

# آیا دیابت بارداری با سرطان پستان ارتباط دارد؟ یک مطالعه مورد شاهی

زهره یگانه<sup>۱</sup>، زهره شیخان<sup>۲\*</sup>، دکتر نورالسادات کریمان<sup>۳</sup>، دکتر پرستو حاجیان<sup>۴</sup>، دکتر ملیحه نصیری<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامائی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامائی، مرکز تحقیقات مامائی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه مامائی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامائی، 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 زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۰۶

## خلاصه

**مقدمه:** شایع‌ترین سرطان شناخته شده در جهان که سبب مرگ‌ومیر گسترده در زنان می‌گردد، سرطان پستان می‌باشد. یکی از عوامل خطر کمتر شناخته شده در زنان مبتلا به سرطان پستان، هیپرانسولینمی است. از آنجایی که شناسایی عوامل خطر به پیشگیری اولیه و تشخیص زودرس سرطان پستان کمک می‌کند، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط دیابت بارداری با سرطان پستان در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقایسه‌ای در سال ۱۳۹۶ بر روی ۴۵۰ زن (۱۵۰ نفر گروه مورد و ۳۰۰ نفر گروه شاهد) مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه شهید بهشتی شهر تهران انجام گرفت. گروه مورد، زنان مبتلا به سرطان پستان بر اساس گزارش پاتولوژی و تشخیص پزشک متخصص که حداکثر یک سال از ابتلاء آنها به بیماری گذشته بود و گروه شاهد در همان مراکز، زنان مراجعه‌کننده به سایر درمانگاه‌ها بودند که به سرطان پستان مبتلا نبودند. گردآوری داده‌های مطالعه از طریق مصاحبه و تکمیل پرسشنامه بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های تی مستقل، کای دو، نسبت شانس و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۳۰ نفر (۲۰٪) از گروه مورد و ۱۷ نفر (۵/۷٪) از گروه شاهد سابقه دیابت بارداری داشتند. ارتباط آماری معنی‌داری بین سرطان پستان با دیابت بارداری ( $OR=۱/۷۸-۷/۴۳$ ،  $p<۰/۰۰۱$ ،  $CI=۰/۹۵$ ،  $OR=۳/۶۴$ )، شاخص توده بدنی ( $OR=۱/۱۸-۱/۰۴$ ،  $p<۰/۰۰۱$ ،  $CI=۰/۹۵$ ،  $OR=۱/۱۱$ ) و سن ( $OR=۱/۱۶-۱/۰۹$ ،  $p<۰/۰۰۱$ ،  $CI=۰/۹۵$ ،  $OR=۱/۱۳$ ) مشاهده شد. در زنان با سابقه دیابت بارداری، خطر ابتلاء به سرطان پستان ۳/۶۴ برابر بیشتر از سایر زنان بود ( $p<۰/۰۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** دیابت بارداری می‌تواند یک عامل خطر جهت ابتلاء به سرطان پستان محسوب گردد. پیشنهاد می‌شود از دیابت بارداری به‌عنوان یک نشانگر زودرس برای شناسایی سرطان پستان استفاده شود.

**کلمات کلیدی:** دیابت بارداری، سرطان پستان، مطالعه مورد شاهی

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

## مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان شناخته شده در جهان است که سبب مرگ‌ومیر گسترده در زنان می‌گردد. همچنین پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در ایران و جهان است (۱، ۲).

بروز سالانه سرطان پستان در ایران ۳۳/۲ در هر صد هزار نفر است که شایع‌ترین سرطان در میان زنان ایرانی است (۳). غربالگری برای تشخیص زودرس سرطان پستان مؤثر بوده و نتایج مطلوبی در بردارد. مهم‌ترین موضوع در غربالگری سرطان پستان تشخیص این مسئله است که چه کسانی باید غربالگری شده و چه کسانی در معرض خطر قرار دارند (۴).

یکی از عوامل خطر کمتر شناخته شده در زنان مبتلا به سرطان پستان، هیپرانسولینمی است که ممکن است سبب بروز این بیماری شود (۵). به نظر می‌رسد، افزایش میزان انسولین در گردش خون که عارضه مقاومت به انسولین است، می‌تواند به‌طور مستقیم رشد بافت پستان را تحریک کند؛ همچنین با کاهش ساخت گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی، میزان استرادیول فعال بیولوژیکی را افزایش می‌دهد و احتمال ابتلاء به سرطان افزایش می‌یابد (۶). آیا این رخداد در دیابت بارداری هم رخ می‌دهد؟ دیابت بارداری شایع‌ترین بیماری در بارداری است که شیوع آن در ایران رو به افزایش است (۷، ۸). بسیاری از مطالعات ارتباطی بین دیابت بارداری و سرطان پستان ذکر نمی‌کنند و برخی مطالعات دیگر نشان می‌دهند که افراد مبتلا به دیابت بارداری، خطر بالاتری جهت بروز سرطان پستان دارند (۹-۱۵). اکثر پژوهشگران بیان می‌کنند که رابطه بین دیابت بارداری و سرطان پستان هنوز نامشخص است و مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است (۱۲، ۱۷-۱۵).

از آنجایی که دیابت بارداری در حال افزایش است و با توجه به اینکه در مطالعات ارتباطی بین دیابت بارداری و سرطان پستان متناقض است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط دیابت بارداری با سرطان پستان در زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شهر تهران در سال ۱۳۹۶ انجام

شد تا شاید گامی کوچک در راستای بهبود و ارتقاء سطح سلامت زنان برداشته شود.

## روش کار

این مطالعه تحلیلی و مورد شاهدی (گذشته‌نگر) از دی ماه تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۶ در بیمارستان‌های دارای بخش انکولوژی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران (طالقانی، شهدای تجریش و امام حسین (ع)) که بیماران مبتلا به سرطان پستان جهت درمان به آنجا مراجعه می‌کردند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن حداقل سواد خواندن و نوشتن، سن ۶۵-۲۵ سال، متأهل بودن، ایرانی بودن، حداقل یک زایمان ترم، عدم سابقه قبلی ابتلاء به سرطان پستان، عدم سابقه سایر بدخیمی‌ها در خود و بستگان درجه اول، عدم سابقه هورمون‌درمانی، عدم سابقه پرتوتابی به بافت پستان قبل سن ۳۰ سالگی، عدم سابقه مصرف منظم الکل و عدم ابتلاء به بیماری‌های سیستمیک شناخته شده در حال حاضر بود. همچنین شرکت‌کنندگان در صورت عدم پاسخگویی کامل به سؤالات پرسشنامه از مطالعه خارج می‌شدند. در این پژوهش نمونه‌گیری به روش در دسترس و جمع‌آوری اطلاعات با مصاحبه انجام شد.

گروه مورد در این مطالعه، زنان مبتلا به سرطان پستان بر اساس گزارش پاتولوژی و تشخیص پزشک متخصص که حداکثر یک سال از ابتلاء آنها به بیماری گذشته بود و معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، در نظر گرفته شدند. در همان مراکز زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان، داخلی، چشم، ارتوپدی و جراحی که معیار ورود به مطالعه را دارا بودند، به سرطان پستان مبتلا نبودند و در معاینه پستان توسط پزشک سالم بودند، به‌عنوان شاهد تلقی شدند. دو گروه مورد و کنترل از نظر محل نمونه‌گیری و وضعیت شیردهی همسان شدند.

حجم نمونه بر اساس شیوع سرطان پستان ۲۰٪، شیوع دیابت بارداری ۳۵٪، خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۵٪، ۱۳۸ نفر در نظر گرفته شد که با احتساب ۱۰٪ احتمال ریزش نمونه‌ها، ۱۵۰ نفر به هر گروه اختصاص

داده شد و برای گروه شاهد حجم نمونه‌ها ۲ برابر (۳۰۰ نفر) در نظر گرفته شد (۱۰، ۱۴).

جهت جمع‌آوری اطلاعات از پرسشنامه‌های اطلاعات جمعیت‌شناختی، اطلاعات مربوط به بارداری و عوامل مرتبط با سرطان پستان استفاده شد. همچنین از اسناد و مدارک مربوط به وضعیت سرطان در گروه مورد و همچنین در صورت موجود بودن گزارش آزمایشات مربوط به دیابت بارداری یا پرونده بارداری‌های گذشته در گروه مورد و شاهد استفاده گردید. بررسی‌های روایی پرسشنامه‌ها از طریق روایی محتوی، با ارائه به ۱۰ نفر از اعضای محترم هیئت علمی گروه مامایی و بهداشت باروری انجام شد. با توجه به ماهیت گذشته‌نگر مطالعه حاضر، داده‌ها با اتکا به حافظه مشارکت‌کنندگان جمع‌آوری گردید که البته تا میزان مناسبی قابل استناد می‌باشد. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با شماره تصویب IR.SBMU.PHNM.1395.584 تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و روش‌های آمار توصیفی و

آزمون‌های من‌ویتنی، آزمون تی مستقل، کای دو، نسبت شانس و آزمون رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۴۵۰ زن (۱۵۰ نفر گروه مورد و ۳۰۰ نفر گروه شاهد) انجام شد. در گروه مورد، میانگین سن ازدواج  $17/17 \pm 2/75$  سال بود. اکثریت آنها یعنی ۴۴ نفر (۲۹/۳٪) دارای تحصیلات ابتدایی و ۱۲۰ نفر (۸۰٪) خانه‌دار بودند. ۱۴۳ نفر (۹۵/۳٪) سیگار نمی‌کشیدند و سابقه‌ای از نازایی ذکر نمی‌کردند. در گروه شاهد، میانگین سن ازدواج  $17/88 \pm 4/87$  سال بود. اکثریت آنان یعنی ۱۴۳ نفر (۳۴/۷٪) دیپلم و ۲۴۳ نفر (۸۱٪) خانه‌دار بودند. ۲۸۰ نفر (۹۳/۳٪) سیگار نمی‌کشیدند و ۲۹۳ نفر (۹۷/۷٪) سابقه‌ای از نازایی نداشتند. دو گروه از لحاظ سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری، سن اولین بارداری و تعداد سقط تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ( $p > 0/05$ ). مقایسه مشخصات دموگرافیک افراد در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- خصوصیات جمعیت‌شناختی و بارداری گروه مورد و کنترل

متغیر	گروه	زنان مبتلا به سرطان پستان (گروه مورد = ۱۵۰ نفر)	زنان غیر مبتلا به سرطان پستان (گروه کنترل = ۳۰۰ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (سال) انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	۵۱/۳۶ $\pm$ ۶/۹۶	۴۱/۸۸ $\pm$ ۹/۷۲	* < ۰/۰۰۱
سن اولین قاعدگی (سال) انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	۱۳/۳۰ $\pm$ ۱/۵۲	۱۳/۲۹ $\pm$ ۱/۱۴	* ۰/۳۱
شاخص توده بدنی انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	۲۸/۲۶ $\pm$ ۴/۴۹	۲۶/۴۰ $\pm$ ۳/۹۳	* < ۰/۰۰۱
داشتن سابقه فامیلی سرطان پستان	بلی	۱۵ (۱۰)	۱۶ (۵/۳)	** ۰/۰۶
تعداد (درصد)	خیر	۱۳۵ (۹۰)	۲۸۴ (۹۴/۷)	
داشتن سابقه دیابت	بلی	۸ (۵/۴)	۱۱ (۳/۷)	** ۰/۳۲
تعداد (درصد)	خیر	۱۴۲ (۹۴/۷)	۲۷۷ (۹۲/۳)	
داشتن سابقه دیابت بارداری	بلی	۳۰ (۲۰)	۱۷ (۵/۷)	** < ۰/۰۰۱
تعداد (درصد)	خیر	۱۲۰ (۸۰)	۲۸۳ (۹۴/۳)	
داشتن سابقه فیبروآدنومای پستان	بلی	۳۰ (۲۰)	۱۷ (۵/۷)	** ۰/۱۹
تعداد (درصد)	خیر	۱۲۰ (۸۰)	۲۸۳ (۹۴/۳)	
داشتن سابقه بیماری فیبروکیستیک پستان	بلی	۱۵ (۱۰)	۱۹ (۶/۳)	** ۰/۱۶
تعداد (درصد)	خیر	۱۳۵ (۹۰)	۲۸۱ (۹۳/۷)	

\* آزمون تی مستقل، \*\* آزمون کای اسکوئر

بر اساس آزمون رگرسیون لجستیک، شانس واقعی ابتلاء به سرطان پستان در زنانی که سابقه دیابت بارداری داشتند،  $3/64$  برابر بیشتر از سایر زنان بود. همچنین به ازاء هر یک سال افزایش سن، شانس سرطان پستان  $13\%$  افزایش می‌یافت. به ازاء هر یک واحد افزایش شاخص توده بدنی، شانس ابتلاء به سرطان پستان  $11\%$  افزایش می‌یافت. نمودار ۱، مقایسه دیابت بارداری در دو گروه مورد و کنترل را نشان می‌دهد.

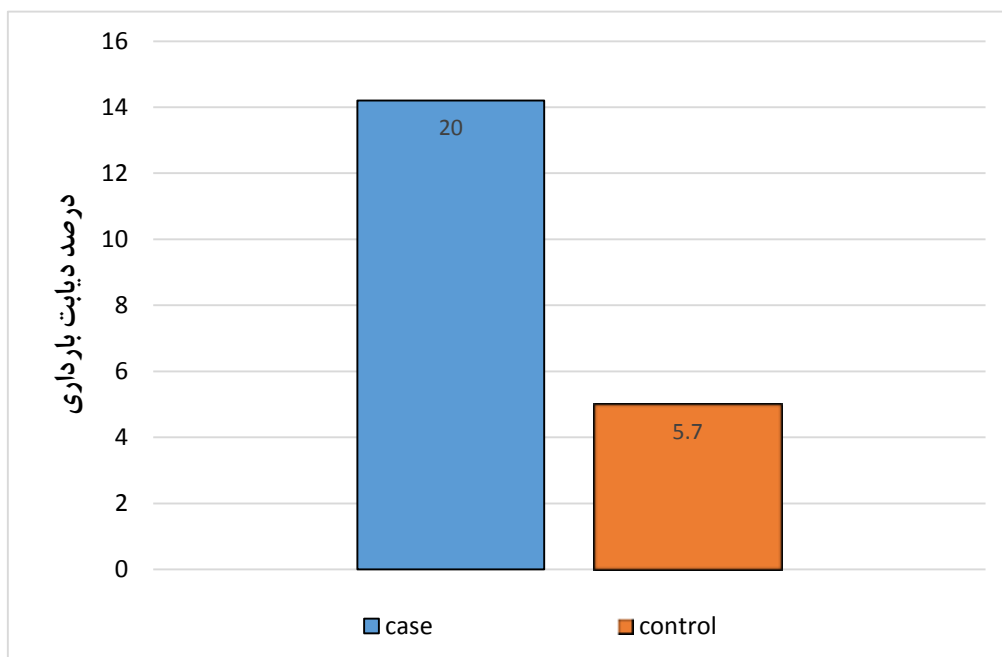
برخی متغیرهای مربوط به سرطان پستان در جدول ۲ نشان داده شده است. اکثر زنان گروه مورد یعنی  $140$  نفر ( $93/3\%$ ) مبتلا به سرطان پستان داکتال بودند که در معاینه فردی، سرطانشان تشخیص داده شده بود. در گروه مبتلا به سرطان پستان  $110$  نفر ( $73/3\%$ ) زنان منوپوز بودند. بیشتر زنان  $111$  نفر ( $73/9\%$ ) مبتلا به سرطان پستان در مرحله ۳ بیماری بودند. نتایج رگرسیون لجستیک در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۲- برخی مشخصات زنان مبتلا به سرطان پستان

متغیر	شاخص متغیر	انحراف معیار ± میانگین
سن ابتلاء به سرطان پستان (سال)		$6/85 \pm 50/80$
زمان تشخیص سرطان پستان (ماه)		$3/27 \pm 8/02$

جدول ۳- رگرسیون لجستیک سرطان پستان با سایر متغیرها

متغیر مستقل	نسبت شانس (OR)	سطح معنی‌داری	حد بالا	حد پایین	فاصله اطمینان
دیابت بارداری	$3/64$	$0/001$	$7/43$	$1/78$	$95\%$
شاخص توده بدنی	$1/13$	$0/001$	$1/18$	$1/04$	$95\%$
سن (سال)	$1/11$	$0/001$	$1/16$	$1/09$	$95\%$



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

## بحث

در این مطالعه بین سابقه دیابت بارداری و سرطان پستان ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت. سابقه دیابت بارداری در گروه مورد ۲۰٪ و در گروه شاهد ۵/۷٪ محاسبه گردید. دیابت بارداری در منطقه مدیترانه شرقی و کشور ایران شیوع بالایی دارد (۱۱/۹-۸/۸۱) (۱۸). هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که در دیابت بارداری رخ می‌دهند، با رشد سلولی کنترل نشده و سرطان همراه است (۱۹). به علاوه هیپرگلیسمی با افزایش استرس اکسیداتیو، احتمال کارسیوژنزیس را افزایش می‌دهد (۲۰). زنان مبتلا به دیابت بارداری با سطوح بالاتر گلوکز و پروتئین سی واکنشی و سطوح پایین‌تر گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی مواجه هستند (۲۱). همچنین این زنان در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به دیابت نوع دو و سایر سرطان‌ها قرار دارند (۲۲، ۲۳). با توجه به خصوصیات مشابه دیابت بارداری و دیابت نوع دو می‌توان امکان ارتباط دیابت بارداری با افزایش خطر سرطان را نیز استنباط نمود.

در بسیاری از مطالعات، شیوع دیابت ارتباط معنی‌داری با افزایش خطر بروز سرطان پستان دارد (۲۴-۲۶). در مطالعه پارک و همکاران (۲۰۱۷) کسانی که سابقه دیابت بارداری بیش از یک‌بار داشتند، با خطر بیشتر ابتلاء به سرطان پستان همراه بودند (۱۵). فوشس و همکاران (۲۰۱۷) بیان داشتند که سابقه دیابت بارداری باعث افزایش خطر سرطان‌های پستان، آندومتر و تخمدان می‌گردد (۱۲). برخی محققین گزارش کردند که به‌علت فاصله زمانی طولانی بین دیابت بارداری و بروز بدخیمی‌ها، ارتباط دیابت بارداری با خطر ابتلاء به سرطان هنوز مشخص نیست (۱۴). در همین راستا مطالعه مروری یگانه و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی ۱۱ مطالعه در ارتباط دیابت بارداری و سرطان پستان، نتیجه را نامشخص گزارش کردند و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را پیشنهاد دادند (۲۷).

پرین و همکاران (۲۰۰۸) افزایش خطر سرطان پستان را در زنان با سن بیشتر از ۵۰ سال که سابقه دیابت بارداری داشتند، مشاهده نمودند (۱۰). در مقابل، پو و همکاران (۲۰۱۷) در ایالات متحده سابقه دیابت بارداری

را عامل محافظتی در برابر ابتلاء به سرطان پستان گزارش نمودند (۱۳). همچنین نتایج مطالعه بجایمال و همکاران (۲۰۱۶) ارتباطی معکوس بین سابقه دیابت بارداری و خطر ابتلاء به سرطان پستان را بیان کردند (۱۷). میزان آدیپونکتین مشتق از بافت چربی در افراد دیابتی کاهش می‌یابد. کاهش آدیپونکتین با افزایش سطوح انسولین و استرادیول و فعال شدن آنزیم‌های آپوپتوتیک که منجر به افزایش رشد سلولی و آنژیوژنز می‌شود، همراه است (۲۸). مکانیسم دیگر، 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 (۲۹).

در این پژوهش، ارتباط آماری معنی‌داری بین شاخص توده بدنی بین دو گروه مشاهده شد که احتمالاً به سطوح بالای استروژن در بافت چربی مرتبط است. به‌علاوه ممکن است سیتوکین‌های تولید شده در بافت چربی (لپتین و آدیپونکتین) نقش مستقیمی در کارسینوژنز سرطان پستان داشته باشند (۳۰). در زنان چاق، میزان انسولین بالاتر است که باعث افزایش رشد سلولی می‌گردد (۳۱). خطر سرطان پستان پس از یائسگی، در زنان دارای اضافه‌وزن ۱/۵ برابر و در زنان چاق، حدود ۲ برابر بیشتر از زنان لاغر است (۳۲). همچنین چاقی یک عامل خطر برای دیابت نوع دو می‌باشد که بسیاری از مطالعات، آن را با افزایش خطر سرطان پستان مرتبط دانسته‌اند (۳۳، ۳۴). در مطالعه حاضر وزن بالا در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر مشاهده شد؛ اما پس از تعدیل‌سازی عوامل خطر، دیابت بارداری ارتباط قوی‌تری با سرطان پستان داشت. از دیگر نتایج مطالعه حاضر، بیشتر بودن سن در زنان مبتلا به سرطان بود. بسیاری از مطالعات تأثیر افزایش سن در سرطان پستان را تأیید نموده‌اند (۳۵، ۳۶). در ایران سن ابتلاء به سرطان پستان ۱ تا ۲ دهه کمتر از میزان جهانی است، لذا غربالگری در ایران باید از سنین پایین‌تر آغاز گردد.

با توجه به‌ضرورت پیشگیری و شناسایی زودهنگام سرطان پستان، می‌توان از دیابت بارداری به‌عنوان یک

## نتیجه گیری

به نظر می‌رسد که دیابت بارداری می‌تواند یک عامل خطر ابتلاء به سرطان پستان محسوب گردد. از دیابت بارداری می‌توان به‌عنوان یک نشانگر زودرس برای شناسایی سرطان پستان استفاده شود. لذا توجه مراقبین سلامت در غربالگری سرطان پستان نیز به سابقه دیابت بارداری در زنان هم معطوف گردد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که امکان این تحقیق را فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

عامل پیشگویی سرطان پستان استفاده نمود. بهتر است ارائه‌دهندگان خدمات و مراقبت‌های پزشکی و مامایی از سابقه زنان با دیابت بارداری، آگاه باشند. در این پژوهش جمع‌آوری اطلاعات با تکیه بر حافظه افراد در یادآوری سابقه بیماری صورت گرفت. این محدودیت در تمامی مطالعات مورد شاهدهی (گذشته‌نگر) به‌علت ماهیت این نوع پژوهش، مطرح می‌گردد. دیگر محدودیت مطالعه حاضر، عدم همسان‌سازی برخی متغیرهای شناخته شده در افزایش خطر سرطان پستان مانند سن زنان بود. برای تعیین و اندازه‌گیری دقیق‌تر متغیرها و ارتباط بین آنها (مانند دیابت بارداری و سایر عوامل خطر سرطان پستان) پیشنهاد می‌گردد مطالعات آینده‌نگر طولانی‌مدت با حجم نمونه بالا در این زمینه انجام گردد.

## منابع

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71(3):209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1):7-30.
3. Mahdavi N, Ghoncheh M, Pakzad R, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of bladder cancer and their relationship with the development index in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016; 17(1):381-6.
4. Hilakivi-Clarke L, De Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2013; 18(1):25-42.
5. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 86(3):823S-35S.
6. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer letters* 2015; 356(2):231-43.
7. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*. 25<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
8. Jafari-Shobeiri M, Ghojzadeh M, Azami-Aghdash S, Naghavi-Behzad M, Piri R, Pournali-Akbar Y, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of public health* 2015; 44(8):1036.
9. Sella T, Chodick G, Barchana M, Heymann AD, Porath A, Kokia E, et al. Gestational diabetes and risk of incident primary cancer: a large historical cohort study in Israel. *Cancer Causes & Control* 2011; 22(11):1513-20.
10. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, et al. Gestational diabetes and the risk of breast cancer among women in the Jerusalem Perinatal Study. *Breast cancer research and treatment* 2008; 108(1):129-35.
11. Dawson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2004; 100(1):149-55.
12. 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. *Archives of gynecology and obstetrics* 2017; 295(3):731-6.
13. Powe CE, Tobias DK, Michels KB, Chen WY, Eliassen AH, Manson JE, et al. History of gestational diabetes mellitus and risk of incident invasive breast cancer among parous women in the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2017; 26(3):321-7.
14. Tong GX, Cheng J, Chai J, Geng QQ, Chen PL, Shen XR, et al. Association between gestational diabetes mellitus and subsequent risk of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15(10):4265-9.
15. Park YM, O'Brien KM, Zhao S, Weinberg CR, Baird DD, Sandler DP. Gestational diabetes mellitus may be associated with increased risk of breast cancer. *British journal of cancer* 2017; 116(7):960-3.

16. Luo J, Hendryx M, Virnig B, Wen S, Chlebowski R, Chen C, et al. Pre-existing diabetes and breast cancer prognosis among elderly women. *British journal of cancer* 2015; 113(5):827-32.
17. Bejaimal 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 Medicine* 2016; 33(1):39-46.
18. Badakhsh M, Daneshi F, Abavisani M, Rafiemanesh H, Bouya S, Sheyback M, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2019; 65(3):505-14.
19. Weroha SJ, Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2012; 41(2):335-50.
20. Nagarajan A, Malvi P, Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends in cancer* 2016; 2(7):365-77.
21. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27.
22. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020; 369.
23. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2016; 124(05):263-75.
24. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2012; 107(9):1608-17.
25. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(4):1061-5.
26. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer* 2007; 121(4):856-62.
27. Yeganeh Z, Sheikhan Z, Kariman N, Hajian P, Nasiri M, Mirzadeh N. Relationship between pregnancy-associated variables and breast cancer risk: a systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(2):85-97.
28. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The lancet* 2017; 389(10085):2239-51.
29. Chandrasekaran K, Swaminathan K, Chatterjee S, Dey A. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose. *Toxicology in Vitro* 2010; 24(2):387-96.
30. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009; 63(2):135-7.
31. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2015; 21(1):57-74.
32. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Stefansson OA, Macias-Gonzalez M, Sandoval J, Cueva J, et al. Obesity and menopause modify the epigenomic profile of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(7):351-63.
33. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine related Cancer* 2012; 19(6):793.
34. Maskarinec G, Fontaine A, Torfadottir JE, Lipscombe LL, Lega IC, Figueroa J, et al. The relation of type 2 diabetes and breast cancer incidence in Asian, Hispanic and African American Populations—a review. *Canadian journal of diabetes* 2018; 42(1):100-5.
35. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast cancer research and treatment* 2014; 144(1):1-10.
36. Youn HJ, Han W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: focus on risk factors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2020; 21(4):867.