

مقدمه: شواهد اپیدمیولوژیک و بالینی به طور مداوم چاقی را با تسریع پیشرفت سرطان پروستات و افزایش مرگ و میر مرتبط می دانند. با این حال، مکانیسم های فیزیولوژیکی مرتبط با چاقی و نشانه های سرطان پروستات نامشخص است. در دهه گذشته، مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان داده اند که چاقی با افزایش خطر و مرگ ناشی از انواع سرطان از جمله سرطان پروستات مرتبط است. مانند سرطان پروستات، چاقی بسیاری از مردان را تحت تاثیر قرار می دهد، که دو سوم از ایالات متحده به عنوان اضافه وزن (شاخص توده بدنی $BMI \geq 25$) کیلوگرم بر متر مربع) و یک سوم به عنوان چاق ($BMI \geq 30$ کیلوگرم بر متر مربع) طبقه بندی می شوند.

روش ها: در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 240 ± 20 گرم استفاده شد. موشها به طور تصادفی به پنج گروه کنترل معمولی، کنترل با رژیم پرچرب، تمرین، مکمل، تمرین و مکمل تقسیم شدند. عصاره کانابیس به میزان 100 kg/ng پنج روز در هفته به مدت شش هفته از طریق سرنگ گاواژ شد. برنامه ی تمرین شامل دویدن روی تردمیل با سرعت حداقل در دقیقه ۱۵ و به مدت ۳۰ دقیقه و سرعت حداکثر ۲۷ متر در دقیقه و به مدت ۶۰ دقیقه در روز، پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته بود. ۴۸ ساعت پس از پایان مداخله بافت برداری انجام شد.

یافته ها: بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس دوراهه مشخص شد، تمرین هوازی اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.015$). مکمل کانابیس نیز اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.004$). اما برهمکنش تمرین هوازی و مکمل کانابیس اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.068$).

نتیجه گیری: به نظر میرسد تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل کانابیس میتواند سطح ژن PI3 تعدیل کند که نشان دهنده اثرات ضدالتهابی کانابیس و نقش احتمالی آن در پیشگیری از سرطان پروستات میباشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی با شدت متوسط، کانابیس، پروستات، رژیم پرچرب، ژن PI3

مقدمه: چاقی در سنین پایین باعث تاخیر در شروع بلوغ می شود و ممکن است منجر به قرار گرفتن کمتر در معرض فاکتور رشد شبه انسولین ۱ [IGF-I] در طول عمر شود که ممکن است بر توسعه سرطان پروستات در مراحل بعدی زندگی تأثیر بگذارد. بنابراین چاقی می تواند بر روی بروز خطر سرطان پروستات در مراحل اولیه در جهت مخالف با توجه به نوع سرطان پروستات تأثیر بگذارد. مکانیسم های اساسی این ارتباط چاقی با سرطان موضعی پروستات می تواند سطوح پایین تستوسترون در مردان چاق باشد. مردان چاق به دلیل کاهش دامنه پالس هورمون لوتئینی [LH] و سطح سرمی LH، غلظت کمتری از تستوسترون آزاد دارند. تستوسترون تام پلازما و

تستوسترون آزاد به طور مثبتی با افزایش خطر سرطان پروستات درجه پایین مرتبط دارد [۱]. از آنجایی که چاقی و سرطان پروستات بر بخش قابل توجهی از جمعیت مردان تأثیر می گذارد، ارتباط بین این دو از اهمیت زیادی برای سلامت عمومی برخوردار است. داده‌های اپیدمیولوژیک موجود تا حدودی متناقض هستند، و ادغام و بررسی یافته‌ها تا به امروز مورد نیاز است. توجه به طور فزاینده ای معطوف به روشن شدن مکانیسم های مولکولی اساسی است که تعدادی از آنها در حال ظهور هستند. این مرور بر ارتباط اپیدمیولوژیک بین چاقی و بروز سرطان پروستات [prostate cancer] PCa، درمان و مرگ و میر، علاوه بر مکانیسم های مولکولی اساسی پیشنهادی تمرکز دارد. این با توصیه های بالینی برای بیماران چاق ما به پایان می رسد. [۲]. شواهد اپیدمیولوژیک و بالینی به طور مداوم چاقی را با تسریع پیشرفت سرطان پروستات و افزایش مرگ و میر مرتبط می دانند. با این حال، مکانیسم های فیزیولوژیکی مرتبط با چاقی و نشانه های سرطان پروستات نامشخص است. مطالعات بالینی شواهدی برای تغییر انسولین و محور IGF، غلظت هورمون های جنسی و سیگنال دهی آدیپوکین برای افزایش تکثیر سلول های سرطانی در یک محیط چاق ارائه می دهند [۳]. چاقی با تومور تهاجمی تر، نتایج درمانی ضعیف تر، و خطر بالاتر مرگ و میر برای بیماران PCa مرتبط است. چندین مطالعه بالینی نشان داده اند که چاقی احشایی بالاتر با درجه یا تهاجمی بالاتر PCa مرتبط است. مطالعات مکانیکی مختلف پیشرفت سرطان با واسطه چاقی نشان داده اند که چاقی بر تهاجمی PCa به دلیل افزایش التهاب سیستمیک، هیپرانسولینمی، تغییر پروفایل آدیپوکین و افزایش عملکرد لیپید تأثیر می گذارد. اگرچه تعداد بسیار کمی سلول های چربی در پروستات وجود دارد، اما مطالعات آزمایشگاهی بالینی و آزمایشگاهی رابطه و مکانیسم های بالقوه بین کارسینوم چربی پری پروستاتیک [PPAT] و پیشرفت PCa را ارزیابی کرده اند [۴]. سرطان پروستات یکی از شایعترین سرطانها در مردان و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان، بعد از سرطان ریه در جمعیت مردان است [۵]. مراحل مختلف بدخیمی پروستات از لحاظ بافت شناسی شامل هایپرپلازی خوشخیم پروستات، نوپلازی درون اپیتلیالی پروستات، آدنوکارسینومای تهاجمی و فرم متاستاتیک میباشد [۶]. در شروع و پیشرفت سرطان پروستات نقش ژنهای سرکوبگر تومور به خوبی شناخته شده است. کاهش یا فقدان بیان این ژنها زمینه ساز تغییرات بدخیم بعدی و گسترش تومور از طریق متاستاز به سایر بافتهای بدن میباشد [۷]. در دهه گذشته، مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان داده اند که چاقی با افزایش خطر و مرگ ناشی از انواع سرطان از جمله سرطان پروستات مرتبط است [۸]، [۹]، [۱۰]. مانند سرطان پروستات، چاقی بسیاری از مردان را تحت تأثیر قرار می دهد، که دو سوم از ایالات متحده به عنوان اضافه وزن [شاخص توده بدنی $BMI \geq 25$] کیلوگرم بر متر مربع] و یک سوم به عنوان چاق $BMI \geq 30$ کیلوگرم بر متر مربع] طبقه بندی می شوند. این روندها در ۱۰ سال گذشته تثبیت شده اند [۹]، که نشان می دهد این سطوح به عنوان ویژگی دائمی جامعه ایالات متحده تثبیت شده است. در اروپا، شیوع اضافه وزن و چاقی همچنان در حال افزایش است و سطوح فعلی با ایالات متحده در ۱۵ سال پیش قابل مقایسه است [۱۱]. مردان دارای اضافه وزن و چاق مبتلا به سرطان پروستات در معرض افزایش خطر عود بیماری، تشدید عوارض جانبی

مرتبط با درمان، ایجاد بیماری های مرتبط با چاقی، پیشرفت و توسعه زودتر بیماری متاستاتیک، و مرگ و میر بیشتر ناشی از سرطان پروستات هستند. مکانیسم های فیزیولوژیکی مرتبط با چاقی با پیامدهای ضعیف سرطان پروستات تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. با این حال، افزایش محیط التهابی و بی نظمی های متابولیک مرتبط با توده چربی اضافی معمولاً فرض می شود. فعال سازی انکوژنیک فسفاتیدیلینوزیتول-۳-کیناز [PI3K]، پروتئین کیناز B [PKB/AKT] در پستانداران مسیر اپامایسین [mTOR] یک رویداد مکرر در سرطان پروستات است که تشکیل تومور، پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی را تسهیل می کند. اکتشافات اخیر نشان می دهد که تداخل پیچیده بین مسیر PI3K-AKT-mTOR و آبشارهای سیگنالینگ سلولی متقابل متعدد می تواند پیشرفت سرطان پروستات را افزایش دهد و حساسیت سلول های سرطانی پروستات را به درمان های هدفمند PI3K-AKT-mTOR که در کلینیک مورد بررسی قرار می گیرند، تحت تاثیر قرار دهد. و همچنین رویکردهای درمانی استاندارد مانند درمان محرومیت از آندروژن [ADT] را درگیر می کند. با این حال، وسعت کامل شبکه سیگنالینگ PI3K-AKT-mTOR در طول تومور زایی پروستات، پیشرفت تهاجمی و عود بیماری هنوز مشخص نیست. در بررسی های اخیر تنوع و تغییرات ژنتیکی را که منجر به سیگنال دهی و فعال کردن PI3K-AKT-mTOR در سرطان پروستات می شود، بیان می شود و مطالعات جدید را در مورد تعامل بین مسیر PI3K-AKT-mTOR و چندین آبشار سیگنال دهی انکوژنیک در تعامل کلیدی مورد بحث قرار می دهند. که می تواند برای جلوگیری از رشد سرطان پروستات و مقاومت در برابر دارو، به ویژه گیرنده آندروژن [AR]، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن [MAPK] و آبشارهای سیگنالینگ WNT همکاری کند [۱۲]. اگرچه تحقیقات محدود است، استراتژی های کاهش چربی با استفاده از برنامه های ورزش و تغذیه ممکن است پیشرفت سرطان پروستات را کند کرده و نشانه های بیماری و مکانیسم های بالقوه مرتبط با چاقی و سرطان پروستات را بهبود بخشد.

روش ها: آزمودنیها تحقیق شامل ۴۰ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار با دامنه سنی ۱۰ تا ۱۲ هفته و وزن متوسط 240 ± 20 گرم تهیه شدند. غذای حیوانات شامل آب و غذای مخصوص رتها براساس محتوای کالری مورد نیاز و درصد ترکیب مواد مغذی، در دسترس رت ها قرار گرفت. آزمودنی ها به مدت دو هفته جهت انطباق با شرایط آزمایشگاهی تحت چرخه ۱۲ - ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی، با میانگین درجه حرارت 22 ± 20 درجه سانتیگراد و میانگین رطوبت 50 ± 5 درصد، در ده قفس (استاندارد جوندگان) براساس چک لیست کار با حیوانات نگهداری شدند. در دو هفته اول جهت انطباق با شرایط آزمایشگاهی آزمودنی ها تحت رژیم غذایی معمولی (نرمال) ۲,۵ کیلوکالری در هر گرم با درصد ترکیب ۱۹,۶ درصد پروتئین ۳ درصد چربی و ۷۷,۴ درصد کربوهیدرات تغذیه و نگهداری شدند. پس از مدت دو هفته آزمودنی ها بطور تصادفی به پنج گروه تقسیم شده و در ۱۰ قفس جداگانه نامگذاری و مجزا گردیدند. سهم غذای مصرفی براساس محتوای کالری درج شده روی برچسب مشخصات (۲۵۰۰ کالری به ازای هر کیلو گرم وزن) به میزان 200 ± 20 گرم برای هر قفس (۴ رت) به مدت دو روزمتوالی در نظر

گرفته شد. غذای موش ها هر دو روز یکبار جایگزین و ضایعات آن دور ریخته می شد. میزان آب مصرفی قبل از وزن گیری (افزایش وزن) حدود ۲۵ تا ۳۰ میلی لیتر به ازای هر رت در روز بوده است که با روند افزایش وزن براساس رژیم پرچرب، به حدود ۴۵ تا ۵۰ سی سی به ازای هر رت در روز (به غیر از کنترل) افزایش یافت. روش ایجاد مدل: آزمودنی ها بطور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند. گروه کنترل در طول دوره آزمون تحت رژیم نرمال قرار داشت. چهار گروه دیگر به مدت ۴ ماه تحت رژیم غذایی پرچرب قرار گرفتند. جهت ایجاد رژیم پرچرب ۳۷ درصد نسبت وزنی روغن جامد گیاهی رژیم غذایی نرمال افزوده شد تا درصد چربی رژیم غذایی به ۴۰ درصد افزایش یابد که شامل ۳,۸۷ کیلوکالری در هر گرم با درصد ترکیب ۱۹,۶ درصد پروتئین ۴۰ درصد چربی و ۴۰,۴ درصد کربوهیدرات تغذیه و نگهداری شدند. به منظور بررسی القا کبد چرب بر اساس رژیم غذایی پرچرب اجرا شده، قبل از شروع پروتکل تمرین و مکمل، ۴ سر رت یکی از گروه شاهد و سه سر از آزمودنی تحت رژیم پرچرب، بطور تصادفی با دستگاه سونوگرافی با پراب مخصوص حیوانات کوچک، توسط دکتر دامپزشک مورد سونوگرافی کبد و احشاء قرار گرفتند، که به غیر از یک سر رت شاهد در سایر آزمونی ها شواهد کبد چرب قابل مشاهده بود که در گزارش سونوگرافی قید گردیده است. سپس به گروه های مطالعاتی طبقه بندی شده و به مدت ۸ هفته در گروه های مختلف آزمایشی و بر اساس پروتکل های طراحی شده تحت درمان قرار گرفتند. وزن آزمودنی ها قبل از شروع رژیم غذایی اندازه گیری و در حین رژیم پرچرب و پروتکل تمرینی بطور دوره ای با ترازوی دیجیتالی با دقت ۰,۱ گرم مورد اندازه گیری قرار گرفت. پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط: قبل از شروع تمرینات ورزشی، همه موش ها تحت یک دوره سازگاری قرار گرفتند تا استرس احتمالی ناشی از تجهیزات را به حداقل برسانند. تمرینات ورزشی ۵ روز در هفته به مدت ۶ هفته بر روی تردمیل آزمایشگاهی انجام شد، در حالی که تغذیه رژیمی پرچرب همچنان به طور همزمان ارائه می شد. پروتکل تمرین شامل فعالیت دویدن روی تردمیل با مشخصات ذکر شده صورت گرفت. روش تمرین با تغییر در شدت و مدت تمرین بدین شرح به مورد اجرا گذاشته شد. در کل دوره تمرین به مدت ۵ دقیقه در ابتدا و انتهای هر تمرین شرایط گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه رعایت شد. در هفته اول با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه، هفته دوم ۱۸ متر بر دقیقه به مدت ۳۵ دقیقه، هفته سوم ۲۱ متر بر دقیقه به مدت ۴۰ دقیقه، هفته چهارم ۲۳ متر بر دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه، هفته پنجم ۲۵ متر بر دقیقه به مدت ۵۰ دقیقه و هفته ششم ۲۷ متر بر دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه پروتکل تمرین به مورد اجرا گذاشت شد. روش تهیه مکمل کانابیس (CBD): مکمل کانابیس شامل کانابینوئید تهیه شده به روش پرکولاسیون می باشد. عصاره با دوز ۱۰۰ ng/kg برای مدت شش هفته به موش ها گاوژ شد. برای عصاره گیری برگ گیاه کانابیس با هماهنگی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران تهیه شد و در محیط تاریک و بدون رطوبت خشک شد. عصاره موجود در برگ خشک شده گیاه کانابیس با استفاده از اتانول ۷۰٪ به عنوان حلال استخراج شد. جهت حذف کامل حلال از عصاره به آمده، محلول در دستگاه روتاری با دمای ۴۵ درجه و گردش ۵۰ دور در دقیقه قرار داده شد. در پایان عصاره با استفاده از پمپ خلا کاملاً تغلیظ گردید. عصاره تهیه شده در ظرف شیشه

ای ریخته و برای انجام مراحل بعدی در یخچال نگهداری شد. رقیق سازی عصاره جهت مواجهه سلول ها با استفاده از اتانول و آب مقطر صورت پذیرفت. جهت سنجش میزان سمیت عصاره هیدروالکلی و تعیین دوز قابل استفاده در این پژوهش از روش MTT استفاده شد. مراحل قربانی شدن: با تزریق درون سفاقی ترکیب ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم کتامین و ۵ میلی گرم زایلازین به میزان دو میلی لیتر که شامل مراحل بیهوشی، خونگیری از قلب و تهیه نمونه های بافتی در طی ۸ ساعت توسط دکتر دامپزشک و تیم همراه صورت گرفت. نمونه های خون به دو صورت کامل و سیترا ته جهت آزمایشات بیوشیمیایی، آنزیمی و اکسایشی جمع آوری شد و نمونه های بافتی جهت بررسی بیان ژن و بافت شناسی پس از شستشو در سرم فیزیولوژی در محلول پارافرم آلدئید ۴٪ در بافر ۰,۱ فسفات ۰,۱ مولار قرار گرفت. مراحل اندازه گیری های بیان ژنی : طراحی، آماده سازی پرایمر جهت پروسه Real Time PCR: پرایمر Reverse در کیت وجود دارد. اما پرایمر Forward باید طراحی شود. در واقع پرایمر Forward همان توالی بالغ میکرو RNA است، لیکن باید از لحاظ دمای ذوب (Tm) بررسی گردد بطوریکه در صورت هماهنگ نبودن دمای ذوب آن با پرایمر Reverse ، تغییراتی در ساختار آن داده شود. پس از طراحی پرایمر توسط متخصص ژنتیک، سفارش ساخت آن به شرکت پیشگام داده شد و متعاقب یک هفته آماده سازی شد. طراحی پرایمر: جهت تکثیر ژن ها با روش PCR دو پرایمر نیاز است تا به رشته های مکمل DNA الگو متصل شوند. به یکی از این پرایمرها که به انتهای ۵ پریم از رشته sense از DNA الگو متصل می شود پرایمر Forward می گویند و به پرایمری که به انتهای ۵ پریم از رشته Antisense متصل می شود، پرایمر Reverse می گویند. جهت بررسی ژن ها لازم است پرایمرها بر اساس سکانس های ارائه شده در مقالات مرتبط با موضوع مورد نظر سفارش داده شوند و یا اینکه محقق خود به طراحی پرایمر بپردازد که در مطالعه حاضر به منظور صرفه جویی در زمان و هزینه، پرایمرهای ژن هدف از مقالات مرتبط استخراج شد. پرایمرهای انتخاب شده یکی از این دو ویژگی را داشتند: در مرز بین دو اگزون به mRNA متصل می شدند (که این دو اگزون با حضور اینترون از یکدیگر جدا می شدند) تا احتمال تکثیر آلودگی DNA وجود نداشته باشد. در صورتیکه امکان انتخاب پرایمر به روش فوق نبود پرایمرهایی انتخاب شد که با قطعه DNA محصول بزرگ تری را بدلیل حضور اینترون در داخل آن ایجاد نماید تا در سیکل های PCR زمان کافی برای تکثیر آن وجود نداشته باشد. جهت بررسی احتمال وجود ساختارهای ثانویه در پرایمرها و دایمر پرایمر تمامی پرایمرها با نرم افزار Primer Express3.0 ارزیابی شدند.

جدول ۱ پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

Primer pair 1

	Sequence (5'→3')	Length	Tm	GC%	Self complementarity	Self 3' complementarity
Forward primer	CTCTCCTGTGCTGGCTACTGT	21	61.50	57.14	3.00	3.00
Reverse primer	GCTCTCGGTGATCCAAACT	21	58.57	47.62	3.00	1.00

Products on target templates

>XM_030253315.2 PREDICTED: Mus musculus phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta (Pik3cd), transcript variant X22, mRNA

product length = 157

Forward primer 1 CTCTCCTGTGCTGGCTACTGT 21
Template 1927 1947

Reverse primer 1 GCTCTCGGTGATCCAAACT 21
Template 2083 2063

با وجود انتخاب پرایمر از مقالات، به منظور اطمینان از صحت توالی‌های منتشر شده، توالی پرایمرها بلاست شدند و جهت تایید اندازه قطعه مورد نظر و ارزیابی اینکه اگر توالی‌های پرایمر به DNA های احتمالی موجود در نمونه‌های RNA استخراج شده متصل می‌گردد و اگر متصل شدند قطعه حاصل چه اندازه خواهد بود، جفت پرایمرها بلاست شدند. پرایمرها به نحوی انتخاب شدند که اندازه محصول حاصل از PCR کوچک گردد (زیر ۲۵۰ جفت باز)، گرچه تعدادی از پرایمرها قطعات ژنی بزرگتری را تکثیر می‌دهند. استخراج RNA روش کار: نمونه‌های بیولوژیکی مورد نظر بسته به نوع نمونه از قبل آماده سازی شدند. ۱۵ سنتز cDNA روش کار: (۱) در ابتدا تمام مواد کیت از دمای ۲۰- و نمونه‌های RNA از ۷۰- درجه خارج و پس از آب شدن به روی یخ منتقل شدند. تمامی مواد قبل از استفاده ورتکس کوتاه و اسپین شدند. (۲) جهت تهیه میکس RT، مواد لازم برای ساخت cDNA شامل بافر RT، آنزیم RT، پرایمر dT Oligo و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم‌های ۱۱۹ در میکروتیوب‌های ۰.۲ ml توزیع شدند. (۳) میکروتیوب‌های آماده شده حاوی RTmix و نمونه RNA در دستگاه ترموسایکلر یا Dry block heater گذاشته شدند و برنامه دمایی اجرا گردید. نمونه‌های cDNA آماده شد و تا زمان استفاده در ۲۰ C° نگهداری شدند. همچنین آنالیز آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: در بخش توصیف از شاخص‌های میانگین و انحراف استاندارد استفاده خواهد شد. در بخش آمار استنباطی و آزمون فرضیه‌ها، ابتدا جهت تعیین اثر تغذیه با غذای پرچرب بر پیامدهای مورد مطالعه، گروه‌های کنترل تغذیه با غذای طبیعی و کنترل تغذیه با غذای پرچرب با استفاده از آزمون t برای گروه‌های مستقل مورد مقایسه قرار خواهد گرفت. سپس با استفاده از تحلیل یک راهه واریانس تفاوت بین گروهها مورد آزمون قرار می‌گیرد. در صورت مشاهده تفاوت معنادار، جهت تعیین محل تفاوت، گروهها به صورت دو به دو با استفاده از آزمون بن فرونی مورد مقایسه قرار می‌گیرد. در هر مقایسه دو به دو میزان اندازه اثر با استفاده از آزمون Cohen's D محاسبه می‌شود. جهت آزمون برهمکنش بین تمرین هوازی و مکمل کانابیس بر پیامدهای مورد مطالعه از آزمون یک راهه واریانس برای گروه‌های مستقل نتایج به دست آمده مورد تحلیل قرار خواهد

گرفت. بر اساس این مدل ابتدا اثر تمرین هوازی و عصاره مکمل کانابیس به تنهایی بر پیامد های مورد مطالعه مورد آزمون قرار گرفت. سپس اثر تمرین هوازی و عصاره مکمل کانابیس بر این پیامدها مورد آزمون قرار گرفت. سطح معنا داری نیز برای تمام محاسبات ($p < 0.05$) در نظر گرفته شده است. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ اجرا شد. شناسه اخلاق این پژوهش: IR.IAU.SRB.REC.1403.136 از کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی تهران اقدام و تهیه گردید.

نتایج: نتایج یافته های پژوهش نشان داد پس از شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط و مکمل کانابیس:

بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس دوراهه مشخص شد، تمرین هوازی اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.015$). مکمل کانابیس نیز اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.004$). اما برهمکنش تمرین هوازی و مکمل کانابیس اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات نداشت ($P=0.068$). نتایج آزمون نرمالیتی توزیع داده های مقادیر PI3 گروه های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱ نتایج آزمون شاپیروویلک برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده های مقادیر PI3 گروه های مورد مطالعه.

گروه ها	آماره	درجه آزادی	معناداری
کنترل غذای طبیعی	۰٫۹۲۴	۵	۰٫۵۵۵
کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب	۰٫۹۴۳	۸	۰٫۶۴۱
تغذیه شده با غذای پرچرب تمرین هوازی با شدت متوسط	۰٫۹۳۲	۸	۰٫۵۳۳
تغذیه شده با غذای پرچرب مکمل کانابیس	۰٫۹۰۹	۸	۰٫۳۴۶
تغذیه شده با غذای پرچرب تمرین هوازی با شدت متوسط - مکمل کانابیس	۰٫۹۰۲	۸	۰٫۳۰۰

توصیف داده های بیان ژن PI3 در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲ توصیف داده های بیان ژن PI3. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

گروه ها	بیان ژن PI3 Normalized gene expression میانگین و انحراف استاندارد
کنترل غذای طبیعی	۰٫۳۵±۱٫۰۴
کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب	۰٫۴۴±۱٫۳۹

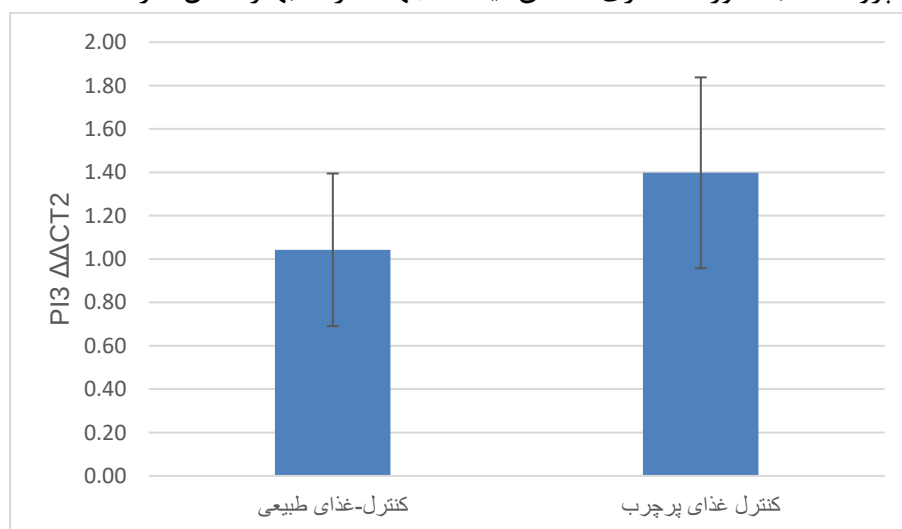
تغذیه شده با غذای پرچرب تمرین هوازی با شدت متوسط	۰,۲۰±۰,۷۷
تغذیه شده با غذای پرچرب مکمل کانابیس	۰,۲۷±۰,۷۲
تغذیه شده با غذای پرچرب تمرین هوازی با شدت متوسط - مکمل کانابیس	۰,۲۳±۰,۶۴

در مقایسه بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه کنترل تغذیه شده با غذای طبیعی و کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب، نتایج آزمون t برای گروه های مستقل جهت مقایسه بیان ژن PI3 بافت پروستات بین گروه های کنترل تغذیه شده با غذای طبیعی و کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳ نتایج آزمون t مستقل برای مقایسه بیان ژن PI3 بافت پروستات بین گروه های غذای طبیعی و غذای پرچرب.

گروه ها	میانگین و انحراف معیار	آماره t	معناداری
کنترل - غذای طبیعی	۰,۳۵۱±۱,۰۴	۱,۸۳۴	۰,۵۹۹
کنترل - غذای پرچرب	۰,۴۴۰±۱,۳۹		

بر اساس نتایج آزمون t مشخص شد تفاوت معناداری در بیان ژن PI3 بافت پروستات بین گروه کنترل تغذیه شده با غذای طبیعی و گروه کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب وجود ندارد ($P=0.599$) در اثر تغذیه با غذای پرچرب بیان ژن PI3 بافت پروستات به طور معناداری کاهش نیافت. جهت درک بهتر شکل ارائه شده است.



شکل ۱ مقایسه بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه کنترل تغذیه شده با غذای طبیعی و کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب

نتایج تحلیل دو راهه واریانس مستقل جهت تعیین اثر تمرین هوازی ، مکمل کانابیس و برهمکنش تمرین هوازی مکمل کانابیس بر بیان ژن PI3 بافت پروستات در رتھای تغذیه شده با غذای پرچرب در جدول ۴ ارائه شده است.

جدول ۴ نتایج آزمون تحلیل دو راهه واریانس مستقل بر بیان ژن PI3 بافت پروستات

عامل	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	sig	اندازه اثر
تمرین هوازی	۰,۶۸۸	۱	۰,۶۸۸	۶,۵۶	۰,۰۱۵	۰,۱۶۶
مکمل کانابیس	۰,۹۷۹	۱	۰,۹۷۹	۹,۳۴	۰,۰۰۴	۰,۲۲۱
تمرین هوازی + مکمل کانابیس	۰,۳۷۲	۱	۰,۳۷۲	۳,۵۵	۰,۰۶۸	۰,۰۹۷

بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس دو راهه مشخص شد، تمرین هوازی اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.015$).

مکمل کانابیس نیز اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.004$). اما برهمکنش تمرین هوازی و مکمل کانابیس اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.068$). از آنجاییکه عامل تمرین هوازی در دو سطح انجام تمرین هوازی و عدم تمرین هوازی یا همان گروه کنترل- غذای پرچرب در نظر گرفته شد. نتایج آزمون های دو به دو در جدول ۵ ارائه شده است.

جدول ۵ نتایج آزمون تعقیبی بن فرونی بر بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه های تمرین هوازی و کنترل- غذای پرچرب .

متغیر	گروه ها	میانگین تفاوت ها	خطای انحراف	سطح معنی داری
PI3	تمرین هوازی	کنترل-غذای پرچرب	۰,۶۲۰	۰,۱۵۴
				۰,۰۰۳

نتایج آزمون بن فرونی نشان داد بیان ژن PI3 بافت پروستات در پایان دوره در گروه تمرین هوازی از گروه کنترل- غذای پرچرب به طور معنی داری کمتر بود ($P=0.003$).

همچنین مداخله مکمل کانابیس در دو سطح دریافت مکمل کانابیس و عدم دریافت یا همان گروه کنترل-غذای پرچرب در نظر گرفته شد. نتایج آزمون دو به دو در جدول ۶ ارائه شده است.

جدول ۶ نتایج آزمون تعقیبی بن فرونی بر بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه های مکمل کانابیس و کنترل-غذای پرچرب.

متغیر	گروه ها		میانگین تفاوت ها	خطای انحراف	سطح معنی داری
PI3	مکمل کانابیس	کنترل-غذای پرچرب	۰.۶۷۳	۰.۱۵۴	۰.۰۰۱

همچنین مداخله مکمل کانابیس در دو سطح دریافت مکمل کانابیس و عدم دریافت یا همان گروه کنترل-غذای پرچرب در نظر گرفته شد. در گروه مکمل کانابیس از گروه کنترل-غذای پرچرب به طور معنی داری کمتر بود ($P=0.001$).

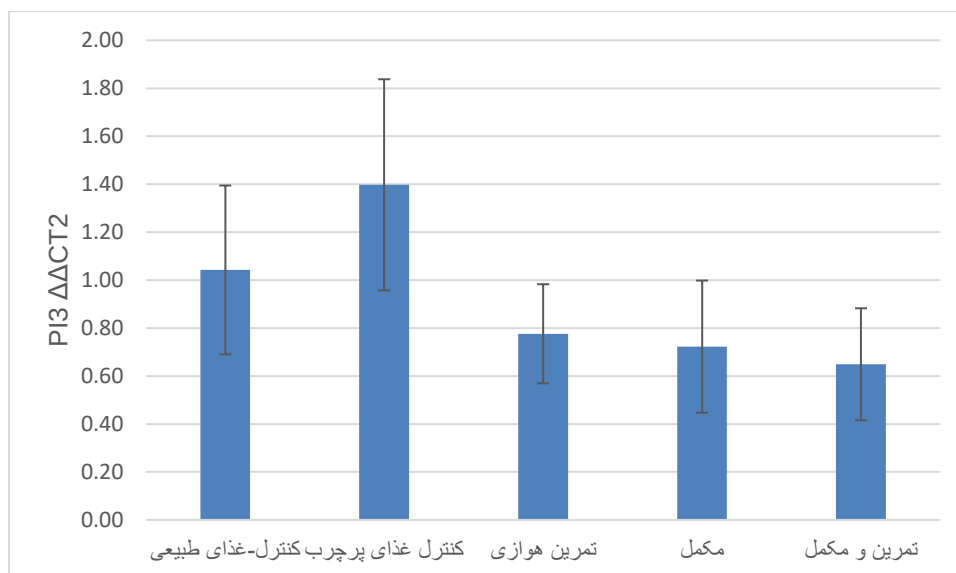
همچنین مداخله مکمل کانابیس در دو سطح تمرین هوازی و دریافت مکمل کانابیس و عدم دریافت یا همان گروه کنترل-غذای پرچرب در نظر گرفته شد. نتایج آزمون دو به دو در جدول ۷ ارائه شده است.

جدول ۷ نتایج آزمون تعقیبی بن فرونی بر بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه های تمرین هوازی و مکمل کانابیس و کنترل-غذای پرچرب.

متغیر	گروه ها		میانگین تفاوت ها	خطای انحراف	سطح معنی داری
PI3	تمرین هوازی + مکمل کانابیس	کنترل-غذای پرچرب	۰,۷۴۷	۰,۱۵۴	۰,۰۰۰

بیان این ژن در گروه تمرین هوازی-مکمل کانابیس به طور معناداری کمتر از گروه کنترل-تغذیه با غذای پرچرب بود. ($P=0.000$)

کمترین بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه تمرین هوازی و مکمل کانابیس و تمرین هوازی به همراه مکمل کانابیس مشاهده شد، به عبارت دیگر برهمکنش این دو مداخله بر بیان این ژن از نظر آماری معنی دار بود. بر این اساس این فرضیه که تمرین هوازی و مکمل کانابیس بر بیان ژن PI3 بافت پروستات در رتھای تغذیه شده با غذای پرچرب اثر معنا دار ندارد، تایید نمی گردد. جهت درک بهتر شکل ۲ ارائه شده است.



شکل ۲ بیان ژن PI3 بافت پروستات در گروه های مورد مطالعه. تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل تغذیه شده با غذای پرچرب. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده است.

بحث: بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون تحلیل واریانس دوره مشخص شد، تمرین هوازی اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.015$). مکمل کانابیس نیز اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات داشت ($P=0.004$). اما برهمکنش تمرین هوازی و مکمل کانابیس اثر معنی داری بر بیان ژن PI3 بافت پروستات نداشت اما ممکن بود در صورت ادامه دار بودن پروتکل معنی دار شود ($P=0.068$). در تحقیقات بسیاری بیان شده است که تمرین هوازی با شدت متوسط اثر مثبت و معنی داری در قدرت پایین بدن، توده چربی کل بدن، سلامت روان عمومی و فشار خون داشته و هیچ اثر قابل توجهی در خستگی، توده لاغر بدن و سلامت فیزیکی عمومی مشاهده نشد. بنابراین نتیجه می گیریم که ورزش در بهبود سلامت متابولیک در مردان مبتلا به سرطان پروستات با ورزش هوازی به عنوان روش برتر مؤثر است [۱۳]. همچنین ورزش این پتانسیل را دارد که بسیاری از اثرات نامطلوب ADT را کاهش دهد و حتی از آن جلوگیری کند، بنابراین نتایج بقا را برای مردان مبتلا به سرطان پروستات بهبود می بخشد. استفاده از ورزش برای مدیریت سرطان پروستات این پتانسیل را دارد که به مزایای سلامتی و اقتصادی در بهبود کیفیت زندگی و عوارض کمتر تبدیل شود و در نتیجه باعث صرفه جویی در سیستم مراقبت بهداشتی، افزایش بهره وری و کاهش بار بیمار و مراقب شود. بنابراین ورزش پتانسیل بهبود کیفیت زندگی این جمعیت و همچنین صرفه جویی قابل توجهی در هزینه ها را دارد [۱۴]. همچنین در مطالعات همسو با این پژوهش بیان شده است که ارتباط مثبت بین افزایش سطح فعالیت بدنی و کاهش مرگ و میر اختصاصی سرطان پروستات و پیشرفت بیماری را مشاهده کرده اند. با این حال، مکانیسم های مولکولی زیربنای مزایای ناشی از ورزش در برابر رشد و پیشرفت تومور سرطان پروستات هنوز به خوبی شناخته نشده است. بنابراین، بیان کردند که شواهد پیش بالینی و بالینی اثرات مفید ناشی از ورزش بر رشد تومور سرطان پروستات و ترسیم مکانیسم های مولکولی

بالقوه است که توسط آن تمرین ورزشی رشد و پیشرفت تومور را کاهش می‌دهد [۱۵]. نتایج نشان داده است که اثرات CBD بر زنده ماندن سلول توسط آنتاگونیست های گیرنده کانابینوئید، مسدود کننده کانال وانیلوئید ۱ بالقوه گیرنده گذرا (TRPV1) یا آگونیست گیرنده GPR55 با پروتئین G مسدود نشد، که نشان می‌دهد CBD مستقل از این اهداف در پروستات عمل می‌کند. سلول های سرطانی علاوه بر این، CBD تهاجمی سلول های PC-3 بسیار متاستاتیک را کاهش داد و بیان پروتئین E-cadherin را افزایش داد. توانایی CBD برای مهار تکثیر و تهاجم سلول های سرطانی پروستات نشان می‌دهد که CBD ممکن است به عنوان یک عامل شیمی درمانی آینده پتانسیل داشته باشد [۱۶]. همچنین همسو با مطالعات حال حاضر در مطالعه ای بیان شده است که مکانیسم های عمل زیربنایی فعالیت های ضد سرطانی CBD در برابر چندین سرطان رایج بوده است. مطالعات مربوط به اثربخشی و مکانیسم های CBD در پیشگیری و مداخله سرطان در مدل های تجربی و مطالعات بالینی انسانی در این بررسی گنجانده شده اند و این نتیجه را به قطعیت رساندند [۱۷]. در پژوهش های گسترده بیان شده است که سرطان پروستات (PCa) دارای یک جزء التهابی قابل توجه است، و بیماران اغلب افراد مسن هستند که اختلالات مرتبط با وزن را نشان می‌دهند، که چاقی شایع ترین وضعیت است. بنابراین، التهاب، و به طور خاص، کمپلکس های التهابی، می‌توانند بازیگران مهمی در تعامل بین PCa و اختلالات متابولیک باشند. نقش بالقوه هر یک از اجزای التهابی (حسگر، آداپتور مولکولی، و اهداف) را در پاتوفیزیولوژی PCa مورد بحث قرار دادند و بیان کردند ارتباط بین التهاب و چاقی، و اینکه این کمپلکس های مولکولی می‌توانند به عنوان سنگ بنای بین چاقی و PCa عمل میکند [۱۸]. همچنین چاقی با سرطان پروستات درجه بالا و پیشرفته مرتبط است. در حالی که این ارتباط ممکن است چند عاملی باشد، مطالعات نشان می‌دهد که التهاب ناشی از چاقی ممکن است در پیشرفت سرطان پیشرفته پروستات نقش داشته باشد. ریزمحیط مرتبط با چاقی فاکتورهای رشد و سیتوکین های پیش التهابی را افزایش می‌دهد که به طور مکانیکی برای ترویج تهاجم، متاستاز و رشد مستقل از آندروژن نقش دارند. این بررسی یافته های اخیر مربوط به التهاب ناشی از چاقی را خلاصه می‌کند که ممکن است ارتباطی با سرطان پیشرفته پروستات باشد. علاوه بر این، این بررسی ضمن معرفی اهداف جدیدی برای کاهش متاستاز سرطان پروستات به استخوان است و تاکید ویژه بر نقش سیتوکین های پیش التهابی اینترلوکین 6-(IL)، فاکتور نکروز تومور α (TNF) و IL-1 β می‌باشد [۱۹]. چاقی با کاهش سطح تستوسترون آزاد همراه است. تستوسترون یک عامل کلیدی رشد پروستات است. با این حال، داده های اخیر از مطالعات گذشته نگر نشان می‌دهد که تستوسترون ممکن است اثر متمایز کننده ای بر سرطان پروستات داشته باشد و کاهش سطح تستوسترون سرم با تومورهای پیشرفته تر و با تمایز ضعیف تر در هنگام ارائه مرتبط است. در هر صورت، سرطان هایی که در مردان با تستوسترون پایین (مثلاً مردان چاق) ایجاد می‌شوند، تهاجمی تر به نظر می‌رسند. جالب توجه است، یک مطالعه کوهورت ریویو اخیر نشان داد که علیرغم عدم ارتباط کلی بین سطح تستوسترون سرم و خطر ابتلا به سرطان پروستات، مردانی که تستوسترون سرم کمتری داشتند در معرض خطر بیشتری برای تشخیص سرطان پروستات درجه بالا

قرار داشتند. حتی پیشنهاد شده است که حفظ سطح طبیعی تستوسترون سرم ممکن است از سرطان پروستات جلوگیری کند، اگرچه این یک نکته بسیار بحث برانگیز است. بنابراین، ممکن است سطوح پایین تستوسترون آزاد موجود در مردان چاق، آنها را مستعد ابتلا به سرطان‌های پروستات با تمایز ضعیف‌تر و پیشرفته‌تر کند و تا حدودی مرگ‌ومیر بالاتر سرطان پروستات را در میان مردان چاق توضیح دهد [۲۰]، [۲۱]، [۲۲]. علاوه بر تغییرات در سطح تستوسترون سرم، مردان چاق به دلیل تبدیل محیطی تستوسترون به استرادیول توسط آروماتاز در سلول‌های چربی، سطح استرادیول سرم را افزایش می‌دهند. نقش دقیق استروژن در توسعه و پیشرفت سرطان پروستات نامشخص است، اما مطالعات حیوانی و تجربی اخیر نشان می‌دهد که سطوح بالای استرادیول ممکن است نقش مهمی در سرطان‌زایی ناشی از تستوسترون داشته باشد. مطالعات روی موش‌هایی با تغییر ژنتیکی آروماتاز یا بیان گیرنده استروژن نشان داد که استرادیول همراه با تستوسترون نقش مهمی در تنظیم تکثیر و آپوپتوز سلول‌های پروستات ایفا می‌کند. در چندین مدل حیوانی آزمایشی، تجویز همزمان تستوسترون با استروژن‌ها نسبت به درمان با تستوسترون به تنهایی، تومورزایی را تا حد زیادی افزایش می‌دهد. رژیم غذایی سرشار از فیتواستروژن به عنوان یکی از مکانیسم‌های بالقوه کلیدی برای کاهش بروز سرطان پروستات در میان مردان آسیایی پیشنهاد شده است. در نهایت، یک مطالعه کوچک اولیه اولیه نشان داد که تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن، تورمیفن، ممکن است از ایجاد سرطان پروستات در برخی از مردان در معرض خطر سرطان پروستات جلوگیری کند، اگرچه مطالعات بیشتری برای تأیید این یافته مورد نیاز است. بر اساس این مشاهدات، مطمئناً ممکن است که سطوح بالا استرادیول در مردان چاق ممکن است اثر محرک رشد تستوسترون را بر سرطان پروستات افزایش دهد و منجر به سرطان بیشتر و احتمالاً سرطان‌های تهاجمی‌تر شود [۲۲].

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که شش هفته ورزش هوازی با شدت متوسط و مکمل کانابیس احتمالاً از طریق اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی باعث کاهش بیان ژن آنتی آپوپتیک PI3 در پروستات موش‌های صحرایی می‌شود و میتوان چنین برداشت کرد که در مراحل اولیه ی التهاب ناشی از چاقی و حتی شروع سرطان پروستات ممکن است با این نوع تمرین و مکمل باعث توقف این پروسه شود.

سپاسگزاری: با تشکر از آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران و همچنین تمام کسانی که در تحقق این هدف بنده را یاری نموده اند. تضاد منافع: نویسندگان اعالم میدارند که هیچگونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

1. Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., & Nonomura, N. (2019). Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 201. <https://doi.org/10.3390/jcm8020201>

2. Okotie, O. T., Aronson, W. J., Wieder, J. A., Liao, Y., Dorey, F., DeKERNION, J. B., & Freedland, S. J. (2004). Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *The Journal of urology*, 171(6 Pt 1), 2260–2264. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000127734.01845.99>

3. Masko, E. M., Allott, E. H., & Freedland, S. J. (2013). The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better?. *European urology*, 63(5), 810–820. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.012>

4. Feng, S., Lou, K., Zou, X., Zou, J., & Zhang, G. (2022). The Potential Role of Exosomal Proteins in Prostate Cancer. *Frontiers in oncology*, 12, 873296. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.873296>

5. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>

6. Ashida, S., Nakagawa, H., Katagiri, T., Furihata, M., Iizumi, M., Anazawa, Y., Tsunoda, T., Takata, R., Kasahara, K., Miki, T., Fujioka, T., Shuin, T., & Nakamura, Y. (2004). Molecular features of the transition from prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) to prostate cancer: genome-wide gene-expression profiles of prostate cancers and PINs. *Cancer research*, 64(17), 5963–5972. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-002>

7. Eeles, R., Kote-Jarai, Z., Giles, G. *et al.* Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* **40**, 316–321 (2008). <https://doi.org/10.1038/ng.90>

8. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*, 371(9612), 569–578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
9. Masko, E. M., Allott, E. H., & Freedland, S. J. (2013). The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better?. *European urology*, 63(5), 810–820. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.012>
10. Buschemeyer, W. C., 3rd, & Freedland, S. J. (2007). Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *European urology*, 52(2), 331–343. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.069>
11. Discacciati, A., Orsini, N., & Wolk, A. (2012). Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(7), 1665–1671. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr603>
12. Rice, M. A., Malhotra, S. V., & Stoyanova, T. (2019). Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Frontiers in oncology*, 9, 801. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00801>
13. Shankar, E., Bhaskaran, N., MacLennan, G. T., Liu, G., Daneshgari, F., & Gupta, S. (2015). Inflammatory Signaling Involved in High-Fat Diet Induced Prostate Diseases. *Journal of urology and research*, 2(1), 1018.
14. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

15. adison Webber, Muqing Li, Changmeng Cai, Kai Zou, Effects of exercise training on prostate cancer: Current evidence and potential molecular mechanisms, *Advanced Exercise and Health Science*, Volume 1, Issue 3, 2024, Pages 160-169, ISSN 2950-273X, <https://doi.org/10.1016/j.aehs.2024.08.003>
16. Eve O'Reilly, Karima Khalifa, Joanne Cosgrave, Haleema Azam, Maria Prencipe, Jeremy C. Simpson, William M. Gallagher, and Antoinette S. Perry *Journal of Natural Products* 2023 86 (9), 2151-2161, <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.3c00363>
17. O'Brien K. (2022). Cannabidiol (CBD) in Cancer Management. *Cancers*, 14(4), 885. <https://doi.org/10.3390/cancers14040885>
18. Pérez-Gómez, J.M., Montero-Hidalgo, A.J., Fuentes-Fayos, A.C. *et al.* Exploring the role of the inflammasomes on prostate cancer: Interplay with obesity. *Rev Endocr Metab Disord* **24**, 1165–1187 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09838-w>
19. Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., & Nonomura, N. (2019). Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 201. <https://doi.org/10.3390/jcm8020201>
20. Hsing, A. W., Reichardt, J. K., & Stanczyk, F. Z. (2002). Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *The Prostate*, 52(3), 213–235. <https://doi.org/10.1002/pros.10108>
21. Bosland M. C. (2000). The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (27), 39–66. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024244>

22. Allott, E. H., Masko, E. M., & Freedland, S. J. (2013). Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *European urology*, 63(5), 800–809.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>

