مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۶۲ ـ ۵۴ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

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

فاطمه رضایت[۱]، مهری حاجی آقایی[۱]، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی[۲]، دکتر نریمان مصفا[۱]

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

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، نوعی اختلال اندوکرین 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، هایپرآندروژنیسم 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، Online Library Wiley، از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند. PCOS می‌تواند به عنوان عامل خطری برای ابتلا به تورمورهای 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: ۹۴/۸/۲۶ـ دریافت اصلاحیه: ۹۴/۱۲/۱۶ ـ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۲/۲۵

مقدمه

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.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS[i]) از جمله مواردی مواردی است که به ناباروری در خانم‌ها منجر می‌شود.[۱] 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]

i-Polycystic Ovarian Syndrome

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نوعی اختلال اندوکرینی شایع است که ۵ تا ۸ درصد زنان در سنین باروری به آن مبتلا می‌شوند.[۳] در سال ۲۰۱۴، شیوع این عارضه در ایران براساس تعریف NIH[i][۴]، ۷/۱ درصد و بر مبنای معیار AES[ii][۵]، ۱۱/۷ درصد و مبتنی بر تعریف Rott[iii][۶]، ۱۴/۶ درصد در سال ۲۰۱۴ گزارش شد.[۷] اتیوپاتوژنز 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 علایم اصلی PCOS، هایپرآندروژنیسم 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 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، Ovarian 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.[۲۳-۲۷] 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 تخمک گذاری 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.[۲۰،۳۱،۳۲]

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

گنادوتروپین‌ها، استروژن‌ها و آندروژن‌ها، محرک تکثیر سلول‌های بدخیم اپی‌تلیال تخمدان انسانی و سلول‌های سالم در شرایط آزمایشگاهی[i] هستند.[۳۵-۳۳] استروژن، علاوه بر تحریک تکثیر سلولی، ممکن است در روند ایجاد توموری تخمدان توسط مهار آپوپتوز به وسیله‌ی افزایش میزان Bcl2[ii] 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-β1 داده می‌شود.[۴۰]

هم‌چنین، مصرف مداوم داروهای القا کننده تخمک‌گذاری برای درمان ناباروری ناشی از PCOS، نقش مهمی در ایجاد تومور در تخمدان دارد. ازطرفی، ریزش سلول‌های اپی تلیال 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 مطالعه نشان داد که خطر ابتلا به سرطان تخمدان افزایش ۲/۵ برابری (۵/۹-۱/۱ :CI ٪۹۵) در میان زنان مبتلا به PCOS دارد.[۴۲] 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- ۲/۵ :CI ٪۹۵، ۱۰/۵ :OR[vii])، در حالی‌که زنانی که از قرص‌های OCP برای مدت مشابه استفاده کرده بودند، با خطر بسیار کمتری (۴/۷-۳/۰ :CI ٪۹۵، ۱/۱) برای ابتلا مواجه بودند.[۴۳] این یافته‌ها به نقش احتمالی قرص‌های OCP، در حفاظت زنانی که مبتلا به PCOS بودند و از اختلال در تخمک‌گذاری رنج می‌بردند، در برابر سرطان تخمدان اشاره می‌کند و مکانیسم آن از طریق سرکوب گنادوتروپین‌ها است که از تخمک‌گذاری مداوم که خطر مشهودی در تشکیل کیست‌های احتباسی، تکثیر اپی‌تلیال، آسیب ژنتیکی و روند بدخیمی تخمدان است، جلوگیری می‌کند.[۴۳]

تاکنون در چندین مطالعه، افزایش خطر بروز سرطان تخمدان بر اثر مصرف کلومیفن (یک داروی محرک تخمک‌گذاری)، که برای درمان ناباروری ناشی از PCOS در زنان دچار اختلالات باروری تجویز می‌شود، گزارش شده است؛ به طوری‌که در یکی از این پژوهش‌ها، افزایش ۲/۳ برابری (۱۱/۴-۰/۵ :CI ٪۹۵، ۲/۳ :OR) در جمعیت ۳۸۳۷ نفری از بانوان مشاهده شد.[۴۴] نتایج حاصل از این بررسی‌ها هم‌چنین نشان داد که دوره مصرف این دارو نیز می‌تواند با افزایش خطر ابتلا به سرطان تخمدان در هر دو گروه زنان دارای تخمدان غیرطبیعی و یا بدون هیچ‌گونه بدخیمی مرتبط باشد، البته در بررسی مصرف این دارو برای مدت کمتر از یک سال چنین ارتباط معنی‌داری ثابت نشد.[۴۴،۴۵]

تحقیقات بسیاری نیز با هدف یافتن ارتباط بین مصرف داروهای ضد دیابت از جمله متفورمین (برای مثال در درمان مقاومت به انسولین ناشی از بیماری PCOS) و خطر ابتلا به سرطان تخمدان طراحی و انجام شده‌اند. در این میان، بررسی مصرف طولانی مدت متفورمین در جمعیت ۱۶۱۱ نفری از مبتلایان به سرطان تخمدان و گروه شاهد، کاهش احتمال خطر ابتلا به سرطان تخمدان (۴/۶۵-۱/۱۳ :CI ٪۹۵، ۲/۲۹ :OR) را طی مصرف این دارو نشان داده است.[۴۶] هم‌چنین گوتلیپ[viii] و راتان[ix] نیز گزارش کرده‌اند که غلظت بالای متفورمین رشد سلول‌های سرطان را متوقف کرده و باعث تقویت اثرات سایتوتوکسیک القا شده توسط سیسپلاتین (سیسپلاتین[x]، داروی سایتوتوکسیک مورد استفاده در شیمی درمانی سرطان) می‌شود.[۴۷] در مطالعه راتان نیز پیشنهاد شد که متفورمین نوعی القا کننده فعالیت

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

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

AMPK[i] 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 تایید 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 اتیومو[ii] 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 مرزی[iii] (CI: ۰/۸-۳/۹، ۹۵٪ OR:۱/۵ و CI: ۰/۹-۲/۳، ۹۵٪ OR: ۱/۸) 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 (CI: ۰/۸-۱/۴، ۹۵٪ SIR[iv]: ۱/۱) و تخمدان (CI: ۰/۸-۳/۲، ۹۵٪ SIR: ۱/۸) یافت نشد و تنها یک ارتباط معنی‌دار قوی با سرطان اندومتر (CI: ۲/۲-۶/۳، ۹۵٪ SIR: 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 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 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 تورمورهای دستگاه تولیدمثل و وابسته به استروژن که دارای گیرنده برای هورمون‌های استروئیدی هستند، از جمله سرطان‌های پستان و تخمدان، باشد.[۲] 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 هایپرآندروژنیسم، قاعدگی‌های نامنظم و مشکلات ناباروری هستند.[۷۳] با این وجود، با استناد به برخی مطالعات

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

اپیدمیولوژی، بر خلاف وجود هایپرآندروژنیسم 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 (۱/۴۸-۰/۲۹۹ :CI, ۹۵٪، ۰/۶۶ :OR)، اما در نهایت یافته‌های این مطالعه ارتباط مثبتی را بین شیوع PCOS و ابتلا به سرطان پستان در ایران نشان نداد.[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 (۱/۹-۱/۰ :CI ۹۵٪، ۱/۴ :OR)، 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 تالامینی[i] 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. (۰/۷-۰/۳ :CI ۹۵٪، ۰/۵ :OR). 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 ۳۵۶۶ بیمار مبتلا به PCOS در طی ۴ سال در یک دوره پی‌گیری ۵ ساله و ۱۴۲۶۴ نمونه‌ی شاهد انجام شد که یافته‌های آن نشان می‌دهد نسبت خطر[ii] ابتلا به سرطان مثانه و سرطان پستان (به ترتیب ۴۳/۸۹-۱/۶۲ :CI ۹۵٪، ۸/۴۲ :HR و ۳/۷۷-۱/۰۵ :CI 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 هایپرآندورژنیسم 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 هایپرآندورژنیسم شود.[۷۹، ۸۱-۸۴]

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-α[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-α 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-α، IL-6، CRP، لپتین و هم‌چنین تعداد نوتروفیل در خون این افراد، در مقایسه با گروه شاهد (با نمایه‌ی توده‌ی

i -Talamini

ii - Hazard Ratio
iii-Tumor Necrosis Factor Alpha
iv -C Reactive Protein

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

بدنی و سن مشابه) بیشتر است.[۸۹-۹۲] IL-18 سایتوکاین دیگری است که در PCOS تولید TNF-α را القا می‌کند.[۹۳]

از طرف دیگر، نقش التهاب در ایجاد و توسعه‌ی تومور برای اولین بار در سال ۱۸۶۳ توسط فیرخو[i] با اثبات امکان ورود سلول‌های التهابی به موضع تومور ارائه و منجر به ارائه‌ی فرضیه ایجاد سرطان ناشی از جایگاه‌های التهابی[ii] 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 تایید 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 شامـــل متالوپروتئینازها (با ایجاد تحول اپی‌تلیال مزانشیال (EMT[iii])) 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-κB، پیام‌های مبدل و فعال شدن عامل نسخه برداری-۳ (STAT-3[iv])، سنتز نیتریک اکسید القایی (INOS[v])، سیکلواکسیژناز-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 میـــزان IL-6، IL-8، CCL2 و TGF-β در نواحی توموری افزایش می‌یابد.[۹۹]به این علت، هم اکنون تحقیقات بسیاری در زمینه‌ی استفاده از آنتی‌بادی‌های خنثی کننده‌ی این واسطه‌های التهابی به منظور کنترل تومورها در حال انجام است.[۱۰۰،۱۰۱]

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 تاثیر 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 متابولیکی 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 سایتوکایـــن TNF-α 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 می‌توانند در کنار بررسی‌های اپیدمیولوژی وسیع‌تر مفید باشند.

i-RudolfVirchow
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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

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-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syn drome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endoc rinol Metab 2006; 91: 4237–45.
4. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for policystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Polycystic ovary syndrome. Boston, MA Blackwell Scientific Publications; 1992.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS cons ensus 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, Hosseinpanah 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 wo men. Gynecol Endocrinol 2008; 24:154–7.
11. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. End ocrinol 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 w-omen: 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. Hosseinpanah F, Barzin M, Erfani H, Serahati S, Ra mezani 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-Kandarakis 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 carboplatinand paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel inpatients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-200.
25. Karg KJ, Canellos GP, Griffitth 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. Exp ression 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

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 regul ation 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. NEngl J Med1994; 22: 331: 771-6.
45. Horn-Ross PL, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of12 U.S. case-control studies. VI. Nonepithelial cancers among adults. Collaborative Ovarian Cancer Group. Epidemiol 1992; 3: 490-5.
46. 46.Bodmer M,Becher C, Meier Ch, Jick S, Meier Ch. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: A case–control analysis. GynecolOncol 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 anovul ation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gyne col 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, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecoloncol 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 Pranct Oncol 2005; 2: 635-46.
57. Varangot M, Barrios E, Sóñora 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, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5: 24-7.
63. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi 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. Endogenou s Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective stu dies. 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. Secreto 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. Secreto 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. FertilSteril 2002; 77: 26–33.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

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 can cer: prospective studies. AdvExp Med Biol 2008; 630: 148-65.
75. Ghasemi N, Mortazavizadeh M R, Khorasani Gerdekoohi 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 kBtriggers 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-a 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-a 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 Metab2006; 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->Cpolymorphisms 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-L1preadipocyte differentiation by tumour necrosis factor-α. J Mol Endocrinol 1992; 9: 61–72.
94. R. Virchow, Die KrankhaftenGeschw¨ulste, Berlin, Germany, 1863. http: //reader.digitale-sammlungen.de/de/fs1/object/display/bsb10475278_00005.html.
95. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: backto 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, Mottolese 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۷۲ ـ ۶۳ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

اسیدهای چرب ترانس و دیابت بارداری: مرور نظام‌مند

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

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 ار 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 ـ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۲۶

مقدمه

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 طبخ سریع (غذاهای فوری) و هم‌چنین شیرینی‌ها به شدت افزایش یافته است. غذاهای چرب و سرخ شده، غذاهای فوری و شیرینی‌های تهیه شده در 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]

Review Article

Increase Risk of Ovarian and Breast Cancers in Women with PolyCystic Ovarian Syndrome: a Review

Rezayat F[1], Hajiaghayi M[1], Ramezani F[2], Mosaffa N[1]

[1]Department of Immunology, Faculty of Medicine, &[2]Reproductive 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 and rogenism, 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-06-30]