

## بررسی ارتباط بین دیابت بارداری و خطر ابتلا به سرطان پستان: یک مطالعه طولی و

### مبتنی بر جمعیت

سمیرا بهبودی گندوانی<sup>۱</sup>، مژگان مودودی<sup>۱</sup>، راضیه بیدهندی یارندی<sup>۱</sup>، مینا امیری<sup>۱</sup>، امیرعباس مومنان<sup>۲</sup>، فریدون عزیزی<sup>۳</sup>، فهیمه رضائی تهرانی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** اگرچه ارتباط مثبت بین سرطان پستان و دیابت نوع دو گزارش شده است، ولیکن ارتباط این بیماری با سابقه قبلی ابتلا به دیابت حاملگی کمتر مشخص شده است. هدف ما در این مطالعه بررسی ارتباط بین سابقه ابتلا به دیابت بارداری و بروز سرطان پستان در یک مطالعه طولانی مدت مبتنی بر جمعیت است.

**روش‌ها:** برای انجام پژوهش حاضر تعداد ۴۰۷۶ زن ۲۰-۵۰ سال که در فاز اول مطالعه قند و لیپید شرکت کرده بودند و سابقه حداقل یک بارداری در ابتدای مطالعه را داشتند، وارد پژوهش شدند و به مدت ۱۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. از هر یک از افراد سابقه ابتلا به دیابت بارداری پرسیده می‌شد و سپس رخداد سرطان پستان مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. به منظور اندازه‌گیری نسبت مخاطره برای دو گروه از آزمون بقای کاکس استفاده شد.

**یافته‌ها:** جمعیت مورد مطالعه شامل ۸۸۶ زن با سابقه و ۳۱۹۰ نفر بدون سابقه ابتلا به دیابت بارداری بودند. میانه (دامنه) میان چارکی) مدت زمان پیگیری افراد در گروه با و بدون سابقه ابتلا به دیابت بارداری به ترتیب (۱۳/۵۱-۸/۰۹) و (۱۳/۱۴-۶/۲۶) سال است. چگالی رخداد ابتلا به سرطان پستان ۰/۶۴ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان (۰/۹۱-۰/۴۴)٪ بود. از این تعداد ۴ مورد در زنان با سابقه ابتلا به دیابت بارداری (چگالی بروز ۰/۳۶ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان (۰/۹۹-۰/۱۱)٪) و ۲۶ مورد (چگالی بروز ۰/۷۳ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان (۱/۱-۰/۴۹)٪) در زنان بدون سابقه ابتلا بود. نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که سابقه ابتلا به دیابت بارداری عامل خطر مستقلی برای رخداد سرطان پستان محسوب نمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** دیابت بارداری، سرطان پستان، مطالعه مبتنی بر جمعیت

۱- مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* **نشانی:** ولنجک، خیابان یمن، خیابان اعرابی، پلاک ۲۳، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰، نمابر: ۲۲۴۱۶۲۶، پست

الکترونیک: ramezani@endocrine.ac.ie

## مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان است و شیوع آن در دهه‌های اخیر رو به افزایش بوده است [۱-۳]. شیوع آن در کشورهای مختلف متفاوت گزارش شده است، لیکن در برخی مطالعات شیوع پنج ساله این سرطان در حدود ۲۵۰۰۰۰ مورد در سال تخمین زده شده است [۱]. از طرفی شایع‌ترین سرطان در زنان، سرطان پستان است، به طوری که به تنهایی ۲۵ درصد از کل سرطان‌های زنان را شامل می‌شود [۲]. مطالعات پیشین نشان داده است که میزان بروز آن در کشورهای پیشرفته و میزان مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه یافته بیشتر است [۲]. در ایران نیز سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان و نیز پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود و میزان بروز آن با شیب تندی رو به افزایش است [۴، ۵]. اتیولوژی کلی سرطان پستان به طور کامل شناخته نشده است ولیکن عوامل متعددی از جمله ژنتیک و سابقه خانوادگی، مواجهه با پرتو یونیزان، سابقه مصرف داروهای استروژنی، چاقی، برخی بیماری‌های کبدی، فعالیت فیزیکی کم و رژیم غذایی پرچربی، وقوع منارک زودرس و یائسگی دیررس به عنوان فاکتورهای خطر برای آن مطرح شده‌اند [۶-۸]. از طرفی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اختلالات متابولیک از جمله افزایش سطح قندخون و هایپرانسولینمی با واسطه فعال کردن پاسخ‌های صدمه سلولی و استرس اکسیداتیو در بروز سرطان پستان مؤثر هستند. [۹، ۱۰]. همچنین افزایش غلظت فاکتورهای شبه انسولینی و استروژن درون‌زاد که هر دو مورد در زنان مبتلا به دیابت نوع دو نیز به طور شایع دیده می‌شوند با افزایش بروز سرطان پستان همراهی داشته‌اند [۱۱-۱۳].

دیابت بارداری شایع‌ترین اختلال اندوکرینولوژی در بارداری بوده و شیوع آن حدود بین ۵-۱۲ درصد تخمین زده می‌شود [۱۳، ۱۴] و به نظر می‌رسد تظاهر بسیار اولیه از بروز دیابت نوع دو باشد که تحت استرس ناشی از هورمون‌های بارداری خود را نشان داده است. همچنین دیابت بارداری با افزایش وزن و چاقی ارتباط مستقیم دارد. چاقی خود می‌تواند سازوکارهای

التهابی را فعال کند که منجر به افزایش تولید فاکتورهای التهابی می‌گردد که با بروز دیابت نوع دو و دیابت بارداری ارتباط دارد [۱۵]. از طرفی هایپرگلیسمی باعث افزایش ساخت نوکلئوتید پورین<sup>۱</sup> می‌شود، که منجر به تحریک شکستن نوکلئوتیدی و افزایش غلظت محصولات تخریب نوکلئوتیدی مانند مولکول‌های سوپر اکسید و اوریک اسید شده و به نظر می‌رسد این مولکول‌های اکسیژن فعال و افزایش غلظت اسید اوریک افزایش یافته داخل سلولی با بروز سرطان در آینده ارتباط دارند [۱۶، ۱۷].

مطالعات موجود در زمینه‌ی ارتباط بین دیابت بارداری و دیابت نوع دو با بروز سرطان پستان نتایج متفاوتی داشته‌اند. در مطالعه‌ی Fuchs و همکاران ارتباط معنی‌داری بین سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری و ابتلای بعدی به سرطان پستان و رحم و تخمدان‌ها دیده شده است [۱۸]. در مطالعه‌ی Cavicchia و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز به ارتباط بین دیابت نوع دو و تفاوت‌های نژادی و بروز سرطان کولون اشاره شده است [۱۹]. Wolf و همکاران نیز در سال ۲۰۰۵ در مطالعه‌ی خود ارتباط احتمالی بین دیابت بارداری و سرطان پستان را مطرح کرده‌اند [۲۰]. اما در مقابل در مطالعات دیگری از جمله مطالعه‌ی Oskar و همکاران در سال ۲۰۱۸ ارتباط معنی‌داری بین سابقه‌ی دیابت بارداری و افزایش بروز سرطان پستان دیده نشده است [۲۱]. این یافته بعداً در یک متا آنالیز مورد تایید قرار گرفت [۲۲]. نکته‌ی قابل توجه در این مطالعات آن است که بسیاری از این مطالعات عمدتاً به صورت گذشته‌نگر بودند و یا دوره‌های پیگیری طولانی مدت نداشتند و در عین حال برخی عوامل مخدوشگر از جمله سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی در آنها مورد ارزیابی قرار نگرفته بود. با توجه به نتایج ضد و نقیض و نیز محدودیت‌های مطالعات پیشین و نیز با توجه شیوع نسبتاً بالای دیابت بارداری و سرطان پستان در ایران و از طرفی عوارض جدی و مرگ و میر چشم‌گیر این سرطان بر آن شدیم تا ارتباط بین سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری را با بروز

<sup>1</sup> purine nucleotide

سرطان پستان را در یک طولی مطالعه مبتنی بر جمعیت با یک دوره‌ی پیگیری نسبتاً طولانی مورد ارزیابی قرار دهیم.

## روش‌ها

این مطالعه در قالب مطالعه قند و لیپید تهران انجام شد. این مطالعه، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر جهت تعیین عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر و تعیین شیوه‌ی زندگی برای جلوگیری از اثر این عوامل خطر ساز است که در منطقه‌ی ۱۳ تهران انجام می‌شود. تعداد ۱۵۰۰۵ نفر افراد بالای ۳ سال از ساکنان این منطقه تهران با روش تصادفی خوشه‌ای چند مرحله‌ای وارد مطالعه شده‌اند. فراخوانی توسط واحد ارتباطات اجتماعی مطالعه صورت می‌گرفت که از کارشناسان مجرب مددکاری اجتماعی و علوم اجتماعی تشکیل یافته بود و از همکاری شبکه‌ی رابطان بهداشتی نیز برخوردار بود. مرحله دعوت نمونه‌ها در هر فاز شامل یک ملاقات حضوری بود که حدوداً یک ماه قبل از معاینات و به شکل مراجعه به در منزل افراد انجام می‌شد. در این ملاقات با معرفی اهداف و اهمیت طرح، افراد به مشارکت در این پروژه ترغیب می‌شدند. سپس یک هفته قبل از معاینات یک ملاقات دیگر صورت می‌گرفت که طی آن افراد به واحد تحقیقاتی دعوت می‌شدند و به ایشان دعوتنامه مراجعه جهت معاینات داده می‌شد. شب قبل از تاریخ مراجعه با تماس تلفنی مساله به ایشان یادآوری می‌گردید. پس از مراجعه تمام افراد تحت مصاحبه‌ی خصوصی توسط پزشک آموزش دیده و اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل اندازه‌گیری قد و وزن و فشار خون با یک پروتکل استاندارد قرار گرفته‌اند [۲۳]. برای انجام پژوهش حاضر تعداد ۴۰۷۶ زن ۲۰-۵۰ سال که در فاز اول مطالعه قند و لیپید شرکت کرده بودند و سابقه‌ی حداقل یک بارداری در ابتدای مطالعه را داشتند، وارد پژوهش حاضر شدند. کلیه‌ی افراد مبتلا به سرطان پستان در ابتدای مطالعه و زنان دارای سابقه‌ی چند قلوبی از مطالعه خارج شدند. سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری در ابتدای مطالعه و سپس هر ۳ سال یکبار از افراد پرسیده می‌شد. لازم به ذکر است که با توجه به غربالگری همگانی دیابت بارداری در

دوران بارداری، کلیه‌ی زنان باردار مورد غربالگری دیابت بارداری قرار گرفته‌اند. در نهایت، تعداد ۸۸۶ نفر دارای سابقه‌ی دیابت بارداری و ۳۱۹۰ نفر سالم بدون سابقه‌ی دیابت بارداری وارد مطالعه شدند. میانگین مدت زمان پیگیری در زنان دارای سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری (۱۳/۵۱-۸/۰۹) و در زنان سالم (۱۳/۱۴-۶/۲۶) ۱۱/۶۲ سال بود. کلیه‌ی افراد مورد مطالعه پس از جمع‌آوری اطلاعات اولیه به‌طور سالیانه از نظر وجود مشکلات پزشکی طی سال قبل به‌صورت تلفنی پیگیری شدند. روش پیگیری به این صورت بود که ابتدا یک پرستار آموزش دیده از آنها در مورد هرگونه رخداد سرطان پستان سؤال می‌کرد و سپس یک پزشک آموزش دیده اطلاعات تکمیلی مربوطه را از منابع مختلف از جمله بیمارستان محل بستری اخذ می‌کرد. اطلاعات گردآوری شده توسط کمیته‌ی تخصصی پیامدها شامل متخصص مربوطه بررسی و تشخیص نهایی برای تیم تحقیق مسجل می‌گردید. در مطالعه‌ی حاضر تشخیص سرطان پستان به‌صورت یافته مثبت در سونوگرافی یا ماموگرافی به همراه تأیید بیوپسی دال بر وجود کانسر مهاجم پستان مسجل می‌گردید. اندازه‌گیری‌های بالینی، تن‌سنجی و آزمایشگاهی: افراد تحت مطالعه توسط یک پرسشگر آموزش دیده و با استفاده از یک پرسشنامه پیش‌آزمون شده مورد مصاحبه قرار گرفته و اطلاعات مربوط به سن و سوابق بیماری ثبت شد.

این طرح توسط کمیته‌ی اخلاق پژوهش‌کنده علوم غدد درون ریز تأیید و رضایت نامه کتبی از تمامی افراد شرکت کننده اخذ گردید.

## تجزیه و تحلیل آماری

مشخصات پایه افراد به‌صورت میانگین (انحراف معیار) یا فراوانی در دو گروه نشان داده شده است. برای بررسی تفاوت در مشخصات پایه در بین دو گروه از آزمون‌های آماری تی<sup>۱</sup> و من‌ویتنی<sup>۲</sup> استفاده شد. به‌منظور اندازه‌گیری نسبت مخاطره<sup>۳</sup>

<sup>1</sup> t test

<sup>2</sup> Mann-Whitney U

<sup>3</sup> Hazard ratio (HR)

در مدل نهایی برخی از متغیرهای مخدوشگر مانند سن، نمایه توده‌ی بدنی، فشارخون سیستولیک و سطح تری‌گلیسیرید تعدیل گردید. در تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۵ استفاده شده و مقدار  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه شامل ۸۸۶ زن با سابقه ابتلا به دیابت بارداری و ۳۱۹۰ نفر بدون سابقه ابتلا به دیابت بارداری بودند. میانگین و انحراف معیار سنی (۷/۸) ۳۸/۳ سال در زنان با سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری و (۷/۸) ۳۵/۲ در زنان بدون سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری بود. مشخصات پایه هر دو گروه شرکت‌کننده در مطالعه در جدول ۱ آورده شده است (جدول ۱).

برای دو گروه دارای سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری و زنان سالم بدون سابقه‌ی ابتلا، از آزمون بقای کاکس استفاده شد. در این آزمون ابتلا به کانسر پستان، در طول مطالعه به‌عنوان موارد شکست (Failure) و عدم ابتلا به سرطان پستان تا انتهای مطالعه، مرگ به‌دلیلی غیر از کانسر پستان و یا گم شدن در طول مطالعه (lost to follow-up) به‌عنوان موارد سانسور شده (Censored) در نظر گرفته شدند. زمان تا وقوع (time to event) برای هر فرد به‌صورت زمان بین ورود به مطالعه و یکی از موارد: وقوع سرطان پستان، پایان پیگیری و یا مرگ غیر از سرطان پستان تعریف گردید. مدل Stepwise برای ورود و خروج متغیرهای مخدوش‌کننده احتمالی شامل سن و نمایه توده‌ی بدنی ( $P < 0.1$  برای ورود و  $P > 0.1$  برای خروج) در نظر گرفته شد. برای مدل خطرات متناسب با کاکس (Cox)، فرضیه‌ی خطرات متناسب (Proportional hazard assumption) به روش گرافیکی ارزیابی شد و متناسب بودن آن اثبات گردید.

جدول ۱- مشخصات پایه شرکت‌کنندگان در مطالعه بر اساس توزیع دو گروه در ابتدای مطالعه

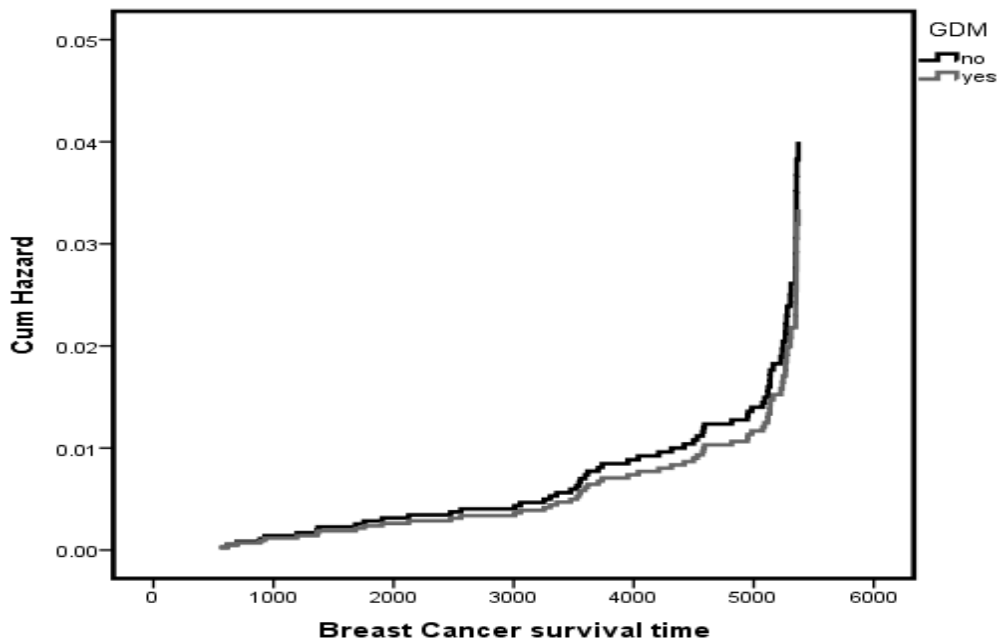
متغیرها	با سابقه دیابت بارداری	بدون سابقه دیابت بارداری
	تعداد= ۸۸۶	تعداد= ۳۱۹۰
سن (سال) *	۳۸/۳ (۷/۸)	۳۵/۲ (۷/۸)
نمایه توده‌ی بدن ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) *	۲۹/۴ (۴/۹)	۲۷/۵ (۴/۶)
دور کمر (Cm) *	۹۱/۵ (۱۱/۹)	۸۶ (۱۱/۲)
قند ناشتای پلاسما (mg/dl) *	۱۰۲/۳ (۳۹/۹)	۹۰/۶ (۲۱)
قند دو ساعته پلاسما (mg/dl) *	۱۲۸/۶ (۶۲/۱)	۱۱۲/۴ (۴۰/۲)
کلسترول (mg/dl) *	۱۹۶/۱ (۳۸)	۱۸۹/۶ (۳۹/۲)
HDL کلسترول (mg/dl) **	۴۰/۲ (۹/۸)	۴۱/۳ (۱۰/۸)
LDL کلسترول (mg/dl)	۱۲۳/۱ (۳۲)	۱۲۰ (۳۳/۳)
تری‌گلیسیرید (mg/dl)، (میان و صدک ۲۵٪-۷۵٪) **	۱۶۳/۷ (۱۳۶/۱۸۶-۷/۵)	۱۳۸/۷ (۷۸/۱۵۹-۸/۲)
فشارخون سیستولی (mmHg) *	۱۱۷/۷ (۱۸/۴)	۱۱۴/۲ (۱۷/۳)
فشارخون دیاستولی (mmHg) *	۷۸/۲ (۱۱/۲)	۷۶/۲ (۱۱/۲)
استعمال سیگار (٪)	۱۳ (۱/۴)	۴/۳ (۱/۷)

چارکی) مدت زمان پیگیری افراد در گروه با و بدون سابقه ابتلا به دیابت بارداری به‌ترتیب (۱۳/۵۱-۸/۰۹) ۱۲/۱۲ و (۱۳/۱۴-۶/۲۶) ۱۱/۶۲ سال بود. پس از میانه مدت زمان

در بین گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری در تمامی متغیرها مشاهده میشود. به‌طوری‌که در زنان دارای سابقه‌ی دیابت بارداری دارای الگوی عوامل خطر بدتری بودند. میانه (دامنه‌ی میان

در زنان بدون سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری). نمودار ۱ خطر تجمعی کانسر پستان را برای زنان با سابقه ابتلا به دیابت بارداری و بدون سابقه ابتلا نشان می‌دهد (نمودار ۱). نتایج نشان داد که در هر دو گروه خطر تجمعی یکسان وجود دارد. میزان خطر ابتلا به کانسر پستان برای هر دو گروه در جدول شماره ۲ نشان داده شده است (جدول ۲).

پیگیری تعداد ۳۰ رخداده ابتلا به سرطان پستان یافت شد. (چگالی بروز ۰/۶۴ در هزار شخص سال با فاصله اطمینان (۰/۹۱-۰/۴۴)٪۹۵ از این تعداد ۴ مورد در زنان با سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری و ۲۶ مورد در زنان بدون سابقه‌ی ابتلا بود. (چگالی بروز ۰/۳۶ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان (۰/۹۹-۰/۱۱)٪۹۵ در زنان با سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری و ۰/۷۳ در هزار شخص-سال با فاصله اطمینان (۰/۴۹-۱/۱)٪۹۵



نمودار ۱- خطر تجمعی ابتلا به کانسر پستان در گروه‌های با و بدون سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری

جدول ۲- نسبت های خطر (HRs) فاصله اطمینان ۹۵٪ برای کانسر پستان براساس داشتن سابقه یا عدم سابقه ابتلا به دیابت بارداری

میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value	میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value	میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value	میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value	میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value	میزان مخاطره (HR: 95% CI) P-value
با تعدیل چندگانه *	تعدیل شده برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی	تعدیل شده برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی	تعدیل شده برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی	تعدیل شده برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی	تعدیل شده برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی
۰/۵۸ (۹۵٪: ۰/۱-۴۳/۵۹)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)
۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰
۰/۵۸ (۹۵٪: ۰/۱-۴۳/۵۹)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)	۰/۷۰ (۹۵٪: ۰/۱-۳۷/۳۱)
۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

ف بر اساس مدل خطرات متناسب کاکس \* تعدیل شده برای سن ، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، فشار خون سیستولیک و تری گلیسیرید حجم نمونه در گروه با سابقه دیابت بارداری ۸۸۶ نفر و درافراد بدون سابقه دیابت بارداری ۳۱۹۰ نفر میباشد.

برای تأیید یافته‌های مطالعات پیشین پیشنهاد کردند [۲۲]. در این رابطه، Powe و همکاران در سال ۲۰۱۷ در مطالعه‌ی بزرگ آینده‌نگر در آمریکا به بررسی خطر ابتلا به کانسر پستان در زنان با سابقه‌ی دیابت بارداری در مقایسه با زنان بدون سابقه‌ی مذکور پرداختند. میانه‌ی مدت زمان پیگیری این افراد ۲۲ سال بود. در این مطالعه از کل ۸۶۹۷۲ شرکت کننده‌ی زن، تعداد ۵۱۸۸ زن دارای سابقه‌ی دیابت بارداری بودند. از بین کلیه‌ی شرکت کنندگان در این مطالعه تعداد ۲۳۷۷ نفر (۱۰۰ نفر با سابقه‌ی دیابت بارداری و ۲۲۷۷ نفر بدون سابقه‌ی دیابت بارداری) مبتلا به کانسر مهاجم پستان شدند. نتایج مطالعه نشان داد که داشتن سابقه‌ی دیابت بارداری مخاطره ابتلا به کانسر پستان را کاهش می‌دهد [ 95% confidence interval (CI), 0.55-0.84; P = 0.0004]. محققان انجام پژوهش‌های بیشتر را در جهت شناسایی سازوکارهای احتمالی پیشنهاد کردند [۲۴]. در مطالعه‌ی دیگری Bejimal و همکاران در سال ۲۰۱۶ در آمریکا در یک مطالعه‌ی همگروهی گذشته‌نگر مبتنی بر جمعیت به بررسی شانس ابتلا به کلیه‌ی سرطان‌ها از جمله سرطان پستان در زنان با سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان همسان از نظر سن پرداختند. در این مطالعه تعداد ۱۴۹۰۴۹ زن در سنین ۲۰-۵۰ سال به مدت ۸/۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند. در انتهای مدت زمان پیگیری، تعداد ۲۹۲۷ مورد رخداد جدید سرطان گزارش گردید. نتایج مطالعه نشان داد که سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری با کاهش شانس ابتلا به سرطان پستان ( HR: 0.86, 95% CI 0.75, 0.98) همراه است [۲۵]. از طرفی در مطالعه‌ی بزرگ دیگری Park YM و همکاران در سال ۲۰۱۷ در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، تعداد ۵۰۸۸۴ زن ۳۵-۷۴ ساله را به مدت ۶ سال مورد پیگیری قرار دادند. این محققان نشان دادند که هرچند سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری با سرطان پستان ارتباط معنی‌دار ندارد (HR)=1.10, 95% confidence interval (CI)=0.88-1.36)، اما داشتن سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری با انواع تومور استروژن رسپتور منفی ارتباط معنی‌دار دارد (HR=1.73, 95% CI=0.98-3.06). از طرفی داشتن حداقل دو بارداری با سابقه‌ی دیابت بارداری با ابتلا به

میزان مخاطره‌ی ابتلا به سرطان پستان در گروه بدون سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری کمتر از زنان بدون سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری بود که البته این اختلاف تفاوت آماری نداشت (HR, 0.58, 95% CI = 0.43-1.59, P = 0.153) تعدیل‌سازی برای سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی و سایر مخدوشگرهای احتمالی شامل فشار خون و پروفایل لیپیدی تغییری در سطح معنی‌داری نتایج ایجاد نکرد.

## بحث

مطالعه‌ی حاضر که در قالب یک مطالعه‌ی هم‌گروهی بزرگ در خاورمیانه طراحی و بر روی افرادی انجام شده است که در ابتدای مطالعه‌ی فاقد سرطان پستان بودند، نشان داد که سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری نه تنها عامل خطر مستقلی برای رخداد سرطان پستان محسوب نمی‌شود بلکه خطر رخداد کانسر پستان در زنان دارای سابقه دیابت بارداری کمتر از زنان بدون این سابقه است و این یافته مستقل از عوامل خطری مانند سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی و پروفایل متابولیکی است. نتایج مطالعات گذشته به‌دلیلی تفاوت‌های نژادی جمعیت‌های مورد بررسی و روش‌های مختلف مطالعه به‌طور مستقیم قابل مقایسه با مطالعه ما نیست و لیکن مطالعات قبلی در این زمینه نتایج ضد و نقیض داشته‌اند.

به‌عنوان مثال در مطالعه‌ی xie و همکاران که یک متآنالیز شامل ۵ مطالعه مورد شاهده‌ی و ۶ مطالعه کوهورت برای بررسی ارتباط سرطان پستان و سابقه‌ی دیابت بارداری است ارتباط معنی‌دار آماری بین سابقه‌ی دیابت بارداری با بروز سرطان پستان مشاهده نشد ( pooled OR : 0.85 95% CI = 0.65 , 1.10 در مطالعات مورد شاهده‌ی) و ( pooled RR : 1.00 , 1.25 , 95% CI = 0.80) همچنین در آنالیز ساب گروه آنها نشان داده شد در مطالعات مورد شاهده‌ی؛ دیابت بارداری یک عامل خطر محافظت کننده برای سرطان پستان بوده است هر چند این محققان با توجه به محدودیت‌های مطالعات از جمله حجم کم نمونه و مدت زمان پیگیری کوتاه و تفاوت‌های نژادی انجام مطالعات جامع‌تر را

مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی هم بود. ارزیابی سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری براساس خود اظهاری افراد شرکت کننده در مطالعه تعیین شد که می‌تواند افراد را به صورت نادرستی گروه‌بندی نماید. در عین حال مدت تقریباً کوتاه پیگیری و تعداد نسبتاً کم رخداد‌های کانسر پستان قدرت آماری مطالعه ما را برای انجام تحلیلی‌های بیشتر محدود نمود. در عین حال اطلاعات برخی فاکتورهای خطر کانسر پستان از جمله شیردهی بعد از دوران بارداری و سابقه‌ی مصرف هورمون‌ها در جمعیت مورد مطالعه موجود نبود. در عین حال، در مطالعه‌ی حاضر اطلاعات مربوط به *time interval* مربوط به دیابت بارداری برای بررسی دوره‌ی پیگیری از زمان ابتلا به دیابت بارداری موجود نبود. مطالعه‌ی ما همچنین دارای نقاط قوتی نیز بود که شامل حجم نمونه قابل قبول جهت ارزیابی، مدت زمان نسبتاً طولانی پیگیری است.

### نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه مطالعه هم گروهی بزرگ مبتنی بر جمعیت ما نشان داد که خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان دارای سابقه‌ی دیابت بارداری کمتر از زنان بدون سابقه‌ی دیابت بارداری است هرچند که این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود، به‌نظر می‌رسد که مطالعاتی با حجم نمونه بزرگتر با دوره‌ی پیگیری طولانی‌تر می‌تواند یافته‌های این مطالعه را تأیید نماید.

### سپاسگزاری

نویسندگان تشکر خود را از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران و کمیته ارزیابی پیامدها ابراز می‌دارند.

سرطان پستان ارتباط معنی‌داری داشت  $CI=1.15-1.95$  (۲۴). محققان پیشنهاد کردند در زنانی که سابقه‌ی چندین دیابت بارداری را دارند از نظر ابتلا به کانسر پستان ارزیابی شوند [۲۶]. در مقابل این یافته‌ها Fuchs و همکاران در سال ۲۰۱۷ در یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت با دوره‌ی پیگیری ۱۲ ساله تعداد ۱۰۶۷۱۵ بارداری را در طی سال‌های ۱۹۸۸-۲۰۱۳ مورد ارزیابی قرار دادند. کلیه‌ی شرکت‌کنندگان پیش از بارداری هیچ‌گونه سابقه‌ی ابتلا به سرطان را نداشتند. از این بین، تعداد ۹۸۹۳ نفر در حداقل در یکی از بارداری‌های خود مبتلا به دیابت بارداری شده بودند. نتایج مطالعه نشان داد که سابقه‌ی ابتلا به دیابت بارداری پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده به‌طور معنی‌داری با مخاطره بروز سرطان‌های زنان شامل پستان، تخمدان و رحم (adjusted HR, 1.3; 95% CI 1.2-1.6; P = 0.001) همراه است [۱۸].

شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد برخی از عوامل تولید مثلی از جمله بارداری در بروز سرطان پستان نقش دارند [۲۸، ۲۸]، به‌نظر می‌رسد استروژن به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و اصلی‌ترین هورمون‌های دوران بارداری می‌تواند اثرات تحریکی روی بافت پستان داشته باشد و در بروز سرطان پستان موثر است [۲۹]. از طرفی شواهد نشان می‌دهد که هایپرگلیسمی و هایپرانسولینمی مزمن مانند آنچه در دیابت نوع دو دیده می‌شود با فعال کردن مسیرهای متابولیک مولد استدس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد منجر به التهاب مزمن و صدمه سلولی و در نهایت اثرات انکوژن شوند [۹، ۱۰] اما به‌نظر می‌رسد در دیابت بارداری که دوره‌ی کوتاه مدت دارد و به‌ویژه فقط در یک حاملگی ایجاد شده باشد، این اثرات انکوژن مشهود نیست [۲۴].

### مآخذ

1. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* 2019; 11:151-164.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17:43-6.
3. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72:333-8.
4. Akbari ME, Sayad S, Sayad S, Khayamzadeh M, Shojaee L, Shormeji Z, et al. Breast Cancer Status in Iran: Statistical Analysis of 3010 Cases between 1998 and 2014. *International journal of breast cancer* 2017;2017.

5. Rafiemanesh H, Salehiniya H, Lotfi Z. Breast Cancer in Iranian Woman: Incidence by Age Group, Morphology and Trends. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2016; 17:1393-7.
6. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 2017; 13: 1387–1397.
7. Ozsoy A, Barça N, Dolek BA, Aktaş H, Elverici E, Araz L, et al. The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study. *Eur J Breast Health* 2017;13:145-149.
8. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474–482.
9. Orgel E, Mittelman SD. The links between insulin resistance, diabetes, and cancer. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 213–222.
10. Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10:509-19.
11. Hormones TE, Group BCC. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11:530-42.
12. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, De Bruin ML, Cornelissen S, Sanders J, et al. Diabetes and breast cancer subtypes. *PLoS one* 2017; 12:e0170084.
13. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2012; 107:1608-17.
14. Eades CE, Cameron DM, Evans JM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129:173-181.
15. Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, et al. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:31.
16. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China *Clin Chim Acta*. 2017; 468:60-70.
17. 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. *Clin Chim Acta* 2017; 468:60-70.
18. 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; 295:731-736.
19. Cavicchia PP, Adams SA, Steck SE, Hussey JR, Liu J, Daguisé VG, et al. Racial disparities in colorectal cancer incidence by type 2 diabetes mellitus status. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 277–285.
20. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6:103-11.
21. Oskar S, Engmann NJ, Azus AR, Tehranifar P. Gestational diabetes, type II diabetes, and mammographic breast density in a US racially diverse population screened for breast cancer. *Cancer Causes Control* 2018; 29:731-736.
22. Xie C, Wang W, Li X, Shao N, Li W. Gestational diabetes mellitus and maternal breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32:1022-1032.
23. Azizi F, Zadeh-Vakili A, Takyar M. Review of Rationale, Design, and Initial Findings: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16:e84777.
24. 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26:321-327.
25. Bejaimal S, Wu C, Lowe J, Feig D, Shah B, Lipscombe L. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2016; 33:39-46.
26. Park Y-MM, O'Brien KM, Zhao S, Weinberg CR, Baird DD, Sandler DP. Gestational diabetes mellitus may be associated with increased risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2017; 116:960-963.
27. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer* 2012; 19: 302–308.
28. Sweeney C, Baumgartner KB, Byers T, Giuliano AR, Herrick JS, Murtaugh MA, et al. Reproductive history in relation to breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 391–401.
29. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:907-33.



## RELATIONSHIP BETWEEN HISTORY OF GESTATIONAL DIABETES AND THE RISK OF BREAST CANCER: A POPULATION BASED COHORT STUDY

Samira Behboudi-Gandevani<sup>1</sup>, Mojgan Modoodi<sup>1</sup>, Razieh Bidhendi Yarandi<sup>1</sup>, Mina Amiri<sup>1</sup>, Amir Abbas Momenan<sup>2</sup>, Fereidoun Azizi<sup>3</sup>, Fahimeh Ramezani Tehrani<sup>1\*</sup>

1. Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Endocrin Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Although a positive association between type 2 diabetes and breast cancer has been reported, an association with gestational diabetes mellitus (GDM) is less clear. This study aimed to assess the relationship between the history of GDM and the incidence of BC a long term population based study.

**Methods:** To conduct this research, 4076 women aged 20-50 years who participated in the first phase of Tehran-Lipid-and-Glucose-Study, who had at-least one pregnancy were included. Each participants were asked about the history of GDM every 3 years. They was evaluated about the occurrence of breast cancer (BC). Cox-survival analysis was used to measure the Hazard-ratio (HR) for both groups with and without history of GDM

**Results:** The study population included 886 women with prior GDM and 3,909 women without history of GDM. The median duration of follow-up among women with and without the history of GDM were 12.12 and 11.62 years, respectively. The incidence of BC was 0.64 per 1,000 year-olds with confidence=interval of 95% (0.44-0.91). Among them, 4 cases were reported in women with GDM and 26 cases in women without GDM. (Incidence of 0.36 per 1000 person-years with confidence=interval 95% (0.11-0.99) in women with prior GDM and 0.73 per 1,000 person-years with confidence=interval 95% (0.49-1.1) in women without a history of GDM.

**Conclusion:** Our study showed that the history of GDM is not an independent risk factor for breast cancer.

**Keywords:** Gestational Diabetes; Breast Cancer; Population Based Study; Incidence

\*Research Institute for Endocrine Sciences, No 24, Parvane Street, Yaman Street, Velenjak, Tehran, Iran, P.O.Box: 19395-4763, Tel: +98-021-22432500, Email: ramezani@endocrine.ac.ir