

Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on Serum IGF-1 Levels and IGFALS Protein Expression in Overweight and Obese Postmenopausal Women

Bahloul Ghorbanian*^{id}, Armin Behmanesh^{id}, Zahra Yadollahzadeh^{id}

Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Abstract

Background and Purpose: Obesity, as one of the major public health problems, is increasing as a result of decreased physical activity and lifestyle changes and is associated with the incidence of chronic diseases and various cancers. About 25% of cancer cases are related to overweight and inactivity. Among them, breast cancer, as the most common cancer in women, increases under the influence of metabolic, hormonal and inflammatory mechanisms caused by obesity. Evidence suggests a direct relationship between the risk of breast cancer and IGF-1 and IGFALS levels. However, the effect of exercise activities, especially aerobic exercise, on these IGF-1 and IGFALS levels in overweight and obese postmenopausal women has not been fully determined. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic exercise on serum IGF-1 levels and IGFALS protein expression in overweight and obese postmenopausal women.

Materials and Methods: This semi-experimental study was conducted on 40 inactive obese postmenopausal women, who were randomly assigned to experimental and control groups. The experimental group participated in an eight-week aerobic exercise program, with four sessions per week, while the control group did not engage in any physical activity or exercise program during the study period. Blood samples were collected from the participants to measure the variables before the intervention and 48 hours after the completion of the exercise program. Serum IGF-1 levels and IGFALS protein expression were measured using standard laboratory methods and specific commercial kits. For statistical analysis, paired t-tests, independent t-tests, and Pearson correlation coefficients were used, and all analyses were performed using SPSS version 23, with a significance level of ($P \geq 0.05$).

Results: The results showed that, compared to the control group, the exercise group exhibited significant increases in serum adiponectin ($p = 0.001$), HDL ($p = 0.001$), and maximal oxygen consumption, and significant decreases in LDL ($p = 0.006$), TG ($p = 0.015$), TC ($p = 0.033$), insulin resistance index ($p = 0.001$), and body composition indices including BMI ($p = 0.033$), PBF ($p = 0.001$), and waist circumference ($p = 0.001$) as a result of the exercise intervention. Furthermore, after eight weeks of aerobic exercise, the exercise group showed significant reductions compared to the control group in serum IGF-1 levels ($p = 0.03$), IGFALS protein expression ($p = 0.04$), body weight ($p = 0.005$), and BMI ($p = 0.001$). However, changes in WHR ($p = 0.1$) were not significant between the two groups. Additionally, Pearson correlation analysis indicated a significant correlation between body weight and BMI with IGF-1 and IGFALS following eight weeks of aerobic exercise ($P \geq 0.05$).

Conclusion: Based on the findings of this study, implementing aerobic exercises similar to the training program used in this research can be recommended as an effective strategy to modulate molecular factors involved in the development of breast cancer, including IGF-1 and IGFALS, in overweight and obese postmenopausal women.

Keywords: Aerobic exercise, Breast cancer, IGF-1, IGFALS Protein, Obesity, Overweight

How to cite this article: ghorbanian, B., Behmanesh, A. ., Yadollahzadeh, Z. Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on Serum IGF-1 Levels and IGFALS Protein Expression in Overweight and Obese Postmenopausal Women.

J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: b.ghorbanian@azaruniv.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2026.243767.1445>

Received: 00/00/2025

Revised: 00/00/2025

Accepted: 00/00/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دوره ۱۹، شماره ۳، صفحه‌های ۹-۹

مقاله پژوهشی

بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق

بهلول قربانیان*^{ID}، آرمین بهمنش^{ID}، زهرا یداله‌زاده^{ID}

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: چاقی به‌عنوان یکی از معضلات اصلی سلامت عمومی، در نتیجه کاهش فعالیت بدنی و تغییرات سبک زندگی رو به افزایش است و با بروز بیماری‌های مزمن و انواع سرطان‌ها ارتباط دارد. حدود ۲۵ درصد موارد سرطان با اضافه‌وزن و کم‌تحرکی مرتبط است. در این میان، سرطان پستان به‌عنوان شایع‌ترین سرطان در زنان، تحت تأثیر مکانیسم‌های متابولیک، هورمونی و التهابی ناشی از چاقی افزایش می‌یابد. شواهد حاکی از وجود ارتباط مستقیم بین خطر ابتلا به سرطان پستان و سطوح IGF-1 و IGFALS است. با این حال، تأثیر فعالیت‌های ورزشی، به‌ویژه تمرینات هوازی، بر این سطوح IGF-1 و IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق به‌طور کامل مشخص نشده است. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش به‌صورت نیمه‌تجربی انجام شد که در آن ۴۰ زن یائسه چاق و غیرفعال به‌طور تصادفی به دو گروه تجربی و کنترل تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۸ هفته و هر هفته ۴ جلسه در برنامه تمرین هوازی شرکت کردند، در حالی که گروه کنترل در طول دوره پژوهش در هیچ‌گونه برنامه فعالیت بدنی یا ورزشی شرکت نداشتند. نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها به‌منظور اندازه‌گیری متغیرها، پیش از شروع مداخله و ۴۸ ساعت پس از پایان دوره تمرین اخذ شد. سطوح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS با استفاده از روش‌های استاندارد آزمایشگاهی و کیت‌های اختصاصی مربوطه اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون‌های t زوجی، t مستقل و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد و کلیه تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ در سطح معناداری ($P \leq 0.05$) صورت گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل مقادیر سرمی هورمون شبه متئورین ($p=0.001$)، HDL ($p=0.001$) و حداکثر اکسیژن مصرفی افزایش معنادار و LDL ($p=0.006$)، TG ($p=0.015$)، TC ($p=0.033$)، شاخص مقاومت انسولینی ($p=0.001$) و شاخص‌های ترکیب بدنی BMI ($p=0.033$)، PBF ($p=0.001$) و اندازه دور کمر ($p=0.001$) کاهش معناداری در اثر مداخله تمرین داشتند. نتایج نشان داد در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین هوازی سطوح سرمی IGF-1 ($p=0.03$)، بیان

پروتئینی IGFBAL ($p=0/04$)، وزن ($p=0/005$) و BMI ($p=0/001$) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار داشته اند. اما تغییرات WHR ($p=0/1$) بین دو گروه معنادار نبود. همچنین نتایج ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که بین وزن و شاخص توده بدنی با IGF-1 و IGFBAL همبستگی معنی داری متعاقب ۸ هفته تمرین هوازی وجود دارد ($P \geq 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به یافته‌های این پژوهش، می‌توان به‌کارگیری تمرینات هوازی مشابه برنامه تمرینی مورد استفاده در این مطالعه را به‌عنوان راهکاری مؤثر برای تعدیل عوامل مولکولی دخیل در بروز سرطان پستان، از جمله IGF-1 و IGFBAL، در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق پیشنهاد کرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، سرطان پستان، IGF-1، پروتئین IGFBAL، چاقی، اضافه وزن

نحوه استناد به این مقاله: قربانیان ب. بهمنش آ، یداله‌زاده ز. بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFBAL در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۳): ۹-۴.

* رایانامه نویسنده مسئول: mirzaee@guilan.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

چاقی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامت عمومی در سراسر جهان شناخته می‌شود و شیوع آن در دهه‌های اخیر به‌طور چشمگیری افزایش یافته است (۱). پیشرفت تکنولوژی، کاهش فعالیت بدنی و تغییرات سبک زندگی در قرن بیست و یکم موجب گسترش فقر حرکتی و افزایش اضافه‌وزن در جوامع شده است، به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه که شیوع چاقی روزبه‌روز در حال افزایش است. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، بیش از یک میلیارد بزرگسال در جهان دارای اضافه‌وزن یا چاق هستند، به‌گونه‌ای که شاخص توده بدن^۱ BMI بالاتر از ۲۷ کیلوگرم بر مترمربع دارند (۲). در ایران نیز بررسی‌ها نشان می‌دهند که شیوع چاقی و اضافه‌وزن در میان افراد بالای ۲۰ سال به ترتیب ۲۳ درصد و ۴۰ درصد است و روند صعودی آن با شهرنشینی، مهاجرت و کم‌حرکی مرتبط است (۳).

چاقی علاوه بر تأثیر بر سلامت عمومی، یک عامل خطر مهم برای بیماری‌های مزمن از جمله فشارخون، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، مشکلات روانی، آرتریت، نقرس و انواع سرطان‌ها است (۴). سرطان‌ها در افراد چاق شایع‌تر بوده و حدود ۲۵ درصد از موارد سرطان در جهان با اضافه‌وزن و سبک زندگی کم‌تحرك مرتبط است (۵). سرطان پستان به‌عنوان شایع‌ترین سرطان در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه شناخته می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان

^۱Body Mass Index

می‌دهند که چاقی می‌تواند با مکانیسم‌های متابولیک، هورمونی و التهابی خطر بروز سرطان‌های پستان، کولون، روده و دهانه رحم را افزایش دهد (۶، ۷).

یکی از مکانیسم‌های مهم مرتبط با ارتباط چاقی و سرطان، سیستم فاکتور رشد شبه انسولین^۱ IGF-1 و پروتئین همراه آن IGFALS^۲ است (۸). IGF-1 یک فاکتور رشد تک‌زنجیره‌ای است که نقش مهمی در تکثیر، تمایز و بقای سلول‌ها دارد و فعالیت آن عمدتاً از طریق اتصال به گیرنده IGF-1R^۳ و فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی AKT^۴ انجام می‌شود (۹، ۱۰). افزایش غلظت‌های سرمی IGF-1 و IGFALS با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های پستان، پروستات و سرطان روده بزرگ و راست روده (کولورکتال)^۵ مرتبط است و این عوامل به‌ویژه در زنان یائسه چاق اهمیت بیشتری دارند (۱۱، ۱۲).

شواهد اپیدمیولوژیک و مطالعات بالینی نشان داده‌اند که کاهش غلظت سرمی فاکتور رشد شبه‌انسولینی IGF-1 می‌تواند با کاهش خطر بروز برخی سرطان‌ها از جمله سرطان پستان و روده بزرگ در زنان همراه باشد IGF-1. به‌عنوان یکی از میانجی‌های اصلی اثرات آنابولیک هورمون رشد، نقش کلیدی در تنظیم رشد، تمایز و بقای سلولی ایفا می‌کند. این فاکتور رشد از طریق اتصال به گیرنده اختصاصی خود (IGF-1R) می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی وابسته به PI3K/Akt^۶ و MAPK^۷ را فعال کرده و در نتیجه موجب افزایش تکثیر سلولی و مهار آپوپتوز شود (۱۳، ۱۴).

در بافت پستان، IGF-1 قادر است اثرات تحریک‌کننده رشد و بقای سلولی را بر سلول‌های اپی‌تلیال و همچنین سلول‌های بدخیم اعمال کند؛ از این‌رو، این هورمون به‌عنوان یکی از سازوکار زیستی مهم در شروع و پیشرفت سرطان پستان شناخته می‌شود. افزایش دسترسی زیستی IGF-1 می‌تواند با تقویت چرخه سلولی، کاهش مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده و افزایش حساسیت سلول‌ها به سیگنال‌های تکثیری، شرایط مناسبی را برای رشد و گسترش تومور فراهم سازد (۱۵).

این فاکتور رشد با تحریک تکثیر سلولی و مهار مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها (آپوپتوز)، محیطی مساعد برای رشد و گسترش تومور فراهم می‌سازد IGF-1. با برخورداری از حدود ۵۰ درصد همولوژی ساختاری با انسولین، قادر است علاوه بر گیرنده اختصاصی خود (IGF-1R)، در برخی شرایط به گیرنده انسولین نیز متصل شده و بدین ترتیب سیگنال‌های مرتبط با رشد، متابولیسم و تکثیر سلولی را تقویت کند (۱۶). فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دستی IGF-1، از جمله مسیر RAS/MAPK و PI3K/Akt، نقش حیاتی در این فرآیندها ایفا می‌کند. مسیر RAS/MAPK، که شامل پروتئین‌های Ras^۸ و MAPK^۹ است، در تنظیم تقسیم سلولی نقش کلیدی دارد؛ این مسیر با افزایش بیان ژن‌های دخیل در چرخه سلولی، تکثیر را تسریع می‌بخشد. در همین حال، مسیر PI3K/Akt که در بقا و رشد سلولی مؤثر است، از طریق مهار

^۱Insulin-like Growth Factor-1

^۲Insulin-like Growth Factor Acid-Labile Subunit

^۳Insulin-like Growth Factor 1 Receptor

^۴Protein kinase B (PKB)

^۵colorectal

^۶Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B pathway

^۷Mitogen-activated protein kinase

^۸Mitogen-Activated Protein Kinase

پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک و جلوگیری از آزادسازی سیتوکروم C، آپوپتوز را مهار کرده و همچنین با فعال‌سازی^۱ mTOR، سنتر پروتئین و رشد سلولی را تقویت می‌کند. تداخل این دو مسیر در افزایش تقسیم سلولی و مهار آپوپتوز، به همراه تأثیر IGF-1 بر مکانیسم‌های مولکولی مهاجرت و تهاجم سلولی، می‌تواند در افزایش متاستاز سلول‌های سرطانی نقش داشته و بر این اساس، IGF-1 به عنوان یکی از عوامل مؤثر در افزایش خطر ابتلا و پیشرفت سرطان پستان شناخته می‌شود (۱۷، ۱۸).

ژن IGFALS مسئول کدگذاری پروتئین^۲ ALS است. پروتئین ALS با اتصال به IGF-1 و پروتئین‌های متصل‌شونده به IGF، به‌ویژه IGFBP-3، یک کمپلکس سه‌تایی پایدار تشکیل می‌دهد که موجب افزایش نیمه‌عمر، پایداری و فراهمی زیستی IGF-1 در گردش خون می‌شود. از این‌رو، تغییرات در بیان یا عملکرد پروتئین ALS می‌تواند به‌طور غیرمستقیم سطح سرمی IGF-1 و پیامدهای بیولوژیک وابسته به آن را تحت تأثیر قرار دهد (۱۹، ۲۰).

چاقی و به‌ویژه تجمع چربی احشایی، حاصل برهم‌کنش عوامل ژنتیکی و محیطی است؛ با این حال، شواهد نشان می‌دهد که عوامل محیطی و سبک زندگی، از جمله الگوهای تغذیه‌ای نامناسب و کم‌ تحرکی، نقش غالب‌تری در بروز اضافه‌وزن و چاقی دارند. اصلاح سبک زندگی از طریق کاهش دریافت انرژی، بهبود کیفیت رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی منظم، یکی از مؤثرترین راهکارها برای کنترل وزن بدن و پیشگیری از اختلالات متابولیکی محسوب می‌شود. در این میان، تمرینات هوازی منظم همراه با مداخلات تغذیه‌ای مناسب، به‌عنوان رویکردی کارآمد در کاهش چاقی و پیامدهای مرتبط با آن گزارش شده‌اند (۲۱-۲۳).

در مقابل عوامل خطر سرطان پستان، فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک عامل حفاظتی شناخته می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که زنان فعال از نظر بدنی در مقایسه با زنان کم‌تحرک، خطر کمتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند. مکانیسم‌های احتمالی این اثر حفاظتی شامل کاهش توده چربی بدن، تعدیل ترشح هورمون‌های جنسی، کاهش تولید استروژن محیطی و تنظیم محور هورمون رشد IGF است. با وجود این، نوع، شدت و مدت‌زمان بهینه فعالیت بدنی لازم برای دستیابی به حداکثر اثر محافظتی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است (۲۴، ۲۵).

با توجه به نقش محوری IGF-1 و اجزای تنظیم‌کننده آن در ارتباط میان چاقی، فعالیت بدنی و سرطان پستان، و با در نظر گرفتن این واقعیت که سرطان‌ها حاصل تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی، مولکولی و محیطی هستند، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاقی طراحی و اجرا شده است (۲۶، ۲۷).

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان است که با رشد و تکثیر غیرطبیعی سلول‌های بافت پستان آغاز می‌شود. خطر ابتلا به این بیماری در تمام گروه‌های سنی یکسان نبوده و با افزایش سن افزایش می‌یابد. هیچ علت واحد و اختصاصی برای سرطان پستان وجود ندارد و فرآیند ایجاد آن، ناشی از ترکیبی از عوامل هورمونی، ژنتیکی و محیطی است. عوامل

^۱Mechanistic Target of Rapamycin (Also known as mammalian target of rapamycin)

^۲Acid-Labile Subunit

مستعدکننده شناخته شده شامل سن بالا، سابقه خانوادگی، منارک^۱ (اولین دوره قاعدگی) زودرس، یائسگی دیررس، عدم حاملگی، سن بالای مادر در هنگام تولد اولین فرزند، سابقه سرطان، تماس با اشعه یونیزه، درمان جایگزین هورمونی و مصرف الکل هستند (۲۸، ۲۹).

در مطالعات مرتبط با سرطان پستان پس از یائسگی و سرطان های وابسته به استروژن، ارتباط مثبتی بین شاخص توده بدنی BMI، وزن بدن و اندازه دور کمر با بروز سرطان مشاهده شده است. سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان و یکی از علل اصلی مرگ ناشی از بدخیمی ها در زنان ۴۰ تا ۴۴ ساله است؛ این سرطان مسئول حدود ۳۳ درصد از کل سرطان های زنان و ۲۰ درصد از مرگ های ناشی از سرطان در زنان می باشد. در ایران نیز گزارش ها نشان می دهند که حدود ۲۵ درصد از کل سرطان ها در زنان ایرانی مربوط به سرطان پستان است (۳۰-۳۲).

شیوه زندگی نقش مهمی در ریسک ابتلا به سرطان پستان دارد. مصرف غذاهای پرچرب، دخانیات، درمان های هورمونی و عدم فعالیت بدنی منظم از عوامل مستعدکننده هستند، در حالی که ورزش منظم می تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را بین ۳۰ تا ۴۰ درصد کاهش دهد. چاقی نیز به عنوان یک عامل خطر در سرطان های مختلف از جمله سرطان پستان و روده شناخته شده است. پس از یائسگی، افزایش بافت چربی می تواند موجب افزایش سطح استروئیدهای جنسی (مانند DHEA^۲، تستوسترون و استروژن) شود (۳۳) که به افزایش خطر سرطان های هورمونی وابسته می انجامد (۳۴).

مطالعات نشان داده اند که ورزش منظم می تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش دهد. سازوکار احتمالی شامل تأخیر در منارک (اولین دوره قاعدگی)، کاهش شدت قاعدگی، کاهش تعداد سیکل های تخمک گذاری، افزایش احتمال حاملگی و کاهش چربی بدن است. بافت چربی نه تنها منبع استروژن ها است، بلکه سایتوکاین ها و لپتین را تولید می کند که در فرآیندهای التهابی و رشد تومور نقش دارند (۶). شدت خطر سرطان پستان در زنان چاق در مقیاس های مختلف چاقی مانند BMI، وزن دوران بزرگسالی، نسبت دور کمر به لگن و توده چربی گزارش شده است. خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان پس از یائسگی با اضافه وزن حدود ۱،۵ برابر و در زنان چاق حدود دو برابر بیشتر از زنان لاغر است (۳۵، ۳۶).

فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) یک فاکتور رشد پلی پپتیدی تک زنجیره ای است که ساختاری مشابه انسولین دارد و نقش کلیدی در تکثیر، تمایز و بقای سلول ها ایفا می کند. IGF-1 عمدتاً توسط کبد سنتز می شود و عمل هورمون رشد را در توسعه بدن و نوآرایی بافت ها تنظیم می کند، هرچند تولید موضعی آن به صورت اتوکراین یا پاراکراین نیز وجود دارد. اتصال IGF-1 به گیرنده اختصاصی خود (IGF-1R)، گیرنده تیروزین کیناز) موجب فعال سازی مسیرهای سیگنال دهی متعدد مانند PI3K/Akt و MAPK شده و منجر به افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز سلولی می شود. مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط مثبت بین سطح سرمی IGF-1 و خطر ابتلا به سرطان های پستان، کولورکتال، پروستات و ریه را نشان داده اند (۳۷-۳۹).

^۱Menarche

^۲Dehydroepiandrosterone

پروتئین IGFALS که توسط ژن IGFALS کد می‌شود، یک پروتئین سرمی است که با IGF-1 و IGFBP-3 کمپلکس تشکیل می‌دهد و نیمه‌عمر و دسترسی زیستی IGF-1 را افزایش می‌دهد. اختلال در این سیستم موجب کاهش غلظت سرمی IGF-1 و IGFBP-3 و افزایش ریسک بیماری‌های مرتبط با رشد سلولی از جمله سرطان می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش BMI موجب افزایش IGF-1 و IGFALS و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان، به ویژه در زنان پیش از یائسگی، می‌شود. همچنین بیان ژن IGF-1 و IGFALS در بافت‌های سرطانی پستان نسبت به بافت سالم افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده نقش کلیدی آنها در مسیرهای تومورزایی است (۸، ۱۶).

با توجه به شیوع روزافزون اضافه‌وزن و چاقی، به‌ویژه در میان زنان یائسه، و اهمیت سیستم IGF-1/IGFALS در تنظیم رشد سلولی و ارتباط با سرطان پستان، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی منظم بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاقی طراحی شده است. این تحقیق می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های بیولوژیک و تأثیر مداخلات غیر دارویی در کاهش ریسک سرطان پستان کمک کند.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طرح پیش‌آزمون پس‌آزمون و با حضور یک گروه مداخله (تجربی) و یک گروه کنترل انجام شد. این مطالعه از نظر هدف، کاربردی و از حیث ماهیت، مداخله‌ای بود و با هدف بررسی اثر یک دوره تمرینات هوازی بر سطح سرمی فاکتور رشد شبه‌انسولینی (IGF-1) و بیان پروتئینی زیرواحد اسید-ناپایدار فاکتور رشد شبه‌انسولینی^۱ IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق طراحی گردید. به‌منظور ارزیابی تأثیر مداخله ورزشی بر محور هورمون رشد/فاکتور رشد شبه‌انسولینی^۲ GH/IGF و سازوکارهای تنظیمی مرتبط با وضعیت متابولیکی، شاخص‌های مورد نظر در دو مرحله پیش از شروع مداخله و پس از پایان دوره تمرینی اندازه‌گیری و مقایسه شدند.

جامعه آماری پژوهش شامل کلیه زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق ساکن تبریز بودند. نمونه آماری مشتمل بر ۴۰ زن یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق با میانگین سنی ۵۴/۵ سال، میانگین وزن ۷۵/۴۶ کیلوگرم و میانگین قد ۱۵۵/۴۴ سانتی‌متر بود که به‌صورت در دسترس و بر اساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند.

معیارهای ورود شامل: سپری شدن حداقل ۱۲ ماه از آخرین خونریزی قاعدگی (تأیید وضعیت یائسگی)، عدم مشارکت در برنامه‌های تمرین منظم طی شش ماه گذشته، نداشتن تغییرات وزنی بیش از دو کیلوگرم در شش ماه اخیر، عدم استعمال دخانیات، و نداشتن سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، سندرم متابولیک، سایر بیماری‌های مزمن، اختلالات تیروئیدی، بیماری‌های کبدی، ایدز، صرع، اختلالات روان‌پزشکی، آسیب‌های عضلانی-اسکلتی و اختلالات ارتوپدی بود. همچنین

^۱Acid-Labile Subunit of Insulin-like Growth Factor

^۲Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor axis

شرکت کنندگان سابقه حضور در برنامه‌های فیزیوتراپی، کاردرمانی، توان بخشی یا هرگونه مداخله‌ای که می‌توانست بر نتایج پژوهش اثرگذار باشد یا محدودیتی برای اجرای فعالیت ورزشی ایجاد کند، نداشتند.

پس از تکمیل پرسشنامه سلامت، پرسشنامه محقق ساخته و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، ارزیابی‌های بالینی اولیه توسط پزشک متخصص انجام شد و افراد واجد شرایط وارد مطالعه شدند. طبقه‌بندی اضافه‌وزن و چاقی بر اساس معیارهای شاخص توده بدنی BMI مطابق دستورالعمل‌های سازمان^۱ (40) صورت گرفت. در نهایت، آزمودنی‌ها به‌صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تجربی تخصیص داده شدند.

روش اجرای پژوهش: این مطالعه در قالب یک کارآزمایی بالینی میدانی و با هدف کاربردی انجام شد. پس از انتشار فراخوان عمومی، افراد واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود و خروج غربالگری شدند و در نهایت ۴۰ نفر به‌عنوان نمونه نهایی وارد مطالعه شدند. پیش از آغاز پژوهش، توضیحات شفاهی و اطلاعات مکتوب درباره اهداف، مراحل اجرا و اهمیت پروتکل تمرینی در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت و پس از اعلام تمایل به مشارکت داوطلبانه، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از آنان اخذ شد. در جلسه اولیه، آزمودنی‌ها با جزئیات فرایند مطالعه آشنا شدند و وضعیت فعالیت بدنی و الگوی دریافت غذایی آنان به‌منظور کنترل متغیرهای مداخله‌گر بررسی شد. گروه تجربی به مدت هشت هفته در برنامه تمرین هوازی طراحی شده شرکت کردند، در حالی که گروه کنترل بدون دریافت مداخله، روال عادی زندگی خود را ادامه دادند. به‌منظور کنترل نسبی تغذیه، پرسشنامه ثبت خوراک در ابتدای مطالعه و هر دو هفته یکبار تکمیل گردید.

اندازه‌گیری شاخص‌های آنتروپومتریک شامل قد، وزن، شاخص توده بدنی BMI، دور کمر و نسبت دور کمر به لگن (WHR) با استفاده از قدسنج، متر نواری غیرقابل ارتجاع و ترازوی استاندارد (با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و ۰/۱ کیلوگرم) انجام شد. BMI از طریق فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید (۴۱).

پروتکل مداخله شامل هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بود که به مدت چهار جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه، در ساعات پیش از ظهر اجرا شد. ساختار هر جلسه تمرینی شامل سه بخش بود: ۱۵ دقیقه گرم کردن (حرکات کششی و جنبشی)، ۳۰ دقیقه فعالیت هوازی اصلی، و ۱۵ دقیقه سرد کردن در قالب حرکات کششی. شدت تمرین در هفته نخست معادل ۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب تعیین شد و به‌صورت تدریجی با افزایش ۵ درصدی در جلسات بعدی، تا سقف ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب افزایش یافت. کنترل شدت تمرین با استفاده از ضربان‌سنج Polar انجام شد. حداکثر ضربان قلب هدف برای هر آزمودنی بر اساس روش ذخیره ضربان قلب کارونن^۲ محاسبه و متناسب با آن، محدوده تمرینی فردی تعیین گردید.

جدول ۱: برنامه تمرینی برای گروه‌های تمرین

^۱World Health Organization

^۲Food Intake Questionnaire

^۳Waist-to-Hip Ratio

^۴Karvonen formula

هفته	گرم کردن (۱۰ دقیقه)	شدت تمرین (درصد)	مدت تمرین (دقیقه)	سرد کردن (۱۰ دقیقه)
اول		۵۵-۶۰	۴۵	
دوم		۵۵-۶۰	۴۷	
سوم		۶۰-۶۵	۴۹	
چهارم	دویدن آرام و گرم کردن	۶۰-۶۵	۵۱	دویدن آرام و حرکات کششی
پنجم		۶۵-۷۰	۵۳	
ششم		۶۵-۷۰	۵۵	
هفتم		۷۰-۷۵	۵۷	
هشتم		۷۰-۷۵	۵۹	

روش‌های آزمایشگاهی: به منظور ارزیابی شاخص‌های بیوشیمیایی مرتبط با تمرین ورزشی، خون‌گیری وریدی در دو مرحله مجزا صورت گرفت: مرحله اول (پیش‌آزمون) پیش از شروع پروتکل تمرینی و مرحله دوم (پس‌آزمون) ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، با هدف حذف اثرات حاد ناشی از فعالیت ورزشی و تمرکز بر تغییرات فیزیولوژیکی پایدارتر. در هر دو مرحله، ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی از ورید قدامی (آنتی‌کوبیتال) بازو، پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، اخذ گردید و تمامی نمونه‌گیری‌ها بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد تا تأثیر احتمالی نوسانات شبانه‌روزی بر نتایج به حداقل برسد. نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA (در صورت نیاز به پلاسما) یا لوله‌های فاقد افزودنی (در صورت نیاز به سرم) جمع‌آوری و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم یا پلاسمای مورد نظر جدا گردد. سپس، نمونه‌های مایع حاصل در میکروتیوب‌های کده‌گذاری شده منتقل و تا زمان انجام آزمایش، در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شدند.

تجزیه و تحلیل شاخص‌های بیوشیمیایی، شامل اندازه‌گیری غلظت فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) و سنجش بیان پروتئینی پروتئین اتصال‌دهنده فاکتور رشد شبه انسولین (IGFALS)، با استفاده از روش ایمنواسی مرئی با جذب نوری (ELISA) و با بهره‌گیری از کیت‌های تجاری اختصاصی و دستگاه ELISA Reader مطابق با دستورالعمل‌های دقیق شرکت سازنده کیت‌ها انجام گرفت. تمامی اندازه‌گیری‌های مرحله پس‌آزمون تحت شرایط کاملاً یکسان و مشابه با مرحله پیش‌آزمون صورت پذیرفت تا از صحت و اعتبار مقایسه‌ها اطمینان حاصل شود.

به‌منظور اندازه‌گیری قد و وزن، آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت پیش از ارزیابی‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون از انجام هرگونه فعالیت بدنی شدید منع شدند. قد افراد در وضعیت ایستاده، با قرارگیری سر در صفحه فرانکفورت و تماس پاشنه‌ها، باسن و پشت سر با دیواره قدسنج (Seca)، با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد.

وزن بدن نیز با حداقل پوشش و به‌صورت ایستاده و پا برهنه، با استفاده از ترازوی دیجیتال استاندارد (Seca) و با دقت ۰/۱ کیلوگرم ثبت گردید.

نمایه توده بدن BMI به صورت غیرمستقیم و از طریق فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد.

$$BMI = \text{Weight (kg)} / \text{Height}^2 (\text{m}^2)$$

کلیه اندازه‌گیری‌ها در شرایط یکسان و توسط ارزیاب واحد انجام شد تا از بروز خطای اندازه‌گیری جلوگیری شود.

تحلیل آماری:

تمام یافته‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است. ابتدا با استفاده از آمار توصیفی به تشریح و توصیف داده‌ها پرداخته شد و سپس با استفاده از روش‌های آمار استنباطی به بررسی یافته‌های پژوهش پرداخته شد. برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد و با توجه به نرمال بودن از آزمون‌های پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه درون گروهی متغیرهای پژوهش در دو گروه تمرین و کنترل از آزمون t همبسته و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد. همچنین جهت بررسی روابط بین متغیرهای سرمی شبه‌متنورین و شاخص‌های متابولیکی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. برای بررسی آزمون فرضیه‌ها و تصمیم‌گیری در مورد پذیرش و یا رد فرضیه‌ها، سطح معنی‌داری ($P \leq 0.05$) در نظر گرفته شد. کلیه روش‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت.

نتایج

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار برخی ویژگی‌های آنتروپومتریک شرکت کنندگان در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون ارائه شده است.

جدول ۲. مقادیر ویژگی‌های آنتروپومتري آزمودنی‌ها (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد)

متغیر	نوبت آزمون	تمرین (n=20)	کنترل (n=20)
سن (سال)		۵۴ $\pm$ ۲/۶	۵۵/۵ $\pm$ ۴/۹
قد (سانتی متر)		۱۵۴/۱ $\pm$ ۲/۸	۱۵۳/۲ $\pm$ ۴/۹
وزن (kg)	پیش آزمون	۷۳/۵ $\pm$ ۱۱/۷	۷۵/۱ $\pm$ ۹/۳
	پس آزمون	۷۱/۵ $\pm$ ۹/۷	۷۴/۹۱ $\pm$ ۸/۳
BMI (kg)	پیش آزمون	۳۰/۹ $\pm$ ۴/۹	۲۸/۹ $\pm$ ۵/۷
	پس آزمون	۳۲/۹ $\pm$ ۴/۶	۳۲/۰۱ $\pm$ ۳/۱

یافته‌های حاصل از مقایسه درون گروهی با استفاده از آزمون t وابسته نشان می‌دهد که در گروه تمرین سطوح وزن ($P=0.001$), BMI ($P=0.001$, $t=1.75$), IGF-1 ($P=0.02$, $t=6.7$), IGFALS ($P=0.04$, $t=2.67$) در نوبت پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون کاهش معناداری یافته اند. علاوه بر این سطح نسبت دور کمر به لگن (WHR) ($P=0.019$, $t=0.745$) تغییر معناداری نداشت. در گروه کنترل در هیچ یک از شاخص‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت ($P \geq 0.05$).

علاوه بر این نتایج آزمون t مستقل (جدول ۳)، تفاوت معناداری بین گروه‌ها پس از مداخله در همه متغیرها بجز WHR را نشان داد ($p < 0.05$). همچنین طبق نتایج حاصل در جدول ۴، بین تغییرات IGF-1 و IGFALS ارتباط معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$). بین تغییرات IGF-1 با تغییرات شاخص‌های وزن و BMI در گروه تمرین ارتباط معناداری وجود داشت اما با WHR ارتباط معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$). علاوه بر این بین تغییرات IGFALS با تغییرات شاخص‌های وزن و BMI در گروه تمرین ارتباط معناداری وجود داشت اما با WHR ارتباط معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$).

جدول ۳. نتایج آزمون t مستقل متغیرهای IGF-1، IGFALS و شاخص‌های ترکیب بدن بین گروه‌های پژوهش، مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد

متغیر	گروه تمرین		P درون گروهی	گروه کنترل		P درون گروهی
	پیش آزمون	پس آزمون		پیش آزمون	پس آزمون	
IGF-1 (pg/ml)	۱۶۳/۱۰ $\pm$ ۲۳/۹	۱۳۵/۴ $\pm$ ۱۷/۶	*۰/۰۲	۱۷۵/۴۴ $\pm$ ۴۴/۷	۱۶۶/۹ $\pm$ ۸/۶	*۰/۰۳
IGFALS (pg/ml)	۱۴۲/۶۰ $\pm$ ۲۳/۵	۱۱۹/۷۰ $\pm$ ۱۲/۴	*۰/۰۴	۱۶۷/۶۹ $\pm$ ۴۹/۰۶	۱۶۳/۱۲ $\pm$ ۱/۳۲	*۰/۰۴
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۵ $\pm$ ۱۱/۷	۷۱/۵ $\pm$ ۹/۷	*۰/۰۰۱	۷۵/۱ $\pm$ ۹/۳	۷۴/۹۱ $\pm$ ۸/۳	*۰/۰۰۵
BMI (kg/m ²)	۳۰/۹ $\pm$ ۴/۹	۲۸/۹ $\pm$ ۵/۷	*۰/۰۰۱	۳۲/۹ $\pm$ ۴/۶	۳۲/۰۱ $\pm$ ۳/۱	*۰/۰۰۱
WHR	۰/۹۳ $\pm$ ۰/۰۵	۰/۹۲ $\pm$ ۱/۰۵	۰/۱۹	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۰۶۵	۰/۹۵ $\pm$ ۰/۰۲۵	۰/۱

* سطح معناداری ($p < 0.05$)

جدول ۴. ارتباط بین تغییرات سطوح IGF-1 و IGFALS با شاخص‌های ترکیب بدن بعد از ۸ هفته برنامه تمرینی در گروه تمرین

متغیر	تغییرات IGF-1		تغییرات IGFALS	
	ضریب همبستگی	P	ضریب همبستگی	P
IGFALS	۰/۱۱۵	۰/۳	-----	-----
وزن	۰/۸۲	*۰/۰۰۵	۰/۷۷	*۰/۰۴
BMI	۰/۸۵	*۰/۰۴	۰/۸۵	*۰/۰۱
WHR	۰/۳۸	۰/۷۲	۰/۴۶	۰/۲۲

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط منجر به تغییرات معنادار در سطح سرمی IGF-1 و IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق شد. به‌طور مشخص، تفاوت معناداری بین گروه تمرین و کنترل در سطح IGF-1 ($P=0.03$) و IGFALS ($P=0.04$) مشاهده شد که بیانگر تأثیر مثبت مداخله تمرینی بر محور GH/IGF در این جمعیت است. این نتایج حاکی از آن است که تمرین هوازی می‌تواند بخشی از اختلال عملکرد محور هورمون رشد-فاکتور رشد شبه‌انسولینی را که در شرایط یائسگی و چاقی مشاهده می‌شود، تعدیل کند. از سوی دیگر، تمرین هوازی موجب بهبود برخی شاخص‌های ترکیب بدنی شد؛ به‌طوری‌که کاهش معناداری در وزن بدن ($P=0.005$) و شاخص توده بدنی ($P=0.001$) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید، در حالی که تغییرات نسبت دور کمر به لگن (WHR) معنادار نبود ($P=0.1$). این یافته نشان می‌دهد که اگرچه مداخله تمرینی توانسته است توده کلی بدن را کاهش دهد، اما احتمالاً برای ایجاد تغییرات معنادار در توزیع چربی مرکزی، مدت‌زمان یا شدت بیشتری از مداخله مورد نیاز است. در بررسی روابط بین متغیرها، ارتباط معناداری بین تغییرات IGF-1 و IGFALS مشاهده نشد ($P=0.3$)، که می‌تواند بیانگر تنظیم مستقل نسبی این دو مؤلفه در پاسخ به تمرین باشد. با این حال، تغییرات IGFALS با وزن بدن ($P=0.04$) و شاخص توده بدنی ($P=0.03$) همبستگی معنادار نشان داد، در حالی که ارتباط آن با WHR معنادار نبود ($P=0.02$). این نتایج بیانگر آن است که IGFALS ممکن است بیش از توزیع چربی، با توده کلی بدن و وضعیت کلی چاقی مرتبط باشد. در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرین هوازی منظم می‌تواند از طریق بهبود وضعیت ترکیب بدنی و تعدیل محور GH/IGF، به بهبود وضعیت متابولیکی زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق کمک کند.

هدف اصلی پژوهش حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS در زنان یائسه دارای اضافه‌وزن و چاق بود. نتایج نشان داد که مداخله تمرینی منجر به تغییرات معنادار در سطوح IGF-1 و IGFALS و همچنین برخی شاخص‌های ترکیب بدنی از جمله BMI گردید؛ در حالی که تغییرات نسبت دور کمر به لگن به‌طور کامل همسو با سایر شاخص‌ها نبود. این یافته‌ها بیانگر آن است که تمرین هوازی منظم می‌تواند بر محور GH/IGF و وضعیت متابولیکی این جمعیت اثرگذار باشد.

از منظر پاتوفیزیولوژیک، شواهد اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که چاقی و افزایش چربی بدن با افزایش خطر بروز سرطان پستان در زنان یائسه همراه است (۴۲) و این ارتباط در زنان یائسه قوی‌تر از زنان پیش‌یائسه گزارش شده است. یکی از سازوکارهای مطرح‌شده در این زمینه، افزایش سطوح انسولین و فاکتور رشد شبه‌انسولینی-۱ در شرایط چاقی است. هر دو مولکول دارای ویژگی‌های میتوژنیک و ضدآپوپتوتیک بوده و می‌توانند از طریق تحریک تکثیر سلولی و مهار مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول، در فرایند تومورزایی نقش داشته باشند. در این چارچوب، تغییرات مشاهده‌شده در IGF-1 و IGFALS متعاقب تمرین هوازی ممکن است از منظر تنظیم رشد سلولی و بهبود محیط متابولیکی، واجد اهمیت بالینی باشد (۴۳).

یکی از سازوکارهای اصلی اثرات زیستی IGF-1 از طریق اتصال آن به گیرنده اختصاصی خود، یعنی گیرنده فاکتور رشد شبه‌انسولینی نوع ۱ (IGF-1R)، اعمال می‌شود؛ هرچند این مولکول با تمایل کمتری قادر به اتصال به گیرنده انسولین (IR) نیز هست. IGF1 دارای میل ترکیبی بالاتری نسبت به IGF-1R بوده و اتصال آن به دومین خارج‌سلولی این گیرنده،

موجب فعال سازی فعالیت تیروزین کینازی درون سلولی و آغاز آبشارهای پیام رسانی پایین دستی می شود (۴۴، ۴۵). دو مسیر اصلی فعال شونده در این فرایند شامل مسیر PI3K/Akt و مسیر MAPK/ERK هستند. فعال سازی مسیر PI3K/Akt عمدتاً در تنظیم بقا و مهار آپوپتوز، سنتز پروتئین و تنظیم متابولیسم سلولی نقش دارد، در حالی که مسیر MAPK بیشتر با تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی مرتبط است. تحریک مزمن این مسیرها، به ویژه در شرایطی مانند چاقی و هیپرانسولمی^۱ می تواند محیطی با پتانسیل رشد سلولی افزایش یافته و کاهش مرگ برنامه ریزی شده ایجاد کند؛ سازوکاری که در تبیین ارتباط بین محور IGF و فرایندهای تومورزایی مطرح شده است (۱۷، ۴۶).

بخش عمده IGF-1 در گردش خون به صورت کمپلکس با پروتئین های اتصال یابنده حمل می شود و تنها حدود ۱ تا ۱/۵ درصد آن به شکل آزاد وجود دارد. فراهمی زیستی IGF-1 در بافت های مختلف تحت تأثیر پروتئین اتصال دهنده طولانی اسید ناپایدار (IGFALS) و فعالیت پروتئازهای مرتبط تنظیم می گردد. شواهد نشان می دهند که افزایش شاخص توده بدنی BMI با افزایش سطح IGF-1 سرمی همراه است و این وضعیت می تواند خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان یائسه را ارتقا دهد (۴۷-۴۹). در زنان یائسه دارای اضافه وزن و چاق، مسیرهای سیگنال دهی IGF-1 و استروژن هر دو افزایش یافته و این هم افزایی ممکن است یکی از عوامل ارتباط چاقی و بروز سرطان پستان باشد. مطالعات پیشین نشان داده اند که فعالیت بدنی منظم می تواند با کاهش سطح سرمی IGF-1 و IGFAL، محیط میتوژنیک سیستم گردش خون و بافت پستان را تعدیل کرده و ریسک تومورزایی را کاهش دهد. با این حال، BMI بالا و اضافه وزن همچنان به عنوان دو عامل مهم خطرزا در بروز سرطان پستان شناخته می شوند (۵۰، ۵۱).

پروتئین IGFALS، که از ژن IGFALS تولید می شود، نقش مهمی در تنظیم سیستم IGF-1 دارد. این پروتئین سرمی با اتصال به IGF-1، طول عمر آن را افزایش داده و در حمل و نقل و تعدیل فعالیت فاکتورهای شبه انسولینی و پروتئین های اتصال دهنده IGF (مانند IGFBP ها) دخیل است. IGFALS بیشترین تمایل را به اتصال با IGF-1 دارد و به همراه سایر اجزای سیستم IGF-1 (شامل IGF-I، IGF-II، گیرنده ها و سایر IGFBP ها)، فراهمی زیستی IGF-1 را در بافت ها کنترل می کند. توانایی IGFALS در تشکیل کمپلکس های سه تایی با سایر مولکول ها، در فرایندهای سلولی مانند سیگنالینگ، متابولیسم و بقا نقش دارد. این سیستم، به ویژه ارتباط IGF-1 و IGFALS، در بروز سرطان پستان، خصوصاً در زنان چاق، حائز اهمیت است (۸، ۵۲، ۵۳).

تحقیقات نشان می دهند که بروز سرطان پستان در زنان پیش یائسه عمدتاً با عوامل ژنتیکی مرتبط است، در حالی که سرطان پستان پس از یائسگی بیش تر تحت تأثیر عوامل محیطی مانند چاقی، سبک زندگی و اختلالات متابولیک قرار دارد. مرور ۲۷ مطالعه انجام شده بین سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ نشان می دهد که فعالیت بدنی منظم و کاهش وزن با کاهش ریسک ابتلا به سرطان پستان رابطه معکوس دارند (۵۴). این یافته ها اهمیت مداخله های سبک زندگی، از جمله تمرینات هوازی و مدیریت ترکیب بدنی، را در پیشگیری از سرطان پستان در زنان یائسه برجسته می کنند (۵۵-۵۷).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که افزایش وزن و شاخص توده بدنی بالا با افزایش خطر بروز سرطان پستان، به‌ویژه در زنان پس از یائسگی، ارتباط مستقیم دارد. در مطالعه آینده‌نگر بزرگ EPIC، افزایش وزن در بزرگسالی با افزایش معنادار خطر سرطان پستان در زنان اروپایی همراه بود (۵۸). همچنین در مطالعه مورد - شاهدهی انجام‌شده در ایران، زنان چاق نسبت به زنان با وزن طبیعی حدود سه برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان قرار داشتند (۵۹). از نظر زیستی، چاقی از طریق افزایش فعالیت آنزیم آروماتاز (CYP19A1) در بافت چربی می‌تواند در پاتوژنز سرطان پستان نقش داشته باشد. افزایش توده آدیپوز موجب تبدیل بیشتر آندروژن‌ها به استروژن شده و در نتیجه سطح استروژن در گردش افزایش می‌یابد، که این امر تکثیر سلول‌های وابسته به گیرنده استروژن را تحریک می‌کند (۶۰). علاوه بر این، التهاب مزمن خفیف و اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی نیز در تقویت ریزمحیط توموری مؤثر گزارش شده‌اند (۶۱).

یافته‌های این پژوهش نشان داد که تمرین هوازی منظم باعث کاهش شاخص توده بدنی BMI و نسبت دور کمر به لگن (WHR) شد، که این نتایج با یافته‌های برخی مطالعات قبلی سازگار است. برای مثال، یک متا-تحلیل اخیر نشان داد که مداخلات ورزش منظم در بازماندگان سرطان پستان دارای اضافه‌وزن/چاقی منجر به کاهش معنی‌دار BMI و چربی بدن شد (۶۲). همچنین مطالعه‌های کارآزمایی تصادفی گزارش کرده‌اند که تمرینات هوازی می‌توانند دور کمر و نسبت دور کمر به لگن را کاهش دهند و به بهبود ترکیب بدنی در زنان سرطان پستان کمک کنند (۶۳). با این حال، برخی پژوهش‌ها نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند؛ به‌عنوان مثال، مرور سیستماتیک قدیمی‌تر نشان داد که تمرین هوازی به‌تنهایی ممکن است اثر قابل توجهی بر کاهش وزن یا BMI نداشته باشد (۶۴). این اختلافات ممکن است به نوع، شدت، و مدت زمان برنامه تمرینی، نظارت و ترکیب با سایر انواع فعالیت بدنی مرتبط باشد، زیرا برنامه‌های نظارت‌شده و بلندمدت معمولاً نتایج بهتری در کاهش شاخص‌های بدنی نشان داده‌اند (۶۲، ۶۳).

در پژوهش حاضر، مداخله به‌صورت برنامه تمرین هوازی منظم و نظارت‌شده به مدت ۸ هفته اجرا شد، در حالی که در برخی مطالعات ناهمسو، از برنامه‌های کوتاه‌مدت یا غیرنظارتی استفاده شده است که می‌تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد. شواهد نشان می‌دهد مداخلات ورزشی نظارت‌شده و ساختاریافته نسبت به برنامه‌های غیرنظارتی اثربخشی بیشتری در بهبود شاخص‌های ترکیب بدنی دارند (۶۵). علاوه بر این، در برخی پژوهش‌ها از جمله مطالعاتی مشابه مک‌نلی، نمونه‌ها شامل زنان مبتلا به سرطان پستان با دامنه سنی گسترده و تحت انواع مختلف درمان بودند، در حالی که در پژوهش حاضر جامعه هدف محدود به زنان یائسه ۵۰ تا ۶۵ سال بود؛ عاملی که می‌تواند ناهمگونی نتایج را توضیح دهد، زیرا وضعیت یائسگی و نوع درمان از عوامل مؤثر بر پاسخ متابولیکی به ورزش هستند (۶۶). از سوی دیگر، شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد اضافه‌وزن و BMI بالا با افزایش خطر عود و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان در زنان یائسه ارتباط دارد (۶۷). در این راستا، مداخلات ورزشی، به‌ویژه تمرینات ترکیبی، می‌توانند از طریق کاهش وزن، کاهش چربی احشایی و بهبود شاخص توده بدنی این خطر را تعدیل کنند (۶۵). یکی از مکانیسم‌های زیستی پیشنهادی، کاهش سطوح فاکتور رشد شبه‌انسولینی-۱ (IGF-1) و پروتئین

متصل‌شونده آن (IGFALS) در پاسخ به تمرین ورزشی است که می‌تواند از طریق مهار مسیرهای تکثیری وابسته به IGF در پیشرفت تومور نقش داشته باشد (۶۸).

در مطالعه تران^۱ و همکاران نشان داده شد که اندازه دور کمر به‌عنوان یک شاخص تن‌سنجی برجسته برای پیش‌بینی خطر سرطان پستان در زنان، هم در زنان یائسه و هم در غیر یائسه اهمیت دارد و با افزایش آن خطر بروز سرطان پستان افزایش می‌یابد (۶۹). نتایج مشابهی در مطالعه چن^۲ و همکاران نیز گزارش شد که دور کمر با خطر سرطان پستان در زنان ارتباط معناداری دارد، به‌ویژه در جمعیت‌های با چاقی مرکزی بیشتر (۷۰). همین‌طور وایت^۳ و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که دور کمر به‌طور مستقل و مثبت با خطر سرطان پستان قبل از یائسگی و پس از یائسگی مرتبط است (۷۱). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر که کاهش معنی‌داری در اندازه دور کمر پس از هشت هفته تمرین هوازی نظارت‌شده نشان داد، هم‌راستا است. برخلاف یافته‌های برخی مطالعات که ارتباط مثبت بین اندازه دور کمر و خطر سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه را گزارش کرده‌اند، شواهد جدیدتر نشان می‌دهد که ارتباط بین چاقی مرکزی (دور کمر) و خطر کلی بروز سرطان پستان در زنان پیش از یائسگی پس از تعدیل برای BMI ممکن است معنی‌دار نباشد. در یک تحلیل تجمیعی بزرگ داده‌های ۱۴ مطالعه کوهورت که شامل بیش از ۴۴۰ هزار زن پیش از یائسگی بود، اندازه دور کمر پس از کنترل BMI با خطر کلی سرطان پستان ارتباط معنی‌داری نشان نداد. این نتایج نشان می‌دهد که مرکزیت چربی ممکن است به‌تنهایی فاکتور پیش‌بینی‌کننده قوی برای خطر سرطان پستان قبل از یائسگی نباشد و اثرات مشاهده‌شده در برخی جمعیت‌ها ممکن است تا حدی توسط رابطه BMI با خطر توده بدنی تعدیل شده باشد (۷۲) و این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیک مرتبط با توزیع چربی، هورمون‌های جنسی و پاسخ متابولیک در قبل و بعد از یائسگی باشد. BMI بالا می‌تواند به دلیل همراهی با سطح بالای انسولین بر خطر سرطان پستان تأثیر گذارد. انسولین یک عامل میتوژنی قوی است که قادر است بر روی سلول‌های پوششی نرمال و بدخیم از طریق دریافت‌کننده‌های فاکتورهای رشد انسولین و شبه انسولین -IGF 1 تأثیر گذارد (۷۳، ۷۴). شواهد قوی نشان می‌دهند که افزایش شاخص توده بدنی BMI با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان یائسه همراه است، که بخشی از این ارتباط از طریق افزایش سطح استرادیول سرمی در افراد دارای BMI بالا توضیح داده می‌شود. علاوه بر این، افزایش سطح آندروژن‌ها نیز ممکن است به‌عنوان یک عامل ریسک بالقوه در پیوند بین چاقی و سرطان پستان عمل کند. یکی از مکانیسم‌های کلیدی در این زمینه، تولید استروژن اضافی توسط بافت چربی است که به‌طور مستقیم موجب تحریک تکثیر سلولی در بافت پستان می‌شود و می‌تواند ارتباط بین چاقی و سرطان پستان را توضیح دهد (۷۵، ۷۶).

شواهد بالینی نشان می‌دهند که در هموژیوم پری‌سیتوما^۴ انسانی، افزایش اندازه تومور با افزایش غلظت IGF ها در سرم هم‌راستا است و جراحی تومور به‌طور مؤثری فعالیت IGF-2 سرمی را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها، اهمیت محور IGF را در

^۱Tran

^۲Chen

^۳White

^۴hemangiopericytomas

رشد و پیشرفت تومورها برجسته می‌کنند. مطالعات بالینی متعددی نیز نشان داده‌اند که سطوح سرمی IGF-1 و IGFBP-3 با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های سینه، پروستات و کلورکتال همبستگی دارند، که تأییدکننده نقش کلیدی IGF در فرایند تومورزایی است. با وجود این، گرچه پیش‌بینی می‌شود که فعالیت‌های آمادگی جسمانی منجر به افزایش سطح IGF-1 پلاسما شود، بررسی‌های آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های طراحی‌شده برای این منظور، افزایش مداوم IGF-1 پس از فعالیت بدنی مستمر را نشان نداده‌اند. این یافته‌ها حاکی از آن است که پاسخ IGF-1 به تمرین ورزشی ممکن است کوتاه‌مدت، وابسته به شدت و نوع تمرین و تحت تأثیر وضعیت متابولیکی فرد باشد (۲۴، ۷۷).

استوکز و همکاران به بررسی تأثیر فعالیت پر شدت هوازی بر سطوح هورمون رشد، IGF-II، IGF-1 پرداختند (۷۸) پروتکل تمرینی ۳۰ ثانیه رکاب زدن سرعتی روی دوچرخه کار سنج با مقاومتی معادل ۷ یا ۹ درصد وزن بدن بود. نتایج این پژوهش نشان داد که یک جلسه فعالیت ورزشی پر شدت رها سازی GH را تحریک می‌کند و تأثیر معنی‌داری بر غلظت IGF-1، IGF-II و فعالیت زیستی IGF-1 ندارد. برخی پژوهش‌ها تأثیر کاهشی (۷۹) و چند پژوهش نیز تأثیر معنی‌داری را گزارش نکرده‌اند (۸۰-۸۲). برخی تحقیقات نیز عدم وابستگی این دو هورمون را گزارش کرده‌اند (۸۳).

برخی مطالعات با یافته‌های حاضر در تضاد هستند و گزارش کرده‌اند که تمرین‌های شدید پنج روز در هفته به مدت شش هفته می‌توانند سطح استراحتی IGF-1 را افزایش دهند (۸۴). این پاسخ احتمالاً ناشی از افزایش لاکتات خون و کاهش pH عضله است که گیرنده‌های متابولیک را تحریک می‌کند و سیگنال‌های آن به محور هیپوتالاموس هیپوفیز هورمون رشد منتقل می‌شود. فعال شدن این مسیر موجب افزایش ترشح GH و سنتز IGF-1 در کبد و بافت‌های دیگر می‌شود (۸۵). بنابراین، شدت بالای تمرین ممکن است پاسخ IGF-1 را برخلاف تمرینات با شدت متوسط تغییر دهد، همان‌طور که تفاوت نتایج مطالعه حاضر با این تحقیقات نشان می‌دهد (۸۶).

بخشی از یافته‌های استوکس^۱ و همکاران در حالی با یافته‌های این پژوهش در تضاد است که پروتکل تمرینات از شدتی بالاتر از آستانه لاکتات برخوردار بوده است. این پژوهشگر در قسمتی از پژوهش‌هایش که از پروتکل تمرینی پر حجم به جای پر شدت استفاده کرده است و در مورد غلظت GH و IGF-1 یافته‌هایی همسو با نتایج این پژوهش به دست آورد (۸۷).

افزایش دمای مرکزی بدن در جریان فعالیت بدنی می‌تواند به‌عنوان یکی از محرک‌های فیزیولوژیک ترشح GH و در نتیجه تنظیم محور GH/IGF مطرح باشد. با این حال، برخی مطالعات از جمله پژوهش باقری و همکاران افزایش IGF-1 تام و آزاد و IGFALS را پس از چهار ماه تمرین در شناگران گزارش کرده‌اند که با یافته‌های حاضر هم‌سو نیست (۲۸۸). این ناهمخوانی‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت در شدت و مدت تمرین، ویژگی‌های نمونه‌ها (سن، جنس، وضعیت هورمونی و ترکیب بدنی) و نیز عوامل تغذیه‌ای و وضعیت انرژی است. بنابراین، پاسخ IGF-1 و IGFALS به تمرین بدنی وابسته به شرایط متابولیکی و طراحی مداخله بوده و نمی‌توان انتظار الگوی یکنواختی در همه مطالعات داشت.

در تبیین پاسخ‌های متفاوت به فعالیت ورزشی، توجه به تفاوت‌های فنوتیپی و شاخص‌های پیکر سنجی افراد اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا این عوامل می‌توانند بر نحوه سازگاری محور GH/IGF با تمرین تأثیرگذار باشند. افزون بر این، نوع، شدت و

^۱Stokes

الگوی تمرین از عوامل تعیین کننده در بروز پاسخ های واگرا پس از مداخلات ورزشی محسوب می شوند. ادبیات پژوهشی نیز در مورد اثر تمرینات مزمن بر غلظت های IGF-1 و IGFALS یکدست نیست؛ برخی مطالعات افزایش این شاخص ها را گزارش کرده اند (۸۹)، در حالی که در برخی دیگر تغییری مشاهده نشده است (۹۰، ۹۱). این ناهمگونی بیانگر وابستگی پاسخ محور IGF به ویژگی های فردی و طراحی مداخله تمرینی است. چاقی به عنوان یکی از عوامل خطر مهم سرطان پستان شناخته می شود و از نظر شیوع در میان عوامل خطر در رتبه های بالای اپیدمیولوژیک قرار دارد. شواهد نشان می دهد خطر بروز سرطان پستان در زنان دارای اضافه وزن یا چاق و کم تحرک، حدود ۲۵٪ بیشتر از افراد با وزن طبیعی است. همچنین، BMI های بالاتر با افزایش مرگ و میر ناشی از سرطان پستان همراه هستند؛ به طوری که در BMI های بسیار بالا ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)، خطر نسبی ابتلا به طور قابل توجهی افزایش می یابد. از نظر وضعیت یائسگی، چاقی پیش از منوپوز به دلیل بروز سیکل های بدون تخمک گذاری و کاهش مواجهه تجمع با استروژن، ممکن است نقش محافظتی نسبی داشته باشد (۹۲)؛ اما پس از یائسگی، چاقی به واسطه افزایش تولید استروژن در بافت چربی، با افزایش معنی دار خطر ابتلا به سرطان پستان همراه است. یافته های اپیدمیولوژیک نیز این ارتباط قوی، به ویژه در زنان یائسه، را تأیید کرده اند (۹۳). در مطالعه نجفی و همکاران نیز میانگین سن در گروه مبتلایان ۴۱/۵ سال است (۹۴) در این مطالعه بیشترین مواجهه با عوامل خطر در گروه های سنی ۴۴ تا ۳۰ سال می باشد که می توان با ارائه آموزش های ارتقاء شیوه زندگی سالم و کاهش میزان مواجهه با عوامل خطر از موارد ابتلا کاسته شود. شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که انجام فعالیت بدنی منظم (حتی حداقل یک بار در هفته) با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی دار دارد. با توجه به اینکه بی تحرکی یا فعالیت بدنی نامنظم سهم قابل توجهی از عوامل خطر قابل تعدیل را به خود اختصاص می دهد، توسعه راهبردهای پیشگیرانه مانند نهادینه سازی عادات ورزشی از دوران کودکی و ارتقای کیفیت برنامه های تربیت بدنی در مدارس می تواند از منظر سلامت عمومی اهمیت ویژه ای داشته باشد (۹۵). یافته های فیری و همکاران که اثر ۱۵ هفته فعالیت ورزشی هوازی را بر پروتئین های محور رشد در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار داده بودند تغییرات معنی داری در مقدار IGF-1 نشان داد (۹۶). در پژوهشی برمون و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی منظم موجب کاهش شاخص توده بدنی BMI در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان می شود. این یافته تأکید می کند که تمرینات ورزشی می توانند به بهبود ترکیب بدنی و کاهش عوامل خطر مرتبط با پیشرفت بیماری در این گروه از زنان کمک کنند (۹۷) بنابراین می توان کاهش مقادیر IGF-1 را در اثر فعالیت ورزشی به کاهش BMI مربوط دانست.

نتیجه گیری: پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی، به طور معناداری بر سطح سرمی IGF-1 و بیان پروتئینی IGFALS (پروتئینی مرتبط با سرطان پستان و چاقی) در زنان یائسه دارای اضافه وزن و چاق تأثیر دارد. با توجه به افزایش شیوع سرطان پستان به ویژه در زنان یائسه، توصیه می شود بانوان برای پیشگیری از ابتلا به این بیماری و کاهش هزینه های درمان، فعالیت بدنی منظم و مستمر را در برنامه روزانه خود لحاظ کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی آزمودنی هایی که در انجام این پژوهش یاری رساندند و شرکت کردند تشکر و قدردانی می کنند.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است و برگرفته از پایانامه کارشناسی ارشد می باشد.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان به صورت مساوی در انجام تمام مراحل این پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

منابع

1. Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*. 2025;100375. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375>
2. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators of inflammation*. 2010;2010(1):535918. <https://doi.org/10.1155/2010/535918>
3. Moghadas M. Association Between Lifestyle Status and Dyslipidemia in Ilam Adults. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;13(2):137-44. <http://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-1009-en.html>
4. Bahrami A, Saremi A. Effect of caloric restriction with or without aerobic training on body composition, blood lipid profile, insulin resistance, and inflammatory marker in middle-age obese /overweight men. *J Arak Uni Med Sci* 2011; 14 (3) :11-19. <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-779-en.html>
5. Jackson JG, White MF, Yee D. Insulin receptor substrate-1 is the predominant signaling molecule activated by insulin-like growth factor-I, insulin, and interleukin-4 in estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(16):9994-10003. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.16.9994>
6. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and breast cancer risk: the oncogenic implications of metabolic dysregulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(8):2154-66. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac241>
7. DeLellis K, Rinaldi S, Kaaks RJ, Kolonel LN, Henderson B, Le Marchand L. Dietary and lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3): the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(9):1444-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15342444/>
8. Kim H, Fu Y, Hong HJ, Lee S-G, Lee DS, Kim HM. Structural basis for assembly and disassembly of the IGF/IGFBP/ALS ternary complex. *Nature Communications*. 2022;13(1):4434. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32214-2>
9. Zhong W, Wang X, Wang Y, Sun G, Zhang J, Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: The important role of IGF-1. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1093257. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1093257>
10. Baxter RC. Endocrine and cellular physiology and pathology of the insulin-like growth factor acid-labile subunit. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(7):414-25. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00970-4>

11. Larsson SC, Carter P, Vithayathil M, Kar S, Mason AM, Burgess S. Insulin-like growth factor-1 and site-specific cancers: a Mendelian randomization study. *Cancer medicine*. 2020;9(18):6836-42. <https://doi.org/10.1002/cam4.3345>
12. Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, Gunter MJ, Murphy N, Papier K, et al. Circulating insulin-like growth factor-I concentrations and risk of 30 cancers: prospective analyses in UK Biobank. *Cancer research*. 2020;80(18):4014-21. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1281>
13. Hua H, Kong Q, Yin J, Zhang J, Jiang Y. Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>
14. Murphy N, Carreras-Torres R, Song M, Chan AT, Martin RM, Papadimitriou N, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 associate with risk of colorectal cancer based on serologic and mendelian randomization analyses. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1300-12. e20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.020>
15. Tamimi RM, Colditz GA, Wang Y, Collins LC, Hu R, Rosner B, et al. Expression of IGF1R in normal breast tissue and subsequent risk of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011;128(1):243-50. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1313-1>
16. Lee J-S, Tocheny CE, Shaw LM. The insulin-like growth factor signaling pathway in breast cancer: an elusive therapeutic target. *Life*. 2022;12(12):1992. <https://doi.org/10.3390/life12121992>
17. Wu D, Dong S, Zhou W. Insulin-like growth factor in cancer: New perspectives. *Molecular Medicine Reports*. 2025;32(2):209. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13574>
18. Rostoker R, Abelson S, Bitton-Worms K, Genkin I, Ben-Shmuel S, Dakwar M, et al. Highly specific role of the insulin receptor in breast cancer progression. *Endocrine-related cancer*. 2015;22(2):145-57. <https://doi.org/10.1530/erc-14-0490>
19. Heath KE, Argente J, Barrios V, Pozo J, Diaz-Gonzalez F, Martos-Moreno GA, et al. Primary acid-labile subunit deficiency due to recessive IGFALS mutations results in postnatal growth deficit associated with low circulating insulin growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 levels, and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(5):1616-24. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2678>
20. Yakar S, Rosen CJ, Bouxsein ML, Sun H, Mejia W, Kawashima Y, et al. Serum complexes of insulin-like growth factor-1 modulate skeletal integrity and carbohydrate metabolism. *The FASEB Journal*. 2009;23(3):709. <https://doi.org/10.1096/fj.08-118976>
21. Recchia F, Leung CK, Angus PY, Leung W, Danny JY, Fong DY, et al. Dose-response effects of exercise and caloric restriction on visceral adiposity in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2023;57(16):1035-41. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106304>
22. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens J-P, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(2):e56415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056415>
23. Lee HS, Lee J. Effects of exercise interventions on weight, body mass index, lean body mass and accumulated visceral fat in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(5):2635. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052635>
24. Zhou Y, Jia N, Ding M, Yuan K. Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: a meta-analysis. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):507. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02058-5>

25. Han J-K, Kim G. Role of physical exercise in modulating the insulin-like growth factor system for improving breast cancer outcomes: A meta-analysis. *Experimental gerontology*. 2021;152:111435. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111435>
26. Mason C, Xiao L, Duggan C, Imayama I, Foster-Schubert KE, Kong A, et al. Effects of dietary weight loss and exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2013;22(8):1457-63. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0337>
27. Wieczorek-Baranowska A, Nowak A, Michalak E, Karolkiewicz J, Pospieszna B, Rutkowski R, et al. Effect of aerobic exercise on insulin, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in overweight and obese postmenopausal women. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2011;51(3):525-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21904293/>
28. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*. 2021;13(17):4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
29. Khoramdad M, Solaymani-Dodaran M, Kabir A, Ghahremanzadeh N, Hashemi E-o-S, Fahimfar N, et al. Breast cancer risk factors in Iranian women: a systematic review and meta-analysis of matched case-control studies. *European Journal of Medical Research*. 2022;27(1):311. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00952-0>
30. Gaudet MM, Carter BD, Patel AV, Teras LR, Jacobs EJ, Gapstur SM. Waist circumference, body mass index, and postmenopausal breast cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control*. 2014;25(6):737-45. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0376-4>
31. Farhadnejad H, Jamshidi S, Saber N, Jahromi MK, Teymoori F, Mokhtari E, et al. The association between adiposity indices and the odds of breast cancer based on findings from a case control study. *Scientific Reports*. 2025;15(1):17754. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02392-2>
32. Busund M, Ursin G, Lund E, Wilsgaard T, Rylander C. Trajectories of body mass index in adulthood and risk of subtypes of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2023;25(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01729-x>
33. Albers FE, Lou MW, Dashti SG, Swain CT, Rinaldi S, Viallon V, et al. Sex-steroid hormones and risk of postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer: a case-cohort analysis. *Cancer Causes & Control*. 2024;35(6):921-33. <https://doi.org/10.1007/s10552-024-01856-6>
34. Watts E, Matthews C, Abar L, Hong HG, Saint-Maurice P, Moore SC, Loftfield E. Physical Activity, Metabolites, And Breast Cancer Associations: 2461. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2024;56(10S):913. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae246>
35. He B, Yu X. Effects of exercise interventions on breast cancer-related endogenous hormones in premenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1579649. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1579649>
36. Lynch BM, Milne RL, English DR, Brown KA, Drummond AE, Swain CT, et al. Linking physical activity to breast cancer: text mining results and a protocol for systematically reviewing three potential mechanistic pathways. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022;31(1):11-5. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-21-0435>
37. Qian F, Huo D. Circulating insulin-like growth factor-1 and risk of total and 19 site-specific cancers: cohort study analyses from the UK biobank. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020;29(11):2332-42. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0743>
38. Kotsifaki A, Maroulaki S, Karalexis E, Stathaki M, Armakolas A. Decoding the role of insulin-like growth factor 1 and its isoforms in breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(17):9302. <https://doi.org/10.3390/ijms25179302>

39. Szablewski L. Insulin resistance: the increased risk of cancers. *Current Oncology*. 2024;31(2):998-1027. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020075>
40. Activity MP, Team W. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. World Health Organization. 2020.
41. Haff GG, Dumke C. Laboratory manual for exercise physiology: Human Kinetics; 2021.
42. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-8. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1606602>
43. Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA oncology*. 2015;1(5):611-21. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546>
44. Werner H. The IGF1 signaling pathway: from basic concepts to therapeutic opportunities. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(19):14882. <https://doi.org/10.3390/ijms241914882>
45. Hodge RD, D'Ercole AJ, O'Kusky JR. Insulin-like growth factor-I accelerates the cell cycle by decreasing G1 phase length and increases cell cycle reentry in the embryonic cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(45):10201-10. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3246-04.2004>
46. Scotlandi K, Belfiore A. Targeting the insulin-like growth factor (IGF) system is not as simple as just targeting the type 1 IGF receptor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2012;32(1):599-604. <https://doi.org/10.14694/edbook.am.2012.32.134>
47. Bailes J, Soloviev M. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports. *Biomolecules*. 2021;11(2):217. <https://doi.org/10.3390/biom11020217>
48. Poyrazoğlu Ş, Hwa V, Baş F, Dauber A, Rosenfeld R, Darendeliler F. A novel homozygous mutation of the acid-labile subunit (IGFALS) gene in a male adolescent. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019;11(4):432. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0301>
49. Murphy N, Knuppel A, Papadimitriou N, Martin RM, Tsilidis K, Smith-Byrne K, et al. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with~ 430 000 women. *Annals of Oncology*. 2020;31(5):641-9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.066>
50. Albers FE, Swain CT, Lou MW, Dashti SG, Rinaldi S, Viallon V, et al. Insulin and Insulin-like Growth Factor and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Case–Cohort Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025;34(4):541-9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-24-1304>
51. Swain CT, Drummond AE, Milne RL, English DR, Brown KA, Chong JE, et al. Linking physical activity to breast cancer risk via insulin/insulin-like growth factor signaling system, part 1: the effect of physical activity on the insulin/insulin-like growth factor signaling system. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2022;31(12):2106-15. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-22-0504>
52. Sechrist ZR, Cortés JS, Patel NR, Pittman ZJ, Guru Murthy G, Zhu G, et al. Pathologic Signaling and Disease Implications of Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Cancer, Cardiovascular Disease, and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(21):10248. <https://doi.org/10.3390/ijms262110248>
53. Zhu Y, Li L, Tu Y, Chen X, Chen M, Yan F, Zeng D. Molecular Characterization and Functional Analyses of IGFALS in the Chinese Soft-Shelled Turtle (*Pelodiscus sinensis*). 2025. <https://doi.org/10.46989/001c.136930>

54. Inumaru LE, Silveira ÉAd, Naves MMV. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Cadernos de saude publica*. 2011;27:1259-70. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2011000700002>
55. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: a meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies. *Clinical breast cancer*. 2018;18(4):e601-e12. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.010>
56. Chan DS, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera EV, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer causes & control*. 2019;30(11):1183-200. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01223-w>
57. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(12):e51446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051446>
58. Lahmann P, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *British journal of cancer*. 2005;93(5):582-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602763>
59. Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC cancer*. 2008;8(1):278. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-278>
60. Heinke J, Patterson C, Moser M. Life is a pattern: vascular assembly within the embryo. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4:2269. <https://doi.org/10.2741/541>
61. Seton-Rogers S. p53 variant increases cancer risk. *Nature reviews Cancer*. 2016;16(5):273-
<https://doi.org/10.1038/nrc.2016.45>
62. Yang H, Liu L, Zhang X. Exercise interventions on body composition and quality of life of overweight/obese breast cancer survivors: a meta-analysis. *BMC women's health*. 2023;23(1):484. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02627-2>
63. Li H, Sang D, Gong L, Wang B, Wang Y, Jia X, et al. Improving physical and mental health in women with breast cancer undergoing anthracycline-based chemotherapy through wearable device-based aerobic exercise: a randomized controlled trial. *Frontiers in Public Health*. 2024;12:1451101. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1451101>
64. Bekhet AH, Abdalla AR, Ismail HM, Genena DM, Osman NA, El Khatib A, Abbas RL. Benefits of aerobic exercise for breast cancer survivors: a systematic review of randomized controlled trials. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2019;20(11):3197. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.11.3197>
65. Schmitz KH, Campbell AM, Stuijver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, et al. Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(6):468-84. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>
66. Campbell KL, Winters-Stone K, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2375. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>
67. Chan DS, Vieira A, Aune D, Bandera EV, Greenwood D, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Annals of oncology*. 2014;25(10):1901-14. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndu042>
68. Timperi E, Ye M, Dubois T, Meseure D, Salomon AV-, Romano E. WNT/β-catenin pathway activation correlates with the increase of tumor-associated macrophages in triple negative breast cancer

- (TNBC). American Society of Clinical Oncology; 2020. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e12564
69. Tran TXM, Kim S, Song H, Ryu S, Chang Y, Park B. Consecutive gain and loss in body weight and waist circumference with risk of subsequent breast cancer in Korean women. *International Journal of Obesity*. 2022;46(10):1742-8. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01173-5>
 70. Chen H, Yuan M, Quan X, Chen D, Yang J, Zhang C, et al. The relationship between central obesity and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of 7,989,315 women. *Frontiers in nutrition*. 2023;10:1236393. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1236393>
 71. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.29552>
 72. Schoemaker MJ, Ellington T, Nichols HB, Wright LB, Jones ME, O'Brien KM, et al. Central and peripheral adiposity and premenopausal breast cancer risk: a pooled analysis of 440,179 women. *Breast Cancer Research*. 2025;27(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-01995-x>
 73. Amaral P, Miguel R, Mehdad A, Cruz C, Grillo IM, ^a Camilo M, Ravasco P. Body fat and poor diet in breast cancer women. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25(3):456-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593130/>
 74. Moodi M, Sharifirad G, Tahergorabi Z, Mostafavi F. Get to Know Breast Cancer Pathway toward Health. *Isfahan University of Medical Sciences*. 2012.
 75. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Phillips K-A. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(7):1686-91. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0042>
 76. Nuri R, Damirchi A, Rahmani-Nia F, Rahnema N, Emami H. Effect of exercise training on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *British Journal of Sports Medicine*. 2010;44(Suppl 1):i63-i. DOI:10.1136/bjsm.2010.078725.212
 77. Fang B, Xiao H, Fang Z. Serum insulin-like growth factor-1 and epidemiological evidence of the risk of prostate cancer. *Frontiers in Oncology*. 2026;15:1730382. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1730382>
 78. Manetta J, Brun J, Maimoun L, Fédon C, Préfaut C, Mercier J. The effects of intensive training on insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 1 and 3 in competitive cyclists: relationships with glucose disposal. *Journal of Sports Sciences*. 2003;21(3):147-54. <https://doi.org/10.1080/0264041031000070895>
 79. Pollak M. The insulin receptor/insulin-like growth factor receptor family as a therapeutic target in oncology. *Clinical cancer research*. 2012;18(1):40-50. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0998>
 80. Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(33):4985-95. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.5040>
 81. Nindl BC, Kraemer WJ, Marx JO, Arciero PJ, Dohi K, Kellogg MD, Loomis GA. Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy-resistance exercise. *Journal of applied physiology*. 2001;90(4):1319-26. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.4.1319>
 82. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2000;85(12):4908-11. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7167>
 83. Stokes KA, Sykes D, Gilbert KL, Chen J-W, Frystyk J. Brief, high intensity exercise alters serum ghrelin and growth hormone concentrations but not IGF-I, IGF-II or IGF-I bioactivity. *Growth hormone & IGF research*. 2010;20(4):289-94. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.03.004>

84. Kwon YR, Kim Y, Kim Y. Exercise-induced modulation of IGF-1 in healthy, obese, and cancer populations: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2025;57(1):2586331. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2586331>
85. Jimenez-Roldán MJ, Sañudo Corrales B, Carrasco Páez L. Effects of high-intensity interval training on executive functions and IGF-1 levels in sedentary young women: a randomized controlled trial. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2025;7:1597171. <https://doi.org/10.3389/fspor.2025.1597171>
86. Chen B-A, Qin W-H, Chen H-B, Yang Q-H, Yuan Y. The effect of exercise intervention on IGF axis and metabolic markers regulation in breast cancer patients: a systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMC cancer*. 2025. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-15475-0>
87. Stokes K, Nevill M, Frystyk J, Lakomy H, Hall G. Human growth hormone responses to repeated bouts of sprint exercise with different recovery periods between bouts. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(4):1254-61. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00839.2004>
88. Bagheri MH, Bambaiechi E, Esfarjani F, Sattar M. The effect of 8 weeks of water training on growth hormone and insulin-like growth factor in children. *Journal of sport biosciences*. 2013;4(14):21-36.
89. Nindl BC, Castellani JW, Young AJ, Patton JF, Khosravi MJ, Diamandi A, Montain SJ. Differential responses of IGF-I molecular complexes to military operational field training. *Journal of applied physiology*. 2003;95(3):1083-9. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01148.2002>
90. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Bloch W, Mester J. Effect of high-and low-intensity exercise and metabolic acidosis on levels of GH, IGF-I, IGFBP-3 and cortisol. *Growth Hormone & IGF Research*. 2010;20(5):380-5. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.08.001>
91. Koziris L, Hickson R, Chatterton Jr R, Groseth R, Christie J, Goldflies D, Unterman T. Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *Journal of applied physiology*. 1999;86(4):1436-42. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.4.1436>
92. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, Ebrahimi M. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *The breast journal*. 2007;13(4):383-91. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00446.x>
93. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of internal medicine*. 2010;170(19):1758-64. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.363>
94. فتحی نجفی طاهره، جبارزاده گنجه سپیده، مجاهدی رضاییان سیماء، مظلوم سیدرضا. بررسی برخی عوامل خطر ابتلا به سرطان [Internet]. *پستان در سنین باروری در زنان شهر مشهد، سال های ۸۲-۱۳۸۱. علوم پزشکی رازی (مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران)*. 1383;58(۴۲):۵۷۷-۵۸۶. Available from: <https://sid.ir/paper/425206/fa>
95. 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. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
96. 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(8):721-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917202/>
97. BERMON, FERRARI, BERNARD, ALTARE, DOLISI. Responses of total and free insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 after resistance exercise and training in elderly subjects. *Acta physiologica scandinavica*. 1999;165(1):51-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1999.00471.x>