

بررسی ارتباط دیابت بارداری با سرطان آندومتر

زهرة یگانه^۱، زهرة شیخان^{۲*}، دکتر نورالسادات کریمان^۳، دکتر پرستو حاجیان^۴، دکتر ملیحه نصیری^۵

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ماماایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و ماماایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه ماماایی، مرکز تحقیقات ماماایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و ماماایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه ماماایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و ماماایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه آمار حیاتی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۷

خلاصه

مقدمه: سرطان آندومتر، شایع‌ترین سرطان دستگاه تناسلی زنان در سراسر جهان محسوب می‌شود. میزان سرطان آندومتر در ایران رو به گسترش است. عوامل مختلفی بر بروز سرطان آندومتر مؤثر است. نقش دیابت بارداری در این عوامل نامشخص می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه سابقه دیابت بارداری در زنان مبتلا و غیرمبتلا به سرطان آندومتر انجام شد.

روش کار: این پژوهش تحلیلی گذشته‌نگر بر روی ۳۶۰ زن در سال ۱۳۹۶ مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی شهر تهران انجام گرفت. جمع‌آوری اطلاعات از طریق مصاحبه و تکمیل پرسشنامه‌های مشخصات جمعیت‌شناختی، باروری، سوابق پزشکی و اطلاعات مربوط به سرطان آندومتر بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی مستقل، کای دو، نسبت شانس و رگرسیون لجستیک انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه در مجموع ۲۹ نفر (۸٪) سابقه دیابت بارداری داشتند که ۱۷ نفر (۱۴/۲٪) در گروه مورد و ۱۲ نفر (۵٪) در گروه کنترل بودند. بین دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به سرطان آندومتر از نظر دیابت بارداری تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: وجود سابقه دیابت بارداری باعث افزایش خطر سرطان آندومتر می‌گردد؛ بنابراین می‌تواند جهت پیشگیری اولیه و تشخیص زودرس سرطان آندومتر به کار رود.

کلمات کلیدی: ایران، دیابت بارداری، سرطان آندومتر

* نویسنده مسئول مکاتبات: زهرة شیخان؛ دانشکده پرستاری و ماماایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: zsheikhan@gmail.com

مقدمه

سرطان آندومتر، شایع‌ترین سرطان دستگاه تناسلی زنان در سراسر جهان محسوب می‌شود. در سال ۲۰۱۲، ۵۲۷۶۰۰ زن با تشخیص سرطان آندومتر در سراسر جهان شناسایی شدند (۱). میزان بروز اختصاصی سنی سرطان آندومتر در جهان ۸/۳ در ۱۰۰ هزار زن می‌باشد (۲). این میزان در ایران ۱/۷ در ۱۰۰ هزار زن گزارش شده است (۳). بروز اختصاصی سنی سرطان آندومتر در ایران کمتر از آمار جهانی است، اما نسبت به سال‌های قبل سیر صعودی داشته است (۴). طی دهه‌های اخیر هم‌زمان با افزایش چاقی و عدم فعالیت فیزیکی، سرطان آندومتر در حال گسترش است (۵). عوامل خطر متعددی در بروز سرطان آندومتر مؤثر هستند (۶، ۷). در بسیاری از مطالعات، دیابت نوع دو مستقل از چاقی، عامل خطری برای سرطان آندومتر شناسایی شده است (۸، ۹). به‌علاوه ارتباط دیابت نوع دو با سرطان‌های پانکراس، کولون و رکتوم، مری، معده، کبد و مجاری صفراوی، کلیه و پستان گزارش شده است (۱۰-۱۷). دیابت نوع دو با اختلالات مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و هیپرگلیسمی شناخته می‌شود (۱۸). انسولین در رشد سلولی تأثیرگذار است (۱۹). از طرفی هیپرانسولینمی باعث افزایش تولید هورمون رشد شبه‌انسولین (IGF)^۱ می‌گردد (۲۰). هورمون رشد شبه‌انسولین با تأثیر بر روی سلول‌ها، باعث رشد تومور می‌گردد (۲۰). دیابت نوع دو باعث کاهش سطوح گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)^۲ می‌شود (۲۱)، بنابراین میزان استرادیول و آندروژن بالا می‌رود (۲۲). هیپراندرژنمی با خطر بالاتر سرطان آندومتر و پستان همراه است (۲۳). یکی دیگر از مکانیسم‌های تأثیرگذار دیابت نوع دو بر سرطان، افزایش التهاب همراه با تولید سیتوکین‌ها می‌باشد که در کنار رادیکال آزاد اکسیژن که به‌دلیل هیپرگلیسمی افزایش یافته‌اند، باعث آسیب به DNA و جهش ژن‌ها و اکسیداسیون می‌گردد (۲۴-۲۶). مطالعات بسیاری در مورد بررسی ارتباط دیابت با سرطان آندومتر انجام شده‌اند که اکثر این مطالعات وجود این رابطه را

تأیید می‌کنند (۸، ۹، ۲۹-۲۷)، اما برخی نیز در نتایج خود به ارتباط معنی‌داری بین دو عامل فوق نرسیدند (۳۰، ۳۱). دیابت بارداری، نوعی اختلال عدم تحمل کربوهیدرات است که برای اولین بار در بارداری رخ می‌دهد (۳۲). در سال‌های اخیر میزان دیابت بارداری افزایش قابل‌توجهی داشته است (۳۳، ۳۴). از طرفی زنان مبتلا به دیابت بارداری در معرض ابتلاء به دیابت نوع دو هستند. میزان شیوع دیابت بارداری در ایالات متحده ۷٪ است (۳۵). در ایران شیوع دیابت بارداری ۴/۹٪ و ۸/۰۵٪ ذکر شده است (۳۶، ۳۷). هرچند عوارض باروری و زایمان دیابت بارداری در خور توجه است، اما باید عوارض درازمدت آن نیز در نظر گرفته شود. به‌علت تشابه بیولوژیکی دیابت نوع دو و دیابت بارداری، احتمالاً دیابت بارداری به‌وسیله مکانیسم‌های ذکر شده بر روی سرطان آندومتر تأثیرگذار است. مطالعات محدودی که در بررسی ارتباط دیابت بارداری و سرطان آندومتر صورت گرفته‌اند، با نتایج ضدونقیضی همراه بوده است. در نتایج مطالعه وارتنکو و همکاران (۲۰۱۷) ارتباط دیابت بارداری با هیپرپلازی آندومتر و همچنین سرطان آندومتر در زنان مورد بررسی مشهود بود (۳۸). همچنین فوجز و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که دیابت بارداری، عامل خطری برای ابتلاء به سرطان آندومتر می‌باشد (۳۹). از سوی دیگر بجایمال و همکاران (۲۰۱۶) که در مطالعه‌ای میزان سرطان را در زنان با سابقه دیابت بارداری بررسی کردند، ارتباطی بین سرطان آندومتر و سابقه دیابت بارداری ندیدند (۴۰). از آنجایی که پیشگیری اولیه و ثانویه سرطان یک چالش مهم است و همچنین روش غربالگری مناسبی جهت تشخیص زودرس سرطان آندومتر در دسترس نیست و در صورت تأیید ارتباط دیابت بارداری با سرطان آندومتر می‌توان برای زنان با سابقه دیابت بارداری، پیشگیری و تشخیص زودرس سرطان را انجام داد؛ مطالعه حاضر با هدف مقایسه سابقه دیابت بارداری در زنان مبتلا به سرطان آندومتر با زنان غیرمبتلا به سرطان آندومتر مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

¹ Insulin Like Growth Factor

² Sex Hormone Binding Globulin

روش کار

این مطالعه تحلیلی گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۶ بر روی ۳۶۰ زن مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی شهر تهران انجام گرفت. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با کد (IR.SBMU.PHNM.1396.978) تصویب شد. در این مطالعه حجم نمونه با توجه به مطالعات انجام شده و شیوع دیابت بارداری در ایران، با مشاوره متخصص آمار حیاتی و با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵٪ و بر اساس احتمال خطای نوع اول (α) ۰/۰۵، توان آزمون $(1-\beta)$ ۰/۹ و نسبت نمونه در دو گروه مورد و شاهد (k) ۱۲۰ نفر در گروه مبتلا به سرطان آندومتر (مورد) و ۲۴۰ نفر در گروه غیرمبتلا به سرطان آندومتر (کنترل) تعیین شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: قرار داشتن در سنین ۲۵-۶۵ سال، ایرانی بودن، متأهل بودن، دارای سواد خواندن و نوشتن، داشتن حداقل یک زایمان ترم، بدون سابقه سرطان آندومتر، سایر بدخیمی‌ها و سابقه خانوادگی سرطان آندومتر، بدون سابقه مصرف تاموکسیفن، هیپرپلازی آتیپیک آندومتر، هورمون درمانی و مصرف منظم الکل بود. در گروه مورد زنانی که کمتر از یک‌سال از تشخیص سرطان آنها گذشته بود و سرطان آنها با توجه به اسناد و مدارک پزشکی و آزمایش آسیب‌شناسی تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. معیار خروج از مطالعه شامل: عدم تکمیل پرسشنامه توسط افراد بود. نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس انجام شد. محیط پژوهش، بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی دارای بخش آنکولوژی (مراکز آموزشی درمانی طالقانی، شهدای تجریش و امام حسین (ع)) بودند. گروه کنترل از زنان مراجعه‌کننده به سایر درمانگاه‌های همان مراکز انتخاب شدند. دو گروه مورد و کنترل از نظر وضعیت شیردهی، وضعیت منوپوز، مرکز نمونه‌گیری و همچنین از نظر سابقه داشتن شیردهی و یائسه یا غیریائسه بودن همسان شدند. همسان‌سازی به‌صورت گروهی انجام شد؛ به این‌صورت که ابتدا افراد گروه مورد از نظر متغیرهای فوق بررسی شدند و سپس گروه شاهد با گروه مورد همسان شدند (۳۷٪ با سابقه

شیردهی، ۵۳٪ منوپوز و حضور ۳۳٪ از حجم نمونه در هر مرکز نمونه‌گیری). جمع‌آوری اطلاعات از طریق مصاحبه با زنان و تکمیل پرسشنامه‌های اطلاعات جمعیت‌شناختی (۱۸ سؤال)، سوابق پزشکی (۴۰ سؤال)، اطلاعات مربوط به بارداری (۲۱ سؤال) و عوامل مرتبط با سرطان (۵ سؤال) بود. پس از اخذ معرفی‌نامه از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت ورود به مراکز، نمونه‌گیری انجام گرفت. قبل از آغاز پژوهش، توضیحاتی در مورد اهداف مطالعه به زنان ارائه شد، سپس تکمیل پرسشنامه توسط زنان دارای معیار ورود که تمایل به شرکت در پژوهش را داشتند، پس از کسب رضایت‌نامه کتبی انجام گرفت. جهت تعیین روایی این پرسشنامه‌ها از روایی محتوای کیفی استفاده گردید؛ بدین‌منظور پس از بررسی اهداف پژوهش، مطالعه کتب و مقالات معتبر علمی، پرسشنامه تهیه شد و به ۱۲ نفر از اعضای هیئت علمی دانشگاه جهت بررسی و نظرخواهی ارائه شد. سپس تمام نظرات بررسی گردید و در پرسشنامه‌ها اعمال شد. همچنین پایایی پرسشنامه‌های مورد استفاده از طریق آزمون مجدد انجام شد؛ به این‌صورت که در میان ۱۰ نفر از مشارکت‌کنندگان به فاصله ۲ هفته پرسشنامه‌ها تکمیل شدند، سپس داده‌ها در طی دو بار اندازه‌گیری با استفاده از آزمون‌های آماری مورد بررسی قرار گرفت. جهت تعیین روایی پرسشنامه‌ها از روایی محتوا استفاده گردید؛ بدین‌منظور پس از بررسی اهداف پژوهش، مطالعه کتب و مقالات معتبر علمی، پرسشنامه تهیه شد و به ۱۲ نفر از اعضای هیئت علمی دانشگاه جهت بررسی و نظرخواهی ارائه شد. سپس تمام نظرات بررسی گردید و در پرسشنامه‌ها اعمال شد. همچنین پایایی پرسشنامه‌های مورد استفاده از طریق آزمون مجدد انجام شد؛ به این‌صورت که در میان ۱۰ نفر از مشارکت‌کنندگان (از هر گروه ۵ نفر) به فاصله ۲ هفته پرسشنامه‌ها تکمیل شدند، سپس داده‌ها در طی دو بار اندازه‌گیری با استفاده از آزمون‌های آماری مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت سؤالات دارای همبستگی بیشتر یا مسأوی ۰/۸۰ مورد قبول قرار گرفتند ($I=0/83$). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های تی مستقل، کای دو، نسبت شانس و

فاصله اطمینان رگرسیون لوجستیک انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر اکثر واحدهای پژوهش در گروه مورد (۳۰٪) و کنترل (۳۴/۲٪) دارای تحصیلات دیپلم بودند و اکثر افراد در گروه مورد (۸۰/۸٪) و کنترل (۷۹/۶٪) را زنان خانه‌دار تشکیل می‌دادند. شغل بیشتر همسران واحدهای پژوهش در گروه مورد (۴۰٪) و کنترل

(۴۸/۳٪) آزاد بود و بیشتر واحدهای پژوهش در گروه مورد (۶۹/۲٪) و کنترل (۷۶/۲٪) درآمد در حد کفاف و بیشتر داشتند. بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، دو گروه از نظر سن اولین قاعدگی، سن اولین زایمان، تعداد زایمان، تعداد سقط و مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($p > 0.05$). خصوصیات جمعیت‌شناختی و مامایی دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- خصوصیات جمعیت‌شناختی و بارداری گروه مورد و کنترل

متغیر	گروه	زنان مبتلا به سرطان آندومتر (گروه مورد)	زنان غیر مبتلا به سرطان آندومتر (گروه کنترل)	سطح معنی‌داری
سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار		۵۱/۴۰ \pm ۶/۶۸	۴۲/۱۳ \pm ۹/۹۱	* < ۰/۰۰۱
سن اولین زایمان (سال) میانگین \pm انحراف معیار		۱۹/۴۱ \pm ۴/۱۶	۱۸/۷۸ \pm ۳	* ۰/۱۳
کمتر از ۱۸/۵	۱۸/۵-۲۰/۹	۰	۶ (۲/۵)	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) تعداد (درصد)	۲۱-۲۵/۹	۲ (۱/۷)	۱۱ (۴/۶)	** < ۰/۰۰۱
۲۶-۲۸/۹	۲۶-۲۸/۹	۱۰ (۸/۳)	۱۱۱ (۴۶/۳)	
بیشتر از ۲۹	بیشتر از ۲۹	۲۶ (۲۱/۷)	۶۲ (۲۵/۸)	
ندارد	ندارد	۸۲ (۶۸/۳)	۱۱۷ (۴۸/۸)	** < ۰/۰۰۱
فعالیت فیزیکی تعداد (درصد)	یک‌بار در هفته	۲۴ (۲۰)	۶۷ (۲۷/۹)	
بیشتر از یک بار	بیشتر از یک بار	۱۴ (۱۱/۷)	۵۶ (۲۳/۳)	
زیر ۱۱ سال	زیر ۱۱ سال	۱۲ (۱۰)	۱۸ (۷/۵)	** ۰/۰۸
۱۱-۱۲ سال	۱۱-۱۲ سال	۲۵ (۲۰/۸)	۳۲ (۱۳/۳)	
۱۳-۱۴ سال	۱۳-۱۴ سال	۶۰ (۵۰)	۱۵۳ (۶۳/۸)	
بیشتر از ۱۵	بیشتر از ۱۵	۲۳ (۱۹/۲)	۳۷ (۱۵/۴)	
تعداد زایمان تعداد (درصد)	۱-۲	۴۷ (۳۹/۲)	۹۸ (۴۱)	** ۰/۸۱
۳-۴	۳-۴	۶۲ (۵۱/۷)	۱۰۷ (۴۴/۸)	
بیشتر از ۴	بیشتر از ۴	۱۱ (۹/۲)	۳۴ (۱۴/۲)	
تعداد سقط تعداد (درصد)	۰	۸۹ (۷۴/۲)	۱۸۹ (۷۸/۸)	** ۰/۳۷
۱	۱	۲۱ (۱۷/۵)	۴۰ (۱۶/۷)	
بیشتر از ۱	بیشتر از ۱	۱۰ (۸/۳)	۱۱ (۴/۶)	
مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری (دارد) تعداد (درصد)		۲۵ (۲۰/۸)	۴۲ (۱۷/۵)	*** ۰/۴۴
سابقه فشارخون (دارد) تعداد (درصد)		۱۱ (۹/۲)	۱۰ (۴/۲)	*** < ۰/۰۰۱

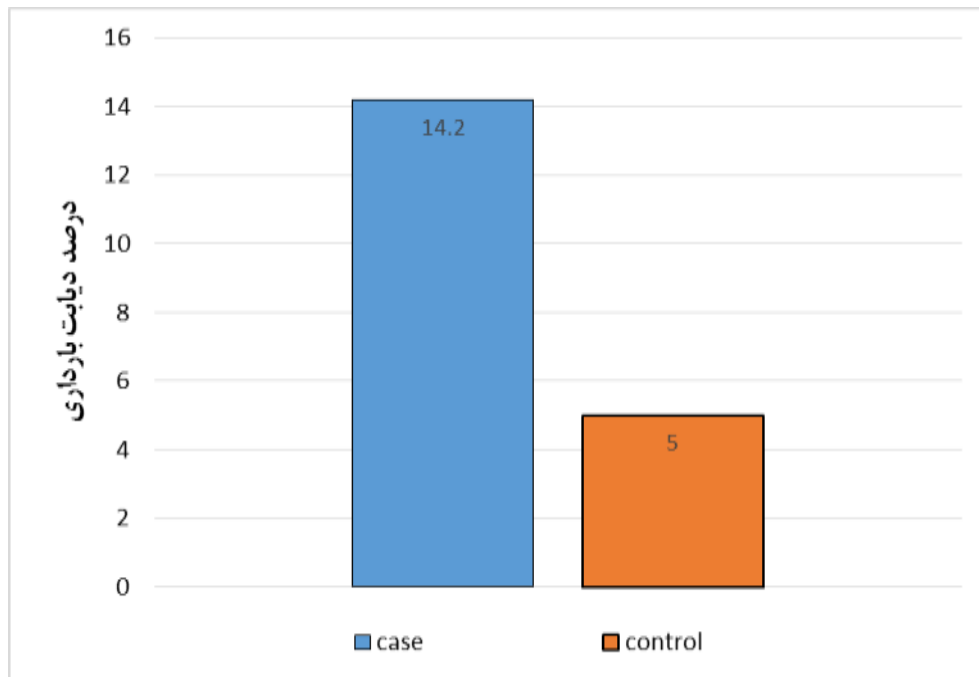
*آزمون تی مستقل؛ **آزمون من‌ویتنی؛ ***آزمون کای دو

بارداری با سرطان آندومتر وجود داشت. سابقه فشارخون در مدل رگرسیون لجستیک معنی‌دار نشد. با توجه به نتایج رگرسیون لجستیک، با حذف اثر عوامل سن، شاخص توده بدنی، فعالیت فیزیکی و سابقه فشارخون، احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر در افرادی که سابقه دیابت بارداری داشتند، $2/86$ برابر بیشتر از زنانی بود که سابقه دیابت بارداری نداشتند. احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر به ازای افزایش هر واحد سن، $1/13$ بود. احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر در افرادی که فعالیت فیزیکی داشتند، 44% کمتر از افرادی بود که فعالیت فیزیکی نداشتند؛ به عبارت دیگر داشتن فعالیت فیزیکی عامل محافظتی در برابر ابتلاء به سرطان آندومتر محسوب می‌شد. همچنین احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر در افراد با شاخص توده بدنی غیرطبیعی 40% بیشتر از افراد با شاخص توده بدنی طبیعی بود (جدول ۲).

در بین نمونه‌ها ۲۹ نفر (8%) سابقه دیابت بارداری داشتند که ۱۷ نفر (47%) در گروه مورد و ۱۲ نفر (5%) در گروه کنترل بود که بر اساس نتایج آزمون کای دو، بین دو گروه مورد و کنترل از لحاظ سابقه دیابت بارداری تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/05$). نمودار ۱ سابقه دیابت بارداری را در دو گروه مبتلا به سرطان آندومتر و غیرمبتلا به سرطان آندومتر نشان می‌دهد. با توجه به نتایج آزمون‌های آماری، دو گروه مورد و کنترل از لحاظ تعداد دفعات ابتلاء به دیابت بارداری و درمان دیابت بارداری با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$). دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، شاخص توده بدنی، فعالیت فیزیکی و سابقه فشارخون تفاوت آماری معنی‌داری داشتند ($p < 0/05$). بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لجستیک، ارتباط آماری معنی‌داری بین سن، شاخص توده بدنی، فعالیت فیزیکی و دیابت

جدول ۲- ارتباط برخی متغیرها با سرطان آندومتر با استفاده از رگرسیون لجستیک

متغیر	شاخص	سطح معنی‌داری	نسبت شانس	فاصله اطمینان 95%
دیابت بارداری		$< 0/05$	$2/86$	$1-8/13$
شاخص توده بدنی		$< 0/05$	$1/40$	$1/28-1/55$
سابقه فشارخون		$0/13$	$2/47$	$0/78-7/82$
سن		$< 0/05$	$1/13$	$1/08-1/17$
فعالیت فیزیکی		$< 0/05$	$0/56$	$0/40-0/77$



نمودار ۱- مقایسه درصد دیابت بارداری در دو گروه مورد و کنترل

بحث

نتایج این بررسی گذشته‌نگر نشان داد که ارتباط قابل توجهی بین سابقه دیابت بارداری و سرطان آندومتر وجود دارد؛ به طوری که سابقه دیابت بارداری احتمال سرطان آندومتر را $2/86$ برابر افزایش می‌دهد. مطالعات بسیاری اعم از چند متاآنالیز گسترده، ارتباط دیابت نوع دو با سرطان آندومتر را تأیید نموده‌اند (۸، ۹)؛ اما مطالعات بسیار محدودی در زمینه بررسی ارتباط دیابت بارداری و سرطان آندومتر انجام شده است و اطلاعات در این مورد ناکافی و بحث‌برانگیز است (۳۸-۴۰). همانند مطالعه حاضر در مطالعه گذشته‌نگر وارتکو و همکاران (۲۰۱۷) در ایالت واشنگتن، ارتباط آماری معنی‌داری بین سابقه دیابت بارداری با هیپرپلازی و سرطان آندومتر مشاهده شد (۳۸). در همین راستا فوجز و همکاران (۲۰۱۶) در یک مطالعه هم‌گروهی، زنانی را که سابقه دیابت بارداری داشتند، بیشتر در معرض خطر ابتلاء به سرطان آندومتر، پستان و تخمدان مشاهده کردند (۳۹). برخلاف مطالعات ذکر شده، بجایمال و همکاران (۲۰۱۶) ارتباطی بین سابقه دیابت بارداری و سرطان آندومتر مشاهده نکردند (۴۰). علت تفاوت در نتایج مطالعه مذکور با مطالعه حاضر را با توجه به چند موضوع می‌توان توجیه نمود؛ ابتدا اینکه میانگین سنی زنان در مطالعه

بجایمال و همکاران، ۴۱ سال بود. با توجه به بروز سرطان آندومتر در سنین بالاتر، مطالعه بر روی جمعیت جوان باعث مخدوش شدن نتایج می‌گردد. علاوه بر این بجایمال و همکاران، متغیرهای مهم مداخله‌گر مانند شاخص توده بدنی، پاریتی و سابقه خانوادگی سرطان آندومتر را کنترل نکردند. یکی دیگر از علل تفاوت نتایج به دلیل پیگیری کوتاه‌مدت زنان می‌باشد؛ به طوری که بجایمال و همکاران (۲۰۱۶) زنان را تنها در دهه اول بعد از زایمان پیگیری نمودند که این امر با بروز کم و دور از حد واقعی سرطان آندومتر همراه است.

در مطالعه حاضر بین افزایش شاخص توده بدنی و سن با سرطان آندومتر ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. چاقی یک عامل خطر قوی برای سرطان آندومتر می‌باشد (۴۱)، هر ۵ واحد افزایش شاخص توده بدنی باعث افزایش ۵۹٪ خطر سرطان آندومتر می‌گردد (۴۳). همچنین تخمین زده شده است که ۷۰٪ بیماران سرطان آندومتر اضافه وزن دارند (۴۴). در زنان یائسه منبع اصلی استروژن نتیجه تبدیل آندروستن دیون به استرادیول از طریق بافت چربی محیطی می‌باشد و میزان آن به اندازه بافت چربی بستگی دارد (۴۵). به علاوه ممکن است سیتوکین‌های تولید شده در بافت چربی (لپتین و آدیپونکتین) نقش مستقیمی در کارسینوژنز سرطان آندومتر داشته باشند (۴۶). از طرفی در زنان چاق میزان

مختلف و بیشتر بودن این میزان در جوامع غربی می‌تواند یکی از علل نتایج متفاوت باشد.

عدم فعالیت فیزیکی، یک عامل خطر دیگر برای سرطان آندومتر محسوب می‌شود (۵۲). فعالیت فیزیکی در تنظیم هورمون‌ها و متابولیسم نقش دارد (۴۲). ورزش کردن باعث کاهش سطوح استرون، استرادیول و انسولین می‌گردد (۵۳، ۵۴). همچنین میزان آدیپونکتین را افزایش می‌دهد (۵۴). این مکانیسم‌ها احتمالاً به دنبال کاهش حجم بافت چربی رخ می‌دهند (۵۲). بیشتر مطالعات انجام‌شده فعالیت فیزیکی را به‌عنوان یک متغیر مداخله‌گر بررسی نکرده‌اند. در مطالعه حاضر فعالیت فیزیکی، نقش محافظتی در مقابل سرطان آندومتر داشت. فریبرگ و همکاران (۲۰۰۷) نیز در یک مطالعه متاآنالیز و یک مطالعه هم‌گروهی، عدم فعالیت فیزیکی را یک عامل مهم خطر گزارش کردند (۲۸، ۲۹). در مطالعه لوسنتفورت و همکاران (۲۰۰۷) و پارازینی و همکاران (۱۹۹۹) با این‌که عدم فعالیت فیزیکی در بین گروه سرطان آندومتر بیشتر بود، اما از نظر آماری معنی‌دار نشد (۵۵، ۵۶). این اختلاف ممکن است به دلیل تفاوت اندازه‌گیری و تنوع تقسیم‌بندی سطوح فعالیت فیزیکی در کشورهای مختلف باشد.

یکی دیگر از نتایج این مطالعه، ارتباط سابقه فشارخون با سرطان آندومتر بود. بر اساس نتایج متاآنالیز گسترده اوون و همکاران (۲۰۱۷)، فشارخون بالا با افزایش خطر سرطان آندومتر همراه است (۵۷). در حال حاضر مکانیسم‌های بیولوژیکی توضیح‌دهنده اثرات نامطلوب فشارخون بر سرطان آندومتر نامشخص است؛ اما به نظر می‌رسد که فشارخون بالا در طولانی‌مدت، منجر به پیری سلولی و همچنین مهار آپوپتوز گردد (۵۸). در مطالعه حاضر تا قبل از تعدیل دیگر عوامل خطر سرطان آندومتر، فشارخون بالا با افزایش خطر این سرطان همراه بود. نتایج چند مطالعه با نتیجه مطالعه حاضر همخوانی داشتند (۵۵، ۵۶). از طرفی مطالعه اینونه و همکاران (۱۹۹۴) افزایش ۶۷٪ خطر سرطان آندومتر را در زنانی که فشارخون بالا داشتند، بیان کردند (۵۹). از آنجایی که دیابت و چاقی، دو عامل خطر یکسان در فشارخون بالا و سرطان آندومتر می‌باشند، احتمالاً ارتباط بین

انسولین بالاتر است (۴۷). انسولین به‌واسطه هورمون رشد شبه‌انسولین باعث افزایش رشد سلولی می‌گردد (۲۰). با توجه به نزدیکی ارتباط وزن بالا و دیابت، کنترل وزن به‌عنوان یک متغیر مداخله‌گر هنگام بررسی ارتباط دیابت بارداری و سرطان آندومتر مهم می‌باشد. در مطالعه حاضر وجود وزن بالا در بیماران مبتلا به سرطان آندومتر بیشتر مشاهده شد؛ اما پس از تعدیل‌سازی عوامل خطر، دیابت بارداری عامل خطر قوی‌تری بود. در همین راستا نتایج مطالعه فوجز و همکاران (۲۰۱۶)، نشان داد که دیابت بارداری به‌صورت مستقل از شاخص توده بدنی با احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر همراه است (۳۹). مطالعات چادیک و همکاران در دو سال پیایی (۲۰۱۰، ۲۰۱۱) دیابت را یک عامل خطر مستقل برای سرطان آندومتر پیشنهاد کردند (۴۸، ۴۹). مطالعه لیندمن و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که دیابت باعث افزایش خطر سرطان آندومتر می‌گردد، اما این خطر در زنان چاق دیابتی، دو برابر است (۲۷). چند مطالعه دیگر نیز بیان کردند که ارتباط دیابت با خطر سرطان آندومتر در زنان چاق قوی‌تر است (۲۸، ۲۹، ۵۰). برخلاف این نتایج، در مطالعه وارتکو و همکاران (۲۰۱۷) تا قبل از تعدیل شاخص توده بدنی، ارتباط معنی‌داری بین دیابت بارداری و هیپرپلازی و سرطان آندومتر مشاهده شد؛ اما پس از در نظر گرفتن شاخص توده بدنی، این ارتباط فقط در زنان زیر ۵۰ سال وجود داشت (۳۸). علت این تفاوت در نتیجه را می‌توان با توجه به مدنظر قرار دادن شاخص توده بدنی بارداری در این مطالعه توجیه نمود. تفاوت زمان اندازه‌گیری شاخص توده بدنی در مطالعات، باعث نتایج مختلف می‌گردد. شاخص توده بدنی در بارداری معمولاً بیشتر از قبل بارداری می‌باشد و باعث مخدوش شدن نتایج مطالعه می‌گردد. همچنین در مطالعه لو و همکاران (۲۰۱۴) در ایالات متحده، ارتباط دیابت و سرطان آندومتر تا قبل از تعدیل شاخص توده بدنی معنی‌دار بود (۵۱). شرکت‌کنندگان در این مطالعه شامل زنان یائسه سنین ۷۹-۵۰ سال بودند. این موضوع باعث محدود کردن واحدهای پژوهش می‌شود؛ به‌طوری‌که نتایج مطالعه قابل تعمیم به کل زنان جامعه نیست. همچنین تفاوت در شیوع چاقی در جوامع

فشارخون بالا و سرطان آندومتر قویاً تحت تأثیر این عوامل قرار می‌گیرد (۸، ۴۱، ۶۰، ۶۱). به‌علاوه فشارخون بالا شرایطی است که تحت تأثیر سبک زندگی فرد می‌باشد و بنابراین میزان آن در جمعیت‌های مختلف متغیر می‌باشد.

چند مکانیسم بیولوژیکی جهت توضیح ارتباط احتمالی دیابت بارداری با سرطان آندومتر وجود دارد. مقاومت به انسولین که در دیابت بارداری رخ می‌دهد، شرایطی است که در آن حساسیت به انسولین کاهش می‌یابد و این امر باعث افزایش سطح سرمی انسولین و گلوکز می‌گردد (۱۸). این امر سبب توسعه و پیشرفت برخی از سرطان‌ها می‌شود (۲۰). انسولین به‌طور مستقیم با اتصال به گیرنده‌های موجود در سلول‌های استرومای آندومتر باعث تکثیر سلول‌ها می‌گردد (۱۹). علاوه بر این انسولین با تغییر در سطح سرمی هورمون‌های جنسی مانند استروژن، هورمون رشد شبه انسولین و آدیپوکین‌ها به‌طور غیرمستقیم باعث گسترش سرطان آندومتر می‌شود (۲۰، ۴۷). میزان آدیپونکتین مشتق از بافت چربی در افراد دیابتی کاهش می‌یابد. کاهش آدیپونکتین با افزایش سطوح انسولین و استرادیول همراه است (۶۲). از طرفی کاهش آدیپونکتین منجر به فعال شدن آنزیم‌های آپوپتوتیک می‌گردد که در نهایت افزایش رشد سلولی و آنژیوژنز را به دنبال دارد (۴۶).

هرچند که مطالعات در این زمینه هنوز کافی نیست، اما نتایج این مطالعه می‌تواند گام مهمی در سوی پیشگیری و تشخیص زودهنگام سرطان آندومتر باشد. با توجه به این مسئله که روش غربالگری مشخصی برای سرطان آندومتر وجود ندارد، اثبات دیابت بارداری به‌عنوان یک عامل خطر می‌تواند به شناسایی سرطان آندومتر و در نتیجه ارتقاء سلامت زنان کمک بسزایی نماید. از دیگر

نقاط قوت این مطالعه می‌توان به کنترل متغیرهای مداخله‌گر اشاره نمود.

مهم‌ترین محدودیت این مطالعه، ثبت سابقه دیابت بارداری به‌صورت خودگزارشی بود. اگرچه در این روش احتمال خطای یادآوری وجود دارد، اما در مطالعه‌ای که در ایالات متحده با بررسی پرونده‌های پزشکی و تطبیق با خودگزارشی دیابت بارداری انجام شد، در ۹۴٪ موارد خودگزارشی افراد از ابتلاء به دیابت بارداری، صحت داشت (۶۳). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، همبستگی نزدیک خودگزارشی دیابت با ثبت سابقه از پرونده‌های پزشکی اعلام شد (۶۴).

نتیجه‌گیری

با توجه به‌ضرورت پیشگیری و شناسایی زودهنگام سرطان آندومتر برای کاهش میزان ناتوانی و مرگ‌ومیر حاصل از آن، می‌توان از دیابت بارداری به‌عنوان یک عامل پیشگویی سرطان آندومتر استفاده نمود. بهتر است که ارائه‌دهندگان خدمات و مراقبت‌های پزشکی از این نتایج، جهت مطلع کردن زنان با سابقه دیابت بارداری، آگاه باشند. همان‌طور که میزان دیابت بارداری در حال افزایش است، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالا و به‌صورت آینده‌نگر برای روشن‌سازی این ارتباط لازم است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و کارکنان بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه و تمامی زنانی که به‌عنوان شرکت‌کننده در این مطالعه با ما همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1):5-29.
3. Yazdani S, Bouzari Z, Naeimirad M. Epidemiology of endometrial cancer in north of Iran. *Basic Clin Canc Res* 2017; 8(4):37-41.
4. Rezaianzadeh A, Dehghani SL, Mousavi M, Rezaeianzadeh R. The incidence of uterus cancer in Iran: a systematic review. *Womens Health* 2016; 4:e42917.

5. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387(10023):1094-108.
6. Grabner M. BMI trends, socioeconomic status, and the choice of dataset. *Obes Facts* 2012; 5(1):112-26.
7. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127(2):442-51.
8. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol* 2014; 135(1):163-71.
9. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(2):294-303.
10. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(13):1928-37.
11. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(19):6026-31.
12. Huang W, Ren H, Ben Q, Cai Q, Zhu W, Li Z. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2012; 23(2):263-72.
13. Ge Z, Ben Q, Qian J, Wang Y, Li Y. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(12):1127-35.
14. Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and risk of hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2017; 2017:5202684.
15. Ren HB, Yu T, Liu C, Li YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22(6):837-47.
16. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2013; 27(4):357-64.
17. Zhou Y, Zhang X, Gu C, Xia J. Diabetes mellitus is associated with breast cancer: systematic review, meta-analysis, and in silico reproduction. *Panminerva Med* 2015; 57(3):101-8.
18. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389(10085):2239-51.
19. Bishop EA, Lightfoot S, Thavathiru E, Benbrook DM. Insulin exerts direct effects on carcinogenic transformation of human endometrial organotypic cultures. *Cancer Invest* 2014; 32(3):63-70.
20. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 2010; 118(5):315-32.
21. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(11):1288-99.
22. Fritz MA, Sperrof L. *Clinical gynecologic and infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. P. 432.
23. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(1):19-27.
24. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(12):2840-7.
25. Chandrasekaran K, Swaminathan K, Chatterjee S, Dey A. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose. *Toxicol In Vitro* 2010; 24(2):387-96.
26. Zhang Y, Zhou J, Wang T, Cai L. High level glucose increases mutagenesis in human lymphoblastoid cells. *Int J Biol Sci* 2007; 3(6):375-9.
27. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98(9):1582-5.
28. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(2):276-80.
29. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007; 50(7):1365-74.
30. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159(12):1160-7.
31. Zare Rashkooieh, Rezaeian RM, Rahnama A, Manshori M, Salajeghe M, Arab Baniyasi F, et al. Prevalence of pathological specimens of diagnostic curettage in patients admitted to Niknafs Hospital (A Short Report). *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2012; 11(4):411-6.
32. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30(2):141-6.
33. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(3):310-7.
34. Nguyen CL, Pham NM, Binns CW, Duong DV, Lee AH. Prevalence of gestational diabetes mellitus in eastern and southeastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2018; 2018:6536974.
35. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010; 33(4):768-73.

36. Sayehmiri F, Bakhtyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(40):16-23. (Persian).
37. Bouzari ZS, Yazdani SH, Abedi Samakosh M, Mohammadnejad M, Emamimeybodi S. Prevalence of gestational diabetes and its risk factors in pregnant women referred to health centers of Babol, Iran, from September 2010 to March 2012. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 43(16):6-13. (Persian).
38. Wartko PD, Beck TL, Reed SD, Mueller BA, Hawes SE. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control* 2017; 28(8):819-28.
39. Fuchs O, Sheiner E, Meirovitz M, Davidson E, Sergienko R, Kessous R. The association between a history of gestational diabetes mellitus and future risk for female malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(3):731-6.
40. Bejimal SA, Wu CF, Lowe J, Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study. *Diabetic Med* 2016; 33(1):39-46.
41. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(12):3119-30.
42. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Amer Inst Cancer Res* 2007; 87(4):112-94.
43. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612):569-78.
44. Courneya KS, Karvinen KH, Campbell KL, Pearcey RG, Dundas G, Capstick V, et al. Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):422-30.
45. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009; 63(2):135-7.
46. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 55(3):233-44.
47. Maggino T, Pirrone F, Velluti F, Bucciante G. The role of the endocrine factors and obesity in hormone-dependent gynecological neoplasias. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14(2):119-26.
48. Chodick G, Zucker I. Diabetes, gestational diabetes and the risk of cancer in women: epidemiologic evidence and possible biologic mechanisms. *Womens Health* 2011; 7(2):227-37.
49. Chodick G, Heymann AD, Rosenmann L, Green MS, Flash S, Porath A, et al. Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel. *Cancer Causes Control* 2010; 21(6):879-87.
50. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(6):611-6.
51. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(7):1432-9.
52. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016; 176(6):816-25.
53. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, Wang CC, Wang CY, Duggan CR, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(19):2314-26.
54. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, McTiernan A, Wang Q, Ballard-Barbash R, et al. Changes in insulin resistance indicators, insulin-like growth factors, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(3):357.
55. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Montella M, Zucchetto A, Pelucchi C, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007; 97(7):995-8.
56. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999; 81(4):539-42.
57. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep* 2017; 7:44808.
58. Hamet P. Cancer and hypertension: a potential for crosstalk. *J Hypertens* 1997; 15(12 Pt 2):1573-7.
59. Inoue M, Okayama A, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O, Ueshima H. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85(4):346-50.
60. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens* 2007; 20(4):370-7.
61. Rossi R, Turco V, Origliani G, Modena MG. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for the development of hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* 2006; 24(10):2017-22.
62. Petrakis D, Vassilopoulou L, Mamoulakis C, Psycharakis C, Anifantaki A, Sifakis S, et al. Endocrine disruptors leading to obesity and related diseases. *Int J Environ Res Publ Health* 2017; 14(10):128-118.
63. Solomon CG, Willett WC, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Variability in diagnostic evaluation and criteria for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19(1):12-6.
64. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(10):1096-103.