

# ارتباط سطح سرمی لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در زنان مبتلا به سرطان پستان

بهاره نوری علویچه<sup>۱</sup>، رضا محمودی<sup>۲</sup>، حسن عبیدی<sup>۳</sup>، ارسلان عزیزی<sup>۴</sup>، محمد امین ناظر مظفری<sup>۵</sup>، محمد فرارویی<sup>۶</sup>، زهرا رضایی<sup>۷</sup>، محسن نیک‌سرشت<sup>۸\*</sup>

<sup>۱</sup>کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۲</sup>مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۳</sup>مرکز تحقیقات اچ ای وی ایدز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۸/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۶

## چکیده:

**زمینه و هدف:** سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان در سراسر جهان و یکی از عوامل تهدیدکننده سلامت زنان است. لپتین هورمونی گلیکوپروتئینی است با وزن ۱۶ کیلودالتون که عمدتاً از بافت چربی ترشح می‌شود. این هورمون به رسپتورهای خود در هیپوتالاموس متصل شده و نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم دارد. اخیراً مشخص شده است، لپتین و رسپتور آن در فرآیندهای شروع و پیشرفت سرطان پستان نقش دارند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در بیماران به سرطان پستان بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی ۴۵ زن مبتلا به سرطان پستان وارد مطالعه شدند. سطح سرمی لپتین در این افراد با روش الایزا اندازه‌گیری شد. اطلاعات پاتولوژیک مانند مرحله سرطان و وضعیت گیرنده‌های استروژنی (ER)، گیرنده‌های پروژسترونی (PR) و HER2 در این بیماران مشخص گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** بیمارانی که در مرحله یک و دو سرطان قرار دارند، میانگین سطح سرمی لپتین  $21/22 \pm 34/18$  نانوگرم در میلی‌لیتر) و بیمارانی که در مرحله سه و چهار سرطان قرار دارند، میانگین سطح سرمی لپتین  $21/93 \pm 32/21$  نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. همچنین میانگین سطح سرمی لپتین در بیمارانی که از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و HER2 مثبت بودند به ترتیب  $23/91 \pm 35/74$  و  $24/25 \pm 37/02$  نانوگرم در میلی‌لیتر) و بیمارانی که از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و HER2 منفی بودند، به ترتیب  $13/13 \pm 26/64$  و  $19/9 \pm 31/32$  نانوگرم در میلی‌لیتر) بود. بین میزان سطح لپتین و مرحله سرطان، وضعیت گیرنده‌های هورمونی و HER2، از نظر آماری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه بین سطح سرمی لپتین و شاخص‌های پاتولوژیک در زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر یاسوج ارتباطی یافت نشد.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، لپتین، شاخص‌های پاتولوژیک

\* نویسنده مسئول: محسن نیک‌سرشت، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

## مقدمه

شایع‌ترین نوع سرطان در زنان، سرطان پستان است و دومین علت مرگ زنان به علت سرطان، بعد از سرطان ریه است (۱ و ۲). ارتباط مستقیمی میان چاقی و افزایش خطر بروز سرطان پستان مشاهده شده است (۳). در بسیاری از گزارش‌های اخیر در ارتباط با سرطان پستان، افراد چاق مبتلا به سرطان پستان با تومورهای پیشرفته‌تر و بزرگ‌تر و ویژگی‌های پاتولوژی سرطان التهابی درگیر هستند (۴). لپتین (برگرفته از ریشه یونانی لپتوز به معنی لاغر) در سال ۱۹۹۴ به دنباله ایزوله کردن ژن چاقی کشف شد (۵). جایگاه این ژن روی کروموزوم شماره ۷ (7q31) قرار دارد (۶). لپتین یک هورمون پروتئینی با ساختار مارپیچی شبیه سیتوکین‌ها است که وزن مولکولی آن ۱۶ کیلو دالتون است (۷). غلظت لپتین در خون با توده چربی متناسب است که در افراد چاق افزایش و در افراد لاغر کاهش پیدا می‌کند (۸). این هورمون به گیرنده‌های خود در هیپوتالاموس متصل شده و نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم دارد (۹ و ۱۰). این هورمون سه عمل اصلی دارد؛ افزایش کالری مصرفی، کاهش تولید ATP و کاهش اشتها (۱۱). لپتین با شش نوع گیرنده (گیرنده ی لپتین a تا f) می‌تواند واکنش اتصالی برقرار کند. این شش ایزوفورم گیرنده لپتین (obR)، یک عضو از خانواده گیرنده‌های

سیتوکایینی کلاس یک است (۱۲) که در جریان بیان، در اثر تغییرات اتصالی mRNA<sup>(۱)</sup> به شش نوع متفاوت، از نظر طولی و دامنه سیتوپلاسمی، اما با دامنه اتصالی خارج سلولی مشابه، تحت عنوان obR<sub>a-f</sub> تبدیل می‌شود (۱۳ و ۱۴). زنجیره طولی نوع b گیرنده لپتین مسئول اغلب اثرات شناخته شده لپتین از طریق دنباله درون سلولی کامل می‌باشد که پیام رسانی را از چهار مسیر مختلف شامل جینوس کیناز<sup>(۲)</sup> و مبدل‌های علائم و فعال‌سازی رونویسی JAK-STAT<sup>(۳)</sup>، پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK)<sup>(۴)</sup>، تری کیناز فسفاتیدیل اینوزیتول (PI3K)<sup>(۵)</sup> و کیناز فعال شده آدنوزین منوفسفات (AMPK)<sup>(۶)</sup> انجام می‌دهد (۱۵). لپتین برای نمو غدد پستانی در سلول‌های نرمال در انسان لازم است و مطالعه‌های اخیر نشان داده که لپتین ممکن است در سرطانی شدن پستان مؤثر باشد (۱۶). ژن لپتین در بافت‌های پستانی طبیعی، در رده‌های سلولی سرطان پستان و در تومورهای سخت بیان می‌شود. لپتین در بیش از ۹۲ درصد از سرطان‌های پستان بیش از حد بیان می‌شود، اما این واقعه در هیچ یک از موارد اپیتلیوم طبیعی پستان گزارش نشده است. علاوه بر آثار محرک تقسیم سلولی، لپتین می‌تواند موجب تغییر

1- Alternative Splicing

2-Janus Kinase

3-Signal Transducer and Activator of Transcription

4-Mitogen-Activated Protein Kinase

5-Phosphatidyl Inositol 3-kinase

6-Adenosine monophosphate activated kinase

7-Nitric oxide

8-Vascular endothelial growth factor

سرطان پستان در زنان ایرانی زودتر از کشورهای غربی اتفاق می‌افتد و زنان جوان‌تر را مبتلا می‌کند. بنابراین شناسایی عوامل خطر و مکانیسم آنها ضرورت دارد. با توجه به نقش‌های فیزیولوژیک لپتین و تأثیر آن بر مسیرهای سیگنالینگ مختلف لذا، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در زنان مبتلا به سرطان پستان بود.

### روش بررسی

در این مطالعه نیمه تجربی، ۴۵ نمونه بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران شامل زنانی بودند که به بیمارستان شهید رجایی یاسوج مراجعه کردند و از نظر پاتولوژی و علایم بیماری، مبتلا به سرطان پستان بودند. در مورد افراد بیمار اطلاعات پاتولوژیک مانند مرحله سرطان، وضعیت گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی و HER2 به وسیله پاتولوژیست مشخص گردید. ارزیابی با روش نیمه کمی ایمونوهیستوشیمیایی و با استفاده از کیت‌های Her-2/neu (Dako، دانمارک)، گیرنده‌های استروژنی (ER)، گیرنده‌های پروژسترونی (PR) و نمونه‌های مثبت و منفی مشخص گردید و مرحله سرطان نیز بر طبق سیستم TNM تعیین گردید. سیستم TNM یکی از پرکاربردترین نظام‌های مرحله بندی سرطان است. این نظام را اتحادیه بین المللی کنترل سرطان (UICC) و کمیته مشترک سرطان آمریکا تأیید کرده اند.

شکل سلول‌های سرطان پستان به اشکال بدخیم‌تر شود (۱۷). لپتین در رشد سلول، تمایز و انژیوژنیز نقش دارد و باعث افزایش محصولات سلول‌های اندوتلیال همانند NO<sup>(۷)</sup> و افزایش بیان VEGF<sup>(۸)</sup> و FGF2<sup>(۱)</sup>، VEGFR/2 می‌گردد (۱۸ و ۱۹). همچنین لپتین به عنوان فاکتور میتوژن و مهاجرت در برخی از سلول‌ها همانند سلول‌های اپیتلیال نرمال و بدخیم پستان و کولون عمل می‌کند (۲۰). لپتین و رسپتور آن در بافت‌های سرطانی به طور چشم‌گیری افزایش بیان دارند (۱۶) و باعث ایجاد تومور با درجه تمایز بالاتر، مرحله بالاتر و پیش آگهی ضعیف‌تر می‌شوند (۴). لپتین فعالیت خود را نه تنها از طریق اتصال به رسپتور، بلکه از طریق تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ دیگر اعمال می‌کند. لپتین بر روی سنتز و عملکرد گیرنده‌های استروژنی، VEGF و HER2<sup>(۲)</sup> تأثیر می‌گذارد (۲۱). به نظر می‌رسد، لپتین در بیان آروماتاز، تولید استروژن و فعال‌سازی گونه استروژن در اپیتلیوم پستان سرطانی دخالت دارد. پیامد این امر کاهش یا مهار آثار بازدارندگی آنتی‌استروژن‌ها در تکثیر سلول سرطانی پستان است (۲۲). فعالیت بیش از حد HER2 در حدود ۲۰-۳۰ درصد موارد سرطان پستان رخ می‌دهد. وضعیت HER2 مثبت تخمین زنده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر خواهد بود (۲۳ و ۲۴). لپتین می‌تواند فسفوریلاسیون HER2 و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی را به سرعت القا کند و همچنین باعث افزایش بیان HER2 شود (۲۱).

1-Fibroblast Growth Factor 2

2-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

نظام TNM مبتنی بر گسترش تومور (T)، گسترش سرایت به غدد لنفاوی (N) و وجود متاستاز (M) می باشد. به هر یک از این حروف عددی نیز اختصاص می دهند که اندازه یا گسترش تومور و دامنه سرایت را مشخص می کند. همچنین سن، وضعیت یائسگی و سابقه فامیلی ابتلا به سرطان پستان از بیماران جمع آوری گردید. بیماران مشکوک به سرطان پستان بدون تأییدیه پاتولوژی و بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه را نداشتند از مطالعه خارج شدند. به کلیه افراد در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن حق شرکت یا عدم شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و فرم رضایت نامه کتبی از بیماران، اخذ گردید. نمونه خون محیطی به میزان ۳ سی سی جهت اندازه گیری هورمون لپتین از بیماران جمع آوری شد. نمونه های سرم بیماران جداسازی شد و جهت مطالعه ها در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شده اند. جهت انجام مطالعه های سرولوژی با استفاده از سرم نمونه ها غلظت لپتین پلاسما در نمونه های بیمار با دستگاه الیزا تعیین شد. نمونه های مورد استفاده در این مطالعه در مدت مراد ماه ۱۳۹۲ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۳، جمع آوری شدند. جهت سنجش غلظت لپتین در سرم از کیت (Mediagnostic ساخت کشور آلمان) استفاده شد. این کیت جهت اندازه گیری غلظت لپتین در سرم پلاسما ادرار و بزاق انسانی طراحی شده است. طبق دستورالعمل و با استفاده از منحنی استاندارد و کنترل در یک زمان مشخص تمام نمونه ها با هم اندازه گیری شدند. این روش دارای حساسیت ۰/۲ نانوگرم در لیتر است.

هدف از انجام تحقیق برای همه بیماران توضیح داده شد و در صورت موافقت آنها نمونه خون گرفته شد. داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند.

### یافته ها

در این مطالعه ۴۵ زن مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات کلی بیماران در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲ اطلاعات پاتولوژیک بیماران را که به وسیله پاتولوژیست مشخص گردیده، نشان می دهد.

اطلاعات حاصل از وضعیت گیرنده های استروژنی نشان داد که از میان ۴۵ نمونه در ۳۲ نفر (۷۱/۱ درصد) از بیماران میزان رسپتورهای استروژنی برای سرطان مثبت گزارش شده و در ۱۳ نفر (۲۸/۹ درصد) از بیماران منفی گزارش شده است. اطلاعات حاصل از وضعیت گیرنده های پروژسترونی نشان داد که از میان ۴۵ نمونه در (۶۶/۷ درصد) از بیماران میزان رسپتورهای پروژسترونی برای سرطان مثبت گزارش شده و در (۳۳/۳ درصد) از بیماران منفی گزارش شده است. اطلاعات حاصل از وضعیت HER2 بیماران نشان داد که از میان ۴۵ نمونه در (۳۳/۳ درصد) از بیماران میزان HER2 برای سرطان مثبت گزارش شده و در (۶۶/۷ درصد) از بیماران منفی گزارش شده است. همچنین اطلاعات حاصل از

میانگین سطح سرمی لپتین در بیمارانی که از نظر وضعیت گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی مثبت بودند در مقابل بیمارانی که از نظر وضعیت این گیرنده‌ها منفی بودند، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/3$  و  $p=0/5$ ). میانگین سطح سرمی لپتین در بیمارانی که از نظر وضعیت HER2 مثبت بودند نیز در مقابل بیمارانی که از نظر وضعیت HER2 منفی بودند تفاوت معنی داری را نشان نداد ( $p=0/5$ ).

بررسی مرحله بیماران نشان داد که (۵۱/۱ درصد) از بیماران در مرحله پایین و (۴۸/۹ درصد) از بیماران در مرحله بالا قرار دارند.

ارتباط بین میزان سطح لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در جمعیت مورد مطالعه، بررسی شد (جدول ۳). نتایج نشان داد تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سطح سرمی لپتین در بیمارانی که در مرحله یک و دو قرار دارند و بیمارانی که در مرحله سه و چهار قرار دارند وجود ندارد ( $p=0/8$ ). همچنین

جدول ۱: مشخصات افراد شرکت‌کننده در مطالعه

تعداد کل بیماران	سن (سال) (تعداد)	وضعیت یائسگی (تعداد)	سابقه فامیلی (تعداد)
۴۵	<۴۰	قبل از یائسگی	مثبت
	۴۰ - ۶۰	بعد از یائسگی	منفی
	>۶۰		
	۸	۳۰	۲
	۲۲	۱۵	۴۳

جدول ۲: اطلاعات پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان پستان

شاخص‌های پاتولوژیک	ER	PR	HER2	مرحله بیماری
مثبت	مثبت	مثبت	مثبت	I و II
مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۳۲ (۷۱/۱)	۳۰ (۵۶/۷)	۱۵ (۳۳/۳)	۱۵ (۳۳/۳)	
منفی	منفی	منفی	منفی	III و IV
منفی (تعداد(درصد)	منفی (تعداد(درصد)	منفی (تعداد(درصد)	منفی (تعداد(درصد)	
۱۳ (۲۸/۹)	۱۵ (۳۳/۳)	۲۰ (۴۴/۴)	۲۰ (۴۴/۴)	
۲۲ (۴۸/۹)	۲۲ (۴۸/۹)	۲۲ (۴۸/۹)	۲۲ (۴۸/۹)	

جدول ۳: میزان سطح لپتین در افراد مبتلا به سرطان پستان با وضعیت‌های پاتولوژیک متفاوت

شاخص‌های پاتولوژیک	ER	PR	HER2	مرحله بیماری
میزان لپتین نانوگرم بر میلی‌گرم	مثبت	مثبت	مثبت	I و II
۳۵/۹۰±۲۳/۵۵	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۲۶/۶۴±۱۲/۱۳	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۲۵/۷۴±۲۳/۹۱	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۲۸/۱۷±۱۴/۳۷	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۳۱/۳۲±۱۹/۹۱	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۳۲/۲۱±۲۱/۹۳	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۳۴/۱۸±۲۱/۲۲	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	مثبت (تعداد(درصد)	
۰/۳	۰/۵	۰/۵	۰/۸	سطح معنی‌داری

## بحث

سرطان پستان رایج‌ترین سرطان و دومین سرطان در بین خانم‌ها می‌باشد به طوری که میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان را تا آوریل سال ۲۰۱۳ حدود ۲۵ درصد تخمین زده‌اند (۲۶ و ۲۵) ترکیب‌هایی تحت عنوان آدیپوکین‌ها شامل؛ آدیپونکتین و لپتین که از بافت چربی ترشح می‌شوند، در زیست‌شناختی سرطان در افراد چاق نقش دارند (۲۷). لپتین هورمونی گلیکوپروتئینی است با وزن ۱۶ کیلو دالتون که عمدتاً از بافت چربی ترشح می‌شود. این هورمون به رسپتورهای خود در هیپوتالاموس متصل شده و نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم دارد (۹). اخیراً مشخص شده است که لپتین و رسپتور آن احتمالاً در فرآیندهای منجر به شروع و پیشرفت سرطان پستان نقش دارند (۲۸). در این مطالعه ارتباط بین لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر یاسوج بررسی شد. در مطالعه‌ای که به وسیله چن و همکاران در کشور تایوان انجام شد. میانگین سطح سرمی لپتین در بیماران که از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و HER2 مثبت بودند به ترتیب  $(۱۱/۳۳ \pm ۰/۸۱)$ ،  $(۱۱/۷۳ \pm ۰/۹۶)$  و  $(۱۰/۸۹ \pm ۰/۸۵)$  نانوگرم بر میلی‌لیتر) و بیماران که از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و HER2 منفی بودند به ترتیب  $(۱۰/۶۷ \pm ۱/۰۵)$ ،  $(۱۰/۵۴ \pm ۰/۸۸)$  و  $(۱۱/۲۳ \pm ۱/۲۵)$  نانوگرم بر میلی‌لیتر) بود (۲۹). در این مطالعه بین میانگین سطح سرمی لپتین در بیماران که از نظر وضعیت

گیرنده‌های ER، PR و HER2 مثبت بودند و بیماران که از نظر وضعیت گیرنده‌های ER، PR و HER2 منفی بودند تفاوت معنی‌داری یافت نشد که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت داشت. هم‌چنین در مطالعه به وسیله کارادومان و همکاران ارتباط بین سطح لپتین و وضعیت گیرنده‌های هورمونی، وضعیت HER2 و سایر شاخص‌های پاتولوژیک بررسی شد (۳۰). نتایج این مطالعه مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر بود. یئون وو و همکاران نشان دادند که تفاوت معنی‌داری بین میزان سطح سرمی لپتین در افرادی که در مرحله‌های پایین سرطان قرار دارند با افرادی که در مرحله‌های بالا سرطان قرار دارند، وجود ندارد. از طرفی در این مطالعه مشخص شد، بیماران که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی مثبت هستند، سطح سرمی لپتین بالاتری نسبت به افرادی که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی منفی هستند دارند (۳۱)، ولی در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین میزان سطح سرمی لپتین در افرادی که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی مثبت هستند نسبت به افرادی که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های پروژسترونی منفی هستند یافت نشد. که در مغایرت با نتایج حاصل از این مطالعه بود. در مطالعه دیگر به وسیله ماسیو و همکاران ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی لپتین با مرحله و اندازه تومور در زنان یائسه که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های استروژنی مثبت هستند، یافتند، ولی ارتباطی بین سطح سرمی لپتین و

پزشکی یاسوج می‌باشد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه انجام شد.

گسترش سرطان پستان به غدد لنفاوی مشاهده نشد (۳۲). گونزالز و همکاران نشان دادند سیگنالینگ لپتین نقش مهمی در رشد سرطان پستان در بیماران که از لحاظ وضعیت گیرنده‌های استروژونی مثبت و منفی هستند، دارد (۱۸). نتایج به دست آمده از مطالعه‌های مختلف در ارتباط با بررسی ارتباط بین لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در افراد مبتلا به سرطان پستان متفاوت بوده است. تعداد نمونه‌ها و روش‌های اندازه‌گیری ممکن است در این تفاوت نقش داشته باشد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه ارتباط بین لپتین با شاخص‌های پاتولوژیک در افراد مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. از آنجا که ارتباط معنی‌داری بین فاکتورهای مذکور یافت نشد، ممکن است لپتین از طریق تأثیر بر مسیرهای دیگر در گسترش سرطان پستان نقش داشته باشد.

با مطالعه‌های بیشتر جهت قبول یا رد این نتیجه، می‌توان به نتیجه جامع‌تری در غربالگری دست پیدا کرد. به هر حال برای رسیدن به نتیجه جامع، انجام مطالعات مشابه با تعداد نمونه بیشتر پیشنهاد می‌شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم

**REFERENCES**

1. Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer. Dealing with Symptoms. *Maturitas* 2011; 70(4): 343-8.
2. Joseph MD, Thorpe L, Annandsingh C, Laquis G, Young JL, Kwasniewski J, et al. Breast cancer diagnosis from screening in Trinidad and Tobago :Opportunities for cancer prevention. *Journal of Immigrant and Minority Health* 2014; 16(3): 409-15.
3. Imayama I, Alfano CM, Neuhaus ML, George SM, Smith AW, Baumgartner RN, et al. Weight, inflammation, cancer-related symptoms and health-related quality of life among breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;140(1): 159-76.
4. Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): 301.
5. Zoladz J, Konturek S, Duda K, Majerczak J, Sliwowski Z, Grandys M, et al. EFFECT OF MODERATE INCREMENTAL EXERCISE, PERFORMED. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2005; 56(1): 63-85.
6. Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ahmed SB, Helal AN, Chouchane L. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6(1): 38.
7. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000; 11(8): 327-32.
8. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiological Research* 2006; 55(3): 233-44.
9. Maruna P, Gürlich R, Frasko R. [Leptin--a new acute phase reactant]. *Vnitřní lékařství* 2001; 47(7): 478-83.
10. He J, Xi B, Ruiter R, Shi TY, Zhu ML, Wang MY, et al. Association of LEP G2548A and LEPR Q223R Polymorphisms with Cancer Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis. *PloS One* 2013; 8(10): e75135.
11. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent advances in basic obesity research. *Jama* 1999; 282(16): 1504-6.
12. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell Press* 1996; 84(3): 491-5.
13. Tartaglia LA. The leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272(10): 6093-6.
14. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin?. *Trends in Immunology* 2002; 23(4): 182-7.
15. Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biology International* 2004; 28(3): 159-69.
16. Cleary M, Grande J, Maihle N. Effect of high fat diet on body weight and mammary tumor latency in MMTV-TGF- $\alpha$  mice. *International Journal of Obesity* 2004; 28(8): 956-62.
17. Lorincz A, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2006;13(2): 279-92.
18. Gonzalez RR, Cherfils S, Escobar M, Yoo JH, Carino C, Styer AK, et al. Leptin signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2). *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(36): 26320-8.



19. He BS, Pan YQ, Zhang Y, Xu YQ, Wang SK. Effect of LEPR Gln223Arg polymorphism on breast cancer risk in different ethnic populations: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports* 2012; 39(3): 3117-22.
20. Choi JH, Park SH, Leung PC, Choi KC. Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(1): 207-10.
21. Fiorio E, Mercanti A, Terrasi M, Micciolo R, Remo A, Auriemma A, et al. Leptin/HER2 crosstalk in breast cancer: in vitro study and preliminary in vivo analysis. *BMC Cancer* 2008; 8(1): 305.
22. Sulkowska M, Golaszewska J, Wincewicz A, Koda M, Baltaziak M, Sulkowski S. Leptin—from regulation of fat metabolism to stimulation of breast cancer growth. *Pathology & Oncology Research* 2006; 12(2): 69-72.
23. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(2): 1-13.
24. Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008; 112(9): 1905-11.
25. Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M, et al. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign breast disease: a nested case-control study. *Cancer epidemiology* 2010; 34(1): 34-9.
26. Fontein D, de Glas N, Duijm M, Bastiaannet E, Portielje J, Van de Velde C, et al. Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39(8): 958-65.
27. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14(2): 189-206.
28. Okobia MN, Bunker CH, Garte SJ, Zmuda JM, Ezeome ER, Anyanwu SN, et al. Leptin receptor Gln223Arg polymorphism and breast cancer risk in Nigerian women: A case control study. *BMC Cancer* 2008; 8(1): 338.
29. Chen D-C, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer letters* 2006; 237(1): 109-14.
30. Karaduman M, Bilici A, Sengul A, Musabak U, Alomeroglu M. Tissue leptin levels in patients with breast cancer. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology* 2009; 15(2): 369-72.
31. Woo HY, Park H, Ki CS, Park YL, Bae WG. Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms, and breast cancer in Korea. *Cancer letters* 2006; 237(1): 137-42.
32. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Massa D, et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications. *Journal of Molecular Medicine* 2010; 88(7): 677-86.

# Leptin and Pathological Indexes in Women with Breast Cancer

Bahareh Noori Alavicheh<sup>1</sup>, Reza Mahmoudi<sup>2</sup>, Abidi H<sup>2</sup>, Azizi A<sup>2</sup>, Mohammad Amin Nazer Mozaffari<sup>2</sup>,  
Mohammad Fararoei<sup>3</sup>, Zahra Rezaei<sup>2</sup>, Mohsen Nikseresht<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, <sup>2</sup>Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Iran <sup>3</sup>HIV/AIDS Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 16 Nov 2014

Accepted: 7 May 2015

## Abstract

**Background & aim:** Breast cancer is the most common cancer among women and one of the factors threatening the health of women worldwide. Leptin is a 16 kD glycoprotein hormone produced predominantly by white adipose tissue. Leptin binds to receptors in the hypothalamus and plays a key role in regulation of metabolism. Both leptin and leptin receptor have recently been implicated in processes and progress leading to breast cancer initiation. The aim of this study was to identify if there is association between leptin and pathological indexes in patients with breast cancer

**Methods:** 45 women with breast cancer were enrolled. Serum leptin levels of patients were measured by the ELISA method. Pathological information such as stage of the breast cancer, Hormonal receptor (ER, PR) and Her2 status in these patients were determined.

**Result:** Results revealed that the patients who were in stage one and two, the mean serum leptin level was (34.18±21.22 ng/ml) And patients who were in stage three and four, the mean serum leptin level was (32.21±21.93 ng/ml). Also the mean serum leptin levels in patients whose receptor status of ER, PR and HER2 positive were (35.90±23.55, 35.74±23.91 and 37.02±24.25 ng/ml), respectively. The Patients whose receptor status of ER, PR and HER2 negative were 26.64±13.13, 28.17±14.26 and 31.32±19.9 ng/ml respectively. No significant association was found between leptin level and stage of the breast cancer, hormonal receptor (ER, PR) and Her2 status in Patients with Breast cancer (p>0.05).

**Conclusions:** In this study, no association was found between serum leptin level and pathological indices in women with Breast cancer in Yasuj, Iran.

**Keywords:** Breast Cancer, Leptin, Pathological Indexes

---

\*Corresponding author: Nikseresht M, Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Iran

Email: nikmohsen@yahoo.com

## Please cite this article as follows:

Noori Alavicheh B, Mahmoudi R, Abidi H, Azizi A, Nazer Mozaffari M A, Fararoei M, et al. Leptin and Pathological Indexes in Women with Breast Cancer. Armaghane-danesh 2015; 20 (3): 220-229.