

## مقایسه متابولیت‌های استروژن در زنان یائسه فعال و غیر فعال

نویسندگان:

امیر حسین حقیقی\*<sup>۱</sup>، رویا عسکری<sup>۱</sup>، مهدی هدایتی<sup>۲</sup>، اسماء دامن پاک<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران  
 ۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 2, Summer 2013

## چکیده:

**مقدمه:** فعالیت بدنی منظم احتمالاً می‌تواند در متابولیسم استروژن تغییر ایجاد کند. هدف تحقیق حاضر مقایسه متابولیت‌های استروژن در زنان یائسه فعال و غیر فعال بود.

**روش کار:** ۷۵ زن یائسه بر اساس پرسش‌نامه فعالیت بدنی یک در دو گروه فعال و غیرفعال قرار گرفتند. از افراد در حالت ناشتا خون‌گیری به عمل آمد و غلظت‌های سرمی متابولیت‌های ۲- هیدروکسی استرون (2-hydroxyestron (2 OHE1)-۱۶- آلفا هیدروکسی استرون (16 $\alpha$ -hydroxyestron (16 $\alpha$  OHE1) و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶- آلفا- هیدروکسی استرون (2 OHE1/ 16 $\alpha$  OHE1) اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون T مستقل استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که در زنان یائسه فعال در مقایسه با زنان یائسه غیرفعال، میزان متابولیت ۲- هیدروکسی استرون و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶- آلفا- هیدروکسی استرون به طور معناداری بالاتر و میزان متابولیت ۱۶- آلفا- هیدروکسی استرون پایین‌تر است.

**نتیجه‌گیری:** انجام طولانی مدت فعالیت‌های بدنی می‌تواند با تأثیر بر متابولیت‌های استروژن خطر سرطان پستان را در زنان یائسه کاهش دهد.

واژگان کلیدی: فعالیت‌های بدنی، استروژن، یائسگی، سرطان

J Jahrom Univ Med Sci 2013; 11(2): 23-30

## مقدمه:

سرطان یکی از علل رایج مرگ و میر در جهان است که شیوع آن رو به افزایش است [۱]. سرطان هرگز به طور ناگهانی بروز نمی‌کند، بلکه نتیجه اجتناب ناپذیر عللی است که در زمان‌های طولانی از بین نرفته‌اند [۲]. انواع بسیار مختلفی از سرطان وجود دارد که یکی از آن‌ها سرطان پستان است. این سرطان مهم‌ترین تهدید سلامت خانم‌ها بوده و دومین سرطان کشنده پس از سرطان ریه در ایران می‌باشد. عوامل بسیاری از جمله بالا رفتن سن، زمان شروع و پایان قاعدگی، حاملگی در سنین بالا، سلول‌های غیر طبیعی پستان، شیر دادن به نوزاد، مصرف قرص‌های ضد بارداری، هورمون درمانی، سابقه وجود سرطان پستان در خانواده، چاقی و اضافه وزن در بروز سرطان پستان نقش دارند [۳-۴]. تعداد کمی از سرطان‌ها قبل از یائسگی اتفاق

می‌افتند. تحقیقات تاکید دارند که وجود سرطان پستان قبل از یائسگی به عوامل ژنتیکی مربوط است. در صورتی که سرطان پستان بعد از یائسگی ممکن است مرتبط با عوامل محیطی از قبیل حضور استروژن باشد [۴-۵].

پیشگیری و تشخیص اولیه، دو راهبرد مهم در کاهش شیوع مرگ و میر ناشی از سرطان است [۶]. تحقیقات چشمگیری با هدف تعیین علل سرطان و راهبردهای پیشگیری از آن انجام شده است. یکی از این مسیرهای پژوهشی نقش فعالیت بدنی در پیشگیری اولیه سرطان می‌باشد. بر اساس شواهد ارائه شده در بیش از ۱۷۰ مطالعه همه گیر شناسی مشاهده ای، یک رابطه قوی بین فعالیت بدنی و خطر سرطان پستان و روده بزرگ در زنان، یک رابطه احتمالی بین فعالیت بدنی و خطر سرطان پروستات در مردان و همچنین یک رابطه معقول بین فعالیت

\* نویسنده مسئول، نشانی: خراسان رضوی، سبزوار، توحید شهر، دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

تلفن تماس: ۰۵۷۱-۴۰۰۴۴۰۸ پست الکترونیک: ah.haghighi292@yahoo.com

پذیرش: ۱۳۹۲/۰۳/۰۴

اصلاح: ۱۳۹۱/۱۰/۲۰

دریافت: ۱۳۹۱/۰۶/۲۱

افزایش میزان ۲- هیدروکسی استرون و کاهش میزان ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون نشان داده شده است [۱۰، ۱۳-۱۸].

تحقیقات در رابطه با فعالیت بدنی و متابولیسم استروژن معدود و بیش‌تر در مورد زنان غیر یائسه است. آتکینسون و همکاران و کمپل و همکاران در دو مطالعه جداگانه نشان دادند که فعالیت بدنی روی نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون هیچ اثری ندارد. در مقابل راشل و همکاران، اسنو و همکاران و بنتز و همکاران، نسبت بالایی از ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون را در ورزشکاران زن در مقایسه با گروه غیر ورزشکار نشان دادند [۱۵، ۱۱، ۱۹-۲۰، ۹]. نتایج این تحقیقات آشکار ساخت که زنان ورزشکار در مقایسه با زنان غیر ورزشکار از مقدار استراحتی بالاتر متابولیت ۲- هیدروکسی استرون برخوردارند، در حالی که مقدار ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون در آن‌ها بدون تغییر باقی می‌ماند [۲۰]. با پذیرش این نکته که ممکن است فعالیت بدنی در تعدیل متابولیسم استروژن به نفع افزایش مقدار ۲- هیدروکسی استرون نقش داشته باشد، پس متابولیسم استروژن، می‌تواند سازوکاری برای کاهش خطر سرطان پستان همراه با فعالیت بدنی باشد [۹، ۲۱]. از طرف دیگر نوع، شدت و مدتی که افراد این تمرینات را انجام می‌دهند می‌تواند بر این شاخص‌ها تأثیرگذار باشد.

با توجه به همراه بودن پیری و یائسگی با تغییرات در متابولیت‌های استروژن و مشخص نبودن نقش فعالیت بدنی بر این شاخص‌ها، دو سؤال مطرح می‌باشد [۱۱، ۱۶]: (۱) سطوح اولیه این شاخص‌ها در افراد یائسه سالم بدون سابقه سرطان سینه چه تغییری دارد؟ به عبارت دیگر، آیا یائسگی می‌تواند باعث افزایش مقدار ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و کاهش نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون شده و خطر ایجاد سرطان پستان را در زنان یائسه افزایش دهد؟ و (۲) تأثیر انجام فعالیت بدنی طولانی مدت بر این شاخص‌های خطر چگونه است؟ پاسخ به این سؤال‌ها و آگاهی از نقش فعالیت بدنی در پیش‌گیری از سرطان‌ها به ویژه سرطان پستان می‌تواند انگیزه‌ای قوی در زنان ایجاد کند تا به طور وسیعی در برنامه‌های ورزشی منظم شرکت کنند. تحقیق حاضر با هدف مقایسه متابولیت‌های استروژن در زنان یائسه فعال و غیر فعال انجام شده است.

## روش کار:

روش تحقیق از نوع علی مقایسه‌ای و پس از وقوع می‌باشد. جامعه آماری شامل کلیه زنان یائسه شهر تهران بودند که حداقل ۵ سال از قطع قاعدگی آن‌ها گذشته بود و در دامنه سنی

بدنی و سرطان آندومتریال و ریه دیده شده است. بین فعالیت بدنی و دیگر سرطان‌ها از قبیل سرطان تخمدان، کلیه، پانکراس، بیضه و تیروئید نیز ارتباط گزارش شده است، اما تحقیقات اندکی در رابطه با این نوع سرطان‌ها انجام شده و شواهد برای وجود این ارتباط تا این زمان کافی نیست [۶].

تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی سبب کاهش خطر سرطان به ویژه سرطان پستان می‌شود [۶-۷]. سازوکارهای بیولوژیکی مسئول ارتباط بین فعالیت بدنی و کاهش خطر سرطان هنوز در حال بررسی است. برخی از سازوکارهای مطرح شده شامل تغییر در هورمون‌های استروئیدی جنسی، سطح متابولیکی عوامل رشدی و تغییرات احتمالی در عملکرد دستگاه ایمنی بدن می‌باشد [۶]. یک سازوکار بیولوژیکی مطرح شده برای ارتباط بین فعالیت بدنی و خطر سرطان، متابولیسم استروژن به ویژه متابولیسم ۲- هیدروکسی استرون و ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون است [۸]. با توجه به این که افزایش خطر سرطان وابسته به سال‌های حضور استروژن می‌باشد [۹]، بنابراین انتظار می‌رود که تغییر شرایط زندگی و فعالیت بدنی بتواند به عنوان عوامل بالقوه، حضور استروژن‌ها را کاهش دهد.

استروژن عمده تولید شده به وسیله تخمدان‌ها، ۱۷ بتا- استرادیول است. آنزیم‌ها در تعدادی از بافت‌ها شامل کبد و پستان، استرادیول را به استرون تبدیل می‌کنند. این هورمون‌ها به وسیله آنزیم سیتوکروم P450 به طور عمده به موقعیت‌های ۲ و ۱۶ آلفا- هیدروکسی تبدیل می‌شوند [۹-۱۰].

متابولیت ۲- هیدروکسی استرون به دلایل متیلاسیون سریع، پاک شدن سریع، میل ترکیبی ضعیف به گیرنده‌های استروژن و اثر ضد تکثیر بر سلول‌های سینه به عنوان یک استروژن ضعیف محسوب می‌شود. در مقابل، ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون به دلیل اتصال قوی با گیرنده‌های استروژن و تحریک تکثیر سلول‌های پستان دارای ویژگی‌های استروژنیک می‌باشد [۹-۱۰]. به دلیل عمل متضاد این متابولیت‌ها، نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون (نسبت ۲/۱۶) نسبتی است که در بیماران مبتلا به سرطان پستان محاسبه می‌شود و مقدار پایین‌تر این نسبت در مقایسه با افراد سالم که ناشی از مقدار بالایی استروژنیک ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و مقدار پایین استروژن ضعیف ۲- هیدروکسی استرون می‌باشد به عنوان شاخص سرطان پستان در برخی از مطالعات در نظر گرفته شده است [۱۱-۱۲]. تعدیل استرادیول و متابولیت‌های ۲- هیدروکسی استرون و ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و نسبت این دو با عوامل مرتبط با رژیم غذایی، کاهش وزن، فعالیت بدنی و سیگار مشاهده شده است. در زنان سیگاری

بود. برای داشتن دو گروه مساوی، میانه افراد در نظر گرفته شد، به طوری که افراد با نمرات بالای میانه در گروه فعال و نمرات پایین میانه در گروه غیرفعال جای گرفتند.

### خون گیری و اندازه گیری شاخص‌ها:

خون گیری بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی در ساعت ۸-۱۰ صبح مورد نظر و در یک نوبت انجام گرفت. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا دو روز قبل از آزمون هیچ فعالیت جسمانی سختی را انجام ندهند. از هر آزمودنی میزان پنج میلی لیتر خون سیاهرگی از ورید دست چپ در حالت نشسته بعد از پنج دقیقه استراحت گرفته شد. پس از ده دقیقه نگهداری نمونه خون در دمای اتاق، با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شد. سرم حاصل در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتیگراد برای استفاده‌های بعدی نگهداری شد. برای اندازه‌گیری متابولیت ۲- هیدروکسی استرون از کیت استرامت (Estramet) شرکت ایمونوکر (Immunocare) آمریکا با درجه حساسیت ۰/۱ نانوگرم بر میلی لیتر، ضریب تغییرات ۴/۵ درصد به روش الایزا و برای اندازه گیری ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون نیز از همان کیت ولی با ضریب تغییرات ۷/۶ درصد استفاده شد. درصد چربی بدن با استفاده از کالیپر و اندازه گیری ضخامت پوستی در ناحیه تحت کتفی و پشت بازو بر اساس فرمول مک آردل انجام شد [۲۳]. حداکثر اکسیژن مصرفی افراد با استفاده از جدول مقیاس رتبه بندی فعالیت بدنی و با توجه به درصد چربی بدن محاسبه شد [۲۴].

### روش‌های آماری:

از آزمون کولموگراف - اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها، از آمار توصیفی برای محاسبه شاخص‌های مرکزی و پراکندگی و از آزمون تی مستقل برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری آزمون‌ها کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و عملیات آماری توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

### یافته‌ها:

مشخصات فیزیکی و فیزیولوژیکی زنان یائسه فعال و غیرفعال در جدول ۱ ارائه شده است. با توجه به جدول ۱ مشخص می‌شود که زنان یائسه فعال و غیرفعال در متغیرهای سن ( $p=0/3$ )، قد ( $p=0/74$ )، وزن ( $p=0/1$ )، شاخص توده بدن ( $p=0/07$ )، درصد چربی بدن ( $p=0/53$ ) و فاصله یائسگی ( $p=0/32$ ) تفاوت معناداری با هم ندارند و دو گروه همگن هستند. همچنین شاخص حداکثر توان هوازی در زنان یائسه فعال به طور معناداری بیش‌تر از زنان یائسه غیر فعال بود

۶۵-۵۰ سال قرار داشتند. از این میان، تعداد ۴۰۰ نفر به صورت داوطلبانه انتخاب شدند که در مرحله اول غربالگری ۳۰۰ نفر آن‌ها به دلایل شاخص توده بدنی بزرگ‌تر از ۳۰ (۲۰ نفر)، شرایط پزشکی (۲۲۸ نفر)، سن بیش از ۶۵ سال (۱۸ نفر)، مصرف دخانیات (۱۲ نفر)، سابقه سرطان (۱۰ نفر) و عدم برقراری تماس (۱۲ نفر) از مطالعه حذف شدند. از ۱۰۰ نفر باقیمانده نیز در مرحله دوم غربالگری ۲۰ نفر (۷ نفر به دلیل مشکلات شخصی و ۱۳ نفر به دلیل عدم برقراری تماس) حذف شدند و ۸۰ نفر باقیمانده پرسش نامه فعالیت بدنی بک را تکمیل کردند. سپس آزمودنی‌ها به دو گروه فعال (۴۱ نفر) و غیرفعال (۳۹ نفر) تقسیم شدند. از این تعداد نیز چهار نفر از گروه فعال و یک نفر از گروه غیرفعال به دلیل عدم برقراری تماس از مطالعه کنار گذاشته شدند.

برای انجام این تحقیق، ابتدا موضوع، هدف و روش اجرای آن به آگاهی مسئولان فرهنگسرای سالمند در شهر تهران رسید و با همکاری مسئولان این فرهنگسرا فرم اعلام همکاری برای شرکت در پژوهش در مکان‌های مختلف از قبیل سالن‌های ورزشی، پارک‌ها، مجموعه‌های فرهنگی و هنری و خود فرهنگسرا نصب شد. سپس طی روزهای معین با مراجعه به محل‌های تعیین شده شرح کاملی از زمان، مکان و شیوه اجرای آزمون، همچنین پرسش نامه‌های مشخصات فردی و سوابق پزشکی در اختیار افراد گذاشته شد. بر اساس مندرجات پرسش نامه، افراد با سابقه بیماری، مبتلا به سرطان و یا دارای سابقه مصرف داروهای هورمونی و استعمال دخانیات بودند از مطالعه حذف شدند. بعد از بررسی پرسش نامه‌ها و انتخاب آزمودنی‌های واجد شرایط و گرفتن رضایت نامه کتبی از آنان، شاخص‌های فیزیکی از قبیل قد، وزن، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به لگن و آمادگی هوازی همگی اندازه گیری شد. سپس افراد بر اساس اطلاعات پرسش نامه فعالیت بدنی بک که در اختیار آن‌ها قرار داده شده بود به دو گروه فعال و غیر فعال تقسیم شدند. افراد فعال کسانی بودند که دارای حداقل یک سال سابقه فعالیت بدنی منظم بوده و نمره پرسش نامه فعالیت بدنی بک آن‌ها بین ۴۷/۸۴ تا ۶۸/۶۴ قرار داشت. افراد غیر فعال دارای هیچ سابقه ورزشی منظمی نبوده و در پرسش نامه بک نمره ای بین ۳۱ تا ۴۷/۸۴ کسب کرده بودند [۲۲].

پرسش نامه فعالیت بدنی بک برای ارزیابی فعالیت‌های بدنی معمول افراد مورد استفاده قرار می‌گیرد. این پرسش نامه شامل شانزده سؤال است که به سه بخش فعالیت کاری و شغلی، فعالیت ورزشی و فعالیت اوقات فراغت تقسیم می‌شود. حداقل و حداکثر نمره فرد از پرسش نامه بین ۱۷/۶۰ تا ۸۹/۳۶ امتیاز است. در تحقیق حاضر، حداقل نمره ۳۱ و حداکثر نمره ۶۸/۶۴

طوری که در بین زنان یائسه فعال در مقایسه با زنان غیرفعال، میزان متابولیت ۲- هیدروکسی استرون و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون به طور معناداری بالاتر و میزان متابولیت ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون پایین‌تر است.

( $p=0/001$ ). نسبت دور کمر به لگن نیز در زنان یائسه فعال به طور معناداری کم‌تر از زنان یائسه غیرفعال بود. با توجه به جدول ۲ مشخص می‌شود که تفاوت معناداری بین زنان یائسه فعال و غیرفعال در هر سه شاخص وجود دارد. به

جدول ۱: مشخصات فیزیکی و فیزیولوژیکی زنان یائسه فعال و غیرفعال

متغیرها	یائسه فعال (۳۷ نفر)	یائسه غیر فعال (۳۸ نفر)	سطح معناداری
سن (سال)	$55,89 \pm 4,38$	$57 \pm 4,80$	۰,۳۳
فاصله یائسگی (سال)	$5,27 \pm 3,55$	$6,08 \pm 3,44$	۰,۳۲
قد (سانتی متر)	$156,93 \pm 0,05$	$156,95 \pm 1,052$	۰,۷۴
وزن (کیلوگرم)	$63,18 \pm 6,50$	$65,93 \pm 7,67$	۰,۱
درصد چربی بدن	$26,25 \pm 6,29$	$27,07 \pm 6,44$	۰,۵۳۱
شاخص توده بدن (کیلو گرم بر متر مربع)	$25,79 \pm 2,37$	$26,69 \pm 1,95$	۰,۰۷۸
نسبت دور کمر به لگن (متر)	$0,85 \pm 0,087$	$0,89 \pm 0,08$	* ۰,۰۰۴
حداکثر اکسیژن مصرفی (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	$34,02 \pm 5,08$	$24,21 \pm 2,10$	* ۰,۰۰۱

\* تفاوت معنادار در سطح  $P < 0/05$

جدول ۲: مقایسه متابولیت‌های استروژن و نسبت آن‌ها در زنان یائسه فعال و غیرفعال

متغیرها	یائسه فعال	یائسه غیر فعال	سطح معناداری
۲- هیدروکسی استرون (نانوگرم بر میلی لیتر)	$2,094 \pm 0,61$	$0,927 \pm 0,36$	* ۰,۰۰۱
۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون (نانوگرم بر میلی لیتر)	$2,037 \pm 0,81$	$2,95 \pm 1,02$	* ۰,۰۰۱
نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون	$1,09 \pm 0,35$	$0,341 \pm 0,14$	* ۰,۰۰۱

\* تفاوت معنادار در سطح  $P < 0/05$

## بحث:

یائسه فعال به طور معناداری بالاتر از زنان یائسه غیر فعال است. بالا بودن غلظت ۲- هیدروکسی استرون در زنان یائسه فعال در پاسخ به فعالیت بدنی همسو با یافته‌های دی کری و همکاران، راشل و همکاران، اسنو و همکاران، متیوس و همکاران و بنتز و همکاران است که در مورد زنان غیر یائسه انجام گرفته است [۲۶-۲۷، ۱۹-۲۰، ۱۶، ۲۸، ۹]. این محققان افزایش ۲- هیدروکسی استرون را در ورزشکاران تمرین کرده هوازی و افراد فعال نشان دادند و بیان کردند که این افزایش با کاهش درصد چربی بدن در ارتباط است. مطالعات مشاهده‌ای اسنو و همکاران افزایش میزان ۲- هیدروکسی استرون را تنها در ورزشکاران با سیکل‌های قاعدگی نامنظم با درصد چربی پایین نشان دادند [۲۰]. فریش و همکاران نیز غلظت بالایی از ۲- هیدروکسی استرون را در ورزشکاران در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند و عنوان کردند که مقدار این ماده رابطه معکوسی با درصد چربی بدن دارد [۲۹]. همچنین بنتز و

در این مطالعه سعی شد تا اثرات فعالیت بدنی مستقل از تغییرات در وزن و درصد چربی بدن نشان داده شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش ۲- هیدروکسی استرون با شاخص توده بدن ارتباط معکوسی دارد و بهبود نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون به کاهش وزن و درصد چربی بدن وابسته است [۷، ۱۲، ۱۸]. همچنین مشخص شد که وزن بدن می‌تواند از طریق افزایش آروماتیزاسیون آندروژن‌ها به استروژن در بافت چربی، بر میزان متابولیت‌های استروژن تأثیر بگذارد [۱۸]. در این رابطه، کوکر و همکاران گزارش کردند که زنان چاق احتمالاً دارای مقادیر پایین‌تری از نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون در مقایسه با زنان غیر چاق هستند [۲۵]. بر اساس یافته اصلی تحقیق حاضر، میزان متابولیت ۲- هیدروکسی استرون و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون در زنان

همکاران نیز غلظت بالای از این ماده را در زنانی با میزان بالایی از فعالیت بدنی بر اساس مت ساعت در هر روز (۳۰-۱۵ دقیقه پیاده روی) مشاهده کردند [۹]. این میزان فعالیت بدنی باعث تغییر در ترکیب بدن و در نتیجه درصد چربی بدن می‌شود. این نتایج نشان داد که کاهش درصد چربی بدن هنگام فعالیت بدنی تا حدودی به نفع متابولیت ۲- هیدروکسی استرون خواهد بود. با این حال، اسنو و همکاران رابطه معناداری بین غلظت ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و فعالیت بدنی در ورزشکاران دارای آموره، اختلال قاعدگی و گروه کنترل مشاهده نکردند [۲۰]. از طرف دیگر، میزان غلظت متابولیت های استروژن زنان یائسه در یافته های تحقیق حاضر در تناقض با مطالعات گذشته است که تغییری را در شاخص‌های مورد اشاره مشاهده نکردند.

کمپل و همکاران طی دوازده هفته برنامه تداخلی تمرین و رژیم غذایی در زنان غیر یائسه ۲۴-۲۰ سال، با قاعدگی طبیعی، آمادگی هوازی بالا و متوسط و شاخص توده بدن بین ۲۴-۱۸ کیلوگرم بر متر مربع، تفاوت معناداری بین آمادگی هوازی و غلظت ۲- هیدروکسی استرون و ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و نسبت این دو مشاهده نکردند [۱۱]. مک تییرنان و همکاران نیز با بررسی اثر تمرین بر استروژن سرم در زنان یائسه طی ۱۲ ماه نشان دادند که تمرین باعث کاهش سطوح استروژن، استرادیول، و افزایش هورمون جنسی متصل به گلوبولین می‌شود [۳۰]. از سوی دیگر، آتکینسون و همکاران با مطالعه ای جداگانه روی زنان یائسه نشان دادند که ۱۲ ماه تمرین تداخلی با شدت متوسط بر میزان ۲- هیدروکسی استرون و ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون و نسبت این دو تغییری به وجود نمی‌آورد [۱۵]. در این تحقیق، رابطه ضعیفی بین افزایش توده عضلانی و افزایش ۲- هیدروکسی استرون در گروه تمرین کرده و رابطه معکوس ضعیفی بین درصد چربی بدن و ۲- هیدروکسی استرون در گروه کنترل پیدا شد. این محققان در مجموع عدم تأثیر تمرین بر شاخص‌های مذکور را به موارد زیر نسبت دادند:

- (الف) تفاوت سن و وضعیت قاعدگی (با توجه به تحقیقات انجام شده تفاوت سن و به ویژه سن تولید مثل بر الگوهای متابولیسم استروژن اثر دارد)؛
- (ب) تفاوت در زمان اندازه گیری متابولیسم استروژن در سیکل قاعدگی (میزان تولید استروژن در دوره های فولیکولی و لوتال چرخه قاعدگی با هم متفاوت می‌باشد)؛
- (ج) فاصله زمانی موجود بین قطع تمرین و خون گیری و وجود آستانه تمرین در این زمان؛
- (د) شدت و مدت تمرین [۱۰، ۱۱، ۱۶].

دلایل تفاوت یافته تحقیق حاضر با تحقیقات قبلی می‌تواند ناشی از چاقی و ترکیب بدن باشد که در میزان تولید استروژن موثرند. تولید استروژن در زنان غیر یائسه، بیش‌تر از طریق تخمدان صورت می‌گیرد و استروژن کم‌تری از احشاء و اندام‌های اطراف می‌آیند، ولی در زنان یائسه به جای تولید استروژن از تخمدان که به علت کوچک شدن تخمدان‌ها و از بین رفتن فولیکول‌ها متوقف شده است، از طریق بافت چربی و افزایش تبدیل آندروژن به استروژن عملی می‌شود. این امر باعث دسترسی بیش‌تر به استروژن به دلیل کاهش میزان هورمون جنسی متصل به گلوبولین می‌شود [۱۰]. در تحقیق حاضر آزمودنی‌ها همگن بودند و درصد چربی بدنی یکسانی داشتند. با این حال، اگر از روش‌های دقیق‌تری مانند جذب سنجی انرژی دوگانه، MRI و غیره برای اندازه گیری درصد چربی بدن استفاده می‌شد شاید تفاوت‌هایی در دو گروه قابل کشف بود. جدول ۱ نشان می‌دهد که شاخص نسبت محیط کمر به لگن که نشان دهنده غیر مستقیم چاقی شکمی است در زنان غیر فعال نسبت به زنان فعال بالاتر است [۳۱-۳۲]. در نتیجه با توجه به این که بافت چربی شکمی منبع مهم تولید استروژن در زنان یائسه می‌باشد، پس می‌توان گفت افزایش بافت چربی باعث افزایش تبدیل آندروژن به استروژن شده و این افزایش باعث دسترسی بیش‌تر به استروژن به دلیل کاهش مقادیر هورمون جنسی متصل به گلوبولین می‌شود [۱۰]. با توجه به این که در تحقیق حاضر میزان کاهش نسبت محیط کمر به لگن در زنان فعال ۰/۰۴ درصد، افزایش شاخص ۲- هیدروکسی استرون، ۱۲۵ درصد و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون برابر با ۲۲۵ درصد است، بنابراین انتظار می‌رود که عوامل دیگری علاوه بر کاهش چربی شکمی باعث بدست آمدن این نتایج شده باشد. برای مثال، تفاوت در پارامترهای تمرین می‌تواند بر میزان تولید استروژن اثرگذار باشد. در یک مطالعه، شدت فعالیت بدنی رابطه مثبتی با سطوح سرمی ۲- هیدروکسی استرون در زنان یائسه نشان داد [۳۳]. از طرف دیگر، در مطالعه آتکینسون، شدت تمرین در حد متوسط بود [۱۵]. با این حال، نمی‌توان اثر شدت زیاد تمرین را بر تغییرات متابولیسم استروژن، ترکیب بدن و درصد چربی بدن نادیده گرفت ولی اثرات آن بر میزان ۲- هیدروکسی استرون و ۱۶ آلفا- هیدروکسی استرون به طور کامل قابل توضیح نیستند. دی کری و همکاران با انجام یک سری تمرینات حاد و کوتاه مدت، عدم تغییر در ۲- هیدروکسی استرون و افزایش آن را مشاهده کردند [۲۶-۲۷]. این مطالعات بر اهمیت کنترل شدت فعالیت بدنی در طی انجام مطالعه تاکید دارند. شدت فعالیت بدنی هم چنین می‌تواند باعث افزایش غلظت هورمون

مذکور از طریق پرسش نامه کنترل شده است، این احتمال وجود دارد که افراد با صداقت کامل به سؤالات پرسش نامه پاسخ نداده باشند. در نهایت با توجه به این که فعالیت بدنی می‌تواند باعث تغییرات فیزیولوژیکی و متابولیکی مختلفی در افراد شود، این احتمال وجود دارد که فعالیت بدنی از طریق سازوکارهای ناشناخته دیگری بر متابولیسم استروژن اثر گذاشته باشد. در همین رابطه کمیل و همکاران عنوان کردند که آمادگی هوازی تنها مسیر تأثیر گذار بر متابولیسم استروژن نیست. آن‌ها مشاهده کردند که انجام تمرینات هوازی علی‌رغم بهبود متابولیت‌های استروژن در زنان غیر یائسه، تغییر معناداری را در آمادگی هوازی آنان ایجاد نمی‌کند [۱۱].

**نتیجه‌گیری:** در مجموع می‌توان گفت که انجام طولانی مدت فعالیت‌های بدنی با تأثیر بر متابولیت‌های استروژن خطر سرطان پستان را در زنان یائسه کاهش می‌دهد.

**تقدیر و تشکر:** بدین وسیله از کلیه افراد شرکت کننده در این تحقیق تشکر می‌شود.

**تعارض منافع:** نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی در این مطالعه نداشته‌اند.

جنسی متصل به گلوبولین شود. این افزایش، کاهش استروژن گردش خون را در پی دارد [۳۳]. ویستیسن و همکاران نیز گزارش کردند که تمرین شدید باعث افزایش ۷۰ درصدی آنزیم سیتوکروم P450 و ژن CYP1A2 کبدی در پاسخ به ۸ تا ۱۱ ساعت تمرین در هر روز، طی یک برنامه ۳۰ روزه می‌شود [۳۵]. تولید ژن CYP1A2، افزایش میزان ۲- هیدروکسی استرون را در پی خواهد داشت. مدت انجام فعالیت بدنی نیز می‌تواند یکی از عوامل ایجاد تفاوت در یافته‌ها باشد. آزمودنی‌های فعال در تحقیق حاضر بر اساس مندرجات پرسش نامه، بیش از یک سال فعالیت ورزشی داشتند. احتمالاً این دوره طولانی از فعالیت بدنی توانسته است تأثیرات مطلوب خود را بر متابولیت‌های استروژن گذاشته و به بهبود در شاخص‌های ۲- هیدروکسی استرون و نسبت ۲- هیدروکسی استرون به ۱۶- آلفا- هیدروکسی استرون انجامیده باشد. از طرف دیگر، احتمالات دیگری را نیز نمی‌توان از نظر دور داشت که از آن جمله می‌توان به عدم کنترل رژیم غذایی در تحقیق حاضر اشاره کرد. از آن جایی که رژیم غذایی حاوی سبزیجات، فیبر و چربی می‌تواند بر متابولیت‌های استروژن تأثیر گذار باشند، این احتمال وجود دارد که گروه فعال این تحقیق در رژیم غذایی خود از این مواد بیشتر استفاده کرده باشند [۱۸]. با این حال، برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر، تحقیقات دیگری با کنترل‌های بیش‌تر ضروری است. به علاوه، استفاده از دخانیات و داروهای هورمونی نیز می‌تواند بر متابولیت‌های استروژن تأثیر بگذارد. با توجه به این که موارد

## References:

- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 8): 4-66.
- Raymond H. Get rid of the cancer. Trans. Phesharakizadeh H. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Arzandeh Publ; 2000: 26-92. (Persian)
- Khatami B. A comparative study of clinical breast examination by Mamo scintigraphy in the diagnosis of breast masses referred to breast clinic of Ghaem Hospital. [PhD dissertation]. Mashhad: Mashhad Univ Med Sci; 2002. (Persian)
- Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14):1126-35.
- Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, et al. Risk factors for breast cancer in elderly women. *Am J Epidemiol* 2004; 160(9): 868-75.
- Fridenreich CM, Orensterin MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132(11): 3456s-3464s.
- Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: Proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(1): 11-27.
- Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, et al. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among postmenopausal women. *Br J cancer* 1999; 80(11): 1852-8.
- Bentz AT, Schneider CM, Westerlind KC. The relationship between physical activity and 2-hydroxyestrone, 16 alpha-hydroxyestrone, and the 2/16 ratio in premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16(4): 455-61.
- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276-85.
- Campbell LK, Westerlind CK, Harber JV, et al. Associations between aerobic fitness and estrogen metabolites in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(4): 585-92.
- Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, et al. Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: A randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4): 731-9.
- Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in

- healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8): 773-9.
14. Ursin EG, London ES, Stanczyk ZF, et al. Urinary 2-hydroxyestrone/16 $\alpha$ -hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91(12): 1067-72.
15. Atkinson C, Lampe JW, Tworoger SS, et al. Effects of a moderate intensity exercise intervention on estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(5): 868-74.
16. Matthews CE, Fowke JH, Daio Q, et al. Physical activity, body size and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control* 2004; 15(5): 473-81.
17. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med* 1986; 315(21): 1305-9.
18. Sowers MR, Crawford S, McConnell DS, et al. Selected diet and lifestyle factors are associated with estrogen metabolites in a multiracial/ethnic population of women. *J Nutr* 2006; 136 (6): 1588-95.
19. Russell JB, Mitchell D, Musey PI, et al. The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes: hormonal and physical characteristics. *Obstet Gynecol* 1984; 63(4): 452-6.
20. Snow RC, Barbieri RL, Frisch RE. Estrogen 2-hydroxylase oxidation and menstrual function among elite oarswomen. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 69(2): 369-76.
21. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998; 19(1): 1-27.
22. Baecke J, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(5): 936-42.
23. Gaeini AA, Rajabi H. Physical fitness. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: SAMT Publ; 2001: 284-5. (Persian)
24. Kordi M, Syahkouhyan M. Practical tests of cardiorespiratory fitness. 1<sup>st</sup> ed. Tehran: Yazdani Publ; 2004: 98-102. (Persian)
25. Coker AL, Crane MM, Sticca RP, et al. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(1): 89-90.
26. De Cree C, Ball P, Seidlitz B, et al. Plasma 2-hydroxycatecholesterol responses to acute submaximal and maximal exercise in untrained women. *Appl Physiol* 1997; 82(1): 364-70.
27. De Créé C, Ball P, Seidlitz B, et al. Responsiveness of plasma 2- and 4- hydroxycatecholesterol to training and graduate submaximal and maximal exercise in an women. *Int J Sports Med* 1998; 19(1): 20-5.
28. Matthews CE, Fortner RT, Xu X, et al. Association between physical activity and urinary estrogens and estrogen metabolites in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3724-33.
29. Frisch RE, Snow RC, Johnson LA, et al. Magnetic resonance imaging of overall and regional body fat, estrogen metabolism, and ovulation of athletes compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2): 471-7.
30. Mc Tiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women. A 12-Month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64(8): 2923-8.
31. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3338-42.
32. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282(32): 2131-2135.
33. Campbell KL, Mc Tiernan A. Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *J Nutr* 2007; 137(1): 161s-169s.
34. De Cree C, Ball P, Seidlitz B, et al. Effects of a training program on resting plasma 2-hydroxycatecholesterol levels in eumenorrheic women. *J Appl Physiol* 1997; 83(5): 1551-6.
35. Vistisen K, Poulsen HE, Loft S. Foreign compound metabolism capacity in man measured from metabolites of dietary caffeine. *Carcinogenesis* 1992; 13(9): 1561-8.

## The comparison of estrogen metabolites between active and inactive postmenopausal women

Haghighi A<sup>\*1</sup>, Askari R<sup>1</sup>, Hedayati M<sup>2</sup>, Damanpak A<sup>1</sup>

Received: 09/11/2012

Revised: 07/18/2013

Accepted: 05/25/2013

1. Dept. of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran
2. Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences, Vol. 11, No. 2, Summer 2013

J Jahrom Univ Med Sci 2013; 11(2): 23-30

### Abstract:

#### Introduction:

Regular physical activity may alter estrogen metabolism. The aim of the present study was to compare estrogen metabolites between active and inactive postmenopausal women.

#### Materials and Methods:

75 postmenopausal women were asked to fill in the Beck questionnaire. Based on the questionnaire scales, they were divided into two groups: active and inactive. Blood samples were taken in fasting state from all subjects and serum concentration of 2-hydroxyestron and 16 $\alpha$ -hydroxyestron metabolites and their ratios measured. Independent t-test was used for data analysis.

#### Results:

The results showed that 2-hydroxyestron metabolite level and 2-hydroxyestron/16 $\alpha$ -hydroxyestron ratio were significantly higher among active postmenopausal women than inactive postmenopausal women but 16 $\alpha$ -hydroxyestron metabolite level was significantly lower among active postmenopausal women than inactive postmenopausal women.

#### Conclusion:

It is concluded that long-term physical activity can reduce breast cancer risk in postmenopausal women through influencing the estrogen metabolites.

**Keywords:** Physical Activities, Estrogen, Postmenopause, Cancer

\* Corresponding author, Email: ah.haghighi292@yahoo.com