

Correlations of Diabetes and the Risk Factors with the Survival of Breast Cancer Patients

Sharifi Nasab M^{1,2}, Yazdimoghaddam H^{3*}, Mohaddes T⁴, Rakhshani MH⁵

¹Faculty of Nursing and Midwifery, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

²Department of Nursing, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Department of Operating Room, Iranian Research Center on Healthy Aging, Faculty of Paramedics, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

⁴Department of Hematology & Medical Oncology, Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵Department of Biostatistics and epidemiology, Iranian Research Center on Health Aging, School of Public Health, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Receive: 10/9/2021
Accepted: 22/12/2021

*Corresponding Author:
ha_yazdimoghaddam@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.MEDSAB.REC.1397.020

Abstract

Introduction: Diabetes is associated with an increased risk of cancer. Because of the metastatic nature of cancer, the survival of women with breast cancer is decreasing despite receiving various treatments such as chemotherapy, radiotherapy, etc. The aim of this study was to investigate the relationship between diabetes and the risk factors related to the survival of breast cancer patients.

Methods: This was a descriptive-analytical study. Patients were selected via systematic random sampling and then divided into diabetic and nondiabetic groups. Then the 5-year survival rate of patients was compared.

Results: The mean and median for survival were 9.95 and 13.00 years. The risk of death in breast cancer patients positive for estrogen receptor was significantly reduced compared with patients negative for estrogen receptor (HR, 0.314; 95% CI, 0.109–0.907; P = 0.03).

Conclusion: The results of the study indicate that the survival of breast cancer patients in diabetics is not significantly different from non-diabetics. Use of metformin and estrogen receptor positivity is associated with higher 5-year survival rates in women with breast cancer. Therefore, cancer screening programs in high-risk groups, especially in diabetic patients, and hyperglycemic control may affect survival time.

Keywords: Diabetes, Breast Neoplasms, Survival Time, Metformin

Introduction

Cancer is a major public health threat across the world, especially in developing countries. The incidence rate of cancer is increasing due to the prevalence of its risk factors, such as smoking, obesity, and physical inactivity (1). Notably, breast cancer is a more prevalent malignancy among Iranian women and the fourth leading cause of cancer death in the world (2). The number of new cancer cases has remarkably increased and cancer death is predicted to reach over 11.4 million in 2030 across the world, manifesting cancer to be a major cause of death. Based on the scientific reports, up to 40% of cancers could be prevented if the risk factors were decreased (3). The correlation between type 2 diabetes and some types of cancer has been identified, while this diagnostic complexity is remarkably increasing. However, cancer, especially breast cancer, is affected by some risk factors, including diabetes, insulin resistance, obesity, smoking habits, socioeconomic status, age, gender, ethnicity, and hormone receptors such as estrogen and progesterone.

The global prevalence of diabetes as a risk factor for cancer has a message to take the disease more seriously (4). Research has investigated the mechanisms through which diabetes and cancer are associated. Because of the metastatic nature of the disease, the survival of women with breast cancer is decreasing despite receiving various treatments such as chemotherapy, radiotherapy, etc.; on the other hand, if these patients also have diabetes, the complications related to diabetes can cause problems, which are likely to affect the survival of patients. Therefore, control of risk factors, especially diabetes, and careful control of hyperglycemia in these patients will be very important in increasing their survival. The aim of this study was to investigate the relationship between diabetes and risk factors with the survival of patients with breast cancer in cancer treatment centers affiliated with Mashhad University of Medical Sciences.

Materials and Methods

This descriptive-analytical study used data for patients diagnosed with breast cancer who were receiving treatment at the cancer treatment centers. The study population included the women patients diagnosed with breast cancer referred to the chemotherapy and hematology-oncology departments of Imam Reza and Ghaem hospitals, Mashhad, Iran. These patients were followed up to evaluate 5-year survival since diagnosis. The breast cancer diagnosis was confirmed based on the criteria of the International Classification of Diseases (ICD), the American Commission on Cancer, and pathology reports. Diabetes had been diagnosed using fasting blood sugar (FBS) and HbA1c tests.

Results

The prevalence of diabetes in breast cancer patients was 12.7%, and the mean duration of having diabetes was 8.27 ± 4.71 years. The mean survival rates of nondiabetic and diabetic patients with breast cancer were 10.021 and 7.420 years, respectively. To investigate the impacts of diabetes on the survival rate of breast cancer patients in the presence of effective factors, such as age (at menarche, menopause, and the first full-term pregnancy), smoking habits, history of OCP use, BMI, estrogen and progesterone receptors, HER2 and HER2 receptor subtype status, and molecular subtype of cancer (luminal A vs luminal B), the data were fitted in the Cox regression model. However, findings indicated no significant differences between survival time of diabetic and nondiabetic patients (HR, 0.758; 95% CI, 0.431-1.334; $P = 0.34$). Based on the above-mentioned risk factors, mortality risk significantly decreased in patients with estrogen receptor-positive breast cancer compared with those with estrogen receptor-negative tumors ($P = 0.03$). With regard to diabetes-controlling drugs, the Cox regression model indicated that mortality risk was significantly decreased in patients receiving metformin (HR, 0.5; 95% CI, 0.226-0.950; $P = 0.04$). However, insulin injection was not associated with the survival rate of breast cancer patients.

Discussion

In the current research, no significant difference was observed between diabetic and nondiabetic groups in terms of survival rate, which is consistent with Villarreal-Garza et al. (5). Therefore, it seems that diabetes does not affect the survival rate independently. In another study, De Bruijn et al. considered diabetes to be a risk factor for breast cancer and cancer death (6). In a similar study, Currie et al. reported an increased mortality rate associated with cancer, especially breast cancer, in diabetic patients compared with nondiabetic ones (7). Furthermore, the results obtained by Erickson et al. showed a significant reduction in the overall survival rate of the survivors of primary breast cancer with chronic hyperglycemia (8). This discrepancy between our findings and the aforementioned studies might be due to metformin use in diabetic patients with breast cancer, which was observed to increase the survival rate of our subjects. In summary, further investigation is recommended to confirm our findings.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. Akbari ME, Sayad S, Sayad S, Khayamzadeh M, Shojaee L, Shormaji Z, et al. Breast Cancer Status in Iran: Statistical Analysis of 3010 Cases between 1998 and 2014. *Int J Breast Cancer* 2017; 2017:2481021.
3. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13(8):790-801.
4. Pandey A, Forte V, Abdallah M, Alickaj A, Mahmud S, Asad S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva endocrinologica* 2011; 36(3):187-209.
5. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L, et al.

Conclusion

The high prevalence of breast cancer is an important public health issue. According to the study results, diabetic patients are at risk of developing types of cancer, especially breast cancer, due to drug treatments and the presence of risk factors; therefore, screening is important. Given the increased survival in metformin-treated patients, the importance of treating hyperglycemia in diabetic patients with breast cancer is important. Therefore, early screening of diabetic women by physicians, for faster diagnosis of breast cancer at early stages and timely treatment and prevention of metastasis, can improve their survival.

Given the increased risk of death in patients with metastasis, identifying risk factors and early diagnosis could be effective in increasing the survival of patients with breast cancer.

Acknowledgment

This article is extracted from the Master's thesis in nursing approved by Sabzevar University of Medical Sciences with code 97081. Hereby, we extend our gratitude to the authorities of the hospitals affiliated to Mashhad University of Medical Sciences for assisting us in this research project.

- Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012.
6. De Bruijn K, Arends L, Hansen B, Leeftang S, Ruiter R, Van Eijck C. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013; 100(11):1421-9.
7. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes care*. 2012; 35(2):299-304.
8. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, et al. clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1):54-60.

بررسی رابطه بیماری دیابت و عوامل خطر مرتبط با بقای بیماران مبتلا به

سرطان پستان

مرجان شریفی نسب^۱، حمیده یزدی مقدم^{۲*}، سیده طاهره محدث^۳، محمد حسن رخشانی^۴

^۱ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

^۲ دپارتمان پرستاری بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ گروه اتاق عمل، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار،

سبزوار، ایران

^۴ دپارتمان هماتولوژی بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ گروه آمار و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی

سبزوار، سبزوار، ایران

چکیده

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۶/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱

* نویسنده مسئول:

ha_yazdimoghaddam@yahoo.com

مقدمه: دیابت با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط دارد. زمان بقای زنان مبتلا به سرطان پستان به علت ماهیت متاستاتیک بیماری علیرغم دریافت درمان‌های متعدد همچون شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و... رو به کاهش است. این مطالعه با هدف بررسی رابطه دیابت و عوامل خطر مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراکز درمان سرطان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی انجام گرفت. بیماران با روش نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک منظم انتخاب، سپس در دو گروه دیابتی و غیردیابتی قرار گرفتند. اطلاعات بالینی ۵۳۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان در مراکز درمانی سرطان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد جمع‌آوری و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سپس بقای ۵ ساله بیماران پیگیری گردید.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که بروز دیابت در سرطان پستان ۱۲/۷٪ بود. میانگین و میانه زمان بقا به ترتیب ۹/۹۵ و ۱۳/۰۰ سال بود. برای بررسی تاثیر دیابت بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در حضور متغیرهای تاثیرگذار (سن، سن منارک، سن منوپوز و...) در مدل رگرسیون کاکس برازش و نتایج نشان داد که زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان دیابتی با غیردیابتی (HR: ۰/۷۵۸ - CI: ۰/۴۳۱-۱/۳۳۴، P=۰/۳۴)، تفاوت معنی‌داری ندارد. خطر مرگ بیماران با تشخیص سرطان پستان با گیرنده استروژن مثبت نسبت به بیماران دارای گیرنده استروژن منفی بر مبنای رگرسیون کاکس چند متغیره بطور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، (HR- 907/0 - CI: ۰/۳۱۴-۰/۳۱۴)، (P=۰/۰۳) و (P=۰/۰۳) در بیماران تحت درمان با متفورمین مخاطره مرگ به شکل معنی‌داری کم شده و زمان بقا افزایش یافته است (HR: 0/5 - CI95%: 0/226 - 0/950، P=۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در افراد دیابتی با افراد غیردیابتی تفاوت معنی‌داری ندارد. با توجه به نتایج مطالعه در پیگیری بقای ۵ ساله، در بیماران دیابتیک مصرف متفورمین و در بین عوامل خطر بیماران با گیرنده استروژن مثبت می‌تواند باعث کاهش خطر مرگ گردد. لذا برنامه‌های غربالگری سرطان در گروه‌های در معرض خطر بالاخص در بیماران دیابتی و کنترل هایپرگلیسمی ممکن است بر زمان بقا موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، سرطان پستان، زمان بقا، متفورمین

مقدمه

سرطان یکی از بزرگترین تهدیدهای سلامت عمومی در جهان به خصوص در کشورهای در حال توسعه است (۱). که از تکثیر بیش از حد بافت‌های ناسالم ناشی می‌شود. ویژگی سرطان‌ها توانایی آن‌ها در حمله و تخریب بافت‌ها و سلول‌های اطراف است که شامل متاستاز نیز می‌شود (۲). وقوع سرطان به دلیل افزایش شیوع فاکتورهای خطرزا مانند سیگار، چاقی، بی‌حرکتی در حال افزایش است (۳). انواع مختلفی از سرطان وجود دارد که بر قسمت‌های مختلف بدن تأثیر می‌گذارد و از نظر شدت، پیش‌آگهی و مرگ و میر متفاوت است (۲). سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان است. این سرطان بعد از سرطان ریه دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است (۱). حدود ۱/۵ میلیون زن در هر سال به سرطان پستان مبتلا می‌شوند (۴).

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی (۷۶٪) سرطان‌های شایع (۵) و عامل اصلی مرگ ناشی از سرطان در میان زنان در ایران است (۶). سرطان پستان چهارمین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است (۷). ریسک فاکتورهای متعددی برای سرطان پستان وجود دارند که شامل؛ جنسیت، سن، سابقه خانوادگی، جهش‌های ژنی، فاکتورهای هورمونی، عوامل محیطی، سبک زندگی و رژیم غذایی است (۸). میانگین بقای پنج ساله زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان در سال ۲۰۰۷، ۷۱٪ بوده در حالی که این میزان در ایالات متحده ۹۲٪ بوده است (۷). پیش‌بینی می‌شود مرگ ناشی از سرطان به افزایش خود ادامه دهد به نحوی که برآورد می‌شود ۱۱/۴ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ بر اثر سرطان بمیرند و تا آن زمان، سرطان علت اصلی مرگ در جهان خواهد بود. در حالی که ۴۰٪ از سرطان‌ها را می‌توان با تعدیل عوامل خطر پیشگیری نمود (۹).

نتایج مطالعه مروری اکتوند (۲۰۲۰)، ارتباط بین دیابت و سرطان پستان را مطرح نموده است (۲). دیابت نوع ۲ بیماری است که درصد بالایی از بزرگسالان در کشورهای

توسعه یافته را مبتلا می‌کند (۱۰) ارتباط بین دیابت نوع ۲ و برخی از انواع سرطان در حال شناسایی است، به طوری که بسیاری از عوامل خطر شامل سن، جنس، قومیت، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، چاقی و مقاومت به انسولین، فعالیت بدنی و سیگار کشیدن و ابتلا به دیابت، سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱). در مورد مکانیسم‌های ارتباط دیابت و سرطان فرضیه‌هایی مطرح شده که نیاز به بررسی بیشتر دارد (۱۲). انواع مختلف مسیرهای بیولوژیکی همچون هیپرانسولینمی، هیپرگلیسمی و نیز وضعیت ضدالتهاب دائمی به عنوان عوامل خطر ابتلا به سرطان در دیابت مطرح شده‌اند (۱۳). مکانیسم‌های پیش‌بینی شده برای افزایش خطر سرطان در دیابت عبارتند از: هیپرگلیسمی، هیپرانسولینمی با تحریک محور IGF-1 (Insulin-Like growth Factor) و چاقی، که به عنوان یک فرضیه مشترک برای سرطان و دیابت مطرح شدند (۱۴). ارتباط بین دیابت و سرطان پستان از تأثیر انسولین و IGF-1 به عنوان میتوزن و همچنین تأثیر آن بر سطح هورمون استروژن حمایت می‌کند (۱۵).

مطالعه دابروسکی و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که شایع‌ترین بدخیمی در زنان دیابتی، سرطان پستان بوده (۱۶) به طوری که بیماران دیابتی علاوه بر افزایش خطر سرطان، پس از تشخیص سرطان، پیش‌آگهی ضعیف‌تری خواهند داشت (۱۷). شواهد موجود نشان می‌دهد که خطر مرگ ناشی از سرطان پستان، در زنان دیابتی افزایش می‌یابد. با این وجود هنوز مشخص نیست که آیا دیابت باید یک عامل خطر مستقل برای این نئوپلاسم‌ها باشد یا خیر (۱۳) که نیاز است با تحقیقات بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. مطالعه بهروزی در سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۴، نشان داد که بین وضعیت دیابت نوع ۲ و پیامدهای بقا در تمام گروه بیماران ارتباط معناداری وجود نداشته است (۱۸). زمان بقای زنان مبتلا به سرطان پستان به علت ماهیت متاستاتیک بیماری علیرغم دریافت درمان‌های متعدد همچون شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و... رو به کاهش

است، و از طرفی اگر این بیماران به دیابت نیز مبتلا باشند، عوارض مربوط به بیماری دیابت، مشکلاتی را در روند درمان آن‌ها ایجاد نموده که احتمال می‌رود که زمان بقای بیماران را تحت تاثیر قرار دهد. لذا کنترل عوامل خطر بالاخص ابتلا به دیابت و کنترل دقیق هایپرگلیسمی در این بیماران اهمیت به‌سزایی در افزایش میزان بقای آن‌ها خواهد داشت. این مطالعه با هدف بررسی رابطه دیابت و عوامل خطر با بقای بیماران با ابتلا به سرطان پستان در مراکز درمان سرطان تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی انجام گردید. از آنجایی که پیگیری زمان بقای ۵ ساله بیماران در این مطالعه مد نظر بود، جامعه آماری این پژوهش؛ از بین بیماران مبتلا به سرطان پستان که در سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۹۲ به مراکز درمانی سرطان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد شامل واحدهای شیمی‌درمانی و بخش هماتولوژی- انکولوژی بیمارستان‌های امام رضا^(ع) و قائم^(عج) مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل بیماران زن با تشخیص پاتولوژی کارسینوم پستان در سرطان پستان بود. معیارهای خروج شامل: وجود سابقه فامیلی سرطان پستان (بستگان درجه یک و دو)، عدم انجام کامل درمان سرطان که توسط پزشک معالج تجویز شده توسط بیمار به علت ترک بیمارستان با رضایت شخصی یا عدم مراجعه برای تکمیل درمان بود. نمونه‌گیری به روش تصادفی سیستماتیک (random sampling Systematic) انجام شد. این روش مستلزم انتخاب هر واحد K امین لیست، با استفاده از نقطه شروعی است که به‌طور تصادفی انتخاب شده بود. برای استفاده از این روش نمونه‌گیری باید تعداد عناصر جمعیت و حجم نمونه مورد انتظار مشخص گردد. بدین صورت که پس از اخذ تاییدیه کمیته اخلاق، پژوهشگر به مراکز نمونه‌گیری مراجعه نمود و فراوانی سرطان پستان

از طریق شمارش دستی و سیستمی تعداد پرونده‌های موجود در طی سال‌های ۱۳۸۷ الی ۱۳۹۲ مشخص شد تا عدد k برای شروع نمونه‌گیری به‌دست آید. در این روش تعداد نمونه مورد نیاز (n) از کل جامعه آماری (N) انتخاب گردید. برای شروع ابتدا فاصله نمونه‌گیری K به صورت (تعداد اعضای نمونه / تعداد اعضای جامعه مورد مطالعه = K)، محاسبه گردید که عدد ۳ به‌دست آمد. سپس بین عدد ۱ تا k یک عدد به‌طور تصادفی انتخاب کردیم و بعد افراد بعدی را با فاصله k از عدد مذکور انتخاب نمودیم. در این روش حتما تهیه لیست از جامعه مورد مطالعه قبل از همه لازم است، که طی فرایند فوق انجام گردید. با توجه به حجم نمونه، پس از تقسیم حجم بین پنج سال، حجم نمونه برای سرطان پستان در هر سال به‌دست آمد. بدین شرح که پژوهشگر با مراجعه به بخش‌های مورد نظر در هر سال، به روش نمونه‌گیری سیستماتیک بر حسب عدد K به‌دست آمده، یک عدد به صورت تصادفی از بین عدد ۱ تا k پرونده‌های مربوط به نمونه‌های پژوهش انتخاب که به‌عنوان پرونده اولین بیمار در نظر گرفته می‌شد و سپس پرونده‌های بیماران دیگر بر اساس عدد k شمارش، انتخاب و به‌طور دقیق متغیرهای مربوط به نمونه‌های پژوهش استخراج و اطلاعات مورد نیاز آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

به‌طور کلی داده‌های بالینی ۵۳۴ بیمار واجد شرایط از سوابق پزشکی به‌دست آمد. سپس بر اساس تشخیص دیابت، بیماران در دو گروه دیابتی و غیردیابتی قرار گرفتند. در بررسی بیماران که بر اساس اطلاعات پرونده در حال درمان و مراجعه به مراکز درمانی بودند طبق هماهنگی در مواجهه حضوری در مراکز درمانی، اطلاعات بالینی که در پرونده کامل نبود، تکمیل می‌گردید و بیماران که روند درمان خاتمه یافته یا فوت نموده بودند از طریق تماس تلفنی وضعیت آن‌ها بررسی می‌شدند. بیماران مبتلا به سرطان پستان از نظر زمان بقای ۵ ساله (از زمان تشخیص تا ۵ سال) پیگیری شدند.

(/۸۹/۷) بیمار مبتلا به سرطان پستان در گروه دیابتی و ۳۹۶ (/۸۵/۰) در گروه غیردیابتی در شهر زندگی می کردند. اکثر بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه دیابتی ۶۳ (/۹۲/۶) و در گروه غیردیابتی ۳۸۳ (/۸۲/۲) خانه دار بودند. آزمون های آماری هیچ تفاوت معنی داری را بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی در سرطان پستان از نظر متغیرهای فوق (تاهل، محل سکونت و شغل) نشان نداد.

در بررسی عوامل خطر مرتبط با سرطان در بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی نتایج نشان داد که ۱۰۰٪ بیماران دیابتی و (/۹۹/۴) غیردیابتی استعمال سیگار نداشتند. اکثر بیماران دیابتی (/۱۰۰) و (/۹۹/۸) غیر دیابتی سابقه درمان جایگزین کننده هورمون در گذشته نداشته اند (جدول ۱).

در مورد سابقه مصرف OCP، (/۵۱/۵) بیماران دیابتی سابقه مصرف OCP نداشته اند در حالی که (/۵۰/۴) بیماران غیردیابتی مصرف OCP داشته اند. نتایج سایر عوامل خطر همچون گیرنده استروژن، شاخص توده بدنی (BMI)، سن منارک، یائسگی و سن اولین حاملگی فول ترم در جدول ۲ نشان داده شده است.

بر اساس تشخیص هیستوپاتولوژیک، ۵۲/۹٪ از بیماران دیابتی و ۴۵/۳٪ افراد غیردیابتی در مرحله متاستاز به غدد لنفاوی بودند. ۵۴/۹٪ بیماران دارای گیرنده HER2 منفی بوده اند و ۴۰/۵٪ بیماران لومینال A بوده اند و آزمون χ^2 تفاوت معنی داری را بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی از نظر گیرنده HER2 نشان نداد. میانگین مقدار تومور

تشخیص سرطان پستان با توجه به معیارهای طبقه بندی بین المللی آسیب شناسی و بیماری ها، گزارش آسیب شناسی و معیارهای سرطان کمیسیون آمریکا انجام شد. برای تشخیص دیابت، از آزمایش قند خون ناشتا ($\geq 126 \text{ mg/dL}$ میزان گلوکز ناشتا) و هموگلوبین گلیکوزیله استفاده شد. در این تحقیق بیمارانی که در ابتدای بستری تشخیص دیابت برایشان تایید شده بود را به عنوان گروه دیابتی در نظر گرفتیم. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آمار توصیفی در صورت برقرار بودن فرض نرمال از آزمون t و در غیر این صورت از آزمون معادل ناپارامتری من ویتنی و آزمون کای اسکور در سطح معنی داری $P < 0.05$ و ضریب اطمینان ۹۵٪ با استفاده از نرم افزار Spss نسخه ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل گرفت. از مدل خطرات متناسب کاکس (Cox Regression) برای بررسی عوامل خطر و برآورد نسبت خطر (HR) و فواصل اطمینان ۹۵٪ (CI ۹۵٪) برای بیماران مبتلا به سرطان پستان با و بدون دیابت استفاده شده است.

یافته ها

بر اساس نتایج مطالعه ۵۳۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. ۶۸ نفر (/۱۲/۷) از این افراد مبتلا به دیابت و ۴۶۶ نفر (/۸۷/۳) غیردیابتی بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان پستان و دیابتی ۵۶/۷۵ سال و غیردیابتی ۴۸/۲۸ سال بود. اکثر بیماران مبتلا به سرطان پستان و دیابتی ۶۰ (/۸۸/۲) و غیردیابتی ۴۳۷ (/۹۳/۸) متاهل بودند. ۶۱

جدول ۱: توزیع فراوانی عوامل خطر بیماران با سرطان پستان

متغیر	بیماران	تعداد	درصد	P- Value
مصرف سیگار	دیابتیک	۶۸	۱۰۰	۱/۰۰
	غیردیابتیک	۴۶۳	۹۹/۴	
سابقه درمان جایگزین کننده هورمون	دیابتیک	۶۸	۱۰۰	۱/۰۰
	غیردیابتیک	۴۶۵	۹۹/۸	
داشتن سابقه مصرف OCP	دیابتیک	۳۵	۵۱/۵	۰/۸۰
	غیردیابتیک	۲۳۱	۴۹/۶	

با غیردیابتی ($P=0/34$) تفاوت معنی داری ندارد (HR: ۷۵۸ - CI: ۰/۴۳۱-۱/۳۳۴ - ۰/۹۵).

در میان عوامل خطر فوق، خطر مرگ در بیماران مبتلا به سرطان پستان که گیرنده استروژن مثبت دارند نسبت به بیماران منفی دارند بر مبنای رگرسیون کاکس چند متغیره به طور معنی داری کاهش پیدا کرد، (HR: 0/314, CI95%: 0/109-0/907) و ($P=0/03$). سایر عوامل خطر تفاوتی تأثیری بر زمان بقا نداشته‌اند.

برای ورود متغیرها به مدل از روش backward LR استفاده شده است. آنالیز حاصل از مدل رگرسیون کاکس در مورد داروهای کنترل کننده دیابت، نشان داد؛ در افراد تحت درمان با متفورمین مخاطره مرگ به شکل معنی داری کم شده و زمان بقا افزایش یافته است (HR: 0/5 - CI95%: 0/226 - 0/950) و ($P=0/04$). اما تزریق انسولین بر بقای سرطان پستان تأثیری نداشت. مقایسه عوامل خطر سرطان پستان در بقای بیماران دیابتی و غیردیابتی در جدول ۳ و ۴ نشان داده شده است.

مارکر CA15-3، در بیماران دیابتی ۲۷/۷۴ (۲۶/۹۳)، و بیماران غیردیابتی ۷۴/۱۷ (۳۹۷/۴۱) بود و آزمون من-ویتنی در دو گروه دیابتی و غیردیابتی با $P=0/63$ تفاوت معنی داری را نشان نداد.

برآوردی از میزان بروز دیابت در بیماران با سرطان پستان ۱۲/۷٪ بود. میانگین مدت ابتلا به دیابت در بیماران ۸/۲۷ (۴/۷۱) سال بود. در مورد تاریخچه درمان با داروهای ضد دیابتی، (۴۷/۱٪) بیماران از متفورمین و گلی بنگلامید و (۳۶/۸٪) از متفورمین و (۱۳/۲٪) از انسولین NPH و رگولار استفاده کرده بودند.

میانگین زمان بقا به ترتیب ۹/۹۵ و ۱۳/۰۰ سال بود. برای بررسی تأثیر دیابت بر زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در حضور تمام متغیرهای تأثیرگذار (سن، محل اقامت، سابقه مصرف OCP، سن منارک، سن منوپوز، سن اولین حاملگی فول ترم، BMI، گیرنده استروژن، پروژسترون، HER2، وضعیت زیرگروه از نظر گیرنده HER2، Luminal A، Luminal B)، در مدل برازش شده و نتایج نشان داد، زمان بقای بیماران دیابتی

جدول ۲: توزیع فراوانی عوامل خطر بیماران با سرطان پستان

متغیر	بیماران	میانگین	انحراف معیار	P- Value
گیرنده استروژن مثبت	دیابتیک	۴۱	۶۹/۵	۰/۸۸
	غیردیابتیک	۲۸۰	۷۰/۷	
گیرنده استروژن منفی	دیابتیک	۱۸	۳۰/۵	۰/۰۰۷
	غیردیابتیک	۱۱۶	۲۹/۳	
BMI	دیابتیک	۲۹/۶۰	۵/۳۵	۰/۰۰۷
	غیردیابتیک	۲۷/۸۵	۵/۶۰	
سن منارک	دیابتیک	۱۳/۱۷	۱/۳۳	۰/۱۱
	غیردیابتیک	۱۲/۹۳	۱/۱۱	
سن یائسگی	دیابتیک	۴۹/۶۸	۲/۶۱	۰/۰۲
	غیردیابتیک	۴۹/۰۲	۳/۶۲	
سن اولین حاملگی فول ترم	دیابتیک	۱۸/۹۸	۳/۴۹	۰/۰۱
	غیردیابتیک	۱۹/۹۳	۳/۴۷	

جدول ۳: تاثیر دیابت و متغیرهای تاثیرگذار در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر مبنای رگرسیون کاکس تک متغیره

P- Value	95% CI	HR (Hazard Ratios)	Variable
۰/۷۷	۱/۲۹۴-۰/۷۰۶	۰/۹۵۶	دیابت
۰/۰۰۱>	۰/۳۹۷-۰/۷۵۶	۰/۵۴۸	گیرنده استروژن
۰/۶۳۲	۰/۴۷۴-۱/۵۷۳	۰/۸۶۴	متفورمین
۰/۲۲۶	۰/۷۶۶-۳/۰۹۴	۱/۵۳۹	انسولین

جدول ۴: تاثیر دیابت و متغیرهای تاثیرگذار در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر مبنای رگرسیون کاکس چندمتغیره

P- Value	95% CI	HR (Hazard Ratios)	Variable
۰/۳۴	۰/۴۳۱-۱/۳۳۴	۰/۷۵۸	دیابت
۰/۰۳	۰/۱۰۹-۰/۹۰۷	۰/۳۱۴	گیرنده استروژن
۰/۰۴	۰/۲۶۶-۰/۹۵۰	۰/۵	متفورمین
۰/۸۰	۰/۱۷۲-۹/۹۷۷	۱/۳۱۰	انسولین

بحث

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان جهان و همچنین عامل مرگ ناشی از سرطان در میان زنان در ایران است (۱۹). شواهد اخیر نشان داده که بیش از نیم میلیون زن در ایران، جان خود به‌علت سرطان پستان از دست می‌دهند و میزان آن در ایران در حال افزایش است (۲۰)، لذا مدیریت سلامت در این بیماران اهمیت به‌سزایی در افزایش میزان بقای آن‌ها خواهد داشت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در افراد دیابتی با افراد غیردیابتی تفاوت معنی‌داری ندارد. مطالعه شائو و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که در بیماران مبتلا به سرطان پستان مبتلا به دیابت نوع ۲ قبل از تشخیص، میزان مرگ و میر در مقایسه با افراد بدون دیابت افزایش می‌یابد (نسبت خطر ۱/۱۷). مرگ و میر بیشتر هنگامی است که دیابت نوع ۲ در هنگام تشخیص یا بعد از تشخیص سرطان پستان تشخیص داده شود (نسبت خطر ۱/۳۹) (۲۱).

نتایج مطالعه ویلازئال-گارزا و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که بین بیماران دیابتی و غیردیابتی از نظر زمان بقا تفاوت

معناداری وجود ندارد (۲۲). نتایج مطالعه بهروزی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که در بیماران مبتلا به سرطان پستان، بین گروه دیابتی و غیردیابتی تفاوت معنی‌داری از نظر زمان بقا وجود نداشت. به‌طوری‌که دیابت به‌طور مستقل بر زمان بقا تاثیری نداشته است (۱۸)، در حالی‌که در مطالعه دی بروجن و همکاران (۲۰۱۳) نتایج نشان داد، دیابت یک عامل خطر برای سرطان پستان و همچنین مرگ ناشی از سرطان است (۲۳). کوری و همکاران (۲۰۱۲) دریافتند که مرگ ناشی از سرطان، به‌خصوص در سرطان پستان، در مبتلایان به دیابت، در مقایسه با افراد بدون دیابت افزایش یافته است (۲۴). نتایج مطالعه اریکسون و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان داد که هیپرگلیسمی مزمن به‌طور معنی‌داری با کاهش بقای کلی در بازماندگان سرطان پستان اولیه همراه بوده است (۲۵)، که دلیل تناقض این نتایج با مطالعه حاضر بدین علت است که مصرف متفورمین در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان یک عامل افزایش‌دهنده زمان بقا بوده، که البته نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که BMI بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان بالاتر از بیماران غیردیابتی است.

نتایج مطالعه اریکسون (۲۰۱۰) نشان داد پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر، خطر مرگ در زنان با $HbA1C \geq 7/0\%$ در مقایسه با زنان با $HbA1C$ کمتر از $6/5\%$ دو برابر گردید (۲۵)، چاقی ممکن است با نتایج بدتر سرطان همچون عود سرطان اولیه یا مرگ همراه باشد (۲۶) که ممکن است به علت کاهش حساسیت به رژیم‌های درمانی ضدآنژیوژنیک باشد. اما به نظر می‌رسد سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین نیز از اهمیت زیادی برخوردار است که این نتایج نشان‌دهنده تاثیر عواملی همچون BMI بالا در پیش‌آگهی سرطان پستان (۲۷) و در چاقی واقع به‌عنوان یک عامل خطر در بقای بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان محسوب می‌گردد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سن یائسگی بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان بالاتر از بیماران غیردیابتی است. در زنان بعد از یائسگی، چربی بدن به محل اصلی سنتز استروژن تبدیل شده و بافت چربی بیشتر می‌تواند میزان استروژن را افزایش دهد. چاقی با کاهش تولید آدیپونکتین، هورمون مشتق شده از چربی مرتبط است. کاهش آدیپونکتین ممکن است از طریق افزایش مقاومت به انسولین و التهاب و افزایش آنژیوژنز، باعث پیشرفت سرطان شود. چندین مطالعه آینده‌نگر، ارتباط بین کاهش میزان آدیپونکتین را با افزایش سرطان پستان پس از یائسگی و سرطان روده بزرگ نشان داده‌اند (۱۲). نتایج مطالعات نشان داده است که عوامل هورمونی شامل: منارک زودرس، یائسگی دیررس، نولی پاریتی و سن بالا هنگام اولین بارداری فول ترم اثر زیادی در خطر بروز سرطان پستان دارند (۲۸، ۲۹). لذا می‌توان نتیجه‌گیری نمود که یائسگی دیررس به‌عنوان یک عامل خطر مرتبط با سرطان پستان در زنان است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که خطر مرگ در بیماران با تشخیص سرطان پستان با گیرنده استروژن مثبت نسبت به بیماران دارای گیرنده استروژن منفی به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. قرار گرفتن در معرض استروژن و گیرنده استروژن مثبت یکی از عوامل تعیین‌کننده خطر

ابتلا به سرطان پستان است (۳۰). نتایج مطالعه طولی رئیسی‌زاده و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که وضعیت گیرنده استروژن و عامل گیرنده اپیدرمی رشد انسانی (HER2) در بروز متاستاز ناشی از سرطان از نظر آماری تاثیر معنی‌داری را نشان داد (۳۷). نتایج مطالعه ساموئل و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد مقاومت به انسولین و کاهش تولید استروژن منجر به یک اختلال متابولیک پیچیده می‌شود که به ایجاد سرطان در اندام‌هایی با نیاز استروژن بالا از جمله پستان، آندومتر و تخمدان‌ها کمک می‌کند (۳۱). مقاومت به انسولین منجر به مکانیسم جبرانی می‌شود که باعث افزایش تولید آندروژن‌ها و کاهش تولید استروژن می‌شود (۳۲). اما از آنجا که درمان‌های ضد استروژن (مثل تاموکسیفن و لتروزول) در افراد با استروژن مثبت قابل انجام است، بنابراین با توجه به نتایج فوق می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که کاهش خطر مرگ در افراد دیابتی که دارای استروژن مثبت بوده‌اند، می‌تواند به دلیل امکان درمان‌های Anti-estrogen باشد.

نتایج مطالعه حاضر بدنبال بررسی سابقه درمان با داروهای ضد دیابت خوراکی نشان داد، که در بیماران تحت درمان با متفورمین، مخاطره مرگ به شکل معنی‌داری کم شده و زمان بقا افزایش یافته است. نتایج مطالعه سوننبلیک و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که زمان بقای بیماران مبتلا به دیابت که با متفورمین درمان نشده بودند، کمتر بوده است، متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت که HER2 مثبت و سرطان پستان با گیرنده هورمون مثبت داشتند، تأثیری مثبت داشت (۳۳). نتایج مطالعه لگا و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که میان بهبود بقای بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان و افزایش مدت زمان درمان دیابت با متفورمین ارتباط وجود دارد (۳۴). همچنین مطالعه کیور و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که زمان بقا در بیمارانی که تحت درمان با متفورمین بودند کاهش یافته‌اند (۳۵). مطالعه پندی و همکاران نشان داد که متفورمین خطر ابتلا به سرطان را کاهش

همراه باشد (۳۹). انسولین همچنین با افزایش سطح استروژن، باعث پیشرفت بیشتر سرطان پستان می‌شود. بنابراین، انسولین ممکن است پیشرفت سرطان پستان را تسریع کرده و منجر به عود و مرگ ناشی از سرطان پستان پس از چندین سال استفاده از آن شود. در مقابل، برخی مطالعات نشان داده‌اند که درمان با انسولین پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی ضعیفی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان نیست (۴۰). عدم همخوانی این نتایج با مطالعه حاضر احتمالاً به دلیل کنترل مناسب هیپرگلیسمی و پیشگیری از عوارض ناشی از درمان بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان است، چراکه کنترل مناسب هیپرگلیسمی مزمن در بیماران دیابتی از پیامدهای جدی بالینی همچون؛ نوروپاتی، نفروپاتی، عوارض قلبی-عروقی، سکته مغزی و... جلوگیری می‌نماید (۱۳) که کنترل این عوارض بر افزایش زمان بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان و دارای دیابت تاثیرگذار خواهد بود به طوری که نتایج مطالعه گویای اثر محافظتی دیابت بر مرگ ناشی از سرطان پستان بدون رابطه معنی‌دار است.

به‌طور کلی در بررسی مطالعات، رابطه بین دیابت و سرطان پستان در بیشتر مطالعات انجام شده بر روی جمعیت‌های بالای بیماران، تأیید شده است (۴۱). از طرفی برخی از مطالعات افزایش خطر ابتلا به دیابت در بیماران مبتلا به سرطان پستان را نشان نمی‌دهند (۴۲) اهمیت نتایج این مطالعات بیانگر آن است که غربالگری سرطان پستان ممکن است در زنان مبتلا به دیابت پیشگیرانه باشد تا سرطان در اولین مرحله ممکن کشف و پیگیری گردد (۱۵).

از محدودیت‌های این پژوهش، کامل نبودن اطلاعات مندرج در پرونده و یا در دسترس نبودن شماره تماس برخی از بیماران بود که در صورت عدم دستیابی به اطلاعات لازم، بیمار مورد نظر از مطالعه خارج می‌گردید.

می‌دهد (۸). اما نتایج مطالعه بای رکتار (۲۰۱۱) نشان داد که استفاده از متفورمین در طول شیمی‌درمانی تاثیر قابل توجهی در نتایج بقای بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی ندارد (۳۶)، نتایج مطالعه ویلارنال-گارزا و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد خطر مرگ در بیماران با میانگین گلوکز بیش از ۱۳۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در طی درمان، بیشتر بود (۲۲). مطالعه کولینز و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که هیپرگلیسمی تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش داده و موجب آسیب به DNA می‌شود، که در نتیجه منجر به جهش در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب کننده تومور می‌شود (۱۲) و می‌تواند باعث تکثیر سلول‌های سرطانی شود. از نتایج مطالعات فوق در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر می‌توان نتیجه‌گیری نمود که بهبود زمان بقا به‌علت تاثیر متفورمین بر کنترل مناسب هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی است. چراکه متفورمین یکی از داروهای موثر بر کاهش قند خون بوده که به طور گسترده به‌عنوان درمان اولیه برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شناخته می‌شود. که این نتایج نشان‌دهنده اهمیت درمان هیپرگلیسمی در افراد مبتلا به سرطان پستان با این دارو است، چراکه می‌تواند تاثیر مهمی بر زمان بقا در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان داشته باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق یا عدم تزریق انسولین بر بقای افراد دیابتی مبتلا به سرطان پستان تاثیری نداشته است. نتایج مطالعه سوننلیک و همکاران (۲۰۱۷)، نشان داد که درمان انسولین در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان که HER2 مثبت بودند با یک اثر مضر همراه است (۳۳). نتایج مطالعه فرونی و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که انسولین به طور معنی‌داری با مرحله بیماری مرتبط بود و به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی منفی، باعث کاهش بقا گردید (۳۸). نتایج مطالعه تسنگ (۲۰۱۵) نشان داد، استفاده از انسولین (عمدتاً انسولین انسانی) برای مدت بیشتر از ۳ سال ممکن است با خطر بالقوه مرگ ناشی از سرطان پستان

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر به دنبال پیگیری بقای ۵ ساله بیماران با تشخیص سرطان پستان نشان داد که هیپرگلیسمی ناشی از دیابت می تواند زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را تحت تاثیر قرار دهد به طوری که کنترل قند خون به دنبال مصرف متفورمین باعث کاهش خطر مرگ گردید. در بین عوامل خطر نتایج مطالعه نشان داد که در بیماران با گیرنده استروژن مثبت کاهش خطر مرگ مشاهده گردید، اما در رابطه با سایر عوامل خطر نیاز به بررسی بیشتر است. این نتایج اهمیت پیشگیری سطح اول و لزوم غربالگری و پیگیری مناسب در تشخیص زودرس سرطان پستان در خانم های در معرض خطر بالای سرطان پستان و همراه با ابتلا به دیابت را مطرح می نماید.

تشکر و قدردانی

نتایج این مقاله حاصل از پایان نامه کارشناسی ارشد پرستاری با شماره طرح ۹۷۰۸۱ و مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با شماره مصوب IR.MEDSAB.REC.1397.020 است. نویسندگان از مسئولین کلیه بیمارستان های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی مشهد که با محققین همکاری نمودند، کمال تشکر را دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد. طرح پژوهشی فوق بدون هیچ منبع مالی انجام شده است.

References

- DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019; 69(6):438-51.
- Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. Cureus. 2020;12(5): e8010.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015; 65(2):87-108.
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biological research. 2017; 50(1):1-23.
- EnayatRad M, Salehinia H. An investigation of changing patterns in breast cancer incidence trends among Iranian women. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2015; 22(1):27-35.
- Zahedi A, Rafiemanesh H, Enayatrad M, Ghoncheh M, Salehiniya H. Incidence, trends and epidemiology of cancers in north west of Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(16):7189-93.
- 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. Int J Breast Cancer. 2017; 2017:2481021.
- Jørgensen KJ, Kalager M, Barratt A, Baines C, Zahl P-H, Brodersen J, et al. Overview of guidelines on breast screening: Why recommendations differ and what to do about it. The Breast. 2017; 31:261-9.
- Schrijvers D, Senn H-J, Mellstedt H, Zakotnik B. Cancer Prevention. Mashhad: Mashhad University of Medical Sciences; 2011.
- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer Jr CF, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Annals of internal medicine. 2016;164(8):542-52.
- Wild S. Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. Diabetologia. 2011; 54(7):1589-92.
- Collins KK. The diabetes-cancer link. Diabetes Spectrum. 2014; 27(4):276-80.
- Fedeli U, Zoppini G, Gennaro N, Saugo M. Diabetes and cancer mortality: a multifaceted

- association. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(3):e86-e9.
14. Pandey A, Forte V, Abdallah M, Alickaj A, Mahmud S, Asad S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva endocrinologica*. 2011; 36(3):187-209.
 15. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, De Bruin ML, Cornelissen S, Sanders J, et al. Diabetes and breast cancer subtypes. *PloS one*. 2017; 12(1):e0170084.
 16. Dabrowski M, Szymanska-Garbacz E, Mischyszyn Z, Dereziński T, Czupryniak L. Risk factors for cancer development in type 2 diabetes: A retrospective case-control study. *BMC cancer*. 2016; 16(1):785.
 17. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer causes & control*. 2012;23(6):967-81.
 18. Behrouzi B, Mohagheghi MA, Sadighi S. Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors of Early Breast Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cohort Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2017;18(9):2485.
 19. WHO. Cancer country profiles http://www.who.int/cancer/countryprofiles/irn_en.pdf?ua=12014WHO; 2014 [cited 2017 October].
 20. Farzaneh E, Heydari H, Shekarchi AA, Kamran A. Breast and cervical cancer-screening uptake among females in Ardabil, northwest Iran: a community-based study. *OncoTargets and therapy*. 2017; 10:985-92.
 21. Shao S, Gill AA, Zahm SH, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, et al. Diabetes and overall survival among breast cancer patients in the US military health system. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2018; 27(1):50-7.
 22. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L, et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Experimental diabetes research*. 2012; 2012.
 23. De Bruijn K, Arends L, Hansen B, Leeftang S, Ruiten R, Van Eijck C. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2013; 100(11):1421-9.
 24. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes care*. 2012; 35(2):299-304.
 25. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(1):54-60.
 26. Pejhan A, Moghaddam HY, Najjar L, Akaberi A. The relationship between menarche age and anthropometric indices of girls in Sabzevar, Iran. *J Pak Med Assoc*. 2013; 63(1):81-4.
 27. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013; 62(6):933-47.
 28. Kasper DL, Hauser SL, Fauci AS, Lango DL, Jameson JL, Loscalzo J, et al. *Harrison's internal medicine*. 19th, editor. United States of America: MCGraw-Hill; 2015.
 29. L.hinkle J, H.Cheever K. *Brunner&Suddarths Textbook of Medical- Serjical Nursing. Reproduction and breast diseases* 14th ed. Iran-tehran: Jame-e-Negar; 2018.
 30. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(3):270-82.
 31. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2018; 70:98-111.
 32. Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathology & Oncology Research*. 2012;18(2):123-33.
 33. Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Di Cosimo S, Azim HA, Jr., Fumagalli D, et al. Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTTO Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017; 35(13):1421-9.
 34. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: a population-based study. *Diabetes care*. 2013; 36(10):3018-26.
 35. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes care*. 2012; 35(2):299-304.
 36. Bayraktar S, Hernandez- Aya LF, Lei X, Meric- Bernstam F, Litton JK, Hsu L, et al. Effect of metformin on survival outcomes in

- diabetic patients with triple receptor- negative breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2012; 118(5): 1202-11.
37. Reiszadeh M, Stegholeslami M, Zadeh MH, Malahi AS. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Considering Middle and Final Events :Application of Disease-Death Model. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2017;13(m.252#4):291-8.
38. Ferroni P, Riondino S, Laudisi A, Portarena I, Formica V, Alessandrini J, et al. Pretreatment insulin levels as a prognostic factor for breast cancer progression. *The oncologist*. 2016; 21(9): 1041-9.
39. Tseng C-H. Use of insulin and mortality from breast cancer among Taiwanese women with diabetes. *Journal of diabetes research*. 2015: 2015.
40. Mu L, Zhu N, Zhang J, Xing F, Li D, Wang X. Type 2 diabetes, insulin treatment and prognosis of breast cancer. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017; 33(1):e2823.
41. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological reviews*. 2015; 95(3):727-48.
42. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010; 21(10):610-8.