مهران حسین زاده نیز نهایت تشکر و سپاسگزاری را می‌نمایم.

### منابع

- 1-Barbaric M, Brooks E, Moore L, Cheifetz O. Effects of physical activity on cancer survival: a systematic review. *Physiotherapy Can.* 2010; 62(1): 25-34.
- 2- Sprod LK, Janelins MC, Palesh OG, Carroll JK, Heckler ChE, Peppone LJ, et al. Health-related quality of life and biomarkers in breast cancer survivors participating in tai chi chuan. *J Cancer Surviv.* 2012; 6:1 46-54.
- 3- Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat*

مقادیر استروژن به طور غیر معناداری کاهش یافت. در راستای موارد مذکور، محققان نشان داده‌اند که سیستم IGF در سرطان اهمیت فراوانی دارد [۲۳]. بی‌نظمی سیستم IGF-1 به طور چشمگیری در پیشرفت سرطان پستان نقش دارد. به‌علاوه، اتصال IGF-1 با دامنه خارج سلولی IGF-1R سبب فسفوریلاسیون IGF-1R می‌شود و در نهایت MAPK (mitogen-activated protein kinase) و AKT (The expression and phosphorylation of protein kinase B) فسفوریله می‌شوند. بنابراین سیگنال IGF-1 به هسته منتقل می‌شود و شروع به بیان ژن برای گسترش تکثیر سلولی و مهار مرگ طبیعی سلولی می‌گردد [۲۴، ۲۵]. ایری کاوا و همکاران در طی مطالعه‌ای در زنان جوان نشان داده‌اند که تمرین قدرتی باعث کاهش سطح IGF-1 و انسولین می‌شود [۱۵] که همسو با تحقیق حاضر است، در حالی که گریگوری و همکاران گزارش داده‌اند که اجرای ۸ هفته تمرینات مقاومتی در زنان باعث افزایش غلظت IGF-1 کل می‌شود [۲۶]. نتیجه تحقیق حاضر نشان داد که در پایان ۶ هفته تمرین، مقادیر IGF-1 کاهش غیر معناداری یافت ( $p=0/307$ ). از سوی دیگر، IGF-1 به‌طور مستقیم تعامل IGF-1 با گیرنده‌اش را تنظیم می‌کند و از طریق مکانیسم‌های غیر وابسته ی IGF قادر است رشد سلولی را مهار کند و باعث القاء مرگ طبیعی سلولی شود [۲۴]. نید و همکاران نشان داده‌اند که به دنبال یک دوره کوتاه افزایش فعالیت بدنی روزانه و کاهش کالری دریافتی، سطوح IGF-1 به شدت کاهش می‌یابد [۷]. نتیجه تحقیق حاضر نشان داد که در پایان ۶ هفته تمرین، مقادیر IGF-1 افزایش معناداری یافت ( $p=0/001$ ). افزایش چربی بدن و چاقی از عوامل خطرزا برای بروز سرطان پستان هستند، محققان گزارش داده‌اند فعالیت بدنی ممکن است از طریق کاهش چربی بدن و چاقی، باعث جلوگیری از پیشرفت این بیماری شود [۱۸]. رعایت مسائل تغذیه‌ای در مواجهه با بیماری‌های مزمن موضوع دیگری است که در دهه اخیر توجه خاصی به آن شده است. در این راستا، اثر ۶ هفته مصرف زنجبیل بر فاکتورهای رشدی و استروژن در زنان چاق مبتلا به سرطان پستان در این تحقیق بررسی شد. مکمل جینجرول که عموماً زنجبیل نامیده می‌شود، در درمان آسم، دیابت، تهوع و درد استفاده می‌شود و ریزوم‌های خشک شده آن، از مواد تشکیل دهنده مهم بسیاری از داروهای سنتی در سراسر جهان هستند [۱۹]. جینجرول مانع از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی از مسیر مرگ طبیعی سلولی می‌گردد و ظرفیت ضد التهابی زنجبیل با توانایی آن برای مهار سرطان به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو و القاء مرگ طبیعی سلولی مرتبط است [۲۷، ۲۸]. لینگ و همکاران گزارش داده‌اند که شکل فعال زنجبیل شوگال-۶ بر روی سلول‌های سرطانی اثر کشندگی دارد [۲۸] که همسو با تحقیق حاضر است. نتیجه ی تحقیق حاضر نشان داد که مصرف زنجبیل سبب کاهش غیر معنادار در

- تغییرات فاکتورهای رشدی و استروژن در دوره ی ابتلا به سرطان پستان: نقش مجزا و ترکیبی تمرین در آب و مصرف مکمل زنجبیل ۲۰۴  
1391; 12(1): 68-81. [Persian]
- 14- 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): 2881-888.
- 15- Arikawa AY, Kurzer MS, Thomas W, Schmitz KH. No effect of exercise on insulin-like growth factor (IGF)-1, insulin and glucose in young women participating in a 16-week randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(11): 2987-990.
- 16- Lee SH, Cekanova M, Baek SJ. Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Mol Carcinog.* 2008 ; 47(3):197- 208.
- 17- Elkady AI, Abuzinadah OA, Baeshen NA, Rahmy TR. Differential Control of Growth, Apoptotic Activity, and Gene Expression in Human Breast Cancer Cells by Extracts Derived from Medicinal Herbs Zingiber officinale .*J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012(614356):14.
- 18- Molaii M. The effect of yoga training on some of physiological and psychological factors in breast cancer patients after chemotherapy: Senior thesis of Physical Education, physiology orientation, Esfahan University; 2010. [Persian]
- 19- Ayaz A, Dabidi Roshan V. Effects of 6-weeks water-based intermittent exercise with and without Zingiber officinale on pro-inflammatory Markers and blood lipids in Overweight Women with Breast Cancer. *J Appl Pharmaceutic Sci.* 2012; 2(5): 218-24.
- 20- Friedenreich CHM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010; 46(14): 2593 -604.
- 21- McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, et al. Effect of Exercise on Serum Estrogens in Postmenopausal Women: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Cancer Res.* 2004; 64(8): 2923-928.
- 22- Copland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57 (4): B158-65.
- 23- Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, T. Nevolo M, Ventura V, et al. Effects of exercise on insulin resistance and insulin-like growth factor (IGF)-1 in breast cancer survivors. *Rev Cancer.* 2002; 2(11): 862-71.
- 4- Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Effects of Exercise Training on Fasting Insulin, Insulin Resistance, Insulin-like Growth Factors, and Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2003; 12: 721-727.
- 5- McTiernan A, Rajan KB, Tworoger ShS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2003; 21(10): 1961-6.
- 6- Lann D, LeRoith D. The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. *J Mammary Gland Bio Neoplasia.* 2008; 13(4): 371-79.
- 7- Nindl BC, Castellani JW, Young AJ, Patton JF, Khosrvi MJ, Diamandi A, et al. Differential responses of IGF-1 Molecular Complexes to military operational field training. *J Appl Physiol.* 2003 ; 95(3): 1083- 89.
- 8- Gaeini A, Rahnema N, Dabidiroshan V. The effect of continuous training on C-reactive protein of wistar 14848 rats. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med.* 2009; 167: 221-229.
- 9- Wong LY, Wong CK, Leung PC, Lam WK. The efficacy of herbal therapy on quality of life in patients with breast cancer: self-control clinical trial. *Patient Prefer Adherence.* 2010; 4: 223-9.
- 10- Surh YJ, Park KK, Chun KS, Lee LJ, Lee E, Lee SS. Anti-tumor-promoting activities of selected pungent phenolic substances present in ginger. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1999; 18(2): 131-9.
- 11- Ojewole JA. Analgesic, anti inflammatory and hypoglycemic effects of ethanol extract of Zingiber officinale (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother Res.* 2006; 20(9): 764-72.
- 12- Moheghi N, Afshari J, Brook A. The Cytotoxic Effect of Zingiber Afficinale in Breast Cancer (MCF7) Cell Line. *Q Horizon Med Sci.* 2011; 17 (3) :28-34. [Persian]
- 13- Fathi bayatiani Z, Dabid iroshan V, Rodbari F. Effects of cardiac protection protocols on interleukin-10 and cardiorespiratory parameters in obese women with breast cancer. *IJDLD.*

- system concentrations after training in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(3):420-28.
- 27- Abdullah S, Amalina Zainal Abidin S, Murad NA, Makpol S, Zurinah Wan Ngah W, Anum Mohd Yusof Y. Ginger extract (*Zingiber officinale*) triggers apoptosis and G0/G1 cells arrest in HCT 116 and HT 29 colon cancer cell lines. *African Journal of Biochemistry Research.* 2010; 4(4): 134-142.
- 28- Ling H, Yang H, Tan SH, Chui WK, Chew EH. 6-Shogaol, an active constituent of ginger, inhibits breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression via blockade of nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Br J Pharmacol.* 2010;161(8):1763-77.
- al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Expe Diabetes Res.* 2012; 2012:789174
- 24- Wang LM, Xie KP, Huo HN, Shang F, Zou W, Xie MJ. Luteolin Inhibits Proliferation Induced by IGF-1 Pathway dependent ER in Human Breast cancer MCF-1 cells..*Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(4): 1431-437.
- 25- Smith J, Axelrod D, Singh B, Kleinberg D. Prevention of breast cancer: the case for studying inhibition of IGF-1 actions. *Ann Oncol.* 2011; 22 (1): 50-52.
- 26- Gregory SM, Spiering BA, Alemany JA, Tuckow AP, Rarick KR, Staab JS, et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I

Archive of SID