



دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی

سال سیزدهم، جلد سیزدهم، شماره ۲



دانشگاه گیلان

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مکمل کوئرستین بر IGF1 و میوستاتین بافت عضله موش‌های مبتلابه سرطان کولون

مریم کافی^۱، خدیجه ایران‌دوست^{۲*}

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۹/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۰

چکیده

مقدمه: سرطان کولون یکی از سرطان‌های دستگاه گوارشی که اثر تخریبی و آتروفی و کاتابولیسی در عضلات به وجود می‌آورد. هدف از این تحقیق بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و مکمل کوئرستین بر IGF1 و میوستاتین بافت عضله در موش‌های صحرایی مبتلابه سرطان کولون بود.

روش‌ها: آزمودنی‌های این پژوهش شامل ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن: 250 ± 30 گرم، سن: ۱۲ هفته) بودند که بر اساس وزن، همگن‌شده و به روش تصادفی در ۵ گروه (هر گروه ۵ سر) کنترل سالم، گروه کنترل سرطانی، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین، گروه سرطانی + تمرین هوازی، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین + تمرین هوازی مورد آزمایش و ارزیابی قرار گرفتند. تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌گرم آزوکسی متان (AOM) و دکستران سدیم سولفات ۲٪ به منظور ایجاد سرطان کولون انجام شد. موش‌های گروه‌های مکمل کوئرستین روزانه ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها کوئرستین در رژیم غذایی خود در دوره ۸ هفته‌ای دریافت کردند. همچنین رت‌های گروه‌های تمرین هوازی به مدت هشت هفته، ۵ جلسه در هر هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه با سرعت ۸-۱۰ متر در دقیقه بر روی نوار گردان به فعالیت پرداختند. اندازه‌گیری‌های IGF1 و میوستاتین در بافت دوقلوی عضله موش‌های صحرایی طبق استاندارد و روش الیزا انجام شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی در بافت عضله دوقلوی موش‌های مبتلابه سرطان کولون بر میانگین مقادیر میوستاتین ($p=0/005$) و IGF1 ($p=0/019$) تأثیر معناداری داشت. همچنین هشت هفته مصرف مکمل کوئرستین در بافت عضله موش‌های مبتلابه سرطان کولون بر میانگین مقادیر میوستاتین و میانگین مقادیر IGF1 تأثیر معناداری داشت ($P<0/05$)، اما تغییر معناداری در میانگین میوستاتین گروه کنترل سالم و آزمایش (۸ هفته مصرف مکمل کوئرستین) و IGF1 مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش به نظر می‌رسد که مصرف مکمل کوئرستین و تمرین هوازی سبب بهبود میزان IGF1 و کاهش میوستاتین در بافت عضله دوقلوی موش‌های صحرایی نر مبتلابه سرطان کولون می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کوئرستین، سرطان کولون، IGF1، میوستاتین، تمرین هوازی

۱. کارشناسی ارشد، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین، ایران. ۲. دانشیار، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین، ایران.
 * نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: irandoust@soc.ikiu.ac.ir

مقدمه

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصر حاضر سرطان است و بار بیماری سنگینی بر جوامع دارد. سرطان‌های دستگاه گوارش، یک‌چهارم کل بدخیمی‌ها و ۹ درصد از مجموع مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان در سراسر جهان را شامل می‌شود. سرطان روده بزرگ یکی از شایع‌ترین بدخیم‌ها است (۱). در شکل‌گیری سرطان کولون عوامل ژنتیک، عوامل محیطی و یا تداخل هردو عامل اثربخش است. مطالعات نشان داده است که رژیم غذایی پرچرب، چاقی، الکل، سبک زندگی کم‌تحرک، فیبر کم، رژیم غذایی، سیگار، کهولت سن، دیابت و سایر بیماری‌های روده عواملی هستند که اثرات منفی سرطان را تشدید می‌کنند (۲) (۳). سرطان کولون با تغییراتی در میزان و نحوه جذب مواد مغذی همراه باشد، که می‌تواند منجر به ضعف عضلات و آتروفی شود (۴). این تغییرات می‌توانند از عوارض مستقیم سرطان و یا تأثیرات جانبی درمان‌های مختلف ناشی شوند. یکی از بافت‌هایی که تحت تأثیر انواع سرطان می‌تواند دچار آسیب و تحلیل شود بافت عضله است که حدود ۴۰ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد که برای حرکت و همچنین برای هموستاز متابولیک بسیار مهم است (۵). در طول سرطان، عضله اسکلتی دچار کاهش سنتز پروتئین و افزایش تخریب/پروتئولیز پروتئین می‌شود. این تغییرات با اختلال عملکرد اندامک همراه است که با تنظیم مثبت ژن‌های واسطه التهابی، بیان غیرطبیعی IGF1 و گیرنده‌ها، پروتئین‌هایی مانند فولستاتین و میوستاتین و کینازهای مختلف مشخص می‌شود (۶). بنابراین حفظ عضلات اسکلتی به تعادل بین واکنش‌های کاتابولیک و آنابولیک پویا بستگی دارد که سطح پروتئین ماهیچه را تعیین می‌کند. دو مسیر سیگنالینگ مهم در تغییرات توده عضلانی اسکلتی درگیر است که یکی مسیر فاکتور رشد

شبه انسولین ۱ IGF1/Akt است که توده عضلانی اسکلتی را از طریق تحریک سنتز پروتئین و مهار تخریب پروتئین افزایش می‌دهد. فاکتور رشد شبه انسولین یک پپتید کوچک محسوب می‌شود که در سرم پلاسما با پروتئین‌های با قدرت چسبندگی بالا در حدود بیش از ۹۹٪ باند شده و حرکت می‌کند که این ویژگی آن را جزء پروتئین استثنائی قرار می‌دهد. (۷، ۸) از طرف دیگر تحقیقات تنظیم هیپرتروفی ماهیچه‌های اسکلتی، با تمرکز بر مسیر IGF1/Akt و سیگنال‌دهی میوستاتین، مرتبط هستند (۹). میوستاتین یکی از اعضای خانواده فاکتور رشد B است که به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی توده عضلانی عمل می‌کند (۱۰). کوئرسیتین^۱ یک ترکیب فیتوشیمیایی موجود در میوه‌ها، سبزیجات و دیگر منابع گیاهی است. این ترکیب یک فلاونونوئید معروف است و از خانواده‌ای از ترکیبات شیمیایی به نام فلاونونوئیدها تشکیل شده است. تحقیقات نشان داده است که مصرف کوئرسیتین ممکن است در کاهش خطر بروز بیماری‌های قلبی، کاهش التهابات، بهبود سلامت مغز و حفظ سلامتی عروق خونی مؤثر باشد. همچنین، برخی مطالعات اولیه نشان داده‌اند که مصرف کوئرسیتین می‌تواند به کاهش رشد سلول‌های سرطانی در برخی نوع‌های سرطان‌ها کمک کند، اما نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه وجود دارد (۱۱). مبحث تحلیل و ضعف عملکردی در افراد مبتلا به سرطان کلون از مواردی است که نیاز به تمهیدات ویژه‌ای دارد. شواهد تحقیقی نشان می‌دهد ورزش هوازی می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری و کنترل و درمان سرطان‌ها داشته باشد (۱۲). هدف اصلی پیشگیری از سرطان با مکانیسم شیمیایی شناسایی اجزای طبیعی گیاهان خوراکی است که از طریق مداخله با مسیرهای درون‌سلولی سلول‌های سرطانی، از رشد یا متاستاز سلول جلوگیری نماید.

روش‌ها

جامعه آماری این تحقیق تعداد ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که از انستیتو پاستور ایران (میانگین وزن: 250 ± 30 گرم، سن: ۱۲ هفته)، خریداری و به آزمایشگاه حیوانی علوم پزشکی تبریز منتقل شدند؛ که بر اساس وزن همگن شده و به روش تصادفی در ۵ گروه کنترل سالم (۵ سر)، گروه کنترل سرطانی (۵ سر)، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین (۵ سر) گروه سرطانی + تمرین هوازی (۵ سر)، گروه سرطانی + مکمل کوئرستین + تمرین هوازی (۵ سر) تقسیم شدند. رت‌ها در قفس‌های جداگانه ساخته شده از جنس پلی‌اتیلن شفاف، تحت چرخه روشنایی تاریکی (۱۲ ساعت نور ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۵۰٪ و درجه حرارت 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اطمینان از شرایط محیطی مناسب و حفظ رطوبت، دما و تهویه مناسب (برای تعدیل سطح آلودگی موجود در محل و کاهش بوی بد محیط ناشی از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات و کاهش احتمال بیماری‌های تنفسی در حیوانات) از دستگاه تهویه هوا و از دماسنج و رطوبت‌سنج برای پایش تغییرات شبانه‌روزی دما و رطوبت استفاده شد (۴).

مرحله سرطان‌زایی

یک هفته پس از آشنایی رت‌ها با محیط آزمایشگاهی و قرارگیری در چرخه خواب‌و بیداری ۱۲ ساعته برای القای سرطان کولون از محلول و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های پلاستیکی نگهداری می‌شدند. به موش‌های گروه‌های سرطانی تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌گرم آزوکسی متان (AOM) و دکستران سدیم سولفات ۲٪ (همراه با آب آشامیدنی) به منظور ایجاد سرطان کولون انجام شد (۱۷).

به‌عنوان مثال، میوه‌ها حاوی آنتی‌اکسیدان‌هایی هستند که ممکن است موجب کاهش تشکیل رادیکال و جهش DNA منجر به سرطان روده بزرگ شود (۱۳). کلسیم رژیم غذایی، ویتامین D و فولات همچنین می‌توانند سرطان روده بزرگ را تعدیل کنند (۱۴). کوئرستین یک ترکیب فعال زیستی است که به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی در پزشکی گیاه‌شناسی و طب سنتی چینی کاربرد فراوانی دارد. در سال‌های اخیر، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی کوئرستین به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، از جمله اثرات آن بر گلوپتاتین (GSH)، فعالیت آنزیمی، مسیرهای انتقال سیگنال، و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) ناشی از عوامل محیطی و سم-شناسی است (۱۵). کوئرستین با سرکوب فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B) آپوپتوز سلول‌های سرطانی روده را سرکوب می‌کند. مطالعات همچنین نقش مفیدی در کاهش برخی از ژن‌های مرتبط با سرطان روده بزرگ گزارش کرده‌اند. در این راستا کوئرستین که به‌طور گسترده در غذاهای روزانه از جمله مغزها، چای، سبزیجات، گیاهان مختلف و به‌طور کلی برنامه غذایی روزانه افراد مشاهده می‌شود، یک فیتوشیمیایی رایج است (۱۶). شواهدی وجود دارد که کوئرستین برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف مانند بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماری‌های تخریب عصبی اثرگذار است. دریافت مکمل و همین‌طور انجام پروتکل‌های مناسب تمرینی می‌تواند در صورت اثبات اثربخشی، به‌عنوان یک مکانیسم جایگزین مدنظر قرار گیرد. به همین دلیل هدف از انجام این تحقیق تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مصرف مکمل کوئرستین بر IGF1 و میوستاتین در بافت عضله موش‌های مبتلابه سرطان کولون بود.

مکمل دهی

به موش‌های گروه‌های مکمل کوئرستین روزانه ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها کوئرستین در رژیم غذایی خود در دوره ۸ هفته‌ای آزمایش داده شد (۴).

پروتکل تمرینی

رت‌های گروه‌های تمرین هوازی^۱ (EX) در هفته اول، ۵ جلسه در هر هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه

با سرعت ۸-۱۰ متر در دقیقه بر روی نوار گردان به فعالیت پرداختند. لازم به ذکر است به‌منظور آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های اصلی، شیب نوار گردان در هر جلسه افزایش پیدا کرد تا در جلسه چهارم و پنجم به شیب پروتکل اصلی (۲۵ درجه) رسید و ارزیابی بر اساس پروتکل جدول ۱ انجام شد (۴).

جدول ۱. پروتکل ارزیابی و توان هوازی

نسبت تنفسی	غلظت لاکتات	زمان افزایشی تمرین	سرعت نوار گردان	مدت گرم کردن	مدت هر جلسه
۱/۰۵	۶ میلی مول در لیتر	هر ۲ دقیقه	۰/۰۳	۱۰ دقیقه	۸ هفته

بیهوشی، تشریح و بافت‌برداری و اندازه‌گیری IGF1 و میوستاتین

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت دوره واش اوت^۲) با داروی بیهوشی (اتر) بی‌هوش شدند. سپس بافت عضله دوقلوی موش‌های صحرایی جدا شد. پس از تشریح و نمونه‌برداری، نمونه‌های بافت عضله پس از شستشو با آب مقطر در ازت مایع منجمد شده و جهت اجرای کارهای آزمایشگاهی در یخچال

با دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نمونه‌های بافت عضله اسکلتی دوقلو در بافر kcl (۰.۱ میلی مول حاوی ۵ نانومول EDTA با Ph= 7.4 هموزن شدند. بافت عضله پس از هموزن به مدت 20 دقیقه با دور 2000-3000 سانتریفیوژ شد محتوای پروتئینی بافت‌ها به روش برادفورد اندازه‌گیری شد. مقدار

پروتئین‌های میوستاتین با استفاده از کیت الایزای ایمونواسی کوانتیکین و IGF1، با استفاده از کیت الایزای اختصاصی کمکی دیوست شرکت Laboratory Biotechnology ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد و برحسب نانومول بر میلی‌لیتر محاسبه شد (۱۸).

روش‌های آماری

از میانگین و انحراف استاندارد برای گزارش توصیفی داده‌ها استفاده شد. پس‌ازاینکه نرمال بودن داده‌ها با آزمون کولموگروف - اسمیرنوف تأیید شد، جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت میانگین متغیرهای اندازه‌گیری شده بین گروه‌های تحقیق، از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه (آنوا)، و تست تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS

سرطان کولون تأثیر معنی داری دارد. (جدول ۳). جهت مشخص شدن تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد که نتایج نشان داد که مقادیر میوستاتین در بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P \leq 0/001$) و همچنین کنترل سرطانی و آزمایش تمرین هوازی ($P=0/02$) اختلاف معنی داری داشتند (نمودار ۱).

نسخه ۲۰ در سطح معنی داری حداقل $P \leq 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

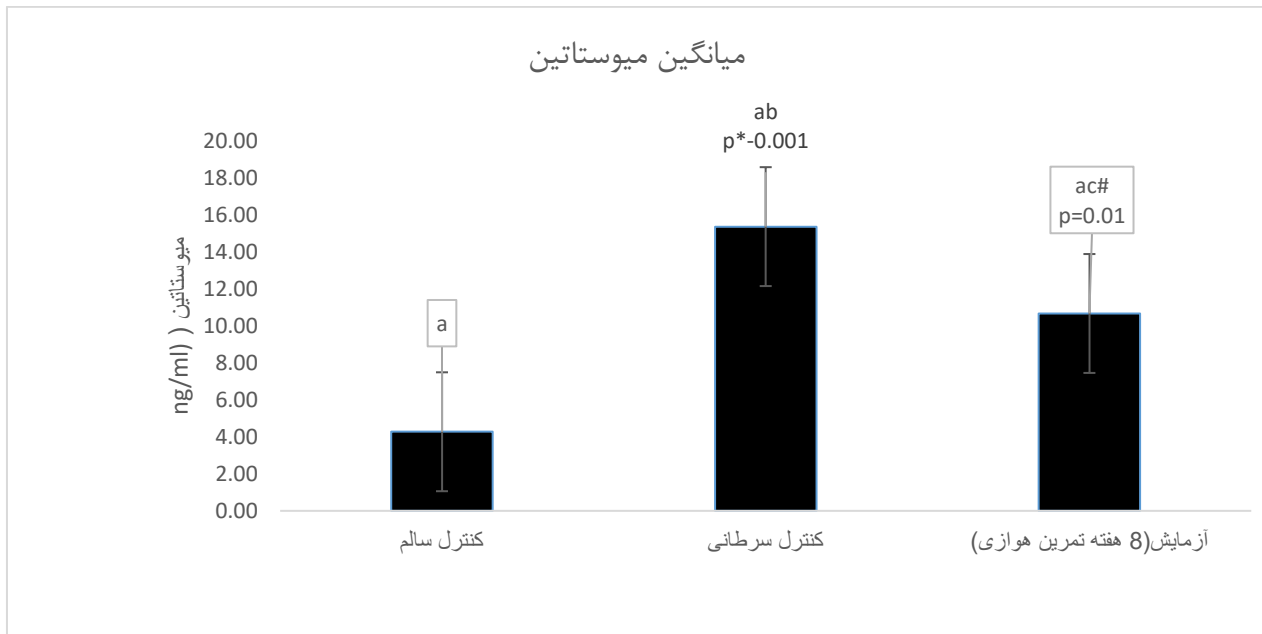
در این بخش از تحقیق با استفاده از آمار توصیفی میانگین و انحراف استاندارد (جدول ۲) در گروه‌ها استخراج شد. آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل کوئرتستین بر میوستاتین و IGF1 در بافت عضله دوقلوی موش‌های مبتلابه

جدول ۲. میانگین و انحراف استاندارد میزان میوستاتین و IGF1 در عضله دوقلوی موش‌های صحرایی نر در گروه‌های کنترل و آزمایش

IGF1 (ng/ml)	میوستاتین (ng/ml)	n	گروه‌ها
۴۸/۳۴±۷/۹۸	۴/۲۸±۰/۵۱	۵	کنترل سالم
۱۴۱/۳۲±۳۲/۶۵	۱۵/۳۸±۱/۹۶	۵	کنترل سرطانی
۹۲/۶۴±۲۲/۵۴	۱۰/۶۸±۲/۴۹	۵	تمرین هوازی سرطانی
۶۲/۸۰±۱۳/۷۰	۷/۶۸±۳/۳۱	۵	مکمل کوئرتستین سرطانی
۵۲/۵۲±۹/۴۳	۶/۹۸±۲/۰۶	۵	تمرین هوازی سرطانی + مکمل کوئرتستین سرطانی

جدول ۳. نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در خصوص تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل کوئرتستین و بر میزان IGF1 و میوستاتین عضله دوقلوی موش‌های صحرایی نر مبتلابه سرطان کولون

متغیرها	منبع	جمع مربعات	df	میانگین مربعات	آماره آزمون (F)	سطح معنی داری (p)
میوستاتین (ng/ml)	بین گروهی	۳۵۸/۱۴۰	۴	۸۹/۵۳۵	۱۷/۴۸۷	*0/001
	درون گروهی	۱۰۰/۲۰۰	۲۰	۵/۱۲۰		
	اثر کل	۴۶۰/۵۴۰	۲۴			
IGF1 (ng/ml)	بین گروهی	۲۹۸۶۰/۶۲۶	۴	۷۴۶۴/۱۵۶	۱۹/۴۸۷	*0/001
	درون گروهی	۷۶۶۱/۱۷۸۰	۲۰	۳۸۳/۰۸۹		
	اثر کل	۳۷۵۲۲/۴۰۶	۲۴	۸۹/۵۳۵		



نمودار ۱. مقایسه میانگین سطوح میوستاتین در گروه‌های کنترل و آزمایش (تمرین هوازی) بر اساس آزمون بونفرونی

ab*: تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و کنترل سرطانی

ac#: تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و تمرین هوازی

گروه تمرین هوازی و مکمل کوئرتستین ($P=0/49$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. بین گروه کنترل سالم و گروه مکمل کوئرتستین + تمرین هوازی ($P=0/73$) و گروه کنترل سالم و مکمل کوئرتستین ($P=0/27$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که در میزان میوستاتین بافت عضله در بین گروه تمرین هوازی + مکمل کوئرتستین سرطانی و گروه مکمل کوئرتستین سرطانی ($P=0/99$)، گروه تمرین هوازی + مکمل کوئرتستین سرطانی و گروه تمرین هوازی ($P=0/17$) و



نمودار ۲. مقایسه میانگین سطوح IGF1 در گروه‌های کنترل و آزمایش (تمرین هوازی) بر اساس آزمون بونفرونی

ab*: تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و کنترل سرطانی

ac#: تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و تمرین هوازی

می‌دهند که سطوح بالای IGF-1 سرم با افزایش خطر ابتلا به چندین سرطان شایع از جمله پستان، روده بزرگ و پروستات مرتبط است (۱۸). مطالعه مورفی و همکاران که با آنالیز نمونه‌های خونی انسانی از ۴۰۰ هزار نفر در انگلستان، مشاهده کردند که بین سطوح IGF1 بالای و سرطان کولون ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۱۹). در مطالعه جینا و همکاران نیز در افراد مبتلابه سرطان کولون سطوح بالای IGF1 مشاهده شده است که نتایج آن با این تحقیق هم‌راستا است (۲۰). در حالی که در مطالعه اوتانی و همکاران بین سرطان کولون و تغییر غلظت IGF1 ارتباطی مشاهده نشد (۲۱). هدف‌گذاری در درمان‌های اخیر مسدود کردن مسیرهای سیگنال دهی IGF-1 هدف و کاهش آن در جریان خون است (۲۲). بر اساس مطالعات، رژیم غذایی و فعالیت بدنی از عوامل مهم محیطی اثرگذار بر تغییرات سطوح IGF1 هستند (۲۳). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف مکمل کوئرستین به‌تنهایی و همراه با تمرین هوازی سطوح IGF1 را به میزان غلظت آن در گروه کنترل سالم نزدیک‌تر کرد و تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل سالم و گروه‌های تمرین هوازی + کوئرستین سرطانی و گروه مصرف کوئرستین دیده نشد. نتایج مطالعه یونگ و همکاران نشان داد که مصرف مکمل کوئرستین در موش‌های مبتلابه سرطان پوست منجر به بهبود شد و در واقع کوئرستین با سرکوب تکثیر سلولی با واسطه گیرنده IGF-1 و مسیرهای بقا، اثرات ضد سرطانی دارد (۲۴). کوئرستین خواص آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده که در برابر سرطان محافظت‌کننده است و موجب بهبود وضعیت عضلات می‌شود. یک مطالعه مقطعی روی بیماران مبتلابه سرطان ریه و کولورکتال نشان داد که

بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی میزان IGF1 بافت عضله دوقلو در بین گروه‌های کنترل سالم و کنترل سرطانی ($P=0/001$) و همچنین کنترل سالم و تمرین هوازی سرطانی ($P=0/019$) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (نمودار ۲). همچنین نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که در میزان IGF1 بافت عضله دوقلو در بین گروه تمرین هوازی + مکمل کوئرستین سرطانی و گروه مکمل کوئرستین سرطانی ($P=0/99$)، گروه تمرین هوازی + مکمل کوئرستین سرطانی و گروه کنترل سالم ($P=0/99$) و گروه مکمل کوئرستین سرطانی و کنترل سالم ($P=0/99$) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

این تحقیق با هدف بررسی اثربخشی ورزش هوازی و مکمل کوئرستین بر میزان ترشح میوستاتین و IGF1 در بافت عضله دوقلو در موش‌های صحرائی نر مبتلابه سرطان کولون انجام شد. همان‌طور که یافته‌های تحقیق نشان داد تمرینات هوازی + مکمل کوئرستین به‌صورت ترکیبی و مکمل کوئرستین در گروه‌ها تأثیر بسزایی در بهبود وضعیت دو متغیر اندازه‌گیری شده داشته است و تفاوتی با گروه کنترل سالم نشان ندادند که این نتایج اثر مثبت تمرین هوازی و کوئرستین را در موش‌های صحرائی مبتلا به سرطان کولون نشان می‌دهد. تمرین هوازی به‌تنهایی در مقایسه با گروه کنترل سرطانی، بهبود متغیر میوستاتین و IGF1 را موجب شده است اما همچنان میزان این پپتیدها در بافت عضله گروه تمرین هوازی با گروه کنترل سالم تفاوت دارد. در عین حال بر اساس نتایج قابل‌انتظار سرطان کولون موجب افزایش بیشتر و غیرطبیعی در وضعیت سطوح میوستاتین و IGF1 شده است.

نتایج تحقیق ما نشان داد که با القای سرطان، میزان IGF1 در گروه کنترل سرطانی بالاتر از گروه کنترل سالم قرار دارد که با تعدادی از مطالعات همخوانی دارد که نشان

فوق، نتایج تحقیق حاضر نشان دادند که اختلاف معنی-داری در مقادیر میوستاتین و IGF-1 بین گروه کنترل سرطانی و گروه کنترل سالم وجود دارد. علاوه بر این یکی از نتایج این مطالعه نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی بر IGF1 و میوستاتین در بافت عضله موش‌های مبتلابه سرطان کولون تأثیر معنی‌داری دارد. در همین راستا در پژوهشی کو و همکاران نشان دادند که فعالیت هوازی با تردمیل در افراد سالمند باعث بهبود وضعیت میوستاتین عضله می‌شود که در نهایت قدرت عضلانی نیز بهبود پیدا می‌کند (۳۰). یانگ و همکاران نیز در پژوهشی دریافتند که تمرین هوازی و برنامه غذایی مناسب باعث افزایش معنی-داری در IGF-1 می‌شود (۳۱). تأثیر ورزش هوازی بر سطح میوستاتین به‌طور کامل شناخته‌نشده است باین‌حال ممکن است به استرس متابولیک ناشی از انقباض ارتباط پیدا کند. ورزش هوازی شامل انقباض مکرر عضلانی در یک دوره زمانی طولانی است. این استرس متابولیک به دلیل افزایش نیاز به اکسیژن و تجمع اسیدلاکتیک بر عضله وارد می‌شود. استرس متابولیک ناشی از انقباض، مسیرهای سیگنالینگ مانند Akt/mTORC1 را فعال می‌کند که بیان و فعالیت میوستاتین را سرکوب می‌کند. انقباضات مکرر عضلانی در طول تمرین هوازی باعث ایجاد سطوح پایین ROS در عضله می‌شود. ROS به‌عنوان مولکول‌های سیگنال دهی درون‌سلولی عمل می‌کند که فعالیت و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای را تحریک می‌کند. آن‌ها همچنین بیان میوستاتین را با اکسید کردن ساختارهای تنظیمی در ناحیه پروموتور آن کاهش می‌دهند. عامل دیگری که به این اثربخشی تمرین هوازی ارتباط پیدا می‌کند به فعال‌سازی مسیر AMPK ارتباط پیدا می‌کند. ورزش هوازی فعالیت پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP

سطوح بالای میوستاتین با وجود سندرم کاشکسی مرتبط است (۶). میوستاتین که به‌عنوان فاکتور رشد و تمایز (GDF-8) نیز شناخته می‌شود، پروتئینی است که رشد و تمایز عضلات را مهار می‌کند. سطوح بالای میوستاتین در گردش با تحلیل عضلانی در حالات مختلف بیماری از جمله سرطان همراه است (۲۵). شواهد پژوهشی نشان داده است که در بیماران مبتلابه سرطان روده بزرگ، سطح سرمی میوستاتین در مقایسه با افراد سالم به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۲۶). در همین راستا، افزایش بیان میوستاتین در بافت‌های تومور روده بزرگ نیز مشاهده می‌شود (۲۷). به‌طور کلی سطح میوستاتین به‌طور مثبت با مرحله بیماری همبستگی دارد (۲۶). بنابراین با بروز سرطان و التهاب سیستمیک به نظر می‌رسد که این امر سبب تولید بیش‌ازحد میوستاتین و ترشح از بافت‌هایی مانند ماهیچه‌های اسکلتی می‌شود و باعث افزایش آتروفی عضلانی می‌شود (۲۵). در مقابل، فاکتور رشد شبه انسولین یک هورمون آنابولیک است که از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt/mTOR باعث رشد عضلات می‌شود. مشخص‌شده است که سطوح سرمی IGF-1 در بیماران مبتلابه سرطان روده بزرگ، حتی در مراحل اولیه، در مقایسه با افراد سالم به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد (۲۸). این کمبود IGF-1 با کاهش توده و قدرت عضلات اسکلتی همراه است. تولید IGF-1 کبدی در سرطان روده بزرگ توسط سیتوکین‌های التهابی مانند TNF-alpha و IL-6 سرکوب می‌شود (۲۹). سطوح پایین‌تر IGF-1 در گردش و افزایش میوستاتین، رشد سرطان را تسهیل می‌کند که باعث افزایش بیشتر مرگ‌ومیر در بیماران مبتلابه سرطان کولون می‌شود. همسو با شواهد پژوهشی

که کوئرستین با سرکوب تکثیر سلولی با واسطه گیرنده IGF-1 و مسیره‌های بقاء، اثرات ضد سرطانی دارد (۲۴). با این حال علت برخی از اختلاف نتایج در پژوهش‌های گذشته به علت‌های متعددی مرتبط هستند. به نظر می‌رسد که پاسخ IGF-1 به حجم تمرین، شدت و وضعیت تغذیه/هیدراتاسیون قبل از تمرین افراد بستگی دارد. ورزش هوازی حاد ممکن است در همه موارد IGF-1 در گردش را افزایش ندهد. روش‌های مختلف تمرین (دویدن در مقابل دوچرخه‌سواری)، الگوهای جذب فیبر عضلانی، و ارزیابی کل عضله در مقابل انواع فیبر خاص می‌تواند بر نتایج تأثیر بگذارد. لازم به ذکر است که این تحقیق دارای محدودیت‌هایی است که زمان‌بندی جمع‌آوری نمونه یکی از آن‌ها است. تفاوت‌های جنسیتی نیز از عواملی است که برای تعمیم بخشی نتایج تحقیقات این‌چنینی باید مدنظر قرار گیرد. به‌طور کلی، در این تحقیق نشان داده شد هشت هفته تمرینات هوازی و مصرف کوئرستین منجر به تأثیرات معناداری در مقادیر میوستاتین و IGF1 در موش‌های مبتلابه سرطان کولون شد.

(AMPK) را در عضله تحریک می‌کند. AMPK یک حسگر انرژی سلولی است که در شرایط ATP کم فعال می‌شود. نشان داده شده است که AMPK فعال به‌طور مستقیم میوستاتین را فسفریله می‌کند و آن را برای تخریب و کاهش فعالیت آن هدف قرار می‌دهد. علاوه بر این نشان داده شده است که فعالیت هوازی باعث افزایش میزان IGF-1 می‌شود. IGF-1 با فعال کردن مسیره‌هایی مانند Akt/mTOR باعث رشد عضلات می‌شود و با اثرات مهار میوستاتین مقابله می‌کند. در رابطه با IGF-1 نیز می‌توان گفت که در طول فعالیت ورزشی، هورمون رشد نیز افزایش پیدا می‌کند. این افزایش هورمون رشد خود سبب افزایش مقدار IGF-1 خواهد شد. با این حال هیتل و همکاران در پژوهشی بیان کردند که تمرین هوازی باعث افزایش سطح میوستاتین در افراد مقاوم به انسولین می‌شود (۳۲). یکی دیگر از نتایج مطالعه حاضر بیانگر بهبود وضعیت میوستاتین و IGF-1 بود. در رابطه با هورمون رشد شبه انسولین نیز نتایج مطالعه یونگ و همکاران نشان داد که مصرف مکمل کوئرستین در موش‌های مبتلابه سرطان پوست را کاهش داد. در این مطالعه نشان داده شد

منابع

1. Aurelia JE, Rustam Z, Wibowo VVP, Setiawan QS, editors. Comparison between convolutional neural network and convolutional neural network-support vector machines as the classifier for colon cancer. 2020 International Conference on Decision Aid Sciences and Application (DASA); 2020: IEEE.
2. Céline J, Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom JM. Childhood body mass index is associated with risk of adult colon cancer in men: an association modulated by pubertal change in body mass index. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2019;28(5):974-9.
3. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101-14. e5.
4. Sadeghi TK, Taheri M, Irandoost K. The effect of intermittent exercise and quercetin supplementation on cognitive factors affecting BDNF and CREB in the brain hippocampus of rats with colon cancer. *J Sport Mot Dev Learn*. 2022;14(2):34-53.
5. Miao C, Zhang W, Feng L, Gu X, Shen Q, Lu S, et al. Cancer-derived exosome miRNAs induce skeletal muscle wasting by Bcl-2-mediated apoptosis in colon cancer cachexia. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2021;24:923-38.

6. Setiawan T, Sari IN, Wijaya YT, Julianto NM, Muhammad JA, Lee H, et al. Cancer cachexia: molecular mechanisms and treatment strategies. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):1-26.
7. Yamamoto H, Sohmiya M, Oka N, Kato Y. Effects of aging and sex on plasma insulin-like growth factor I (IGF-I) levels in normal adults. *European Journal of Endocrinology*. 1991;124(5):497-500.
8. Sonntag WE, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing research reviews*. 2005;4(2):195-212.
9. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies-state of the art and knowledge gaps. *Nutrients*. 2020;12(8):2401.
10. Han H, Mitch WE. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle wasting diseases. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2011;5(4):334.
11. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer letters*. 2008;269(2):315-25.
12. Newton RU, Galvao DA. Exercise in prevention and management of cancer. *Current treatment options in oncology*. 2008;9:135-46.
13. La Vecchia C, Decarli A, Serafini M, Parpinel M, Bellocco R, Galeone C, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer: A large case-control study in Italy. *International journal of cancer*. 2013;133(6):1447-51.
14. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature reviews cancer*. 2003;3(8):601-14.
15. Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6):1123.
16. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickançaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free radical biology and medicine*. 1999;26(1-2):107-16.
17. Lin R, Piao M, Song Y, Liu C. Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020.
18. Major JM, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1054-9.
19. 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.
20. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(7):620-5.
21. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: The Japan public health center-based prospective study. *International journal of cancer*. 2007;120(9):2007-12.
22. Rosenzweig SA, Atreya HS. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. *Biochemical pharmacology*. 2010;80(8):1115-24.
23. Bradbury KE, Balkwill A, Tipper SJ, Crowe FL, Reeves GK, Green J, et al. The association of plasma IGF-I with dietary, lifestyle, anthropometric, and early life factors in postmenopausal women. *Growth Hormone & IGF Research*. 2015;25(2):90-5.
24. Jung M, Bu SY, Tak K-H, Park J-E, Kim E. Anticarcinogenic effect of quercetin by inhibition of insulin-like growth factor (IGF)-1 signaling in mouse skin cancer. *Nutrition Research and Practice*. 2013;7(6):439-45.

25. Klimek MEB, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;391(3):1548-54.
26. Gallagher IJ, Jacobi C, Tardif N, Rooyackers O, Fearon K, editors. *Omics/systems biology and cancer cachexia*. *Seminars in cell & developmental biology*; 2016: Elsevier.
27. Guillory B, Splenser A, Garcia J. The role of ghrelin in anorexia–cachexia syndromes. *Vitamins & Hormones*. 2013;92:61-106.
28. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT, Ng K, Chan JA, Wu K, et al. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(2):176.
29. Mazzoccoli G, Piepoli A, Carella M, Panza A, Paziienza V, Benegiamo G, et al. Altered expression of the clock gene machinery in kidney cancer patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2012;66(3):175-9.
30. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, Jee YS, Kim SE, Kim SH, et al. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *International neurourology journal*. 2014;18(2):77.
31. Yang H-F, Lin X-J, Wang X-H. Effects of aerobic exercise plus diet control on serum levels of total IGF-1 and IGF-1 binding protein-3 in female obese youths and adolescents. *Zhongguo Ying Yong Sheng li xue za zhi= Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi= Chinese Journal of Applied Physiology*. 2018;34(1):78-82.
32. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(11):2023.



Metabolism and Exercise
A biannual journal

Vol 13, Number 2, 2023



The effect of aerobic exercise and quercetin supplementation on IGF1 and myostatin in muscle tissue of rats with colon cancer

Kafi M¹, Irandoust Kh¹

Received: 01/09/2023

Accepted: 09/10/2023

Published: 22/11/2023

Abstract:

Introduction: Cancer is one of the most common diseases in the world today that causes many concerns in life. Colon cancer is one of the cancers of the gastrointestinal tract that causes destructive, atrophic and catabolic effects on muscles. An important issue is the effect of aerobic exercise and quercetin supplementation on disease progression and analytical effects on muscle tissue. The aim of this study was to evaluate the importance of aerobic exercise and quercetin supplementation on the progression of colon cancer in rats and changes in the effects of IGF1 and myostatin on muscle tissue and the shape of fluctuations in atrophy and muscle wasting.

Methods: The subjects of this study included 25 male Wistar rats (weight: 250± 30 g, age: 12 weeks) which were homogenized by weight and randomly divided into 5 groups (5 heads in each group) of healthy controls. Cancer control group, cancer group + quercetin supplement, cancer group + aerobic exercise, cancer group + quercetin supplement + aerobic exercise was evaluated. Measurements of IGF1 and myostatin in muscle tissue of rats were performed according to the standard and ELISA method. SPSS software was used for data analysis.

Results: The results showed that 8 weeks of aerobic training in muscle tissue of mice with colon cancer had a significant effect on the mean values of myostatin ($p = 0.005$) and IGF1 ($p = 0.019$). 8 weeks of quercetin supplementation in muscle tissue of mice with colon cancer had a significant effect on mean myostatin and mean values IGF ($P < 0.05$) in the control and experimental groups (8 weeks of quercetin supplementation) had no significant effect on mean myostatin and IGF1. ($P > 0/05$)

Conclusion: In general, the findings showed that aerobic exercise and quercetin supplementation improve IGF1 and reduce myostatin in muscle tissue of mice with colon cancer.

Keywords: Quercetin, Colon cancer, IGF1, Myostatin, Aerobic exercise

1. Imam Khomeini International University

*Corresponding Author: irandoust@soc.ikiu.ac.ir