

افزایش خطر بدخیمی‌های تخمدان و پستان در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: مقاله مروری

فاطمه رضایت^۱، مهری حاجی آقایی^۱، دکتر فهیمه رضانی^۲، دکتر نریمان مصفا^۱

(۱) گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (۲) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فهیمه رضانی
e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، نوعی اختلال اندوکراین شایع است، که علاوه بر ایجاد مشکلات باروری، به عنوان عامل زمینه‌ساز برای ایجاد سرطان پستان و سرطان‌های دستگاه تولید مثل (شامل تومورهای اندومتر و تخمدان) شناخته شده است. چاقی در بانوان مبتلا به PCOS شیوع بیشتری دارد و به دنبال آن در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به انواع بیماری‌های سندرم متابولیک هستند. همچنین در این بیماران، هایپراندرژیسم که ناشی از تغییرات اندوکرینی، همچون افزایش تولید آندروژن و ترشح غیرطبیعی استروژن‌ها است، بروز می‌کند و به عنوان یکی از علایم اصلی PCOS مشاهده می‌شود. چاقی و اختلالات باروری که به دنبال PCOS ایجاد می‌شوند، دو مورد از عوامل خطر مهم برای انواع سرطان‌ها از جمله سرطان تخمدان می‌باشند. بنابراین، می‌توان PCOS را به عنوان یک عامل مشکوک در افزایش خطر ابتلا به سرطان تخمدان مطرح کرد. همچنین از جمله اصلی‌ترین عوامل خطر برای آغاز و پیشرفت سرطان پستان نیز اختلال سطح هورمون‌های جنسی، افزایش وزن و چاقی است. تمام مقالات انگلیسی زبان مرتبط، در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar، Elsevier، Wiley Online Library، از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند. PCOS می‌تواند به عنوان عامل خطری برای ابتلا به تومورهای وابسته به استروژن، که دارای گیرنده برای هورمون‌های استروئیدی هستند، در نظر گرفته شود. با وجود انجام پروژه‌های تحقیقاتی برای اثبات افزایش احتمال بروز بدخیمی‌های پستان و تخمدان در مبتلایان به PCOS، تاکنون یافته‌های معنی‌داری به دست نیامده است و مواردی محدود بر این ارتباط تاکید دارند.

واژگان کلیدی: تخمدان پلی‌کیستیک، سرطان تخمدان، سرطان پستان، آندروژن‌ها

دریافت مقاله: ۹۴/۸/۲۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۱۲/۱۶ - پذیرش مقاله: ۹۴/۱۲/۲۵

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS^۱) از جمله مواردی است که به ناباروری در خانم‌ها منجر می‌شود. این سندرم علاوه بر ایجاد اختلالات ناباروری، به عنوان عامل زمینه‌سازی در ایجاد انواع سرطان‌های دستگاه تولیدمثل شامل بدخیمی‌های اندومتر و تخمدان و سرطان پستان نیز شناخته شده است.^۲

در سال‌های اخیر، مواردی همچون درمان سرطان‌ها و مسأله ناباروری از جمله زمینه‌های مورد علاقه برای تحقیق و مطالعه‌ی محققان در سراسر دنیا بوده است. در ایران، پژوهش‌های بسیاری به منظور بررسی علل ایجادکننده و معضلات مربوط به این بیماری‌ها در حال انجام است.

و اثبات شده است.^{۱۸} با وجود تحقیقات گسترده در این زمینه، هنوز پژوهش‌ها به منظور تایید وجود ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به PCOS و افزایش احتمال بروز بدخیمی‌های پستان و تخمدان ادامه دارد و تاکنون داده‌های کمی مبنی بر تأیید این رابطه به دست آمده است.^{۱۹،۲۰}

مواد و روش‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، GoogleScholar، WileyOnlineLibrary و Elsevier با کلید واژه‌های Polycystic Ovarian Syndrome، Estrogen-Dependent Tumors، Cancer، Breast Cancer و Chronic Inflammation انجام شد و مقالات منتشر شده از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۵ مورد استفاده قرار گرفتند.

سرطان تخمدان و PCOS

سرطان تخمدان، چهارمین عامل بدخیمی‌های کشنده در کشورهای توسعه یافته و بیشترین عامل مرگ و میر در بین سرطان‌های دستگاه تولیدمثل است.^{۲۱،۲۲} تومورهای سلول‌های اپی‌تلیوم تخمدان، مسئول ۹۰ درصد از بدخیمی‌های تخمدان هستند.^{۲۳} با وجود شناسایی روش‌های درمانی جدید برای سرطان تخمدان، بیشتر بیماران پس از درمان اولیه به علت تشخیص دیرهنگام، به ویژه در زمانی که بدخیمی پیشرفت بسیاری کرده است، دچار عود مجدد می‌شوند.^{۲۴-۲۷} مطالعات نشان داده‌اند که تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی، می‌تواند سبب کاهش ۵۰ درصدی احتمال مرگ ناشی از این سرطان شود.^{۲۸} این در حالی است که تنها ۱۹ درصد بدخیمی‌های تخمدان در مراحل اولیه قابل تشخیص هستند.^{۲۹} بنابراین شناخت عوامل خطر سرطان تخمدان، به منظور تشخیص زودرس این بیماری و در نهایت کاهش مرگ و میر ناشی از آن مورد توجه است.^{۳۰}

عوامل متعددی عامل زمینه‌ساز ایجاد سرطان تخمدان هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به سابقه‌ی ناباروری به ویژه مصرف داروها برای تخمک‌گذاری بیشتر، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، چاقی، درمان‌های هورمونی و وجود سابقه‌ی خانوادگی سرطان تخمدان و پستان اشاره کرد. در میان این عوامل، PCOS نیز به عنوان یک عامل مشکوک در افزایش خطر ابتلا به این سرطان مطرح است.

۲۰۲۱، ۲۲

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نوعی اختلال اندوکرینی شایع است که ۵ تا ۸ درصد زنان در سنین باروری به آن مبتلا می‌شوند.^۲ در سال ۲۰۱۴، شیوع این عارضه در ایران براساس تعریفⁱ NIH، ۷/۱ درصد و بر مبنای معیارⁱⁱ AES، ۱۱/۷ درصد و مبتنی بر تعریفⁱⁱⁱ Rott، ۱۴/۶ درصد در سال ۲۰۱۴ گزارش شد.^۷ اتیوپاتوزن این بیماری ناهمگن، مبهم است، اما شواهدی مبتنی بر نقش عوامل ژنتیکی،^۸ مقاومت نسبت به انسولین، چاقی و آلودگی‌های محیطی و شیمیایی، در شکل‌گیری این بیماری وجود دارد.^۹ ویژگی‌های بالینی اصلی این سندرم شامل تعداد کم دفعات قاعدگی (الیگومنوره) و بیماری‌های پوستی ناشی از آندروژن‌ها از جمله آکنه و پرمویی (هیرسوتیسم) است.^{۱۰} این بیماری در شرایط فعلی به عنوان نوعی اختلال چندگانه شناخته می‌شود.^{۱۱} در زنان مبتلا به PCOS، چاقی (BMI^{iv}>۳۰ کیلوگرم/مترمربع) شیوع بیشتری دارد و در نتیجه در خطر بالاتری برای ابتلا به بیماری‌های سندرم متابولیک (شامل مقاومت به انسولین، عدم تحمل به گلوکز، دیابت قندی، افزایش فشارخون و دیسلیپوپروتئینمی) قرار دارند.^{۱۲} این تظاهرات بیماری در تقریباً ۵۰ درصد زنان مبتلا به PCOS^{۱۳}، به ویژه مبتلایانی که دارای شدیدترین فنوتایپ هستند، مشاهده شده است.^{۱۴} شیوع چاقی نیز در مبتلایان به این سندرم ۴۱ درصد است^{۱۵} که در این زمینه، شاخص محصولات تجمعی لیپیدی (LAP^v) دقیق‌ترین معیار تشخیصی برای تعیین مقاومت به انسولین (IR^{vi}) در مقایسه با نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)، اندازه‌ی دور کمر (WC^{vii}) و نسبت کمر به باسن (WHR^{viii}) گزارش شده است.^{۱۶} یکی دیگر از علائم اصلی PCOS، هایپراآندروژنیسم است که در نتیجه‌ی تغییرات اندوکرینی، از جمله افزایش نسبت هورمون‌های LH^{ix} به FSH^x، افزایش تولید آندروژن و ترشح غیرطبیعی استروژن‌ها بروز می‌کند.^{۱۷}

تا به امروز، ارتباط بین ابتلا به PCOS و بروز برخی از سرطان‌ها از جمله سرطان اندومتر مورد بررسی قرار گرفته

- i-National Institutes Of Health
- ii-American Epilepsy Society
- iii-Rotterdam Consensus Criteria
- iv-Body Mass Index
- v-Lipid Accumulation Product
- vi-Insulin Resistance
- vii-Waist Circumference
- viii-Waist-To-Hip Ratio
- ix-Luteinizing Hormone
- x-Follicle-Stimulating Hormone

گنادوتروپین‌ها، استروژن‌ها و آندروژن‌ها، محرک تکثیر سلول‌های بدخیم اپی‌تلیال تخمدان انسانی و سلول‌های سالم در شرایط آزمایشگاهیⁱ هستند.^{۳۳-۳۵} استروژن، علاوه بر تحریک تکثیر سلولی، ممکن است در روند ایجاد توموری تخمدان توسط مهار آپوپتوز به وسیله‌ی افزایش میزان Bcl2ⁱⁱ نقش داشته باشد.^{۳۶} در مقابل، پروژسترون اثرات پروآپوپتوتیک خود را بر روی سلول‌های اپی‌تلیوم تخمدان از طریق تنظیم بیان TGF- β ⁱⁱⁱ^{۳۷,۳۸} و فعال کردن مسیر پیام رسانی مولکول FAS و لیگاند آن^{iv} اعمال می‌کند.^{۳۹} آندروژن‌ها نیز ممکن است از طریق کاهش سطح گیرنده TGF- β ، موجب پیشروی سرطان تخمدان شوند؛ از این رو به سلول‌های توموری اجازه فرار از مهارکننده‌های رشد به واسطه‌ی TGF- β 1 داده می‌شود.^{۴۰}

همچنین، مصرف مداوم داروهای القاکننده تخمک‌گذاری برای درمان ناباروری ناشی از PCOS، نقش مهمی در ایجاد تومور در تخمدان دارد. از طرفی، ریزش سلول‌های اپی‌تلیال سطحی تخمدان در کیست‌های احتباسی، خطر تبدیل شدن به بدخیمی را به علت تماس این سلول با استرومای هورمونی غنی از آندروژن افزایش می‌دهد.^{۴۱} چاقی همراه با PCOS نیز یکی از عوامل خطر مهم برای انواع سرطان‌ها، از جمله سرطان تخمدان، است.^{۴۲}

شواهد متناقضی در مورد ارتباط بین PCOS و خطر ابتلا به سرطان تخمدان وجود دارد. اکثر محققان به منظور اثبات این فرضیه به مطالعه‌ای استناد می‌کنند که توسط شیلدکرانت^v و همکارانش انتشار یافته است. نتایج این مطالعه نشان داد که خطر ابتلا به سرطان تخمدان افزایش ۲/۵ برابری (OR: ۱/۱-۵/۹، CI: ۹۵٪) در میان زنان مبتلا به PCOS دارد.^{۴۳} البته شیلدکرانت در کنار مطالعه‌ی شیوع سرطان در زنان PCOS، تأثیر قرص‌های ضد بارداری خوراکی^{vi} (OCP) را نیز بر وقوع بدخیمی تخمدان مورد بررسی و مطالعه قرار داده است. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که زنان مبتلا به PCOS که قرص‌های OCP را حداقل به مدت ۳ ماه مصرف نکرده بودند، خطر افزایش یافته‌ای در ابتلا به سرطان تخمدان داشتند (۴۴/۲-).

vii-Odd Ratio
viii - Gotlieb
ix - Rattan
x - Cisplatin

i -Invitro
ii-B-cell lymphoma 2
iii-Transforming Growth Factor Beta
iv -Fas/FasLigand
v - Schildkraut
vi-Oral Contraception Pill

طبق آخرین آمارها از میان هر ۸ زن در جهان، یک نفر مبتلا به سرطان پستان است.^{۵۵} این بیماری هر ساله باعث مرگ تعداد زیادی از زنان و مردان می‌شود و علی‌رغم پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص به موقع و درمان مناسب این بیماری صورت گرفته است، همچنان یکی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر ناشی از سرطان در بین خانم‌ها است.^{۵۶،۵۷} براساس گزارش‌های موجود، سالانه ۱/۱۵ میلیون زن در جهان مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده می‌شوند و ۵۰۲۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند.^{۵۸} آمارهای جهانی جهانی نشان می‌دهند که رخداد سالیانه سرطان پستان درحال افزایش است و این افزایش در کشورهای دارای شیوع کمتر این سرطان، از سرعت بیشتری برخوردار است.^{۵۹،۶۰} در مقایسه با کشورهای غربی، شیوع سرطان پستان در ایران کمتر است، اما مبتلایان به آن جوان‌ترند و بیماری در مراحل پیشرفته‌تری تظاهر می‌کند و تشخیص داده می‌شود.^{۶۱،۶۲} با این وجود، تومورهای پستان در ایران، شایع‌ترین نوع سرطان تشخیص داده شده در بین زنان هستند^{۶۳} و سالیانه میزان مرگ ناشی از آن نیز روبه افزایش است.^{۶۴} ازجمله اصلی‌ترین فاکتورهای خطر اثبات شده برای آغاز و پیشرفت سرطان پستان، اختلال در سطح هورمون‌های جنسی، افزایش وزن و چاقی است.^{۶۵-۶۸}

افزایش سطح سرمی استروژن و اثر مستقیم آن بر بافت اندومتر، تغییر در غلظت هورمون‌های استروئیدی تخمدان و عوامل رشد در مبتلایان به PCOS، امکان ایجاد پیش زمینه برای توسعه تومورهای وابسته به استروژن را فراهم می‌کند. بر همین اساس، PCOS تنها یک عامل خطر برای سرطان اندومتر نیست، بلکه می‌تواند یک عامل خطر برای ابتلا به سایر تومورهای دستگاه تولیدمثل و وابسته به استروژن که دارای گیرنده برای هورمون‌های استروئیدی هستند، از جمله سرطان‌های پستان و تخمدان، باشد.^۶ براساس «تئوری آندروژن اضافی»، وجود سطوح بالایی از آندروژن در گردش، با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است.^{۶۹،۷۰} تاکنون، اکثر مطالعات اپیدمیولوژی این ارتباط را تأیید کرده‌اند.^{۷۱،۷۲} چنانچه غلظت آندروژن در خون محیطی مستقیماً با پیشرفت سرطان پستان مرتبط باشد، انتظار می‌رود که افزایش وقوع سرطان پستان در بیماری‌هایی مانند PCOS مشاهده شود، زیرا زنان مبتلا به PCOS دچار هایپراندرژنیسم، قاعدگی‌های نامنظم و مشکلات ناباروری هستند.^{۷۳} با این وجود، با استناد به برخی مطالعات

AMPKⁱ است که فعال کننده‌ی اولیه در پاسخ سلولی به غلظت کم از ATP است و با سرکوب مسیر پیام رسانی mTOR در مهار رشد سلول‌های سرطانی تخمدان اثرگذار است.^{۴۸} با این وجود، به علت شیوع حداقل ۳ درصدی سرطان تخمدان در بین زنان مبتلا به PCOS، به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

وجود ارتباط معنی‌دار بین ابتلا به PCOS و خطر بروز سرطان تخمدان هنوز به تأیید قطعی نرسیده است. تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه، وجود چنین رابطه‌ای را رد کرده‌اند.^{۴۹،۵۰} برای مثال، در یک مطالعه مقطعی که توسط اتیوموⁱⁱ بر روی ۲۱۷ نفر از مبتلایان به PCOS (در مقایسه با افراد سالم) در انگلستان صورت گرفت، ارتباط مثبتی بین PCOS و سابقه‌ی خانوادگی از سرطان تخمدان یافت نشد.^{۵۱} همچنین در یک مطالعه مورد-شاهدی در استرالیا با هدف اثبات فرضیه‌ی اثر آندروژن‌ها بر روی سرطان سلول‌های اپی‌تلیال تخمدان، ۱۲۷۶ مورد سرطان اپی‌تلیال تخمدان تهاجمی، ۳۱۵ مورد تومور تخمدان با شدت بدخیمی نامشخص و مواردی که بدون تشخیص قطعی، بررسی شدند. نتایج این مطالعه نیز هیچ ارتباط مثبتی را بین PCOS، آکنه یا پرمویی با تمام سرطان‌های تهاجمی گزارش نکردند و تنها یک ارتباط ضعیف بین تاریخچه‌ی ابتلا به PCOS یا پرمویی را با تومور تخمدان از نوع مرزیⁱⁱⁱ (OR: ۱/۵، ۹۵٪، CI: ۰/۸-۳/۹) نشان داد.^{۵۲}

نتایج مطالعه کوهورت بزرگی که در طی ۳۵ سال تا سال ۲۰۱۴ بر روی ۱۲۰۷۰ بیمار مبتلا به PCOS صورت گرفت، ۲۷۹ مورد ابتلا به انواع سرطان در بین زنان مبتلا به PCOS را گزارش کرد، اما ارتباط معنی‌داری بین این بیماری با سرطان‌های پستان (SIR^{iv}: ۱/۱، ۹۵٪، CI: ۰/۸-۱/۴) و تخمدان (SIR: ۱/۸، ۹۵٪، CI: ۰/۸-۳/۲) یافت نشد و تنها یک ارتباط معنی‌دار قوی با سرطان اندومتر (SIR: ۲/۲-۶/۳، ۹۵٪، CI: ۳/۹) مشاهده شد.^{۵۳}

سرطان پستان و PCOS

سرطان پستان دومین سرطان شایع در جهان است و ۲۵ درصد از انواع بدخیمی‌ها را شامل می‌شود،^{۵۴} به طوری که

i- AMP-Activated Protein Kinase
ii - Atiomo
iii - Borderline
iv-Standardized Incidence Ratio

دوره پی‌گیری ۵ ساله و ۱۴۲۶۴ نمونه‌ی شاهد انجام شد که یافته‌های آن نشان می‌دهد نسبت خطرⁱⁱ ابتلا به سرطان مثانه و سرطان پستان (به ترتیب CI: ۱/۶۲-۴۳/۸۹، ۹۵٪، ۸/۴۲ HR: و ۱/۰۵-۳/۷۷، ۹۵٪، ۱/۹۹ HR) در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد بالاتر است.^{۷۸}

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع‌ترین دلیل تولید آندروژن اضافی در زنان بدون تخمک گذاری است و عاملی مستعدکننده برای شکل‌گیری سرطان پستان محسوب می‌شود.^{۷۷} با وجود مطالعات اپیدمیولوژی گسترده در این زمینه، هنوز وجود همبستگی بین PCOS و سرطان پستان اثبات نشده و نتایج ناهمگونی در مورد افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در مبتلایان به PCOS، به دست آمده است.

وضعیت سایتوکاین‌های التهابی در مبتلایان به PCOS

و ارتباط آن با استعداد ابتلا به سرطان‌ها

در حال حاضر، بیماری PCOS به عنوان شرایط پیش التهابی شناخته و تحقیقات جدید درجات پایینی از التهاب مزمن، پیشرفت انحراف متابولیک و اختلال عملکرد تخمدان را در این بیماری نشان می‌دهد.^{۷۹، ۸۰} به علاوه، ارتباط مستقیمی بین هایپراندرژنیسم و التهاب در بیماران PCOS وجود دارد که مورد توجه تحقیقات جدید قرار دارد. اطلاعات اخیر بیان می‌کنند که در PCOS، رژیم غذایی ناشی از التهاب ممکن است به شکل قوی موجب هایپراندرژنیسم شود.^{۸۱-۸۴، ۷۹}

یک زمینه‌ی ژنتیکی برای وجود این درجه‌ی پایین از التهاب مزمن در افراد مبتلا به PCOS وجود دارد. چندین ژنوتیپ پیش التهابی شامل ژن‌های کدکننده $TNF-\alpha$ ⁱⁱⁱ، گیرنده TNF نوع ۲ و همچنین اینترلوکین ۶ (IL-6) در ارتباط با PCOS قرار دارند.^{۸۵-۸۷} بنابراین، در مبتلایان به PCOS، به دلیل بالا بودن سطح CRP^{iv} (در پاسخ به تولید IL-6)، پروکلسیتونین و $TNF-\alpha$ و برخی نشانگرهای التهابی دیگر، وضعیت التهابی مزمن گزارش می‌شود.^{۸۸} طبق اطلاعات به دست آمده از مطالعات انجام شده در زمینه‌ی بررسی وضعیت سایتوکاینی در افراد مبتلا به PCOS، سطح $TNF-\alpha$ ، IL-6، CRP، لپتین و همچنین تعداد نوتروفیل در خون این افراد، در مقایسه با گروه شاهد (با نمایه‌ی توده‌ی

اپیدمیولوژی، بر خلاف وجود هایپراندرژنیسم در زنان مبتلا به PCOS، افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در این افراد مشاهده نشده است.^{۷۴} در مطالعه‌ای که توسط قاسمی در ایران انجام شد، فراوانی PCOS در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که خطر ابتلا به سرطان پستان در میان زنانی که سابقه ابتلا به PCOS را داشتند، نسبت به زنان بدون سابقه ابتلا به این بیماری، کمتر بود (OR: ۰/۲۹۹-۱/۴۸، ۹۵٪، CI: ۰/۶۶)، اما در نهایت یافته‌های این مطالعه ارتباط مثبتی را بین شیوع PCOS و ابتلا به سرطان پستان در ایران نشان داد.^{۷۵}

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، بانوان دارای آکنه، پرمویی و تخمدان‌های پلی‌کیستیک همگی نسبت به زنانی که این اختلالات را ندارند، دارای سطوح بالاتری از آندروژن در گردش خون هستند. طبق یافته‌های موجود، سابقه‌ی اختلالات مربوط به افزایش آندروژن با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است (OR: ۱/۰-۱/۹، ۹۵٪، CI: ۱/۴)، اما چنین رابطه‌ای در مورد اختلالات مربوط به افزایش استروژن مشاهده نشده است.^{۷۶}

از جمله مطالعاتی که در زمینه‌ی بررسی اپیدمیولوژی ارتباط بین سرطان پستان و PCOS انجام شده است، پژوهشی است که توسط تالامینیⁱ و همکارانش طراحی و انجام شد.^{۷۷} این مطالعه، با هدف بررسی عواملی که باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شوند، انجام شد. در این مطالعه مشاهده شد، برداشتن تخمدان اثر حفاظتی چشمگیری در مقاومت به بروز بدخیمی پستان در زنان دارد. (OR: ۰/۳-۰/۷، ۹۵٪، CI: ۰/۵)، طبق یافته‌های این مطالعه، در زنانی که سابقه‌ی برداشتن تخمدان نداشتند، کاهش خطری در ابتلا به سرطان پستان وجود نداشت. بنابراین احتمال دارد که این اثر حفاظتی به خاطر کاهش سطح سرمی هورمون‌های زنانه باشد که ناشی از برداشتن تخمدان است.^{۷۷} همچنین طبق یافته‌های مطالعه‌ی انجام شده توسط اتیمو و همکارانش، ارتباط معنی‌داری بین PCOS و سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد و احتمالاً این هم بستگی دارای ریشه‌ی ژنتیکی است.^{۵۱}

اخیراً مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ به صورت کوهورت بر روی ۲۵۶۶ بیمار مبتلا به PCOS در طی ۴ سال در یک

ii - Hazard Ratio

iii-Tumor Necrosis Factor Alpha

iv -C Reactive Protein

i -Talamini

تاکنون تأثیر عوامل مختلف در شکل‌گیری بدخیمی‌های تخمدان و پستان شناسایی شده‌اند. گرچه در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژی به تأثیر PCOS در بروز سرطان‌های تخمدان و پستان اشاره شده است، اما این ارتباط در جمعیت‌های مختلف براساس تأثیر سایر عوامل موثر در ایجاد بدخیمی‌ها، متفاوت است. تا به امروز با توجه نتایج به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده در سرتاسر دنیا، هنوز رابطه‌ی قطعی بین ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و افزایش خطر بروز سرطان‌های تخمدان و پستان گزارش نشده است. بیماری سندرم پلی‌کیستیک یک ناهنجاری بالقوه درون‌ریز و یک آشفتگی کامل در سیستم متابولیسم و تعادل هورمون‌ها است. در عین حال، به عنوان یک اختلال سیستم التهابی که نتیجه‌ی آن وقوع مشکلات متابولیسمی و نارسایی‌های عروقی است، تلقی می‌شود. زنان مبتلا به PCOS از چند مسیر در خطر وقوع نوعی التهاب طولانی‌مدت و مزمن قرار دارند. نتیجه‌ی این ناهنجاری سیستمی، وقوع اختلالات متابولیک، از جمله مقاومت به انسولین و وقوع سندرم متابولیک در بسیاری از مبتلایان است. از آنجایی که یکی از دلایل افزایش خطر ابتلا به برخی از بدخیمی‌ها وجود پیش زمینه‌ی التهاب، به ویژه به واسطه‌ی دو سایتوکاین $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در سرکوب پاسخ‌های اجرایی و مؤثر ضد توموری است، به نظر می‌رسد احتمالاً یکی از دلایل مطرح در افزایش خطر ابتلا به تومور در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشد. تعیین این ارتباط و اثبات این فرضیه نیاز به تحقیقات بسیاری با بررسی‌های تجربی آزمایشگاهی دارد. بنابراین، ادامه پژوهش‌ها در این زمینه به منظور اثبات یا رد وجود رابطه‌ی معنی‌داری بین ابتلا به PCOS و سرطان‌های تخمدان و پستان، امری ضروری است. بررسی عوامل ژنتیکی دخیل در شکل‌گیری این اختلالات و وضعیت پاسخ‌های ایمنی ضد توموری در مبتلایان به PCOS نیز می‌تواند در کنار بررسی‌های اپیدمیولوژی وسیع‌تر مفید باشند.

بدنی و سن مشابه) بیشتر است.^{۸۹-۹۲} $IL-18$ سایتوکاین دیگری است که در PCOS تولید $TNF-\alpha$ را القا می‌کند.^{۹۲} از طرف دیگر، نقش التهاب در ایجاد و توسعه‌ی تومور برای اولین بار در سال ۱۸۶۳ توسط فیرخو^۱ با اثبات امکان ورود سلول‌های التهابی به موضع تومور ارائه و منجر به ارائه‌ی فرضیه ایجاد سرطان ناشی از جایگاه‌های التهابیⁱⁱ شد.^{۹۴،۹۵} در دهه‌ی اخیر، این فرضیه، با ارائه شواهد متعددی از ایجاد انواع مختلفی از تومورها که به دنبال عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی مزمن به وجود می‌آمدند، مورد تأیید قرار گرفت.^{۹۶} التهاب، به عنوان عامل خطر جهت ایجاد سرطان، از طریق ارائه مولکول‌های واکنش دهنده از سلول‌های نفوذ یافته به محیط تومور شامل سایتوکاین‌ها، عوامل رشد و کموکاین‌ها منجر به: ۱. حفظ سرعت تکثیر به شکل پایدار، ۲. سیگنال‌های بقای سلول جهت جلوگیری از آپوپتوز، ۳. تولید فاکتورهای رگ‌زایی (آنژیوژنیک) و آنزیم‌های اصلاح ماتریکس خارج سلولی شامل متالوپروتئینازها (با ایجاد تحول اپی‌تلیال مزانشیال (EMTⁱⁱⁱ)) و ۴. تسهیل سایر فرآیندهای سرطان‌زا همانند بی‌ثباتی ژنوم، برنامه‌ریزی‌های مجدد برای متابولیسم انرژی و فرار سیستم ایمنی، می‌شود.^{۹۷}

از این جهت، اجزای مسیر التهابی، شامل رادیکال‌های آزاد، سایتوکاین‌ها، $NF-\kappa B$ ، پیام‌های مبدل و فعال شدن عامل نسخه برداری-۳ ($STAT-3^{iv}$)، سنتز نیتریک اکسید القایی ($INOS^v$)، سیکلوآکسیژناز-۲ ($COX-2^{vi}$)، پروستاگلاندین‌ها و عوامل رشد اندوتلیال عروقی نشان داده‌اند که در پیشرفت بدخیمی‌های متعدد و از جمله سرطان تخمدان نقش دارند.^{۹۸} همچنین، با بررسی تغییرات سطوح سایتوکاینی در افراد مبتلا به سرطان پستان مشخص شده است که میزان $IL-6$ ، $IL-8$ ، $CCL2$ و $TGF-\beta$ در نواحی توموری افزایش می‌یابد.^{۹۹} به این علت، هم اکنون تحقیقات بسیاری در زمینه‌ی استفاده از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی این واسطه‌های التهابی به منظور کنترل تومورها در حال انجام است.^{۱۰۰،۱۰۱}

i-Rudolf Virchow

ii-Lymphoreticular Infiltration

iii-Epithelial-Mesenchymal Transition

iv-Signal Transducer and Activator of Transcription 3

v-Inducible Nitric Oxide Synthase

vi-Cyclooxygenase-2

vii-Vascular Endothelial Growth Factor

References

1. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Current Opinion in Endocrinol* 2007;14: 482-7.
2. Fanta M. Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 145-7.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA Blackwell Scientific Publications; 1992.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19: 41-7.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
7. Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpahanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 39.
8. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 717-25.
9. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycysticovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 219-31.
10. Fanta M, Cibula D, Vrbikova J. Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic women. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24:154-7.
11. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 247-63.
12. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
13. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 12.
14. Ramezani Tehrani F, Rashidi H, Khomami MB, Tohidi M, Azizi F. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 16: 89.
15. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
16. Hosseinpahanah F, Barzin M, Erfani H, Serahati S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 52-7.
17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
18. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 710-5.
19. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 325-38.
20. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive Healthcare Ltd* 2009; 19: 398-405.
21. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 17: 1371-82.
22. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101:885-91.
23. Silva EG, Robey-Cafferty SS, Smith TL, Gershenson DM. Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 457-65.
24. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
25. Karg KJ, Canellos GP, Griffith CT, Knapp RC, Parker LM, Welch WR, et al. Predictive factors for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 88-93.
26. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-9.
27. Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract* 2005; 22: 548-53.
28. Havrilesky LJ, Sanders GD, Kulasingam S, Myers ER. Reducing ovarian cancer mortality through screening: Is it possible, and can we afford it? *Gynecol Oncol* 2008; 111: 179-87.
29. Ciatto S, Nagell JR. The efficacy of trans vaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 421-2.
30. Fox SW, Lyon D. Symptom clusters and quality of life in survivors of ovarian cancer. *Cancer Nurs* 2007; 30: 354-61.
31. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish casecontrol study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363-73.
32. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78: 782-5.
33. Syed V, Ulinski G, Mok SC, Yiu GK, Ho SM. Expression of gonadotropin receptor and growth responses to key reproductive hormones in normal and malignant human ovarian surface epithelial cells. *Cancer Res* 2001; 61: 6768-76.
34. Modugno F. Ovarian cancer and polymorphisms in the androgen and progesterone receptor genes: A HuGE-review. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 319-35.
35. Stewart SL, Querec TD, Gruver BN, O'Hare B, Babb JS, Patriotis C. Gonadotropin and steroid hormones stimulate proliferation of the rat ovarian surface epithelium. *J Cell Physiol* 2004; 198: 119-24.
36. Choi KC, Kang SK, Tai CJ, Auersperg N, Leung PC. Estradiol up-regulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells. *Endocrinol* 2001; 142: 2351-60.

37. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, et al. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5: 271-6.
38. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, et al. Progestin induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 50-60.
39. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene* 2003; 22: 6883-90.
40. Evangelou A, Jindal SK, Brown TJ, Letarte M. Down-regulation of transforming growth factor beta receptors by androgen in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60: 929-35.
41. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774-86.
42. Anderson JP, Ross JA, Folsom AR. Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2004; 100: 1515-21.
43. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554-9.
44. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 22: 331: 771-6.
45. Horn-Ross PL, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies. VI. Nonepithelial cancers among adults. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Epidemiol* 1992; 3: 490-5.
46. Bodmer M, Becher C, Meier Ch, Jick S, Meier Ch. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 200-4.
47. Gotlieb WH, Saumet J, Beauchamp MC, Gu J, Lau S, Pollak MN, et al. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 246-50.
48. Rattan R, Giri S, Hartmann LC, Shridhar V. Metformin attenuates ovarian cancer cell growth in an AMP-kinase dispensable manner. *J Cell Mol Med* 2009; 15: 166-78.
49. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.
50. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586-90.
51. Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 143-5.
52. Olsen CM, Green AC, Nagle CM, Jordan SJ, Whiteman DC, Bain CJ, et al. Epithelial ovarian cancer: testing the 'androgens hypothesis'. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1061-8.
53. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 99-103.
54. Organization WH. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. 2014.
55. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97: 28-38.
56. Howell A, Sims AH, Ong KR, Harvie MN, Evans G, Clarke RB. Mechanisms of Disease prediction and prevention of breast cancer cellular and molecular interactions. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 635-46.
57. Varangot M, Barrios E, S ofiora C, Aizen B, Pressa C, Estrugo R, et al. Clinical evaluation of a panel of mRNA markers in the detection of disseminated tumor cells in patients with operable breast cancer. *Oncol Rep* 2005; 14: 537-45.
58. World Health Organization: Cancer. Available from: URL: [http://www.who.int/media_centre/factsheets/fs297/en]. accessed 30.07. 2008.
59. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
60. Wilson CM, Tobin S, Young RC. The exploding worldwide cancer burden: the impact of cancer on women. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1-11.
61. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. *Public Health* 2000; 114: 143-5.
62. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5: 24-7.
63. Sadjadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrah A, Malekezadeh R, Donald Maxwell P. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 359-63.
64. Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pour hoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 367-70.
65. Jasienska G, Thune I. Lifestyle, hormones and risk of breast cancer. *Br Med J* 2001; 322: 586-7.
66. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-16.
67. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1406-15.
68. Ballard Barbash R, Friedenreich C, Slattery M, Thune I. Obesity and Body Composition. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd edn. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
69. Secretto G, Venturelli E, Pasanisi P, Berrino F. Androgens and breast cancer. The hyperandrogenic theory of breast cancer: past, present and future. *Testosterone research trends* New York: Nova Science Publishers, Inc. 2007; 105-38.
70. Secretto G, Venturelli E, Meneghini E, Greco M, Ferraris C, Gion M, et al. Testosterone and biological characteristics of breast cancers in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2942-8.
71. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 175-89.
72. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril* 2002; 77: 26-33.

73. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 200-8.
74. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancer: prospective studies. *AdvExp Med Biol* 2008; 630: 148-65.
75. Ghasemi N, Mortazavizadeh M R, Khorasani Gerdekoochi A. Frequency of poly cystic ovary syndrome in patients with premenopausal breast cancer. *IRI J Repro Med* 2010; 8: 86-9.
76. Baron J, Weiderpass E, Newcomb P, Stampfer M, Titus-Ernstoff L, Egan K, et al. Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 2001; 12: 875-80.
77. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, Vecchia C. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Brit J Cancer* 1997; 75: 1699-703.
78. Shen CC, Yang AC, Hung JH, Hu LY, Tsai SJ. A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study of the Risk of Uterine, Ovarian and Breast Cancer in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Oncologist* 2015; 20: 45-9.
79. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Increased activation of nuclear factor kB triggers inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1508-12.
80. Piotrowski P, Rzepczynska I, Kwintkiewicz J, Duleba A, editors. Oxidative stress induces expression of CYP11A, CYP17, star and 3 beta HSD in rat theca-interstitial cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*; 2005: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
81. González F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Hyperglycemia alters tumor necrosis factor- α release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5336-42.
82. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. In vitro evidence that hyperglycemia stimulates tumor necrosis factor- α release in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol* 2006; 188: 521-9.
83. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 336-40.
84. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2009; 58: 954-62.
85. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res* 2003; 11: 987-96.
86. Peral B, San Millan JL, Castello R, Moghetti P, Escobar-Morreale HF. The methionine 196arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3977-83.
87. Villuendas G, San Millan JL, Sancho J, Escobar-Morreale HF. The -597 G->A and -174 G->C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1134-41.
88. Tabrizi P, Alipoor B, Ostadrahimi A. Effect of zinc supplementation on inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome. *Shiraz E Med J* 2011; 12: 30-8.
89. Kelly C, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell J, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-5.
90. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *The New Eng J Med* 1994; 331: 468-9.
91. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstetrics Gynecol* 2003; 101: 1177-82.
92. Gonzales F, Minium J, Rot N, Kirwan JP. Hyperglycemia alters tumor necrosis fact-alpha release from mononuclear cell in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5336-42.
93. Stephens JM, Butts MD, Pekala PH. Regulation of transcription factor mRNA accumulation during 3T3-L1 preadipocyte differentiation by tumour necrosis factor- α . *J Mol Endocrinol* 1992; 9: 61-72.
94. R. Virchow, *Die Krankhaften Geschwulste*, Berlin, Germany, 1863. http://reader.digitale-sammlungen.de/de/fs1/object/display/bsb10475278_00005.html.
95. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
96. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 2007; 121: 2373-80.
97. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
98. Ferrandina G, Ranelletti F, Lauriola L, Fanfani F, Legge F, Mottolise M, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2002; 85: 305-10.
99. Chin A, Wang S E. Cytokines driving breast cancer stemness. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 598-602.
100. Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, Shipitsin M, Schemme J, Walker SR, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+CD24-stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest* 2011; 121: 2723-35.
101. Tsuyada A, Chow A, Wu J, Somlo G, Chu P, Loera S, et al. CCL2 mediates cross-talk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells. *Cancer Res* 2012; 72: 2768-79.

اسیدهای چرب ترانس و دیابت بارداری: مرور نظام‌مند

سیده هانیه علم الهدی^۱، دکتر معصومه سیمبر^۱، گلاله اصغری^۲، دکتر پروین میرمیران^۳، دکتر فریدون عزیزی^۴

۱) گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، خیابان ولی عصر، بالاتر از میر داماد، تقاطع ولی عصر و اتوبان نیایش، روبروی بیمارستان قلب شهیدرجایی، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، طبقه اول، تحصیلات تکمیلی مامایی و بهداشت باروری، کد پستی: ۱۹۹۶۸۳۵۱۱۹، دکتر معصومه سیمبر؛ e-mail: msimbar@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: دیابت بارداری نوعی بیماری متابولیک و از شایع‌ترین عارضه‌های طبی در دوران بارداری است این عارضه اغلب در نیمه‌ی دوم بارداری رخ می‌دهد. ارتباط بین اسیدهای چرب ترانس و دیابت بارداری نامشخص است. هدف از این مطالعه بررسی رابطه‌ی میان مصرف اسیدهای چرب ترانس و دیابت بارداری بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مروری، پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی **Google Scholar, Cochrane, Science Direct** و **Medline** و با استفاده از کلمات کلیدی اسیدهای چرب ترانس، دیابت بارداری، اختلال تحمل گلوکز در بارداری، مقالات تحلیلی (مورد-شاهدی و کوهورت آینده‌نگر) مرتبط با هدف بررسی ارتباط مصرف اسیدهای چرب ترانس و دیابت بارداری جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ۱۲ مطالعه، شامل ۷ مطالعه مورد-شاهدی و پنج مطالعه کوهورت آینده‌نگر مرتبط با هدف مطالعه انتخاب و مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. بررسی‌ها نشان دادند که رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب ترانس و مصرف بیش از حد چربی‌های حیوانی که منابع غنی اسیدهای چرب ترانس هستند، پیش و در طی دوران بارداری به طور معنی‌داری خطر دیابت بارداری را افزایش می‌دهند. **نتیجه‌گیری:** بررسی مقالات نشان می‌دهد که مصرف زیاد اسیدهای چرب ترانس و چربی‌های حیوانی ممکن است سبب بروز اختلال در متابولیسم گلوکز و در نهایت بروز دیابت بارداری در اواخر بارداری شوند. به بیان دقیق‌تر، برای اثبات ارتباط بین مصرف بیش از حد اسیدهای چرب ترانس و بروز دیابت بارداری احتیاج به انجام مطالعه‌های وسیع‌تر و کارآزمایی‌های بالینی بیشتری است.

واژگان کلیدی: اسیدهای چرب ترانس، دیابت بارداری، اختلال تحمل گلوکز در بارداری

دریافت مقاله: ۹۴/۷/۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۱۱/۱۹ - پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۲۶

مقدمه

کارخانه‌ها و قنادی‌ها، منابع بسیار غنی از چربی‌های ترانس هستند. اسیدهای چرب ترانس از دسته‌ی اسیدهای چرب اشباع نشده هستند که در آن‌ها اتم‌های هیدروژن در جهت مخالف یکدیگر قرار گرفته‌اند و همین امر باعث شده است تا اسیدهای چرب ترانس رفتاری بیشتر شبیه به اسیدهای چرب اشباع شده از خود نشان دهند. اسیدهای چرب ترانس، اشکال غیرمعمولی از اسیدهای چرب هستند و در صنایع به منظور افزایش ماندگاری و ایجاد نقطه‌ی ذوب بالاتر و واکنش‌پذیری بیشتر تولید می‌شوند. به طور طبیعی، مقدار

رژیم غذایی افراد در طی ۴۰ سال اخیر به طور چشمگیری تغییر کرده است، به نحوی که میانگین دریافت کالری، روزانه حدود ۶۰۰ کیلوکالری افزایش داشته است که این میزان افزایش، بیشتر ناشی از مصرف چربی‌ها و شیرینی‌ها است. در شرایط فعلی، تمایل افراد برای مصرف غذاهای چرب، سرخ شده و با طبع سریع (غذاهای فوری) و همچنین شیرینی‌ها به شدت افزایش یافته است. غذاهای چرب و سرخ شده، غذاهای فوری و شیرینی‌های تهیه شده در

Review Article**Increase Risk of Ovarian and Breast Cancers in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a Review**Rezayat F¹, Hajiaghayi M¹, Ramezani F², Mosaffa N¹¹Department of Immunology, Faculty of Medicine, &²Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, ShahidBeheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 17/11/2015 Accepted: 15/03/2016

Abstract

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy among women of reproductive age. In addition of fertility problems, there are numerous potential mechanisms which could promote neoplastic disease, including breast and gynecological cancers (endometrial and ovarian cancers), in women with PCOS. PCOS patients have a higher prevalence of obesity and consequently higher risk of metabolic syndrome. Also, hyper androgenism, as one of the main symptoms of PCOS, is the result of endocrine alterations like increased presence of androgens and estrogens secreted abnormally. Obesity and fertility disorders caused by PCOS are two important risk factors for various cancers such as ovarian cancer. There is some evidence, which suggests that PCOS may be assumed as a factor in the increased risk of ovarian cancer. Also, androgen levels, weight gain and obesity are the main risk factors for the onset and progression of breast cancer. Related articles in English were searched in PubMed, Google Scholar, Elsevier, Wiley Online Library. Accordingly, PCOS could be known as a cause of estrogen-dependent tumors that have receptors for steroid hormones, such as breast and ovarian cancer. Despite the on going extensive research aiming to determine the relationship between PCOS and increased risk of developing breast and ovarian cancers, limited information has been obtained to confirm this relationship.

Keywords: Polycystic ovarian syndrome, Ovarian cancer, Breast cancer, Androgens