مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره پانزدهم، شمارهٔ ۳، اردیبهشت ۱۳۹۲، صفحه ۱۵-۷

رابطه بین چاقی و چاقی مرکزی با خطر بروز سرطان پستان در زنان قبل و بعد از یائسگی

کریم اله حاجیان(PhD)[1*]، عبدالرحیم قلی زاده پاشا(MD)[2]، شبنم بزرگ زاده(MD)[3]

۱- گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۳/۸، اصلاح: ۹۱/۶/۸، پذیرش: ۹۱/۸/۱۷

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه چاقی به عنوان یکی از اصلی ترین مشکلات بهداشت عمومی در کشورهای توسعه یافته و نیز کشور های در حال توسعه است و به یک نگرانی عمومی در سطح جهان تبدیل گردید. با توجه به افزایش شیوع چاقی و افزایش بروز سرطان پستان در دو دهه اخیر در زنان ایرانی، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین چاقی عمومی و چاقی مرکزی (شکمی) با خطر بروز سرطان پستان در زنان قبل و بعد از یائسگی انجام گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۱۰۰ مورد بیمار جدید مبتلا به سرطان پستان با تشخیص هیستوپاتولوژیک و ۲۰۰ شاهد همسان شده سنی با بیماران، انجام گردید. بیماران از بیمارستان های آموزشی شهید یحیی نژاد و شهید بهشتی و مرکز غربالگری سرطان بنیاد حریری بابل و شاهدان از کلینیک بیماران سرپایی یا اطرافیان بیماران انتخاب شدند. قد، وزن، دور کمر و دور باسن با روش استاندارد اندازه گیری شد و نمایه توده بدنی از روی وزن و قد محاسبه گردید. اطلاعات متغیر های دموگرافیک، باروری و برخی فاکتورهای شیوه زندگی طی مصاحبه حضوری از طریق پرسشنامه جمع آوری شد. با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک نسبت شانس تطبیق شده چاقی و چاقی مرکزی در خطر بروز سرطان پستان برآورد گردید.

یافته ها: یافته ها نشان داد که ۴۸ نفر (۴۸٪) از بیماران مبتلا به چاقی، ۴۲ نفر (۴۲٪) دارای اضافه وزن و ۴۵ نفر (۴۵٪) مبتلا به چاقی شکمی بوده اند. در مقابل شاهدان ۲۷ نفر (۱۳/۵٪) چاق، ۶۲ نفر (۳۱٪) اضافه وزن و ۲۸ نفر (۱۴٪) چاقی شکمی داشتند ($p<۰/۰۰۱$). میانگین وزن، نمایه توده بدنی و اندازه دور کمر در بیماران بطور معنی داری بیشتر از شاهدان در قبل و بعد از یائسگی بود ($p<۰/۰۰۱$). نسبت شانس تطبیق شده در خطر بروز سرطان پستان در افراد چاق و اضافه وزن در مقایسه با نمایه توده بدنی طبیعی به ترتیب OR =۹/۵ (۹۵٪ CI: ۳/۴-۲۶/۹) و OR =۲۸/۹ , (۹۵٪ CI:۹/۷-۸۶) بود. همچنین نسبت شانس تطبیق شده برای چاقی مرکزی ۳/۸ =OR (۹۵٪ CI:۱/۹ -۷/۸) برآورد گردید.

نتیجه گیری: اضافه وزن، چاقی و چاقی مرکزی با شانس ابتلا به سرطان پستان قبل و بعد از یائسگی همراه است. بنابراین، برای پیشگیری از سرطان پستان و عوارض ناشی از آن، اجرای برنامه مداخله ای برای کنترل چاقی و نیز اجرای برنامه های غربالگری سرطان پستان در زنان چاق و داری اضافه وزن ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، نمایه توده بدنی، اضافه وزن، چاقی، چاقی مرکزی (شکمی)، زنان.

مقدمه

امروزه چاقی به عنوان یکی از اصلی ترین مشکلات بهداشت عمومی در کشورهای توسعه یافته و نیز کشور های در حال توسعه است و به یک نگرانی عمومی در سطح جهان تبدیل گردید. بر اساس گزاراشات منتشره از ایالت متحده در انتهای هزاره قبل نزدیک دو سوم بزرگسالان چاق بوده یا اضافه وزن داشتند و این روند همچنان در حال افزایش است (۱). چاقی با بسیاری از بیماری ها مانند دیابت، فشار خون، چربی خون و بیماری عروق کرونر قلب همراه است. همچنین سرطان ها نیز در افراد چاق شایع تر می باشند (۲). گزارشات حاکی است که در حدود ۲۵٪ موارد سرطان بر اثر اضافه وزن و بی تحرکی شیوه زندگی است (۳). چاقی می تواند بر خطر برخی از سرطان ها با مکانیسم های مختلفی از جمله افزایش هورمون های متابولیک، جنسی و التهابی تاثیر گذارد (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که چاقی خطر بروز سرطان پستان، کولون، روده و دهانه رحم را بعد از منوپوز افزایش می دهد. برآوردهای انجام شده از خطر قابل انتساب نشان می دهد که ۱۵ تا ۴۵ درصد این سرطان ها به اضافه وزن، چاقی و چاقی مرکزی مربوط می باشند (۳). سرطان پستان شایع ترین سرطان در بین زنان و دومین سرطان منجر به مرگ پس از سرطان ریه در بین زنان می باشد (۶-۴). بر اساس آمار جهانی در سال ۲۰۰۰ بیش از یک میلیون سرطان پستان در

▣ این مقاله حاصل پایان نامه شبنم بزرگ زاده دانشجوی پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۷۲۴۱۳۲۰۱۲ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی، تلفن: ۴-۲۱۹۹۵۹۱-۰۱۱۱
e-mail:drhajian @yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

زنان تشخیص داده شد که رقمی معادل ۲۲٪ کل سرطان ها را تشکیل می دهد (۴). در ایران نیز سرطان پستان شایع ترین سرطان ها در زنان است و بروز آن در حال افزایش است و ۲۵٪ موارد سرطان در بین زنان ایرانی را تشکیل می دهد (۷و۸). یافته ها نشان می دهند که زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر به سرطان پستان مبتلا می شوند (۸). میزان بروز آن در زنان ایرانی ۲۲/۴ در صد هزار (۹) و بیشترین گروه سنی درگیر، گروه سنی ۴۴-۳۵ سال می باشد (۶). همچنین در مناطق شمالی ایران میانگین سن بروز سرطان پستان ۴۸ سال گزارش گردید (۱۰). سرطان پستان دارای فاکتورهای خطر متعدد اعم از زن بودن، افزایش سن، رفتارهای باروری، عوامل ارثی، دریافت دوز بالا اشعه در سینه، تراکم بالای استخوان، مصرف الکل، قرص های ضد بارداری و چاقی می باشد. در بین عوامل تاثیر گذار در شانس ابتلا به سرطان پستان یکی از عوامل قابل اصلاح و تغییر، چاقی و اندازه های مرتبط با چاقی می باشد. ویژگی های فیزیولوژیک مختلفی می توانند در مورد چگونگی تاثیر افزایش وزن بدن بر توسعه سرطان پستان موثر باشند. بافت چربی پستان منبعی برای افزایش سلول های تومور می باشد. آدیپوسیت ها یا سلول های تولید کننده آنها ممکن است فاکتورهای کلیدی را که در پیشرفت و مهاجم کردن سلول های تومور موثر هستند را فراهم نمایند (۱۱). این افزایش خطر می تواند دلایل هورمونی داشته باشد (۱۲). از جمله می توان افزایش استروژن اضافی در بافت چربی و نیز نقش سایتوکاین های چربی در فیزیوپاتوژی فرآیند التهابی (۱۴و۱۳) و نیز وجود لپتین در بافت چربی را مرتبط دانست (۱۵). گرچه اغلب مطالعات رابطه بین چاقی و خطر سرطان پستان را در زنان بعد از منوپوز گزارش کرده اند ولی این رابطه در دوره قبل از منوپوز بطور سازگار مشاهده نشد (۱۷و۱۶) و حتی در برخی از موارد ارتباط مشاهده شده از نوع معکوس بود (۱۹و۱۸). از آنجایی که شیوع چاقی و چاقی مرکزی در زنان در دهه اخیر در مناطق شمالی کشور بطور قابل توجه افزایش داشت (۲۰) و نیز افزایش همزمان با بروز سرطان پستان در دو دهه اخیر، بر اساس آمار های ثبت سرطان مشاهده گردید و فقدان اطلاعات کافی در خصوص نقش چاقی و اندازه های مرتبط با چاقی بعنوان فاکتوری قابل تغییر در ابتلا به سرطان پستان در زنان ایرانی، این مطالعه با هدف تعیین رابطه بین چاقی و چاقی مرکزی با خطر بروز سرطان پستان در زنان قبل و بعد از یائسگی انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۱۰۰ مورد بیمار جدید مبتلا سرطان پستان و ۲۰۰ نفر شاهد انجام گرفت. اندازه نمونه لازم با فرض شیوع چاقی شکمی ۳۰٪ در افراد شاهد و نسبت شانس خطر ۲ برابر و با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ برای بیماران ۱۰۰ مورد تعیین گردید. تعداد نمونه شاهدان برای توان بیشتر در آزمون تا ۲۰۰ مورد افزایش یافت. بیمارانیکه از اول سال ۱۳۸۷ لغایت پایان شهریور ۱۳۸۸ به مراکز تشخیصی بابل (مرکز پاتولوژی بیمارستان شهید بهشتی و شهید یحیی نژاد بابل و مرکز غربالگری سرطان بنیاد حریری) مراجعه کردند، با نمونه گیری آسان بطور متوالی انتخاب شدند. گروه مورد با تشخیص موارد جدید سرطان پستان با تائید هیستوپاتولوژیک وارد مطالعه شدند. شاهدان از زنان بیمار سرپایی مراجعه کننده به درمانگاه های بیمارستان های مذکور و یا از اطرافیان بیمار که هیچگونه سابقه ای از سرطان پستان و سرطان های دیگر نداشتند، انتخاب شدند. بیماران و شاهدان از نظر سنی در فاصله ۳ سال همسان شدند و برای هر بیمار ۲ شاهد انتخاب شد. همچنین زنان حامله و زنان دارای بیماری های سیستمیک (دیابت، قلبی عروقی و بیماری های مادر زادی) از گروه شاهد حذف شدند. جمع آوری اطلاعات با اندازه گیری تن سنجی (قد، وزن، دور کمر و دور باسن) در زمان تشخیص و مصاحبه حضوری با بیماران و شاهدان با پرسشنامه طراحی شده، انجام شد. اطلاعات شامل دو بخش بود. بخش اول شامل اطلاعات دموگرافیک و باروری و شیوه زندگی (سن، جنس، سواد، شغل، وضعیت تاهل، محل اقامت، تعداد فرزندان زنده متولد شده، تعداد حاملگی ها، سابقه سقط، وضعیت یائسگی، سیگاری بودن، ساعات پیاده روی و تعداد ساعات ورزش در هفته، سابقه خانوادگی و مواجهه با اشعه) که از طریق مصاحبه جمع آوری گردید. اطلاعات بخش دوم شامل وزن، قد، دور کمر و دور باسن بود که در بیماران در نزدیک ترین زمان به تشخیص سرطان پستان اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی (Body Mass Index=BMI) از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به مترمربع محاسبه گردید. چاقی با نمایه توده بدنی ۳۰ یا بیشتر و اضافه وزن با نمایه توده بدنی ۲۵ تا ۲۹/۹ و نیز چاقی شکمی با دور کمر ۸۸cm یا بیشتر طبقه بندی گردید. همچنین نسبت دور کمر به باسن محاسبه شد.

روش اندازه گیری اندازه های تن سنجی: اندازه گیری های تن سنجی با روش استاندارد انجام گرفت. وزن با وزنه دیجیتالی مدل Seca با دقت ۵۰۰ گرم با حداقل لباس و بدون کفش در حالیکه از فرد خواسته شد در وسط ترازو بایستد تا وزن بر روی هر دو پا تقسیم شود و بعد از ثابت شدن عقربه ترازو یاداشت گردید. قد با استفاده از قد سنج با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری شد، از فرد خواسته شد بدون کفش از پشت در حالت ایستاده به خط کش اندازه گیری بچسبد. بطوریکه پشت سر، پشت بدن، باسن، پشت ساق و پاشنه ها سطح قائم پشتی را لمس کنند و پاها جفت باشد و از شرکت کنندگان خواسته شد در هنگام اندازه گیری قد به روبرو نگاه کنند و موی سر آنها در هنگام اندازه گیری فشرده شد. سپس قد از روی خط کش خوانده شد. در مواقعی که قد شرکت کننده بلند تر از اندازه گیرنده بود، اندازه گیرنده بر روی یک صندلی می ایستاد تا بتواند به درستی قد شرکت کننده را اندازه بگیرد. اندازه دور کمر با متری نواری غیر قابل کش دار با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری شد. متر بالای استخوان لگن به موازات زمین در حالیکه فاصله بین پاها ۱۵-۱۰ سانتی متر بود دور کمر پیچیده شد. دور باسن شبیه به اندازه گیری دور کمر انجام گرفت، در اندازه گیری دور باسن متر در حجیم ترین نقطه به دور باسن پیچیده شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری در آنالیز دو متغیره از آزمون X^2 برای داده های طبقه بندی شده و از آزمون T برای داده های کمی استفاده شد. همچنین در آنالیز چندگانه از مدل رگرسیونی لجستیک استفاده شد. نسبت شانس تطبیق نشده چاقی، اضافه وزن و چاقی مرکزی و نیز نسبت شانس تطبیق شده پس از کنترل عوامل مخدوش کننده در خطر بروز سرطان پستان از طریق مدل رگرسیونی لجستیک برآورد و حدود اطمینان ۹۵٪ برای آن محاسبه شد. در محاسبه نسبت شانس تطبیق شده اثرات متغیرهای سواد، محل سکونت، سن منارک، سن اولین حاملگی، تعداد فرزندان زنده متولد شده، سابقه سقط، سیگاری بودن، فعالیت ورزشی، مواجهه با اشعه X در سینه، سابقه فامیلی سرطان پستان و وضعیت یائسگی کنترل گردیدند. همچنین نسبت شانس تطبیق شده چاقی و چاقی مرکزی بر حسب وضعیت یائسگی (قبل و بعد از یائسگی) محاسبه شد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

یافته ها

از ۱۰۰ مورد بیمار مبتلا به سرطان پستان ۸۵ مورد کارسینوم تهاجمی مجرا، ۱۴ مورد کارسینوم لوله ای و ۱ مورد آپوکرین بود. میانگین سنی بیماران و شاهدان به ترتیب ۹/۶±۵۱/۲ و ۹/۳±۵۱/۱ سال بود (p=۰/۸۲). درصد افرادی که سن اولین حاملگی شان بیش از ۲۵ سال بوده است در بیماران به طور معنی داری بیشتر از شاهدان بود (جدول ۱) (p=۰/۰۰۳). نسبت تعداد افراد زیر دیپلم در گروه بیماران و شاهدان مشابه بود (۵۷٪). همچنین توزیع سن اولین قاعدگی در دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد (p=۰/۰۷۲). از نظر توزیع وضعیت تاهل و محل زندگی بین بیماران و شاهدان به لحاظ آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت (به ترتیب p=۰/۱۲ و p=۰/۱۹). ۳۲٪ بیماران و ۲۸٪ شاهدان سابقه سقط داشته اند (p<۰/۰۰۱). از لحاظ وضعیت یائسگی، مصرف سیگار و ساعات ورزش در گروه بیماران و شاهدان تفاوت معنی داری مشاهده نشد (به ترتیب p= ۰/۹۲ و p=۰/۳۸ و p=۰/۲۵). اما ساعات پیاده روی، سابقه فامیلی سرطان پستان و سابقه تابش اشعه در قفسه سینه بطور معنی داری بین دو گروه اختلاف داشت. بطوریکه ۶۰٪ بیماران در طول روز پیاده روی چندانی نداشتند. در حالیکه این نسبت در گروه شاهد تنها ۳۰٪ بود (p=۰/۰۰۸). همچنین ۴۰٪ بیماران سابقه فامیلی سرطان داشتند. در مقابل این نسبت در گروه شاهدان تنها ۳٪ بود (p<۰/۰۰۱).

در زنان غیر یائسه تفاوت معنی داری بین میانگین قد و (Waist to Hip Ratio= WHR) گروه بیماران و شاهدان وجود نداشت (به ترتیب۰/۷۶و p=۰/۴۲). در حالیکه میانگین وزن، دور کمر، دور باسن و BMI در گروه بیماران به طور معنی داری بیش تر از گروه شاهدان بود (p<۰/۰۰۱). در بین زنان یائسه نیز میانگین قد در دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت (p=۰/۰۹۵). اما میانگین وزن در بیماران ۹±۷۷/۱ کیلوگرم و در شاهدان ۱۰±۶۴/۶ کیلوگرم بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی دار وجود داشت (p<۰/۰۰۱). دور کمر (p=۰/۰۰۹)، دور باسن (p<۰/۰۰۱)، BMI (p<۰/۰۰۱) و نیز WHR (p=۰/۰۳) در بیماران به طور معنی داری بیشتر از شاهدان بود (جدول ۲).

در زنان غیر یائسه از ۵۶ نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان ۲۵ نفر (۴۴/۶٪) چاق و ۲۶ نفر (۴۶/۴٪) اضافه وزن داشته اند (جدول ۳). در حالیکه در گروه شاهد قبل از یائسگی درصد چاقی و اضافه وزن به ترتیب ۱۲/۵٪ و ۲۲/۹٪ بود (p<۰/۰۰۱). اما در زنان یائسه شیوع چاقی و اضافه وزن در بیماران به ترتیب ۵۲/۳٪ و ۳۶/۴٪ بوده در حالیکه در شاهدان به ترتیب ۱۴/۹٪ و ۴۰/۹٪ بود (p<۰/۰۰۱).

همچنین شیوع چاقی مرکزی هم در گروه یائسه و هم در گروه غیر یائسه در بیماران بطور معنی داری بیشتر از شاهدان بود (p<۰/۰۰۱). نسبت شانس تطبیق شده در خطر بروز سرطان پستان در افراد دارای اضافه وزن و چاق در مقایسه با BMI طبیعی به ترتیب OR =۹/۵ و OR =۲۸/۹ (p<۰/۰۰۱) بود و نسبت شانس تطبیق شده برای چاقی مرکزی OR= ۳/۸۷ (p<۰/۰۰۱) بود.

همچنین نتایج آنالیز رگرسیونی لجستیک در دو گروه یائسه و غیر یائسه بطور مجزا نیز نشان داد که چاقی و اضافه وزن شانس خطر بروز سرطان پستان را در زنان یائسه و نیز در غیر یائسه بطور معنی داری افزایش می دهد (جدول ۴).

جدول ۱. توزیع فراوانی و درصد متغیرهای دموگرافیک و شیوه زندگی بیماران و شاهدان مورد مطالعه

متغیرها	مورد (n=۱۰۰) تعداد(٪)	شاهد (n=۲۰۰) تعداد(٪)	Pvalue
سن اولین حاملگی			
کمتر از ۲۵ سال	(۸۱/۴)۷۹	(۹۳)۱۸۵	۰/۰۰۳
بزرگتر یا مساوی ۲۵ سال	(۱۸/۶)۱۸	(۷)۱۷	
سن			
کمتر از ۵۰ سال	(۴۱)۴۱	(۴۲/۵)۸۵	۰/۸۰
بزرگتر یا مساوی ۵۰ سال	(۵۹)۵۹	(۵۷/۵)۱۱۵	
سواد			
زیر دیپلم	(۵۷)۵۷	(۵۷)۱۱۴	۱
دیپلم و بالاتر	(۴۳)۴۳	(۴۳)۸۶	
سن اولین قاعدگی			
کمتر از ۱۲ سال	(۴۵)۴۵	(۵۶)۱۱۲	۰/۰۷
بزرگتر یا مساوی ۱۲ سال	(۵۵)۵۵	(۴۴)۸۸	
وضعیت تاهل			
هرگز ازدواج نکرده	(۳)۳	(۰/۵)۱	
متاهل	(۸۰)۸۰	(۸۷)۱۷۴	۰/۱۹
مطلقه	(۶)۶	(۳/۵)۷	
بیوه	(۱۱)۱۱	(۹)۱۸	
محل زندگی			
شهر	(۶۱)۶۱	(۵۱/۵)۱۰۳	۰/۱۲
روستا	(۳۹)۳۹	(۴۸/۵)۹۷	
سقط			
نداشته	(۶۷/۷)۶۷	(۸۶)۱۷۲	۰/۰۰۱<
داشته	(۳۲/۳)۳۲	(۱۴)۲۸	
وضعیت یائسگی			
یائسه	(۴۴)۴۴	(۵۱)۱۰۲	۰/۲۵
غیریائسه	(۵۶)۵۶	(۴۹)۹۸	
مصرف سیگار			
خیر	(۹۷)۹۷	(۹۸/۵)۱۹۷	۰/۳۸
بله	(۳)۳	(۱/۵)۳	
ورزش			
خیر	(۷۸)۷۸	(۷۷/۵)۱۵۵	۰/۹۲
بله	(۲۲)۲۲	(۲۲/۵)۴۵	
ساعات ورزش			
هیچ	(۸۱)۸۱	(۷۸)۱۵۶	
۲-۱ ساعت	(۶)۶	(۲)۴	۰/۳۵
۴-۳ ساعت	(۱۳)۱۳	(۱۷/۵)۳۹	
۵ ساعت یا بیشتر	(-)-	(۰/۵)۱	
ساعات پیاده روی			
هیچ	(۶۰)۵۰	(۳۰)۶۰	
کمتر از ۱ ساعت	(۲۶)۲۶	(۳۳/۵)۶۷	۰/۰۰۸
۱ تا ۳ ساعت	(۲۴)۲۴	(۳۶/۵)۷۳	
سابقه فامیلی سرطان			
داشته	(۴۰)۴۰	(۳)۶	۰/۰۰۱<
نداشته	(۶۰)۶۰	(۹۷)۱۹۴	
سابقه مواجهه با اشعه			
نداشته	(۵۵)۵۵	(۸۱)۱۶۲	۰/۰۰۱<
داشته	(۴۵)۴۵	(۱۹)۳۸	

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

جدول ۲. مقایسه میانگین شاخص های تن سنجی دو گروه مورد و شاهد بر حسب وضعیت یائسگی

متغیر های تن سنجی	قبل از یائسگی			بعد از یائسگی		
	مورد Mean±SD	شاهد Mean±SD	P-value	مورد Mean±SD	شاهد Mean±SD	P-value
وزن (kg)	۷/۵±۷۵/۶	۹/۵±۶۳	۰/۰۰۱<	۱۰/۳±۷۹	۹/۹±۶۶/۱	۰/۰۰۱<
قد (cm)	۶/۸±۱۵۸/۸	۵/۸±۱۵۸	۰/۴۲	۶/۹±۱۶۰/۲	۶/۷±۱۵۸/۱	۰/۰۹
دور کمر (cm)	۸/۶±۸۶/۶	۷/۹±۷۹/۳	۰/۰۰۱<	۱۲/۴±۸۷/۴	۸/۲±۸۲/۸	۰/۰۰۹
دور باسن (cm)	۹/۸±۱۰۷/۳	۸/۲±۹۷/۷	۰/۰۰۱<	۱۳/۹±۱۰۹/۲	۹/۵±۱۰۰/۱	۰/۰۰۱<
BMI (kg/m^2)	۴/۰±۳۰/۱	۴/۱±۲۵/۳	۰/۰۰۱<	۵/۱±۳۱	۴/۱±۲۶/۵	۰/۰۰۱<
WHR*	۰/۰۷±۰/۸۱	۰/۰۶±۰/۸۱	۰/۷۶	۰/۰۶±۰/۸۰	۰/۰۷±۰/۸۳	۰/۰۳

* Waist to hip ratio

جدول ۳. توزیع فراوانی و درصد وضعیت چاقی (بر حسب BMI) در گروه مورد و شاهد بر حسب وضعیت یائسگی

وضعیت چاقی	قبل از یائسگی			بعد از یائسگی		
	مورد تعداد(٪)	شاهد تعداد(٪)	P-value	مورد تعداد(٪)	شاهد تعداد(٪)	P-value
نرمال (۱۸/۵<BMI<۲۴/۹)	(۸/۹)۵	(۶۴/۶)۶۲		(۱۱/۴)۵	(۴۴/۶)۴۵	
اضافه وزن (۲۵<BMI<۲۹/۹)	(۴۶/۴)۲۶	(۲۲/۹)۲۲	<۰/۰۰۱	(۳۶/۴)۱۶	(۴۰/۶)۴۱	<۰/۰۰۱
چاق (BMI≥۳۰)	(۴۴/۶)۲۵	(۱۲/۵)۱۲		(۵۲/۳)۲۳	(۱۴/۹)۱۵	
چاقی مرکزی ندارد (WC∄ <۸۸cm)	(۵۳/۶)۳۰	(۹۰/۸)۸۹	<۰/۰۰۱	(۵۶/۸)۳۵	(۸۱/۴)۸۳	<۰/۰۰۲
چاقی مرکزی دارد (WC≥۸۸cm)	(۴۶/۴)۲۶	(۹/۸)۹		(۴۳/۲)۱۹	۱۸/۶)۱۹	

جدول ۴. نسبت شانس تطبیق نشده و تطبیق شده اضافه وزن و چاقی و چاقی مرکزی در خطر بروز سرطان پستان

وضعیت چاقی	تطبیق نشده		تطبیق شده	
	CI٪۹۵OR	P-value	CI٪۹۵OR	P-value
وضعیت BMI				
نرمال (۱۸/۵<BMI<۲۴/۹)	۱(-)	-	۱(-)	-
اضافه وزن (۲۵<BMI<۲۹/۹)	۷/۱ (۳/۳-۱۵/۲)	<۰/۰۰۱	۹/۵ (۳/۴-۲۶/۹)	<۰/۰۰۱
چاق (BMI≥۳۰)	۱۹/۰ (۸/۵-۴۲/۴)	<۰/۰۰۱	۲۸/۹ (۹/۷-۸۶)	<۰/۰۰۱
چاقی مرکزی				
ندارد (WC∄ <۸۸cm)	۱(-)	-	۱(-)	-
دارد (WC≥۸۸cm)	۵/۰ (۲/۹-۸/۸)	<۰/۰۰۱	۳/۸ (۱/۹-۷/۸)	<۰/۰۰۱

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

بحث و نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه دو گروه بیمار و شاهد از نظر توزیع سنی، توزیع سطح سواد، شغل، وضعیت تاهل و توزیع محل سکونت با هم اختلاف معنی داری نداشتند. اما در اندازه های تن سنجی دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده گردید. در مطالعات متعدد گزارش گردید که اضافه وزن و چاقی با خطر سرطان پستان همراه است. موسسه ملی سرطان در آمریکا، شانس ابتلا به سرطان پستان برای افراد چاق را ۲ برابر افراد نرمال گزارش کرد (۴). در گزارش Lahmann و همکاران در زنان اروپایی وزن بصورت مثبت با خطر بروز سرطان پستان همراه بود (۱۷). همچنین در مطالعه Montazeri و همکاران زنان چاق ۳ برابر شانس خطر بیشتری به سرطان پستان داشتند (۲۱). با توجه به استروئیدهای جنسی، سطح بالاتر expressional aromatase که استروژن ها را از تولید کننده های آندروژنیک تولید می کنند، می تواند نقش مهمی در علل پاتولوژیک همراهی خطر بروز سرطان پستان در زنان چاق داشته باشد (۲۲).

در مطالعه ما میانگین قد بیماران و شاهدان تفاوت معنی داری نداشتند. مطالعات انجام شده در خصوص ارتباط قد و سرطان پستان نتایج متفاوتی را نشان می دهند. برخی از مطالعات نیز ارتباط معنی داری بین قد و شانس ابتلا به سرطان پستان گزارش نکرده اند (۲۳). تعدادی از مطالعات ارتباط معنی داری بین قد و سرطان پستان نشان داده اند. این ارتباط در پاره ای از موارد منفی (۲۱) و در پاره ای از موارد مثبت بود (۲۴و ۲۳و ۲۱). پرولاکتین پلاسما بالاتر و افزایش فعالیت پرولاکتین در حین رشد ممکن است بر در خطر ابتلا به سرطان پستان تاثیر گذارد (۲۵). در این مطالعه اندازه دور کمر فاکتور خطر برای بروز سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه بود و شانس تطبیق شده چاقی مرکزی در خطر بروز سرطان پستان ۳/۸ برابر بود. شانس ابتلا به سرطان پستان با چاقی مرکزی در زنان قبل و بعد از یائسگی همراه بود. در مطالعه Wuو همکاران (۲۶) و نیز Oqundiran و همکاران (۲۷) اندازه دور کمر فاکتور تن سنجی مهمی برای سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه بود که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارند. اما در برخی مطالعات این همراهی فقط در زنان یائسه مشاهده شد و در زنان قبل از یائسگی ارتباطی گزارش نشد (۲۹و۲۸). در مقابل در مطالعه Lahmann و همکاران ارتباط معنی داری بین چاقی مرکزی و سرطان پستان بعد از تطبیق دادن BMI مشاهده نشد (۱۷). این اختلافات در نتایج شاید به تعریف نقطه مرزی چاقی مرکزی مربوط باشد.

بر اساس یافته های این بررسی متوسط BMI بیماران بطور معنی داری از شاهدان بیشتر بود و این اختلاف هم در زنان یائسه و هم در زنان غیر یائسه وجود داشت. در گزارشات دیگر نیز BMI بصورت مثبت با خطر بروز سرطان پستان همراه بود (۱۶). در حالیکه در مطالعه ای، روی جمعیت سیاه پوستان آمریکا، BMI بعنوان یک فاکتور پیش بینی کننده موثر در سرطان پستان گزارش نشد (۲۴). در مطالعه دیگر در تهرانBMI بطور معنی داری در بیماران بیش از شاهدان بود (۲۱). BMI بالا می تواند به دلیل همراهی با سطح بالای انسولین بر خطر سرطان پستان تاثیر گذارد. انسولین یک عامل میتوژنی قوی است که قادر است بر روی سلول های پوششی (Epithelical) نرمال و بدخیم (malignant) از طریق دریافت کننده های فاکتورهای رشد انسولین و شبه انسولین (IGF-1) تاثیر گذارد (۳۱و۳۰). شواهدی نشان می دهد که تغییرات متابولیک همراه با مقاومت انسولینی نقش مهمی در توسعه سرطان پستان در افراد چاق، بعلت تاثیر بر ایجاد رگهای خونی دارد (۳۲). در مطالعه ما میانگین BMI در بیماران غیر یائسه بیش از شاهدان غیر یائسه بود. در بیماران یائسه نیز BMI بیماران بطور معنی داری بیش از شاهدان بود. بر عکس در مطالعات انجام شده در اکثر موارد BMI با سرطان پستان در بیماران یائسه ارتباط مثبت و در زنان غیر یائسه ارتباطی منفی نشان داد (۳۵-۳۳). این پدیده ممکن است بدین علت باشد که چاقی تعداد سیکل های عدم تخمک گذاری را افزایش می دهد که منجر به کاهش سطح سرمی استرادیول و پروژسترون در بین زنان چاق جوان می شود (۳۶).

بر اساس یافته های این مطالعه بین میانگین WHR در بیماران و در شاهدان از لحاظ آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت. اما هنگامی که این معیار در افراد یائسه و غیر یائسه محاسبه شد این نسبت قبل از یائسگی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ولی در افراد یائسه WHR بیماران بطور معنی داری از شاهدان کمتر بود. کمتر بودن WHR در بیماران یائسه چاق تر بودن این دسته از بیماران را نشان می دهد که در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان شهر بابل افزایش وزن بر روی افزایش دور باسن بیشتر از افزایش دور کمر تاثیر گذار بود. بطور کلی نتایج بررسی ها در خصوص ارتباط WHR با سرطان پستان در برخی موارد مثبت بود (۲۴و۲۲) و در برخی موارد ارتباطی مشاهده نگردید (۱۷و۱۶) که نشانگر این است تغیرات جغرافیایی و اقلیمی می توانند نقش عوامل خطر را تعدیل کنند.

در مطالعه ما درصد چاقی و اضافه وزن و نیز چاقی مرکزی در بیماران بطور معنی داری بیشتر از شاهدان بود. بطوریکه نسبت شانس تطبیق شده اضافه وزن و چاقی در خطر بروز سرطان پستان به ترتیب ۹/۵۵ برابر و ۲۸/۹۵ برابر افراد نرمال بود. در بررسی های دیگر نیز شانس بروز سرطان پستان با افزایش BMI، افزایش یافت و زنان در بالاترین quintile برای BMI در مقایسه با زنان لاغر افزایش خطر وجود داشت و نیز بر اساس طبقه بندی WHO افزایش خطر در زنان چاق در مقایسه با زنان با BMI نرمال مشاهده گردید (۲۱و۱۶) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. اما قدرت ارتباط مشاهده شده بین چاقی و سرطان پستان در مطالعه ما به مراتب قوی تر است. شواهد قانع کننده ای در ارتباط با همراهی BMI با سرطان پستان به علت افزایش سطح استرادیول خون افراد با BMI بالا وجود دارد (۳۷) و نیز افزایش آندروژن ها می توانند یک کاندید ریسک بالقوه برای ارتباط چاقی و سرطان پستان باشد. بر خلاف مردان، در زنان تمرکز تستوسترون با چاقی همراه است. در کنار تاثیرات استروئیدها، مطالعات دیگر که ارتباط افزایش انسولین در خون که بوسیله افزایش سطح سرم C-peptide سنجیده می شوند، با افزایش خطر سرطان پستان در زنان یائسه گزارش کرده اند (۳۸و۳۴).

یکی از مکانیسم هایی که می تواند ارتباط بین چاقی و سرطان پستان را تبیین کند علل هورمونی است. در واقع تولید استروژن اضافه توسط بافت چربی است که از افزایش تبدیل تستوسترون به استروئیدهای آروماتیک آندروژن حاصل شده است (۱۲). تعدادی از مطالعات به بررسی نقش IL-6، TNF-α , MCP-1 به عنوان سایتوکاین های چربی در پاتوفیزیولوژی فرآیند التهابی در سرطان پستان، پرداخته اند (۱۴و۱۳). Interleukin-1 (IL-6) یکی از مهمترین سایتوکاین های پیش التهابی می باشد که در بیماران سرطان پستان افزایش می یابد. همچنین افزایش لپتین و گیرنده های لپتین در سرطان پستان انسانی یافت شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

لپتین سلول های خوش خیم و بدخیم بافت پستان را تحریک می کند و بر تکثیر آنها اثر می گذارد (۱۵). در مجموع این نتایج به این نکته اشاره می کنند که افزایش مقدار چربی چه در پستان و چه در نواحی دیگر می تواند محیطی مناسب برای فاکتورهای افزاینده خطر سرطان پستان باشند.

بر اساس مطالعه ما چاقی و اضافه وزن هم در زنان یائسه و هم در زنان غیر یائسه با شانس ابتلا به سرطان پستان همراه بود. در حالت کلی بیشتر مطالعات گزارش کرده اند که افزایش BMI با افزایش سرطان پستان در زنان یائسه همراه است و در زنان غیر یائسه این ارتباط وجود نداشته یا بصورت معکوس بود (۱۸و۱۷) یعنی در زنان غیر یائسه BMI بالا خطر سرطان پستان را کاهش می دهد (۳۹). اما نتایج در کشورهای آسیایی متفاوت است. برخی از مطالعات ارتباط مثبتی بین BMI و سرطان پستان یافته اند (۴۰و۱۸). برخی تفاوتی از لحاظ وضعیت یائسگی نیافته (۴۱) و بیشتر آنها ارتباط مثبتی بین افزایش BMI و خطر بروز سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی یافته اند یا حداقل ارتباط معکوسی نیافته اند (۴۲و۴۰و۳۸). بعلاوه یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که اگرچه BMI بالا با افزایش خطر سرطان پستان تنها در زنان یائسه در آمریکای شمالی و اروپا همراه است اما افزایش BMI با افزایش خطر بروز سرطان پستان در هر دو گروه زنان یائسه و غیر یائسه در مطالعات انجام گرفته در کشور های آسیایی همراه بود (۳۴) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. یکی از دلایل این تفاوت می تواند ژن سیتوکروم(CYP1A1) P-4501A1 باشد (۳۸). وجود فلاونوئید در رژیم غذایی آسیایی ها در مقایسه با رژیم های غربی ممکن است محیطی مناسب برای فعالیت آنزیم CYP1A1 فراهم نماید. ژن سیتوکروم P-4501A1 (CYP1A1) که بر روی کروموزوم 15q قرار دارد، در متابولیسم سرطانزای کربوهیدراتهای آروماتیک چند حلقه ای همانند استروژن وجود دارد (۴۶). مطالعاتی نشان داده اند که CYP1A1 ممکن است بر روی بروز زود هنگام سرطان پستان تاثیر گذارد (۴۳).

نکته مهم در خصوص نتایج این پژوهش این است که نسبت شانس ابتلا به سرطان پستان برای افراد چاق در مطالعه ما نسبت به مطالعات گذشته بیشتر بود که می تواند به علت بازه BMI برای تعریف اضافه وزن و چاقی باشد. در بین متخصصان در مورد چگونگی تعریف نقاط مرزی شک و تردید وجود دارد. در حالیکه در آمریکا (۲۵<BMI<۲۹/۹) اضافه وزن و (BMI≥۳۰) به عنوان چاقی تعریف می گردد در بسیاری از کشورهای توسعه یافته دامنه این مقادیر نسبتا بزرگ می باشند و این نقاط مرزی بایستی با فاصله کمتر تعریف شوند (۴۴). بطور یقین نقاط مرزی می تواند در تحلیل نتایج نقش بسزایی داشته باشد.

در این مطالعه، از یک طرف در افراد چاق خطر بروز سرطان پستان بیشتر بود است از طرف دیگر خطر بروز در افراد با سابقه فامیلی بطور آشکار بیشتر بود و نیز ممکن است در افراد چاق، سابقه فامیلی سرطان پستان بیشتر بوده باشد. با وجود این واقعیت، نسبت شانس تطبیق شده مرتبط با چاقی پس از حذف اثرات سابقه فامیلی و سایر متغیرهای مخدوش کننده قوی محاسبه گردید.

نتایج مطالعه حاضر دلالت می کند که اضافه وزن، چاقی و چاقی مرکزی با افزایش خطر سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه همراه است. بنابراین، برای پیشگیری از سرطان پستان و عوارض ناشی از آن اجرای برنامه های مداخله ای برای کنترل چاقی و نیز غربالگری سرطان پستان در زنان چاق و اضافه وزن ضروری به نظر می رسد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و نیز از مساعدت خانم دکتر تینا کاوه در جمع آوری اطلاعات و مسئولین بخش پاتولوژی بیمارستان های شهید بهشتی و یحیی نژاد بابل و نیز مرکز غربالگری سرطان بنیاد حریری بابل قدردانی و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

Association of Obesity and Central Obesity with Breast Cancer Risk in Pre- and Postmenopausal Women

K. Hajian (PhD) [1*], A. Gholizadehpasha (MD) [2], Sh. Bozorgzadeh (MD) [3]

1. Department of Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Department of Surgery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(3); May 2013; pp: 7-15

Received: May 28th 2012, Revised: Aug 29th 2012, Accepted: Nov 7th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Both obesity and breast cancer risk increased dramatically during two recent decades in Iranian women. The aim of the study was to investigate the association of obesity and central (abdominal) obesity with breast cancer risk in pre- and postmenopausal women.

METHODS: In this case- control study, 100 new patients with histological confirmation of breast cancer and 200 age-matched controls were recruited. The patients were selected from Yahyanejad and Shahid Beheshti hospitals and also Hariri cancer screening center in Babol, Iran. The controls were selected from outpatient clinic or patient's relatives in the same hospitals. Height, weight, waist circumference (WC) and hip circumference were measured by standard method at time of diagnosis and body mass index is calculated by weight and height. Demographic, fertility factors and some life style data were collected by interview using questionnaires. The adjusted odds ratio and abdominal obesity in breast cancer risk were estimated by logistic regression model.

FINDINGS: The results showed that 48 (48%) patients were obese, 42 (42%) were overweight and 45 (45%) had central obesity while the figures for controls were 27 (13.5%), 62 (31%) and 28 (14%), respectively ($p<0.001$). Weight, body mass index (BMI) and WC were significantly greater in cases compared with controls in pre and postmenopausal women ($p<0.001$). The adjusted odds ratio for overweight and obesity were 9.5 (95% CI: 3.4-26.9) and 28.9 (95% CI: 9.7-86) compared with normal BMI respectively and the adjusted odds ratio for abdominal obesity was 3.8 (95% CI: 1.9-7.8).

CONCLUSION: Overweight, obesity and central obesity increase breast cancer risk in pre and postmenopausal women. These findings imply a multiple strategy of obesity prevention for breast cancer control and also to perform breast cancer screening in overweight and obese women.

KEY WORDS: *Breast cancer, Body mass index, Overweight, Obesity, Central obesity, Women.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
Tel: +98 111 2199591-4
E-mail: drhajian@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

References

1.Oqden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006;295(13):1549-55.

2.Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. Oncogene 2004;23(38):6365-78.

3.Osório-Costa1 F, Rocha1 GZ, Dias1 MM, Carvalheira GC. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53(2):213-26.

4.American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2009-2010. http://www.cancer.org/research/ cancerfactsfigures/ breastcancerfactsfigures/ breast-cancer-facts--figures- 2009-2010 accessed Feb 18, 2013.

5.Okobia MN, Bunker CH, Okonofua FE, Osime U. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: a cross-sectional study. World J Surg Oncol 2006;4:11.

6.Taleghani F, Yekta ZP, Nasrabadi AN. Coping with breast cancer in newly diagnosed Iranian women. J Adv Nurs 2006;54(3):265-72.

7.Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002: an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2005;6(3):359-63.

8.Harirchi I, Karbakhsh M, Kasrefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004;5(1):24-7.

9.Yavari P, Mosavizadeh MA, Sadrolhefazi B, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: A case-control study. Iran J Epidemiol 2006;1(2):11-19. [in Persian]

10.Hajian K, Firouzjahi AR, Kia MT. Pattern of age distribution of different cancers in Babol, 2001. Journal of The Shaheed Beheshti University of Medical Sciences And Health Services 2003;27(3):239-45.

11.Carter JC, Church FC. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor-γ and plasminogen activator inhibitor-1. PPAR Res, 2009: doi:10.1155/2009/345320.

12.Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol 2006;6(10):772-83.

13.Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. J. Allergy Clin. Immunol 2005;115(5):911-19.

14.Chavey C, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, et al. Oestrogen receptor negative breast cancers exhibit high cytokine content. Breast Cancer Res 2007;9(1):R15.

15.Okumura M, Yamamoto M, Sakuma H, et al. Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC-alpha and PPAR expression. Biochim Biophys Acta 2002;1592(2): 107-16.

16.Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Berglund G. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmö Diet and Cancer Study. Obes Res 2002;10(5):361-9.

17.Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2004;111(5):762-71.

18.Chow LW, Lui KL, Chan JC, et al. Association between body mass index and risk of formation of breast cancer in Chinese women. Asian Surg 2005;28(3):179-84.

19.Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. Eur J Cancer Prev 2001;10(1):15-32.

20.Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20-70 years in the north of Iran: a population study and regression approach. Obes Rev 2007;8(1):3-10.

21.Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. BMC Cancer 2008;8:278.

22.Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. Arch Physiol Biochem 2008;114(1):71-83.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]

23.Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, et al. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. Int J Epidemiol 1999;28(6):1026-31.
24.Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC; Barbados National Cancer Study Group. Body size and breast cancer in a black population--the Barbados National Cancer Study. Cancer Causes Control 2009;20(3):387-94.
25.Goodman MT, Nomure AM, Wikens LR, Hankin J. The Association of diet, obesity, and breast cancer in Hawaii. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev 1992;1(4): 269-75.
26.Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH., Yu CP, Yu JC, Sun CA. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. Br J Cancer 2009;100(4): 578-82.
27.Oqundiran TO, Huo D, Adenipekun A, et al. Body fat distribution and breast cancer risk: finding from the Nigerian breast cancer study. Cancer Causes Control 2012;23(4):565-74.
28.Petrovanu C, Coman AE, Muranu GC, Petrovanu R. Metabolic syndrome and breast cancer risk in post-menopausal women. Rev Med Chir Soc Nat Lasi 2008;112(3):630-4.
29.Amaral P, Miquel P, Mehdad A, et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. Nutr Hosp 2010;25(3):456-61.
30.Loi S, Milne RL, Friedlander ML et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(7):1686-91.
31.Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. J Clin Oncol 2002;20(4):1128-43.
32.Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. Cancer 2001;92(4):720-9.
33.Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ 2007;335(7634):1134.
34.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.
35.Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun, MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(2):220-4.
36.Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. J Natl Cancer Inst (Bethesda) 1996;88(11):756-8.
37.Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. Breast Cancer Res 2003;5(5):239-47.
38.Jordan S, Lim L, Vilainerun D, et al. Breast cancer in the Thai Cohort Study: an exploratory case-control analysis. Breast 2009;18(5): 299-303.
39.Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity and reproductive histories with breast cancer: a case control study in Gifu, Japan. Breast Cancer Res Treat 1997;43(1):65-72.
40.Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan. Ann Epidemiol 2007;17(4):304-12.
41.Wu MH, Chou YC, Yu JC, et al. Hormonal and body-size factors in relation to breast cancer risk: a prospective study of 11,889 women in a low-incidence area. Ann Epidemiol 2006;16(3):223-9.
42.Surekha D, Sailaja K, Nageswara Rao D, Padma T, Raghunadharao D, Vishnupriya S. Association of CYP1A1*2 polymorphism with breast cancer risk: a case control study. Indian J Med Sci 2009;63(1):13-20.
43.Han W, Kang D, Park IA, et al. Association between breast cancer susceptibility gene polymorphism and clinicopathological features. Clin Cancer Res 2004;10:124-30.
44.Henderson RM. The bigger the healthier: are the limits of BMI risk changing over time? Econ Hum Biol 2005; 3(3):339-66.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.1.8]