

Review article

Role of Strength and Aerobic Sports Activity in Preventing Cachexia in Breast Cancer Survivors: A Review Study

Samira Emadi^{1*}Zahra Hemati Farsani²Farzaneh Movaseghi³

- 1- Ph.D. student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 2- Assistant professor, Department of Sport Sciences, Ardakan University, Ardakan, Iran
- 3- Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Science, Sepidan Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

*Corresponding author: Samira Emadi, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Email: s.emadi@modares.ac.ir

Received: 22 September 2022

Accepted: 17 December 2022

ABSTRACT

Introduction and purpose: Cachexia syndrome is a multifactorial syndrome characterized by a significant reduction in skeletal muscle mass and no reduction in body fat mass. Therefore, the present study aimed to investigate the therapeutic effect of sports exercises on the mechanisms that cause cachexia.

Methods: In the review and narrative study, PubMed, Springer, Elsevier, Science Direct, and SID databases from 1991 to 2022 were searched using the keywords "Physical fitness, physical activity, muscle, body composition, breast cancer, and exercise." After the initial screening, the full text of the articles was evaluated, and the articles that met the inclusion criteria were analyzed. A total of 67 articles met the inclusion criteria for the review.

Results: Based on recent studies, the most important possible mechanisms affecting cancer cachexia are systemic cytokines, which are continuously activated by cancer and its treatment. Research shows that exercise may prevent cachexia in cancer patients.

Conclusion: Skeletal muscle loss due to cancer cachexia is clinically important since it helps reduce or discontinue cancer treatment and is associated with increased mortality. It seems that performing sports interventions can be effective in improving these complications.

Keywords: Breast cancer survivors, Cachexia, Exercise, Muscle Mass

► **Citation:** Emadi S, Hemati Farsani Z, Movaseghi F. Role of Strength and Aerobic Sports Activity in Preventing Cachexia in Breast Cancer Survivors: A Review Study. Journal of Health Research in Community. Winter 2023;8(4): 91-103.

مقاله مروری

مروری بر نقش فعالیت ورزشی مقاومتی و هوازی بر پیشگیری از سندروم کاشکسی در بازماندگان سرطان پستان

چکیده

سمیرا عمادی^{۱*}
 زهرا همتی فارسانی^۲
 فرزانه موثقی^۳

مقدمه و هدف: کاشکسی سندروم چندعاملی است که با کاهش چشم گیر توده عضلانی اسکلتی و بدون کاهش توده چربی بدن مشخص می شود. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر درمانی تمرینات ورزشی بر مکانیسم های ایجاد کننده کاشکسی است.

روش کار: در مطالعه مروری و روایتی از پایگاه های اطلاعاتی SID، Elsevier، PubMed، Springer و Direct Science از سال های ۱۹۹۱ تا ۲۰۲۲ استفاده شد. همچنین از کلمات کلیدی «Physical fitness» و «Physical activity» muscle، Body composition، cachexia، breast cancer، exercise استفاده شد. بعد از غربالگری اولیه، متن کامل مقالات ارزیابی شد و مقالاتی که معیارهای ورود به پژوهش را داشتند، تحلیل شدند. ۶۷ مقاله معیار ورود به مطالعه مروری را کسب کردند.

یافته ها: تحقیقات اخیر نشان می دهد مکانیسم های احتمالی اثر گذار بر کاشکسی سرطان، سایتوکاین های سیستمیک است که به طور مداوم در اثر سرطان و درمان آن فعال می شوند. تحقیقات نشان می دهد تمرین ورزشی ممکن است از کاشکسی بیماران مبتلا به سرطان پیشگیری کند.

نتیجه گیری: از دست دادن عضله اسکلتی در اثر کاشکسی سرطان از نظر بالینی مهم است؛ زیرا به کاهش یا قطع درمان سرطان کمک می کند و با افزایش میزان مرگ و میر همراه است. به نظر می رسد انجام مداخلات ورزشی در بهبود این عوارض موثر باشد.

کلمات کلیدی: تمرین ورزشی، توده عضلانی، سرطان پستان، کاشکسی

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران
۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سپیدان، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

* نویسنده مسئول: سمیرا عمادی، گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

Email: s.emadi@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۶

◀ **استناد:** عمادی، سمیرا؛ همتی فارسانی، زهرا؛ موثقی، فرزانه. مروری بر نقش فعالیت ورزشی مقاومتی و هوازی بر پیشگیری از سندروم کاشکسی در بازماندگان سرطان پستان. مجله تحقیقات سلامت در جامعه، زمستان ۱۴۰۱؛ ۸(۴): ۹۱-۱۰۳.

مقدمه

سرطان پستان رایج ترین سرطان و دومین عامل مرگ و میر در میان زنان است [۱]. به دلیل غربالگری های مؤثر و درمان های

طول درمان سرطان تأثیر منفی دارد و تحمل و پاسخ آن‌ها به درمان‌های ضدسرطان را کاهش می‌دهد، کیفیت زندگی آن‌ها را بدتر می‌کند و مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته افزایش می‌دهد [۴]. با توجه به شدت کاشکسی سرطان، تا حدودی شگفت‌انگیز است که گزینه‌های درمانی محدودی باقی می‌ماند و عمدتاً اثربخشی متناقض یا ناکافی را گزارش می‌دهند. هدف درمان‌های دارویی، معمولاً کاهش التهاب و تحریک هم‌زمان اشتها است، درحالی‌که درمان‌های تغذیه‌ای، مکمل‌های غنی از انرژی و پروتئین را ارائه می‌کنند [۸]. با این حال، از دیدگاه مکانیکی به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان کاشکسی سرطان باشد؛ برای مثال، نشان داده شده است تمرینات ورزشی هوازی التهاب سیستمیک درجه پایین را کاهش می‌دهد [۹]، درحالی‌که فعالیت‌های ورزشی قدرتی محرکی حیاتی برای سنتز عضلات حتی در شرایط کاتابولیک در نظر گرفته می‌شود [۱۰]. با این حال، مطالعاتی که کارایی تمرینات ورزشی را در بیماران مبتلا به کاشکسی در سرطان بررسی می‌کنند، محدود هستند.

بنابراین، هدف از این بررسی مروری، روشن کردن اثرات تمرین ورزشی به‌عنوان یک اقدام متقابل درمانی برای کاشکسی سرطان در هر دو مدل انسانی و حیوانی بود. در این پژوهش به تأثیر مداخلات تمرینی مختلف بر توده کل بدن به‌عنوان پیامد اولیه و توده عضلانی و سطح مقطع عضلانی به‌عنوان پیامدهای ثانویه توجه ویژه‌ای شده است.

روش کار

در روند این مطالعه مروری و روایتی به‌منظور بررسی تمرینات ورزشی، سرطان پستان، عضله، کاشکسی، بافت چربی از پایگاه‌های اطلاعاتی نظیر PubMed، Scopus، Elsevier، SID، Springer و Science direct و موتور جست‌وجوگر Google Scholar

کمکی این بیماری به‌عنوان یک بیماری قابل کنترل شناخته می‌شود [۲]. در درمان سرطان پستان از روش‌های جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی استفاده می‌شود. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سرطان پستان شیمی‌درمانی می‌شوند و از داروهای مختلفی استفاده می‌کنند. اثرات مداوم شیمی‌درمانی بر اساس مکانیزم عمل دارو(ها) و دُز مصرفی متفاوت است که تحلیل عضلانی یا کاشکسی مهم‌ترین عارضه ناشی از این درمان‌هاست [۳].

کاشکسی یک سندرم چندعاملی ناتوان‌کننده است که شامل چندین مسیر متابولیک در بافت‌ها و اندام‌های مختلف است. در این عارضه علاوه بر کاهش وزن پیش‌رونده، کاهش بافت چربی و از دست دادن توده عضلانی سایر اندام‌ها مانند روده، قلب، کلیه‌ها و کبد را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴]. رشد تومور منجر به تولید شدید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و التهابی می‌شود [۵]. التهاب مزمن سیستمیک به‌واسطه تغییر مسیرهای درون سلولی میوفیبریلی اتفاق می‌افتد که توسط هورمون‌ها و سایتوکاین‌هایی تنظیم می‌شوند و باعث کاهش سرعت سنتز پروتئین و تسریع کاتابولیسم می‌شود [۶]. همچنین التهاب مزمن ممکن است با فعالیت بیش از حد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal: HPA) بیماران مبتلا به سرطان ارتباط داشته باشد و منجر به تولید بیش از حد و ترشح آدرنوکورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها شود. افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است آتروفی عضلانی را به‌واسطه تنظیم پروتئوزوم و فاکتور رونویسی پروتئین O جعبه سرچنگالی (Forkhead box protein O: FOXO) ایجاد کند. گلوکوکورتیکوئیدها با ایجاد مقاومت در برابر عوامل تنظیم‌کننده‌های آنابولیکی انسولین، فاکتور رشد شبه‌انسولین (Insulin-like growth factor-1: IGF-1) و لوسین باعث تسهیل آتروفی عضلانی می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌کند [۷].

کاهش سنتز پروتئین و آتروفی عضلانی بر بیماران در

استفاده شد. در جست‌وجوی مقالات و اصطلاحات با اصطلاحات انگلیسی «physical activity»، «Physical fitness»، «exercise»، «breast cancer»، «muscle mass» و «cachexia» بود. همه اصطلاحات بدون هیچ‌گونه محدودیت تحقیقی در جست‌وجو با یکدیگر در برخی موارد با یکدیگر ترکیب شدند. جست‌وجوی مقالات از سال ۱۹۹۱ شروع و تا سال ۲۰۲۲ انجام شد. در نهایت، مقالات مرتبط بررسی شدند. در زمینه کیفیت روش مطالعات انجام‌شده، از سیستم کیفیت حاوی چهار معیار سرطان پستان مطالعه‌شده، حضور یکی از معیارهای آمادگی جسمانی و فعالیت بدنی و اثرات برنامه‌های تمرینی در تقویت عضله استفاده شد. جامعه آماری شامل مطالعات بررسی سرطان پستان، ترمیم و بهبود سیستم عضلانی بود. همچنین مطالعاتی که مستقیماً به نقش حداقل یک نوع فعالیت ورزشی بر تقویت سیستم عضلانی مبتلایان سرطان پرداخته‌اند، در نظر گرفته شدند. هیچ محدودیتی در زمینه سن و فرهنگ اعمال نشد.

یافته‌ها

مکانیزم‌ها و پاتوفیزیولوژی

از دست دادن توده عضله اسکلتی در هر دو مدل انسان‌ها و حیوانات مبتلا به کاشکسی سرطان مشاهده می‌شود. مطالعات بالینی نشان می‌دهد میزان شیوع از دست دادن بافت عضلانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان ۱۴ تا ۲۵ درصد است [۵، ۱۱، ۱۲]. از آنجاکه تحقیقات بالینی درباره از دست دادن بافت عضلانی اندک است، مکانیزم‌های اصلی تشدیدکننده این بیماری ناشناخته است [۱۳]. با این حال، تحقیقات در مدل‌های انسانی و حیوانی تعامل بین تومور، درمان تومور و التهاب خفیف مزمن را به‌عنوان نقطه شروع از دست دادن بافت عضلانی در اثر بیماری سرطان نشان می‌دهد [۵]. سلول‌های سرطانی به تولید بیش از حد واسطه‌های پیش‌التهابی برای رشد، دفاع در برابر مرگ سلولی و ارتقای متاستاز متکی هستند. بنابراین، همان‌طور که تومور رشد می‌کند، ممکن است

تولید شدید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را آغاز کند که منجر به از دست دادن بافت عضلانی می‌شود [۵].

Consul و همکاران نشان دادند افزایش توده تومور پستان با از دست دادن بافت عضلانی ارتباط دارد [۱۴]. این یافته در راستای مطالعه Song و همکاران است که با تصویربرداری از قفسه سینه میانگین حجم عضله اسکلتی را در مراحل مختلف سرطان پستان بررسی کردند و در مرحله اول این بیماری ۳۸/۲ درصد، در مرحله دوم ۴۶/۵ درصد و مرحله سوم ۱۵/۳ درصد گزارش کردند [۱۵]. Kubo و همکاران نیز با بررسی تغییرات طولی سطح مقطع عرضی عضله اسکلتی بیماران مبتلا به سرطان پستان دریافتند طی ۱۲ ماه قبل از مرگ بیماران، میزان و کیفیت عضله اسکلتی همچنان روند رو به کاهش دارد [۱۶]. همچنین از دست دادن بافت عضلانی ممکن است ناشی از تومور باشد. فاصله آناتومیکی بین سلول‌های تومور و نواحی عضلانی ازدست‌رفته نشان‌دهنده سیگنال‌های واسطه‌ای است که این دو را به یکدیگر پیوند می‌دهد. ممکن است سایتوکاین‌های التهابی سیگنال‌های سیستمیک را انتقال دهند که باعث افزایش تجزیه پروتئین و کاهش سنتز پروتئین‌ها می‌شود. التهاب مزمن سیستمیک ممکن است باعث از دست دادن عضلات به‌واسطه تغییر مسیرهای درون‌سلولی میوفیبریلی شود که با هورمون‌ها و سایتوکاین‌هایی تنظیم می‌شوند و باعث کاهش سرعت سنتز پروتئین و تسریع کاتابولیسم می‌شود [۶].

تحقیقات نشان می‌دهد کاتابولیسم افزایش یافته در بیماران مبتلا به کاشکسی به‌واسطه افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۶ (Interleukin: IL-6)، اینترلوکین-۱، فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor alpha: TNF-α)، اینترفرون گاما (Interferon gamma: IFN-γ) یا کاهش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ انجام می‌شود [۶]. در واقع، همان‌طور که تومور رشد می‌کند، ممکن است افزایش کنترل‌نشده سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را فعال کند که باعث از دست دادن بافت عضلانی در مرحله نهایی بیماری می‌شود [۵]. از

طرفی دیگر، التهاب مزمن یکی از عوارض جانبی بیماری سرطان است که به علت بدخیمی و درمان‌های سرطان مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی به وجود می‌آید [۱۷، ۱۸]. ممکن است بین التهاب مزمن و فعالیت بیش از حد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal: HPA) بیماران مبتلا به سرطان ارتباط وجود داشته باشد و منجر به تولید بیش از حد و ترشح آدرنوکورتیکوتروپین و گلوکوکورتیکوئیدها شود.

افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است آتروفی عضلانی را به واسطه تنظیم پروتئوزوم و فاکتور رونویسی پروتئین FOXO ایجاد کند [۷]. همچنین گلوکوکورتیکوئیدها با ایجاد مقاومت در برابر عوامل تنظیم‌کننده‌های آنابولیکی انسولین، فاکتور رشد شبه‌انسولین (Insulin-like growth factor 1: IGF-1) و لوسین باعث تسهیل آتروفی عضلانی می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌کند [۷]. در بیماران مبتلا به کاشکسی، اختلال در سطوح هیپوتالاموس همراه با مقاومت در برابر عوامل رشد ممکن است به بی‌اشتهایی و عملکرد IGF-1R کمک کند. این اختلال در تنظیم موجب کاهش مواد مغذی در دسترس و تشدید از دست دادن توده عضلانی می‌شود [۵].

بیماران مبتلا به کاشکسی به دلیل تغییرات اشتهای غذایی و بسیاری از عوامل دیگر تمایل دارند کمتر مواد مغذی را دریافت کنند. همچنین در طول استراحت و فعالیت نسبت به دیگران هزینه انرژی بیشتری دارند که باعث کاهش وزن آن‌ها می‌شود. در واقع، این بیماران در وضعیت هایپرمتابولیک هستند که با تنظیم مکانیسم‌های مولکولی به‌ویژه در میتوکندری مشخص شده است [۵]. تعداد میتوکندری در تومورها کم است، شکل میتوکندری تغییر یافته، ماتریکس میتوکندری رقیق شده و توانایی سنتز آدنوزین تری فسفات در آن‌ها کاهش یافته است [۱۹]. بنابراین، سلول‌های تومور به‌شدت به گلوکز به‌عنوان منبع انرژی متکی هستند [۲۰]. علاوه بر این، اثرات سیستمیک سرطان باعث اختلال عملکرد میتوکندری در بافت‌های دور می‌شود و منجر به ناکارآمدی

انرژی سیستمیک، آتروفی عضلانی و درنهایت کاهش وزن کل بدن می‌شود. اختلالات عملکرد میتوکندری در سلول‌های عضله اسکلتی در مدل‌های انسانی و حیوانی کاشکسی سرطان مشاهده شده است [۲۲، ۲۱].

اختلال عملکرد میتوکندری با کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو، عدم جفت شدن با زنجیره انتقال الکترون و از دست دادن ساختار عضله اسکلتی همراه است [۲۳]. در یک مدل موش کاشکسی سرطان، کاهش قابل توجهی در اسید فسفاتیدیک میتوکندری، فسفاتیدیل گلیسرول و کاردیولپتین با افزایش سطوح فسفاتیدیل کولین مشاهده شد که نتیجه خالص این تغییرات، کاهش توانایی عضلات برای تولید آدنوزین تری فسفات است [۲۳]. علت دقیق اختلال عملکرد میتوکندری در از دست دادن بافت عضلانی هنوز به طور کامل تبیین نشده است. اما پیشنهاد شده است تغییرات مورفولوژی میتوکندری نتیجه آسیب اکسیداتیو و فعالیت سایتوکاین باشد. در پاسخ به تغییرات ساختاری میتوکندری توانایی کاهش تولید آنتی‌اکسیدان‌ها در آن کاهش می‌یابد. با این تغییرات چرخه معیوبی شروع می‌شود که تولید خالص گونه‌های فعال اکسیژن افزایش می‌یابد و باعث آسیب بیشتر میتوکندری می‌شود [۲۴].

در یک مدل موش سرطانی با از دست‌رفته، $TNF-\alpha$ با افزایش استرس اکسیداتیو در عضله اسکلتی همراه بود و IL-6 ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن باعث تغییر مورفولوژی میتوکندری شد و محتوای میتوکندری و تنفس سلولی را کاهش داد [۲۵]. در یک مدل موش IL-6 برای از دست دادن عضلات ضروری بود و بیان بیش از حد آن منجر به کاشکسی شد [۲۶]. بنابراین، سرطان و درمان آن باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود و میتوکندری آسیب می‌بیند که نتیجه آن افزایش آسیب سلول و پاسخ التهابی است که منجر به از دست دادن عضلات می‌شود. با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش شدید pH فاکتورهای مایوستاتین و اکتوین A فعال می‌شوند. در

میوفیبریل‌های عضلانی، اتصال مایوستاتین و اکتیوین A با گیرنده‌هایشان فرایندهای پایین‌دستی را فعال می‌کند که مسیر هایپر تروفی Akt/PIK(Phosphatidylinositol 3-kinase)/IGF-I [۲۷] را از طریق فسفوریلاسیون Akt (Protein kinase B) مهار می‌کند و منجر به ترجمه FoxO و Smad2/3 در هسته‌ها و تنظیم بالادستی ترجمه ژن‌های پروتئولیتیک (Proteolytic) و رشد میوبلاست و تکثیر مایوژنیک می‌شود که با بیان بیش از حد طیف PAX3/7 و MyoD را مهار می‌کند. این چرخه وقایع از دست دادن بافت عضلانی را با تنظیم بالادستی رونویسی آتروژن-۱ (MuRF-1 (Atrogin-1 و لیگازهای E3 آغاز می‌کند که همگی در مسیر یوبیکوئیتین پروتئوزوم فعال هستند و باعث تخریب بیشتر پروتئین می‌شوند و این سیگنالینگ در بیمارهای کاتابولیک تنظیم می‌شود و به از دست دادن بافت عضلانی کمک می‌کند [۵].

تأثیر تمرینات ورزشی بر کاشکسی

بر اساس یافته‌های مطالعات پیش‌بالینی در زمینه اثرات شیمی‌درمانی بر عضله اسکلتی و اثرات مفید ثابت‌شده ورزش در طول شیمی‌درمانی بر نتایج فیزیولوژیکی، در این پژوهش فرض کردیم شیمی‌درمانی به تنهایی منجر به وخامت ساختار و متابولیک می‌شود، درحالی‌که مداخلات تمرینی با این کاهش و نتیجه مقابله می‌کند. درمان‌هایی که برای پیشگیری یا جلوگیری از دست دادن توده عضلانی در کاشکسی سرطان به کار گرفته می‌شوند، ممکن است عملکرد جسمانی، کیفیت زندگی و تحمل به درمان بیمارانی سرطانی را بهبود بخشد. درمان باید مسیرهای پرتئوزوم، سیگنالینگ سایتوکاین‌ها و مهار مایوستاتین را هدف قرار دهد. تمرین ورزشی معیاری صحیح برای درمان کاشکسی سرطان است؛ زیرا باعث افزایش رشد عضلات از طریق مسیرهای چندگانه‌ای می‌شود که معمولاً ایمن و مقرون‌به‌صرفه هستند.

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد تمرین‌های ورزشی مختلف (هوازی، مقاومتی، حجم زیاد و حجم کم) ممکن است پاتوژنز و پیشرفت از

دست دادن کنترل‌نشده عضلات را در بیماران مبتلا به کاشکسی به‌واسطه مکانیسم‌های مختلف تغییر دهد [۲۸، ۲۹]. تمرین ورزشی هوازی و مقاومتی التهاب را کاهش می‌دهند [۳۰]. شواهد زیادی نشان داده است در افراد سالم، سازگاری عضلات اسکلتی با تمرینات ورزشی شامل بهبود قدرت عضلانی، افزایش تعداد و عملکرد میتوکندری است. به‌طوری‌که مطالعات ثابت کردند در بیماران مبتلا به سرطان سینه، فعالیت ورزشی با کاهش قدرت عضلانی که پس از درمان تجربه می‌شود، مقابله می‌کند [۳۱]. تمرین ورزشی با از دست رفتن عضلات در اثر کاشکسی سرطان با تغییر تولید یا رفتار سایتوکاین‌های التهابی مقابله می‌کند و التهاب سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۲-۳۴].

برخی مطالعات نشان دادند کاهش آدرنوکورتیکوتروپین باعث کاهش تولید کورتیزول، پاسخ‌های ایمنی و التهاب می‌شود. تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و در نتیجه تولید کورتیزول و پاسخ ایمنی و التهاب ممکن است منجر به از دست دادن عضلات در بیماران کاشکسی سرطان شود. تمرین ورزشی قادر است واکنش محور HPA را با استرس‌های فیزیولوژیکی و روانی سرطان و درمان آن تحت تأثیر قرار دهد [۳۵]. از طرف دیگر، برخی مقالات در زمینه تأثیر تمرین ورزشی بر بهبود عملکرد میتوکندریایی و بیورژنر اشاره کردند که تمرین ورزشی در درمان عضلات از دست‌رفته و اختلال عملکردی بیمارانی مبتلا به کاشکسی مؤثر است [۳۶-۳۸]. برخی دیگر نیز بیان کردند تمرین ورزشی ممکن است در پیشگیری یا متوقف کردن از دست دادن بافت عضلانی در بیمارانی کاشکسی از طریق مهار مسیر مایوستاتین یا اکتیوین A مؤثر باشد [۳۹]. همچنین نشان داده شده است تمرین ورزشی هوازی التهاب را در پلاسما و بافت‌ها تعدیل می‌کند. به همین ترتیب ممکن است اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی التهاب را در عضله اسکلتی تعدیل کند. یکی از اثرات مهم تمرین ورزشی در بیمارانی مبتلا به سرطان پستان تعدیل التهاب در این بیمارانی است [۴۰، ۴۱]. خلاصه‌ای از این نتایج در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: خلاصه‌ای از پژوهش‌های مرتبط با تأثیر تمرینات ورزشی بر کاشکسی

نویسندگان	سال انتشار	آزمودنی‌ها	پروتکل تمرین	نتایج
Winters-Stone و همکاران [۶۰]	۲۰۱۱	۱۰۶ زن در اوایل بیماری سرطان پستان	برنامه تمرین مقاومتی + پرش	افزایش توده بدون چربی
Mijwel و همکاران [۳۱]	۲۰۱۸	۲۳ زن مبتلا به سرطان پستان	۱۶ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط همراه با تمرین تناوبی با شدت زیاد (AT-HIIT) و تمرین مقاومتی همراه با تمرین تناوبی با شدت زیاد (RT-HIIT)	حفظ و بهبود نشانگرهای عملکرد ماهیچه‌های اسکلتی و عدم کاهش فعالیت سیترات سنتاز، سطح مقطع فیبر عضلانی، مویرگ‌ها در فیبر، و ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین نوع I در گروه‌های تمرینی
Vardar Yağlı و همکاران [۶۱]	۲۰۱۵	۵۲ بیمار با تشخیص سرطان پستان	۶ هفته تمرینات ورزشی هوازی و یوگا	افزایش معنی‌داری در قدرت عضله محیطی در گروه‌های تمرین
Mader و همکاران [۶۲]	۲۰۲۲	نامشخص	۴ هفته دویدن داوطلبانه	۴ هفته دویدن چرخ داوطلبانه با ضعف عضلانی مقابله کرد که با کاهش استرس درونی همراه بود و پروفایل‌ها و فعالیت‌های میتوکندریایی و آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشید که با عضلات موش‌های سالم همسو بود.
Courneya و همکاران [۶۳]	۲۰۰۷	۲۴۲ فرد مبتلا به سرطان پستان	۱۷ هفته تمرین هوازی و مقاومتی	ورزش هوازی برای بهبود درصد چربی بدن و تمرین مقاومتی برای بهبود قدرت عضلانی و توده بدون چربی بدن نسبت به مراقبت‌های معمول برتر بود.
Dethlefsen و همکاران [۶۴]	۲۰۱۶	۲۱۴ فرد مبتلا به سرطان پستان	۶ ماه فعالیت بدنی منظم	افزایش قدرت در گروه تمرین ورزشی مشاهده شد.
Battaglini و همکاران [۶۵]	۲۰۰۷	۲۰ فرد مبتلا به سرطان پستان	۲۱ هفته تمرینی ورزشی با شدت کم تا متوسط	تفاوت معنی‌داری در توده بدون چربی بدن، چربی بدن و قدرت عضلانی در گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت
Travier و همکاران [۶۶]	۲۰۱۵	۲۰۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان	۱۸ هفته فعالیت بدنی	فعالیت بدنی اثرات مثبتی بر خستگی فیزیکی و قدرت عضلانی نشان داد.
Gholamian و همکاران [۶۷]	۲۰۲۰	۳۲ موش ماده	۶ هفته تمرین هوازی	جلوگیری از کاهش عملکرد عضلانی

بحث و نتیجه‌گیری

بود و کاهش قابل ملاحظه واکنش گر C در اثر تمرین ورزشی مشاهده شد [۳۲]. یک جلسه تمرین ورزشی تولید سایتوکاین‌ها را در پاسخ‌های ضدالتهابی مرحله کوتاه‌مدت تمرین ورزشی افزایش می‌دهد [۴۲]؛ برای مثال، انقباض تارهای عضلانی باعث تولید مایوکاین IL-6 می‌شود که عملکرد ضدالتهابی را در پاسخ به تمرین ورزشی افزایش می‌دهد. در شروع تمرین ورزشی سطوح گردش IL-6 مستقل از شدت، مدت، نوع و میزان

به‌طور کلی می‌توان بیان کرد که فعالیت‌های ورزشی از طریق تأثیر بر تولید یا رفتار سایتوکاین‌های التهابی، واکنش محور HPA، بیوزنز و عملکرد میتوکندریایی و مهار مایوستاتین و اکتیوین از کاشکسی ناشی از سرطان جلوگیری می‌کند یا میزان آن را کاهش می‌دهد. نتایج نشان داد تمرین ورزشی ابتدا پروتئین حاد واکنش گر C را افزایش می‌دهد. با این وجود ۴ ماه پس از تمرین ورزشی، سطوح استراحتی واکنش گر C به‌طور قابل توجهی کمتر

تارهای عضلانی درگیر افزایش می‌یابد. سپس با متوقف کردن تمرین ورزشی کاهش می‌یابد [۳۳]. IL-6 تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ را مهار می‌کند. درحالی‌که غلظت پلاسمای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل آنتاگونیست گیرنده IL-1 و IL-10 را افزایش می‌دهد [۴۳]. بنابراین، IL-6 ممکن است در محافظت در برابر بیماری‌های مزمن همراه با التهاب سیستمیک خفیف مؤثر باشد [۳۴]. تمرین ورزشی به‌طور مستقیم سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10 و مهارکننده‌های سایتوکاین IL-1ra، $sTNF-r1$ و $sTNF-r2$ را افزایش می‌دهد که با مداخله در توانایی سیگنالینگ سایتوکاین‌های التهابی مقابله می‌کند [۹]. بدین ترتیب تمرین ورزشی با آتروفی عضلات در اثر کاشکسی سرطان و تغییر تولید یا رفتار سایتوکاین‌های التهابی مقابله می‌کند و التهاب سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

از طرف دیگر، تمرین ورزشی هوازی بلندمدت پارامترهای کلیدی تنظیم‌کننده عملکرد محور HPA را تحت تأثیر قرار می‌دهد. دویدن اختیاری موش روی چرخ، اندازه و حجم غده فوق کلیوی راست را افزایش می‌دهد که تسهیل‌کننده تغییرات سازگاری سطوح آدرنوکورتیکوتروپین است [۴۴] و سطوح گلوکوکورتیکوئیدها را به حد طبیعی می‌رساند [۴۵]. همچنین تمرین ورزشی واکنش محور HPA را به دیگر عوامل استرس‌زای فیزیولوژیک و روانی کاهش می‌دهد [۳۵، ۴۶]. این یافته‌ها نشان می‌دهد تمرین ورزشی قادر است واکنش محور HPA را با استرس‌های فیزیولوژیک و روانی سرطان و درمان آن تحت تأثیر قرار دهد. در موش‌های صحرایی، دویدن متناوب و اختیاری ممکن است تحریکات ورودی از PVN را به غده هیپوفیز به حداقل برساند و احتمالاً موجب کاهش رهاسازی آدرنوکورتیکوتروپین شود [۳۵].

عضلات بیشترین تراکم میتوکندری را در بدن دارند تا بیشترین میزان ATP را برای حرکت و تمرین ورزشی فراهم کنند [۳۶]. در میان انواع مختلف تارهای عضلانی، تارهای نوع یک بیشترین

تراکم میتوکندری را دارند. مطالعات اولیه در زمینه اثرات تمرین هوازی بر میتوکندری عضله اسکلتی نشان داد تمرین هوازی بلندمدت بیوژنز میتوکندریایی را افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، تمرین ورزشی هوازی عملکرد میتوکندری را با افزایش جفت شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو با تولید ATP افزایش می‌دهد [۳۷، ۳۸]. در یک مطالعه روی موش صحرایی، تغییر عملکرد میتوکندری با افزایش آنزیم‌های تنفسی میتوکندریایی ایجاد شد و فعالیت زنجیره انتقال الکترون با کاهش آسیب اکسیداتیو افزایش یافت [۳۸]. مطالعه انسانی به این نتیجه رسید که تمرینات ورزشی باعث افزایش بیوژنز میتوکندریایی و عملکرد می‌شود [۴۷]. افزایش بیان $PGC-1\alpha$ ، کاربو لپتین و کراتین‌کیناز با کاهش پروتئین‌های جفت‌شده در بهبود وضعیت میتوکندریایی ناشی از تمرین ورزشی دخیل هستند [۴۸، ۴۹]. به‌طور گسترده‌ای اعتقاد بر این است که $PGC-1\alpha$ تنظیم‌کننده قوی متابولیسم در بافت‌های متعدد برای بیوژنز میتوکندریایی ناشی از تمرین ورزشی ضروری است [۳۷]. بنابراین، تمرین ورزشی ممکن است در بهبود عملکرد میتوکندریایی افراد سالم و بیمار مؤثر باشد. تأثیر تمرین ورزشی بر بهبود عملکرد میتوکندریایی و بیوژنز ممکن است در درمان عضلات ازدست‌رفته و اختلال عملکردی بیماران مبتلا به کاشکسی مؤثر باشد.

مایوستاتین مهارکننده قوی رشد عضله اسکلتی است و در چندین بیماری که با از دست دادن بافت عضلانی و کاشکسی همراه است، تنظیم می‌شود. تمرین ورزشی در مهار مایوستاتین و اکتیوین در افراد سالم و بیمار مؤثر است. یک مکانیسم بالقوه از طریق مقادیر فولستاتین است. فولستاتین به میواستاتین و اکتیوین متصل می‌شود و توانایی سیگنالینگ آن‌ها را مهار می‌کند. خنثی‌سازی مایوستاتین با فولستاتین اثرات عمیقی بر رشد عضله دارد [۵۰]. تمرین ورزشی نشان داده است فولستاتین سیستماتیک پلاسمای را در انسان‌ها و موش‌های صحرایی افزایش می‌دهد [۵۱]. افزایش فولستاتین ناشی از تمرین ورزشی ممکن است به گونه

مثبتی از دست دادن بافت عضلانی بیماران مبتلا به کاشکسی را با افزایش میزان اتصال میوستانین و اکتیوین تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، ظرفیت سیگنالینگ آن‌ها را کاهش می‌دهد.

یک مسیر سیگنالینگ اولیه که توسط مایوستانین اعمال می‌شود، اثرات مخرب آن بر عضله از طریق فعال‌سازی پروتئین‌های smad است که منجر به مهار تنظیمی مایوژنیک می‌شود [۵۲]. هر دو تمرین ورزشی حاد و مزمن در کاهش مایوستانین مؤثر هستند. درحالی‌که فاکتور رشد مایوژن و مایوژنیک تنظیم افزایشی دارد [۳۹]. بنابراین، ۱۶ هفته تمرین مقاومتی به مدت ۳ روز در هفته منجر به افزایش حجم عضله اسکلتی و مایوژن افراد سالم شد [۵۳].

مداخلات ورزشی به‌راحتی با درمان‌های ضد نئوپلاستیک همراه می‌شوند و به‌طور بالقوه عملکرد فیزیکی را بهبود می‌بخشند [۵۴]. هنگام تجویز برنامه‌های ورزشی برای بیماران مبتلا به کاشکسی، نگرانی‌های امنیتی به وجود می‌آید. به همین دلیل حیاتی است که مدت‌زمان، نوع و شدت تمرین بر اساس سوابق پزشکی افراد، تحمل ورزشی و وضعیت عملکردی آن‌ها تجویز شود. علاوه‌براین، نوع تمرین ورزشی از تمرینات مقاومتی با شدت کم مانند یوگا یا تای‌چی می‌تواند باشد [۵۵]. در یک کارآزمایی بالینی، ۶۶ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته با میانگین سنی ۶۲ سال به‌طور تصادفی در دو گروه تمرین ورزشی مقاومتی و هوازی تقسیم شدند. هر دو گروه ۲ بار در هفته به مدت ۸ هفته در تمرینات ورزشی با شدت متوسط شرکت کردند [۵۶]. ضعف این مطالعه این بود که وزن تعریف نشده بود. تحقیقات نشان داده است چاقی با درجه‌ای از التهاب خفیف مزمن و سطح زیادی از واسطه‌های پیش‌التهابی همراه است [۵۷]. در این شرایط از دست دادن بافت عضلانی ممکن تشدید شود یا انجام تمرینات ورزشی سخت‌تر باشد یا کمتر مؤثر باشد.

تقریباً ۸۰ درصد از بیماران، این مطالعه را تا انتها ادامه دادند و عوارض جانبی ناشی از تمرین ورزشی در این بیماران مشاهده نشد. بهبود عملکرد آن‌ها بیانگر این بود که تمرین ورزشی می‌تواند عملکرد فیزیکی این بیماران را بهبود بخشد. تمرین ورزشی ایمن و

مقرون‌به‌صرفه باشد. بسیاری از مطالعات دیگر نیز نشان دادند حتی در مراحل پیشرفته سرطان، سازگاری‌های عضله اسکلتی ممکن است با تمرینات ورزشی ایجاد شود. تمرینات ورزشی سنتز پروتئین را افزایش و اثرات کاتابولیک کاشکسی را کاهش می‌دهد و التهاب را کنترل می‌کند [۵۸]. در مطالعه ملاتوری شمسی و همکاران نشان داده شد تمرین ورزشی هوازی اینتروال در موش‌های مبتلا به کاشکسی سرطان پستان سطوح سایتوکاین‌های TNF- α و IL-10 عضله اسکلتی را افزایش می‌دهد [۵۹]. برخی از مطالعات دیگر بیان بیشتر سایتوکاین‌ها را در افرادی با کاهش بافت عضله اسکلتی گزارش کردند [۴۱، ۴۰]. همچنین نشان داده شده است تمرین ورزشی هوازی التهاب را در پلاسما و بافت‌ها تعدیل می‌کند. به همین ترتیب ممکن است اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی التهاب را در عضله اسکلتی تعدیل کند. یکی از اثرات مهم تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تعدیل التهاب است.

فعال‌سازی مزمن پاسخ‌های ایمنی سرطان و درمان آن ممکن است منجر به اختلال عملکرد محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال و میتوکندری شود که منجر به تنظیم تولید مایوستانین و اکتیوین A می‌شود که هر دو می‌توانند باعث تخریب پروتئین و کاهش سنتز پروتئین شوند. به‌طور کلی مطالعات بیان کرده‌اند که تمرین ورزشی مداخله‌ای امیدوارکننده و گامی منطقی برای درمان بافت عضلانی از دست‌رفته سرطان‌های پیشرفته است. تمرین ورزشی تجزیه پروتئین را کاهش می‌دهد، درحالی‌که سنتز پروتئین و عملکرد میتوکندری را با کاهش سطوح مایوستانین و اکتیوین A در بیماران افزایش می‌دهد. نوع، شدت، حجم و زمان شروع فعالیت از عوامل مهمی هستند که با توجه به وضعیت جسمانی بیمار و تحت نظارت متخصص ورزشی و پزشک معالج تعیین می‌شوند.

قردانی

بدینوسیله از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه اردکان

که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، صمیمانه تشکر میکنم.

تعارض در منافع

نگارنده (گان) مقاله اعلام می دارند که در رابطه با انتشار مقاله ارائه

شده به طور کامل از اخلاق نشر، از جمله پرهیز از سرقت ادبی، سوءرفتار، جعل داده ها و یا ارسال و انتشار دو گانه، پرهیز نموده اند و منافع تجاری در این راستا وجود ندارد و نویسندگان در قبال ارائه اثر خود وجهی دریافت ننموده اند.

References

1. Kontomanolis EN, Kalagasidou S, Pouliliou S, Anthoulaki X, Georgiou N, Papamanolis V, et al. The notch pathway in breast cancer progression. *ScientificWorldJournal* 2018; 2018: 2415489.
2. Haslam D, James W. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492): 1197-209.
3. Harvie MN, Campbell I, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(3): 201-10.
4. Bordignon C, Dos Santos BS, Rosa DD. Impact of cancer cachexia on cardiac and skeletal muscle: Role of exercise training. *Cancers* 2022; 14(2): 342.
5. Cole CL, Kleckner IR, Jatoti A, Schwarz EM, Dunne RF. The role of systemic inflammation in cancer-associated muscle wasting and rationale for exercise as a therapeutic intervention. *JCSM Clin Rep* 2018; 3(2): 1-19.
6. Costamagna D, Costelli P, Sampaolesi M, Penna F. Role of inflammation in muscle homeostasis and myogenesis. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 805172.
7. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 602-8.
8. Niels T, Tomanek A, Freitag N, Schumann M. Can exercise counteract cancer cachexia? A systematic literature review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2020; 19: 1-14.
9. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and perisynovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(4): 1-11.
10. Lim C, Nunes EA, Currier BS, Mcleod JC, Thomas AC, Phillips SM. An evidence-based narrative review of mechanisms of resistance exercise-induced human skeletal muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54(9): 1546-59.
11. Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 719643.
12. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(5): 369-82.
13. Johns N, Stephens N, Fearon K. Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10): 2215-29.
14. Consul N, Guo X, Coker C, Lopez-Pintado S, Hibshoosh H, Zhao B, et al. Monitoring metastasis and cachexia in a patient with breast cancer: a case study. *Clin Med Insights Oncol* 2016; 10: 83-94.
15. Song EJ, Lee CW, Jung SY, Kim BN, Lee KS, Lee S, et al. Prognostic impact of skeletal muscle volume derived from cross-sectional computed tomography images in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 172(2): 425-36.
16. Kubo Y, Naito T, Mori K, Osawa G, Aruga E. Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2017; 25(7): 2221-7.
17. Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Sriram Y, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2015; 23(8): 2461-78.
18. Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess H, Martignoni ME. Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia—can findings from animal models be translated to humans? *BMC Cancer* 2016; 16(1): 1-14.
19. Gaude E, Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab* 2014; 2(1): 1-9.
20. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Muscle

- wasting in cancer: the role of mitochondria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 221-5.
21. Dumas JF, Goupille C, Julienne CM, Pinault M, Chevalier S, Bougnoux P, et al. Efficiency of oxidative phosphorylation in liver mitochondria is decreased in a rat model of peritoneal carcinosis. *J Hepatol* 2011; 54(2): 320-7.
 22. McLean JB, Moylan JS, Andrade FH. Mitochondria dysfunction in lung cancer-induced muscle wasting in C2C12 myotubes. *Front Physiol* 2014; 5: 503.
 23. Antunes D, Padrão AI, Maciel E, Santinha D, Oliveira P, Vitorino R, et al. Molecular insights into mitochondrial dysfunction in cancer-related muscle wasting. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841(6): 896-905.
 24. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443(7113): 787-95.
 25. White J, Puppa M, Sato S, Gao S, Price R, Baynes J, et al. IL-6 regulation on skeletal muscle mitochondrial remodeling during cancer cachexia in the ApcMin/+ mouse. *Skelet Muscle* 2012; 2: 14.
 26. Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MMO, Davis JM, Muga SJ, Carson JA. Interleukin-6 and cachexia in Apc Min/+ mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(2): 393-401.
 27. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(7): 1409-26.
 28. Grande AJ, Silva V, Neto LS, Basmage JP, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(3): CD010804.
 29. Psilander N. The effect of different exercise regimens on mitochondrial biogenesis and performance. Sweden: Karolinska Institutet; 2014.
 30. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9): 607-15.
 31. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, Chapman M, Ivarsson N, Wengström Y, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J* 2018; 32(10): 5495-505.
 32. Lara Fernandes J, Serrano CV, Toledo F, Hunziker MF, Zamperini A, Teo FH, et al. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(1): 77-84.
 33. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF- α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6): 1272-8.
 34. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(4): 1154-62.
 35. Campeau S, Nyhuis T, Sasse S, Kryskow E, Herlihy L, Masini C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to low-intensity stressors are reduced after voluntary wheel running in rats. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(8): 872-88.
 36. Damirchi A, Babaei P, Gholamali M, Ranjbar K. Mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: exercise and aging. *Skeletal Muscle-From Myogenesis to Clinical Relations*. IntechOpen; 2012.
 37. Rowe GC, El-Khoury R, Patten IS, Rustin P, Arany Z. PGC-1 α is dispensable for exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *PLoS One* 2012; 7(7): e41817.
 38. Silva LA, Pinho CA, Scarabelot KS, Fraga DB, Volpato AM, Boeck CR, et al. Physical exercise increases mitochondrial function and reduces oxidative damage in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105(6): 861-7.
 39. Yin H, Li D, Wang Y, Zhao X, Liu Y, Yang Z, et al. Myogenic regulatory factor (MRF) expression is affected by exercise in postnatal chicken skeletal muscles. *Gene* 2015; 561(2): 292-9.
 40. Della Gatta PA, Garnham AP, Peake JM, Cameron-Smith D. Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly. *Brain Behav Immun* 2014; 39: 80-6.
 41. Molanouri Shamsi M, Hassan Z, Gharakhanlou R, Quinn L, Azadmanesh K, Baghersad L, et al. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training. *Endocrine* 2014; 46(1): 60-9.
 42. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology* 2002; 13(5): 561-8.
 43. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem* 2006; 42: 105-17.
 44. Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Linthorst AC, Reul JM. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical

- axis. *Endocrinology* 2003; 144(7): 3012-23.
45. Campbell JE, Király MA, Atkinson DJ, D'souza AM, Vranic M, Riddell MC. Regular exercise prevents the development of hyperglucocorticoidemia via adaptations in the brain and adrenal glands in male Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(1): 168-76.
 46. Dishman RK, Bunnell B, Youngstedt SD, Yoo H, Mougey E, Meyerhoff J. Activity wheel running blunts increased plasma adrenocorticotrophin (ACTH) after footshock and cage-switch stress. *Physiol Behav* 1998; 63(5): 911-7.
 47. Phielix E, Meex R, Moonen-Kornips E, Hesselink M, Schrauwen P. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1714-21.
 48. Lumini JA, Magalhaes J, Oliveira PJ, Ascensao A. Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus. *Sports Med* 2008; 38(9): 735-50.
 49. Menshikova EV, Ritov VB, Fairfull L, Ferrell RE, Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on mitochondrial content and function in aging human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(6): 534-40.
 50. Samant SA, Pillai VB, Gupta MP. Cellular mechanisms promoting cachexia and how they are opposed by sirtuins. *Can J Physiol Pharmacol* 2019; 97(4): 235-45.
 51. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio MA, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology* 2011; 152(1): 164-71.
 52. Zhu X, Topouzis S, Liang LF, Stotish RL. Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism. *Cytokine* 2004; 26(6): 262-72.
 53. Kosek DJ, Kim JS, Petrella JK, Cross JM, Bamman MM. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 101(2): 531-44.
 54. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 519-31.
 55. Kleckner IR, Dunne RF, Asare M, Cole C, Fleming F, Fung C, et al. Exercise for toxicity management in cancer—a narrative review. *Oncol Hematol Rev* 2018; 14(1): 28-37.
 56. Litterini AJ, Fieler VK, Cavanaugh JT, Lee JQ. Differential effects of cardiovascular and resistance exercise on functional mobility in individuals with advanced cancer: a randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(12): 2329-35.
 57. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
 58. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* 2012; 17(3): 285-92.
 59. Shamsi MM, Chekachak S, Soudi S, Quinn L, Ranjbar K, Chenari J, et al. Combined effect of aerobic interval training and selenium nanoparticles on expression of IL-15 and IL-10/TNF- α ratio in skeletal muscle of 4T1 breast cancer mice with cachexia. *Cytokine* 2017; 90: 100-8.
 60. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 447-56.
 61. Vardar Yağlı N, Şener G, Arıkan H, Sağlam M, İnal İnce D, Savcı S, et al. Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? *Integr Cancer Ther* 2015; 14(2): 125-32.
 62. Mader T, Chaillou T, Alves ES, Jude B, Cheng AJ, Kenne E, et al. Exercise reduces intramuscular stress and counteracts muscle weakness in mice with breast cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13(2): 1151-63.
 63. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4396-404.
 64. Dethlefsen C, Lillielund C, Midtgaard J, Andersen C, Pedersen BK, Christensen JF, et al. Exercise regulates breast cancer cell viability: systemic training adaptations versus acute exercise responses. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159(3): 469-79.
 65. Battaglini C, Bottaro M, Dennehy C, Rae L, Shields E, Kirk D, et al. The effects of an individualized

- exercise intervention on body composition in breast cancer patients undergoing treatment. Sao Paulo Med J 2007; 125: 22-8.
66. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, van den Buijs B, Monninkhof EM, Backx F, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. BMC Med 2015; 13(1): 1-11.
67. Gholamian S, Attarzadeh Hosseini R, Rashidlamir A, Aghaalinejad H. The effects of interval aerobic training on mesenchymal biomarker gene expression, the rate of tumor volume, and cachexia in mice with breast cancer. Iran J Basic Med Sci 2020; 23(2): 244-50.