BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

Original Article

Relationship between type 2 diabetes and five-year survival of breast cancer patients: A retrospective Cohort study

Seyed Mohammad Reza Mortazavizadeh[1], **Sareh Rafatmagham**[2]*, **Moien Rahimi**[3]

[1] Department of Internal Medicine, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran
[2] Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
[3] School of Medicine, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

***Corresponding author:** Sareh Rafatmagham
Tel: +987153350994 Fax: +987153357091 E-mail: R.sareh2012@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aims: Some conditions, such as diabetes, may affect the prognosis of patients with breast cancer; therefore, this study aimed to determine the five-year survival rate of patients with breast cancer and its relationship with type 2 diabetes.

Materials and Methods: This retrospective cohort study aimed to investigate the five-year survival rate of breast cancer patients. Breast cancer patients were divided into two groups: diabetic and non-diabetic, based on their type 2 diabetes status. Information on five-year survival status and associated factors, including age, body mass index (BMI), presence of metastasis, number of involved lymph nodes, tumor size, and immunohistochemical markers, was extracted from medical records. Subsequently, the two groups' survival rate and the influence of these factors were compared.

Results: Of the 699 patients studied, 145 (20.7%) cases had diabetes. Among the examined factors, only age and body mass index (BMI) showed a significant difference between diabetic and non-diabetic patients. No significant association was observed between the distribution of hormone receptors in diabetic and non-diabetic breast cancer patients. Ultimately, this study demonstrated that type 2 diabetes was not significantly associated with the five-year survival of breast cancer patients. However, diabetic breast cancer patients were older and had a higher BMI than non-diabetic patients. Moreover, with increasing age and BMI, the risk of mortality increases.

Conclusion: The findings of this study indicate that type 2 diabetes is not associated with the five-year overall survival of patients with breast cancer. This result may assist health policymakers in improving the care of diabetic patients with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Five-year survival rate, Type 2 diabetes

Citation: Mortazavizadeh SMR, Rafatmagham S, Rahimi M. [Relationship between type 2 diabetes and five-year survival of breast cancer patients: A retrospective Cohort study]. Journal of Translational Medical Research. 2025; 32(3): 241-251. [Persian]

DOI http://doi.org/10.61186/JBUMS.32.3.237

Received: April 25, 2025 **Accepted:** October 22, 2025

Copyright © 2025, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

مقاله اصیل پژوهشی

رابطه دیابت نوع دوم با بقای پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان: مطالعه کوهورت گذشته‌نگر

سید محمدرضا مرتضوی‌زاده[۱]، ساره رفعت‌مقام[۲]*، معین رحیمی[۳]

چکیده

زمینه و هدف: برخی از شرایط مانند دیابت، ممکن است تأثیری در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان داشته باشد؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با دیابت نوع دوم انجام شد.

روش تحقیق: این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر با هدف بررسی میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان، بر اساس وضعیت ابتلا به دیابت نوع دو به دو گروه دیابتی و غیردیابتی تقسیم شد. اطلاعات مربوط به وضعیت بقا در پایان پنج سال و عوامل مرتبط شامل سن، شاخص توده بدنی، وجود متاستاز، تعداد گره های لنفاوی درگیر، اندازه تومور و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی از پرونده‌های پزشکی استخراج و میزان بقا و تأثیر این عوامل در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: مشخص شد که از ۶۹۹ بیمار مورد بررسی، ۱۴۵ بیمار (۲۰/۷ درصد) دیابتی بودند. مشخص شد که از بین عوامل بررسی‌شده بین دو گروه بیماران دیابتی با بیماران غیردیابتی تنها سن و شاخص توده بدنی رابطه معناداری دارد. همچنین، رابطه معناداری بین توزیع فراوانی گیرنده‌های هورمونی در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. در نهایت، این مطالعه نشان داد که دیابت نوع دوم با میزان بقای ۵ ساله بیماران سرطان پستان ارتباط معنی‌داری نداشت. با این حال، بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با بیماران غیردیابتی، سن و شاخص توده بدنی بالاتری داشتند. همچنین، با افزایش سال سن و BMI، خطر فوت افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه نشان داد که ابتلای به دیابت نوع دوم با میزان بقای کلی پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباطی ندارد. این یافته می‌تواند به سیاستگذاران سلامت برای بهبود مراقبت از بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان کمک کند.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع دوم، سرطان پستان، میزان بقای پنج‌ساله

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی". ۱۴۰۴؛ ۳۲ (۳): ۲۵۱-۲۴۱.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۳۰

[۱] گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران

[۲] گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

[۳] دانشکده پزشکی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران

***نویسنده مسئول: ساره رفعت‌مقام**

آدرس: استان فارس- فسا- دانشگاه علوم پزشکی فسا- دانشکده پزشکی- گروه داخلی

تلفن: ۰۷۱۵۳۳۵۰۹۹۴ نمابر: ۰۷۱۵۳۳۵۷۰۹۱ پست الکترونیکی:R.sareh2012@gmail.com

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

مقدمه

سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین سرطان در میان زنان و دومین عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان، یک چالش اساسی برای سلامت عمومی است (۱). در ایران نیز این بیماری روندی رو به افزایش دارد و بار قابل‌توجهی را بر سیستم بهداشتی و درمانی کشور تحمیل می‌کند (۲). تشخیص زودهنگام، پیشرفت در تکنیک‌های جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی و درمان‌های هدفمند، بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشیده است (۳). با این حال، پیش‌آگهی و میزان بقای بیماران همچنان تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله ویژگی‌های بالینی-پاتولوژیک تومور، مرحله بیماری در زمان تشخیص و وجود بیماری‌ها قرار دارد (۴ و ۵). شناسایی این عوامل پیش‌آگهی‌دهنده می‌تواند به برنامه‌ریزی درمانی و پیگیری‌های مؤثرتر کمک شایانی کند.

در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به تأثیر بیماری‌های هم‌زمان بر پیامدهای سرطان معطوف شده است. دیابت نوع دوم، یک بیماری مزمن متابولیک با شیوع جهانی و منطقه‌ای رو به افزایش، به عنوان یکی از شایع‌ترین موارد در جمعیت بیماران سرطانی شناخته می‌شود (۶ و ۷). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که دیابت نه تنها با افزایش خطر ابتلا به انواع خاصی از سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان، مرتبط است، بلکه می‌تواند بر مسیر بیماری و پیش‌آگهی در بیماران سرطانی نیز تأثیرگذار باشد (۸). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متعددی برای این ارتباط مطرح شده‌اند؛ از جمله هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین که می‌توانند منجر به افزایش سطح فاکتورهای رشد شبه انسولین‌مانند[1] شوند و مسیرهای سیگنالینگ پرولیفراتیو سلول‌های سرطانی را فعال کنند (۹). علاوه بر این، هیپرگلیسمی مزمن، التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی می‌توانند ریزمحیط تومور را به نفع رشد و متاستاز تومور تغییر دهند و همچنین بر پاسخ به درمان‌های ضدسرطان تأثیر بگذارند (۱۰).

با این حال، مطالعاتی که به‌طور خاص تأثیر دیابت نوع دوم را بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کرده‌اند، نتایج متناقضی را گزارش نموده‌اند (۱۱ و ۱۲). برخی تحقیقات متاآنالیز و مطالعات کوهورت، کاهش معنی‌داری در بقای کلی و بقای بدون عود را در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان نسبت به بیماران غیردیابتی نشان داده‌اند (۱۳ و ۱۴). در مقابل، برخی دیگر از مطالعات ارتباط معنی‌داری بین دیابت و بقای بیماران سرطان پستان نیافته و یا حتی در شرایط خاص، تأثیر خنثی یا محافظتی را مطرح کرده‌اند (۱۵ و ۱۶). این تناقضات ممکن است ناشی از عواملی مانند تفاوت در ویژگی‌های جمعیت‌شناختی (مانند نژاد، قومیت)، مراحل بیماری در زمان تشخیص، انواع و پروتکل‌های درمانی دریافتی، مدت زمان ابتلا به دیابت، سطح کنترل قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA1c$[2]) و همچنین متدولوژی متفاوت مطالعات (مانند طراحی، حجم نمونه، و روش‌های تحلیل آماری) باشد. از این رو، نیاز به مطالعات بیشتر با طراحی قوی و تمرکز بر جمعیت‌های خاص برای روشن شدن این رابطه، حیاتی است.

با توجه به شیوع بالای دیابت نوع دوم و سرطان پستان در کشورمان و کمبود مطالعات جامع و با کیفیت در زمینه تأثیر دیابت بر بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان در جمعیت یزد و ضرورت درک عوامل پیش‌آگهی‌دهنده بومی جهت بهبود راهبردهای درمانی و مدیریتی، انجام این پژوهش برای پر کردن این شکاف اطلاعاتی ضروری به نظر می‌رسد. این مطالعه اطلاعات ارزشمندی در مورد پیامدهای طولانی‌مدت سرطان پستان در یک جمعیت با شیوع بالای دیابت فراهم خواهد آورد.

بنابراین، مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان و بررسی رابطه آن با دیابت نوع دوم، در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در شهرستان یزد طراحی و اجرا شد. این پژوهش همچنین به ارزیابی تأثیر سایر عوامل بالینی و پاتولوژیک مرتبط از قبیل سن، شاخص توده بدنی[3]، وجود متاستاز، تعداد گره های لنفاوی درگیر، اندازه تومور و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی مانند گیرنده‌های استروژن[4]، پروژسترون[1]،

[1] Insulin-like Growth Factor 1

[2] Hemoglobin A1C
[3] Body mass index
[4] Estrogen Receptor

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

Ki67 و Her2[2] بر بقا در هر دو گروه دیابتی و غیردیابتی می‌پردازد تا درک جامع‌تر و دقیق‌تری از پیش‌آگهی این بیماران در جمعیت مورد مطالعه فراهم آورد.

روش تحقیق

جمعیت مورد مطالعه شامل کلیه پرونده‌های بیماران زن مبتلا به سرطان پستان است که در بازه زمانی فروردین ۱۳۹۰ تا اسفند ۱۳۹۸ درمانگاه سپاس در شهر یزد تشخیص داده شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند.

معیارهای ورود شامل:

- تشخیص قطعی پاتولوژیک سرطان پستان.
- دسترسی به پرونده پزشکی کامل شامل اطلاعات دموگرافیک و وضعیت دیابت نوع دوم در زمان تشخیص یا قبل از شروع درمان‌های ضدسرطان.
- مشخص بودن وضعیت حیاتی (زندگی یا فوت) بیمار در پایان دوره ۵ ساله پس از تشخیص.

معیارهای خروج شامل:

- عدم تکمیل پرونده پزشکی و نقص اطلاعات مورد نیاز.
- وجود سایر سرطان‌های اولیه در زمان تشخیص سرطان پستان.
- بیماران مبتلا به دیابت نوع یک یا دیابت بارداری.
- عدم پیگیری کافی برای تعیین وضعیت بقای ۵ ساله.

با توجه به ماهیت مطالعه کوهورت گذشته‌نگر و دسترسی به پرونده‌های پزشکی، روش نمونه‌گیری به این صورت بود که کلیه پرونده‌های بیماران زن مبتلا به سرطان پستان که در بازه زمانی مذکور در مرکز سپاس یزد تشخیص داده شده و معیارهای ورود را داشتند، وارد مطالعه شدند. هیچ گونه انتخاب تصادفی در این مرحله صورت نگرفت و هدف، بررسی حداکثر تعداد ممکن از پرونده‌های موجود و قابل دسترسی بود. در عمل، با توجه به دسترسی به پرونده ۶۹۹ بیمار واجد شرایط در درمانگاه سپاس که تاریخ تشخیص بیماری سرطان پستان در آن‌ها در فاصله سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸ بود، تمامی این موارد وارد مطالعه شدند تا خطای نمونه‌گیری کاهش یافته و دقت تحلیل افزایش یابد.

با توجه به اینکه داده‌های بیماران مربوط به تشخیص بیماری سرطان پستان در فاصله سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸ بوده و بقای ۵ ساله مورد بررسی قرار گرفته است، یعنی برای هر بیمار، ۵ سال پس از تاریخ تشخیص سرطان پستان او در نظر گرفته شده است. به عبارت دیگر، پایان دوره پیگیری برای هر بیمار، ۵ سال پس از ورود او به مطالعه (یعنی ۵ سال پس از تاریخ تشخیص سرطان پستان) است.

ابزار گردآوری داده‌ها چک‌لیستی ساختارمند بود که بر اساس اهداف مطالعه طراحی و روایی محتوایی آن توسط ۴ نفر از اعضای هیئت علمی رشته خون و سرطان تأیید شد. کلیه اطلاعات استخراج‌شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ وارد و تحلیل شدند. برای برآورد بقای بیماران از روش Kaplan-Meier استفاده گردید و تفاوت منحنی‌های بقا با آزمون Log-rank ارزیابی شد. متغیرهای کمی با استفاده از آزمون t مستقل و متغیرهای کیفی با آزمون کای‌دو مقایسه شدند. سطح معناداری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین، برای بررسی اثر همزمان متغیرهایی مانند سن، BMI، وجود متاستاز، تعداد غدد لنفاوی درگیر، اندازه تومور و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی بر بقا، از مدل رگرسیون کاکس[3] استفاده شد.

محقق بعد از تأیید پروپوزال و اخذ مجوزهای لازم با استفاده از چک‌لیست از قبل تهیه شده بر اساس متغیرهای از پیش تعیین شده به‌منظور جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز تحقیق به درمانگاه اونکولوژی سپاس در شهر یزد مراجعه کرد. همچنین، اطلاعات مورد نیاز پژوهش از پرونده پزشکی بیماران واجد شرایط مطالعه استخراج و در چک‌لیست تهیه شده درج شد. بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس ابتلای به دیابت نوع دو، به دو گروه بیماران دیابتی و غیردیابتی تقسیم شدند.

دیابت نوع دوم بر اساس وجود حداقل یکی از معیارهای زیر در پرونده پزشکی بیمار تشخیص داده شد: الف) تشخیص قطعی دیابت

[1] Progesterone receptor
[2] Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
[3] Cox Proportional Hazards Regression

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

نوع دوم توسط پزشک متخصص، ب) مصرف منظم داروهای ضددیابت (خوراکی یا انسولین) در زمان تشخیص سرطان یا قبل از آن، ج) نتایج آزمایشگاهی دال بر دیابت (۱۷).

در این مطالعه، ابتدا وضعیت زندگی و یا فوت بیماران در پایان دوره پنج‌ساله بعد از ابتلا به سرطان پستان، مشخص شد. سپس میزان بقای به‌دست‌آمده بین دو گروه بیماران دیابتی و غیردیابتی مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه، علاوه بر مقایسه میزان بقای پنج‌ساله بیماران مورد بررسی در دو گروه، متغیر سن و BMI و وجود متاستاز، تعداد گره های لنفاوی درگیر و اندازه تومور و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی نیز ارزیابی شده و نقش آن‌ها در میزان بقای بیماران مورد بررسی در دو گروه دیابتی و غیردیابتی مورد مقایسه قرار گرفت. اطلاعات مورد نیاز پژوهش شامل: سن، BMI، ابتلا به دیابت، طول مدت ابتلا به سرطان، متاستاز، نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی (Ki67,Her2 ،PR ،ER)، تعداد گره های لنفاوی درگیر، اندازه تومور از پرونده بیماران استخراج شد و در صورت نقص پرونده پزشکی سایر اطلاعات تکمیلی مربوط به وضعیت بیمار بعد از پنج سال از ابتلای به سرطان پستان (بهبودی یا مرگ بیمار) به‌وسیله تماس تلفنی محقق با بیماران یا خانواده درجه اول ایشان بررسی و در چک‌لیست ثبت شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به درمانگاه اونکولوژی سپاس و معیارهای خروج از مطالعه شامل نقص اطلاعات پرونده پزشکی بیمار یا عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه بود.

ملاحظات اخلاقی در این پژوهش بر اساس کدهای حفاظت آزمودنی انسانی در پژوهش‌های علوم پزشکی رعایت شد. لازم به ذکر است که اطلاعات بیماران محرمانه باقی مانده و فقط از اطلاعات برای تجزیه‌وتحلیل آماری استفاده شد و هیچ‌گونه استفاده شخصی از آن‌ها نشد. برای انجام این تحقیق نیز کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1402.134 از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اصفهان واحد خوراسگان اخذ شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۹۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸ در درمانگاه آنکولوژی سپاس یزد تحت درمان قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۴۵ نفر (۲۰/۷ درصد) مبتلا به دیابت نوع دوم و ۵۵۴ نفر (۷۹/۳ درصد) غیردیابتی بودند.

در مجموع، طی دوره پیگیری پنج‌ساله، ۱۳۰ بیمار (۱۸/۶درصد) فوت کردند و بر این اساس، بقای کلی پنج‌ساله بیماران برابر با ۸۱/۴ درصد برآورد شد. در گروه بیماران دیابتی، ۲۲ نفر (۱۵/۲درصد) در طول این مدت فوت کردند و بقای کلی پنج‌ساله معادل ۸۰/۵ درصد بود. در گروه غیردیابتی نیز بقای پنج‌ساله ۸۴/۸ درصد گزارش شد. اختلاف بقای پنج‌ساله بین دو گروه از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۷۴). میانه زمان بقا در بیماران دیابتی ۵۵ ماه گزارش شد.

میانگین سنی کل بیماران ۸.۱۱±۵۰.۸ سال و میانگین (BMI) برابر با ۴±۲۸ کیلوگرم بر مترمربع بود. بیماران دیابتی به‌طور معناداری مسن‌تر از بیماران غیردیابتی بودند (۱۰/۲±۵۶/۳ در مقابل ۱۱/۸±۴۹/۴ سال؛(P=۰/۷۴). همچنین میانگین BMI در گروه دیابتی بالاتر از گروه غیردیابتی بود (۶/۴±۲۹/۱ در مقابل ۶/۴±۲۷/۵ کیلوگرم بر مترمربع؛(P=۰/۷۴).

بررسی سایر شاخص‌های بالینی و پاتولوژیک نشان داد که توزیع وضعیت گیرنده‌های هورمونی (ER، PR، HER2)، شاخص تکثیری Ki67، درگیری غدد لنفاوی، وجود متاستاز و اندازه تومور تفاوت معناداری بین دو گروه دیابتی و غیردیابتی نداشت.

جدول یک نیز توزیع فراوانی وضعیت متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان بر حسب دیابت را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توزیع فراوانی وضعیت متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان بر حسب دیابت

متاستاز	دیابتی	غیردیابتی	سطح معنی‌داری
دارد	۲۶ (۲۳/۴)	۱۵۰ (۲۵/۵)	
ندارد	۸۵ (۷۶/۶)	۴۳۸ (۷۴/۵)	۰/۶۴
جمع کل	۱۱۱ (۱۰۰)	۵۸۸ (۱۰۰)	

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

براین‌اساس توزیع فراوانی وضعیت متاستاز در بیماران سرطان پستان مورد بررسی، رابطه معناداری با ابتلا و یا عدم ابتلای آن‌ها به دیابت نداشت (P=۰/۶۴).

همچنین، بر اساس اطلاعات حاصل، توزیع فراوانی وضعیت اندازه تومور رابطه معناداری با ابتلا و یا عدم ابتلای به دیابت در بیماران سرطان پستان مورد بررسی نداشت (P=۰/۵۱).

همچنین، میزان بقای بیماران مورد بررسی در گروه دیابتی و غیردیابتی به ترتیب برابر (۴/۳۸ – ۲/۷۴) ۳/۵۶ و (۴/۰۱ – ۳/۲۸) ۳/۶۴ سال است. بر اساس آنالیز انجام شده، اختلاف معناداری بین میزان بقا در دو گروه بیماران سرطان پستان دیابتی و غیردیابتی وجود ندارد (P=۰/۷۴).

جدول ۲ نیز نتایج مدل رگرسیون کاکس برای عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان را نشان می‌دهد.

جدول ۲- نتایج مدل رگرسیون کاکس(COX) برای عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

متغیر	ضریب رگرسیون	خطای استاندارد	نسبت خطر	فاصله اطمینان		معناداری
				کمینه	بیشینه	
دیابت دارد در مقابل ندارد	۰/۱۵	۰/۲۳	۱/۰۵	۰/۹۵	۱/۱۶	۰/۰۷۳
سن (به ازای هر سال افزایش)	۰/۰۳	۰/۱۱	۱/۰۳	۱/۰۱	۱/۰۵	۰/۰۰۵
شاخص توده بدنی به ازای هر واحد افزایش	۰/۷	۰/۱۵	۲/۰۱	۱/۵۵	۲/۵	*۰/۰۰۱
متاستاز دارد در مقابل ندارد	۰/۱	۰/۱۲	۱/۱۱	۰/۹۲	۱/۳۴	۰/۴
درگیری لنفاوی دارد در مقابل ندارد	۰/۰۸	۰/۰۹	۱/۰۸	۰/۹۵	۱/۲۲	۰/۳۵
اندازه تومور (به ازای هر سانتی‌متر افزایش)	۰/۰۳	۰/۰۵	۱/۰۳	۰/۹۱	۱/۱۸	۰/۵۵
وضعیت ER منفی در مقابل مثبت	۰/۰۷	۰/۱	۱/۰۷	۰/۹	۱/۲۶	۰/۴۹
وضعیت PR منفی در مقابل مثبت	۰/۰۴	۰/۰۹	۱/۰۴	۰/۸۸	۱/۲۳	۰/۶۵
وضعیت HER2 مثبت در مقابل منفی	۰/۰۹	۰/۱	۱/۰۹	۰/۹۴	۱/۲۷	۰/۳۸
Ki67 بالا در مقابل پایین	۰/۰۶	۰/۰۷	۱/۰۶	۰/۹۳	۱/۲۱	۰/۴

* معناداری کمتر از ۵ درصد. HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, ER= Estrogen Receptor

نتایج مدل رگرسیون کاکس چندمتغیره برای بررسی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان در جدول ۲ ارائه شده است. بر اساس این تحلیل، دیابت نوع دوم با افزایش خطر مرگ همراه بود (HR=۱/۰۵) اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود(P=۰/۰۷۳ در مقابل، سن و BMI به‌عنوان دو عامل مستقل و معنادار بر بقا تأثیرگذار بودند؛ به‌طوری‌که با افزایش هر سال سن، خطر مرگ ۱/۰۳ برابر افزایش یافت (P=۰/۰۰۵) و با افزایش هر واحد BMI، خطر مرگ تقریباً دو برابر شد (HR=۲/۰۱ و P=۰/۰۰۱). این متغیرها شامل وضعیت متاستاز، درگیری لنفاوی، اندازه تومور و نشانگرهای ایمونوهیستوشیمیایی (ER، PR، HER2 و Ki67) رابطه معناداری با بقای بیماران نشان ندادند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اگرچه دیابت نوع دوم به‌تنهایی پیش‌بینی‌کننده معناداری برای کاهش بقا نبود، اما افزایش سن و BMI نقش مهمی در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان ایفا می‌کنند.

بحث

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط دیابت نوع دوم با میزان بقای پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸ در درمانگاه آنکولوژی سپاس یزد تحت درمان قرار گرفتند، انجام شد. نتایج نشان داد که رابطه معناداری در مورد متغیرهای سن و BMIدر بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان وجود دارد درحالی‌که در مورد گیرنده‌های هورمونی، اندازه تومور، متاستاز و درگیری غدد لنفاوی رابطه معناداری وجود ندارد. همچنین مشخص شد که میزان بقای پنج‌ساله بیماران دیابتی

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

با بیماران غیردیابتی تفاوت معنی داری ندارد. این عدم تفاوت می‌تواند دلایل متعددی داشته باشد. یکی از دلایل احتمالی، کنترل نسبتاً خوب قند خون در بیماران دیابتی در این منطقه یا دسترسی آن‌ها به درمان‌های استاندارد سرطان پستان باشد. همچنین، پروتکل‌های درمانی مدرن سرطان پستان ممکن است به حدی مؤثر باشند که تأثیر نسبی مواردی مانند دیابت را کاهش دهند. در مقابل، نتایج ما با برخی دیگر از مطالعات که به کاهش معنی‌دار بقا در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان اشاره کرده‌اند، ناهمسو است (۱۸). این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از عوامل مختلفی باشد. اولاً، جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش بومی یزد است که ممکن است از نظر نژاد، قومیت، سبک زندگی، رژیم غذایی و عوامل ژنتیکی با جمعیت‌های مورد مطالعه در سایر کشورها یا مناطق متفاوت باشد. این عوامل می‌توانند بر شیوع، ویژگی‌های بیولوژیکی تومور و پاسخ به درمان تأثیر بگذارند (۱۹). ثانیاً، اگرچه مطالعه ما تفاوت معنی‌داری در وضعیت گیرنده‌های هورمونی و Her2 بین دو گروه نشان نداد، اما ممکن است زیرگروه‌های مولکولی خاصی از سرطان پستان وجود داشته باشند که ارتباط دیابت با آن‌ها قوی‌تر باشد و در مطالعه ما به دلیل عدم تفکیک دقیق‌تر، این اثر پوشانده شده باشد. ثالثاً، مطالعاتی که تفاوت معنی‌داری را گزارش کرده‌اند، ممکن است به اطلاعات دقیق‌تری در مورد مدت زمان ابتلا به دیابت، سطح کنترل گلیسمیک (مانند HbA1c و سطح انسولین)، نوع داروهای ضددیابت و شدت عوارض دیابت دسترسی داشته‌اند که در مطالعه ما به دلیل ماهیت گذشته‌نگر و اتکا به اطلاعات پرونده‌ها، این جزئیات در دسترس نبوده است. این عدم دسترسی به داده‌های جزئی‌تر می‌تواند بر دقت برآورد تأثیر دیابت بر بقا اثرگذار باشد.

در مطالعه‌ای که توسط شریفی‌نسب و همکاران انجام شد از ۵۳۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان ۳۸ بیمار (۱۲/ ۷ درصد) دیابتی بودند (۲۰). همچنین، در مطالعه‌ای که توسط خامش و همکاران روی ۱۶۴ هزار فرد ایرانی در سنین ۳۵ تا ۷۰ سال در مناطق جغرافیایی گوناگون انجام شد، ۱۵ درصد افراد ایرانی و ۲۱ درصد یزدی‌ها مبتلا به دیابت بودند (۲۱).

مطالعه ما نشان داد که میانگین سن بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری بیشتر از میانگین سن بیماران غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان است که با مطالعه‌های Bronsveld و همکاران (۸) و Hamood و همکاران (۲۲) همسو است. همچنین در مطالعه‌ای که توسطMu و همکاران انجام شد مشخص شد که تفاوت معنی داری بین میانگین سنی بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان وجود ندارد که با مطالعه ما ناهمسو است (۲۳).

در مطالعه ما مشخص شد که میانگین BMIبیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری بیشتر از میانگین BMIبیماران غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان است که با مطالعه‌های Kap;an و همکاران (۱۴) و شریفی‌نسب و همکاران (۲۰) همسو است. افزایش معنی‌دار سن و BMIدر بیماران دیابتی در مطالعه ما با یافته‌های جهانی (۲۴) همسو است و نشان می‌دهد که دیابت نوع دوم اغلب با سن بالا و چاقی همراه است. این دو عامل (سن و BMI بالا) خود می‌توانند به‌عنوان عوامل پیش‌آگهی‌دهنده نامطلوب در سرطان پستان مطرح باشند. بنابراین، حتی اگر دیابت به طور مستقیم بقا را تحت تأثیر قرار ندهد، ممکن است از طریق تأثیر بر سن و BMI، به‌طور غیرمستقیم بر پیش‌آگهی اثر بگذارد که در این مطالعه به دلیل عدم وجود ارتباط معنی‌دار کلی، این اثر پوشانده شده است.

در مطالعه ما رابطه معناداری بین توزیع فراوانی گیرنده‌های هورمونی (ER و PR و Her2) و Ki67 در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان مشاهده نشد که با مطالعه‌های Lee و همکاران (۲۵) و Chlebowski و همکاران (۱۸) همسو است. در مطالعه‌ای که توسط Hou و همکاران انجام شد مشخص شد که دیابتی‌های مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با بیماران غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان بیشتر دارای ER منفی و Ki67 کمتر از ۲۰ درصد هستند که با مطالعه ما ناهمسو است (۲۶). همچنین در مطالعه‌ای که توسط Yan و همکاران انجام شد مشخص شد که بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان دارای میانگین ki67 بالاتری در مقایسه با بیماران غیردیابتی هستند که با مطالعه ما ناهمسو است (۲۷).

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

در مطالعه ما رابطه معناداری بین اندازه تومور در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که توسط Wolf و همکاران (۲۸) انجام شد بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان اندازه تومور بزرگ‌تری نسبت به بیماران غیردیابتی در هنگام تشخیص بیماری داشتند که همسو با Villarreal-Garzaو همکاران (۲۹) و ناهمسو با Wolf و همکاران (۲۸) و Wang و همکاران (۱۹) است.

در مطالعه ما رابطه معناداری بین درگیری غدد لنفاوی در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان مشاهده نشد که همسو با Mu و همکاران (۲۳) و ناهمسو با Chlebowski و همکاران (۱۸) است.

در مطالعه ما رابطه معناداری بین توزیع فراوانی وجود متاستاز در بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. همچنین، مشخص شد که ابتلای به دیابت رابطه معناداری در میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان ندارد که با مطالعه Cain و همکاران (۳) ناهمسو است. همچنین، در مطالعه‌ای که توسط Hou و همکاران (۲۶) انجام شد مشخص شد که بیماران دیابتی میزان بقای کلی کمتری در مقایسه با بیماران غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان داشتند که با مطالعه ما ناهمسو است. در مطالعه‌ای که توسط Chlebowski و همکاران (۱۸) انجام شد مشخص شد که بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان خطر بالاتری برای بستری در بیمارستان به دلایل مختلف مانند کم‌خونی دارند و میزان بقای کلی کمتری در مقایسه با بیماران غیردیابتی دارند که با مطالعه ما ناهمسو است.

باتوجه‌به نتایج حاصل از این مطالعه و تأیید آن با تحلیل رگرسیون کاکس، می‌توان گفت ابتلای به دیابت نوع دوم تأثیری بر میزان بقای کلی پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان ندارد. اگرچه بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان دارای سن بالاتر و BMIبالاتری در مقایسه با بیماران غیردیابتی هستند؛ ولی سایر متغیرهای بررسی شده در این مطالعه از قبیل توزیع فراوانی گیرنده‌های هورمونی و اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی و وجود متاستاز بین بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان تفاوت معنی داری ندارد.

نتیجه‌گیری

باتوجه‌به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان گفت که ابتلای به دیابت تأثیری بر میزان بقای کلی پنج‌ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان در دوره مطالعه در شهر یزد ندارد. اگرچه بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان دارای سن بالاتر و BMIبالاتری در مقایسه با بیماران غیردیابتی هستند؛ ولی سایر متغیرهای بررسی شده در این مطالعه از قبیل توزیع فراوانی گیرنده‌های هورمونی (ER و PR و Her2) و Ki67 و اندازه تومور و درگیری غدد لنفاوی و وجود متاستاز بین بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به سرطان پستان تفاوت معنی داری ندارد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ناقص بودن اطلاعات برخی پرونده‌ها و در دسترس نبودن برخی بیماران برای اطلاع از وضعیت بقای پنج‌ساله آنان اشاره کرد. همچنین اطلاعات کافی درباره کنترل دیابت، نوع و میزان مصرف داروهای ضد دیابت و شاخص‌هایی مانند HbA1c در دسترس نبود. این محدودیت‌ها می‌تواند تا حدی توضیح دهد که چرا در این مطالعه، میزان بقای پنج‌ساله در بیماران دیابتی کمی بیشتر از بیماران غیردیابتی مشاهده شد؛ احتمال دارد این بیماران به دلیل مراقبت پزشکی منظم‌تر، پیگیری بهتر بیماری، کنترل مناسب قند خون، دسترسی سریع‌تر به درمان‌های استاندارد سرطان پستان یا وجود عوامل محافظتی دیگر، بقای بالاتری داشته باشند. علاوه بر این، نمونه‌گیری از یک مرکز درمانی محدود، تعمیم نتایج به سایر جمعیت‌ها را محدود می‌کند. بنابراین، این یافته‌ها باید با احتیاط تفسیر شوند و مطالعات آینده با داده‌های جامع‌تر و کنترل دقیق‌تر متغیرهای مرتبط با دیابت و ویژگی‌های جمعیت‌شناختی برای بررسی دقیق‌تر رابطه دیابت و بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان توصیه می‌شود.

طراحی و اجرای مطالعات چندمرکزی با حجم نمونه گسترده به‌منظور تأیید یا رد نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر توصیه می‌شود. همچنین با توجه اینکه بعضی از مطالعات نشان دادند که مصرف متفورمین بر روی بروز و بقای بیماران دیابتی مبتلا به

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

سرطان پستان نقش دارد، توصیه می‌شود اثرات مصرف متفورمین و سایر داروهای کنترل‌کننده قند خون در بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان ارزیابی شود. همچنین توصیه می‌شود سایر عوامل مؤثر بر پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان مانند منطقه جغرافیایی و سطح اقتصادی و اجتماعی و سن یائسگی و نوع تومور مورد بررسی قرار گیرند.

تقدیر و تشکّر

از همه مشارکت کنندگان در پژوهش و مدیران مرکز درمانی سپاس یزد تقدیر و تشکر می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

در این مقاله با اخذ کد اخلاق و رعایت همه حقوق پژوهش، اصول اخلاقی رعایت شده است.

برای انجام این تحقیق کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1402.134 از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اصفهان واحد خوراسگان اخذ شده است.

حمایت مالی

این پژوهش بدون هیچ گونه حمایت مالی صورت گرفته است.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول: ایده طرح، مدیریت و راهنمایی، اصلاحات و بازخوانی نهایی.

نویسنده دوم: تهیه مبانی و پیشینه، تهیه نسخه اولیه.

نویسنده سوم: تهیه اطلاعات و دیتاها، تهیه خروجی آماری.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. CA Cancer J Clin. 2018; 68(6): 488-505. DOI: 10.3322/caac.21498 [Persian]
2. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):439-48. DOI: 10.3322/caac.21412
3. Cain EH, Saha A, Harowicz MR, Marks JR, Marcom PK, Mazurowski MA. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set. Breast Cancer Res Treat. 2019; 173(2): 455-63. DOI: 10.1007/s10549-018-4990-9
4. Shao S, Gill AA, Zahm SH, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, et al. Diabetes and Overall Survival among Breast Cancer Patients in the U.S. Military Health System. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018; 27(1): 50-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0439
5. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. Obes Rev. 2007;8(5): 395-408. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00396.x
6. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Voogd AC, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. Eur J Cancer. 2005;41(5): 779-85. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.025
7. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, van de Water W, de Craen AJ, et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. Ann Oncol. 2013;24(12):3011-6. DOI: 10.1093/annonc/mdt367
8. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0170084

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

9. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? Nat Rev Clin Oncol. 2010;7(12):683-92. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.154

10. Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. Hum Genet. 2018;137(10):769-78. DOI: 10.1007/s00439-018-1944-6

11. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(13):2170-6. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5935

12. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. Diabetes Care. 2012;35(9):1835-44. DOI: 10.2337/dc12-0002

13. Mayo Clinic Staff. Diabetes. (2016). Accessed: June 1, 2018. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444.

14. Kaplan MA, Pekkolay Z, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Ertugrul H, et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. Med Oncol. 2012; 29(3): 1576-80. DOI: 10.1007/s12032-011-0109-4

15. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007;121(4):856-62. DOI: 10.1002/ijc.22717

16. Luo J, Virnig B, Hendryx M, Wen S, Chelebowski R, Chen C, et al. Diabetes, diabetes treatment and breast cancer prognosis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Nov;148(1):153-62. DOI: 10.1007/s10549-014-3146-9

17. American Diabetes Association. 3. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Supplement 1): S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002

18. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki A K, Rohan T, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. J Clin Oncol. 2012;30(23):2844. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7505

19. Wang RJ, Lu LJ, Jin LB, Li HY, Ren GS, Wu KN, et al. Clinicopathologic features of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus in southwest of China. Med Oncol. 2014;31(1):1-8. DOI: 10.1007/s12032-013-0788-0

20. Sharifi Nasab M, Yazdimoghaddam H, Mohaddess ST, Rakhshani MH. Correlations of Diabetes and the Risk Factors with the Survival of Breast Cancer Patients. ijbd. 2022;14(4):31-44. URL: http://ijbd.ir/article-1-914-en.html[Persian]

21. Khamseh ME, Sepanlou SG, Hashemi-Madani N, Joukar F, Mehrparvar AH, Faramarzi E, et al. Nationwide prevalence of diabetes and prediabetes and associated risk factors among Iranian adults: analysis of data from PERSIAN cohort study. Diabetes Ther. 2021; 12(11):2921-38. DOI: 10.1007/s13300-021-01152-5[Persian]

22. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes after hormone therapy in breast cancer survivors: a case-cohort study. J Clin Oncol. 2018;36(20):2061–9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3524

23. Mu L, Zhu N, Zhang J, Xing F, Li D, Wang X. Type 2 diabetes, insulin treatment and prognosis of breast cancer. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(1):e2823. DOI: 10.1002/dmrr.2823

24. Hirko KA, Rocque G, Reasor E, Taye A, Daly A, Cutress RI, Copson ER, Lee DW, Lee KH, Im SA, Park YH. The impact of race and ethnicity in breast cancer-disparities and implications for precision oncology. BMC Med. 2022 Feb 11;20(1):72. doi: 10.1186/s12916-022-02260-0. PMID: 35151316; PMCID: PMC8841090. DOI: 10.1186/s12916-022-02260-0

25. Lee KN, Torres MA, Troeschel A N, He J, Gogineni K, McCullough LE. Type 2 diabetes, breast cancer specific and overall mortality: Associations by metformin use and modification by race, body mass, and estrogen receptor status. PLoS One. 2020;15(5):e0232581. DOI: 10.1371/journal.pone.0232581

26. Hou G, Zhang S, Zhang X, Wang P, Hao X, Zhang J. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes. Breast Cancer Res Treat. 2013;137(3): 807-16. DOI: 10.1007/s10549-012-2404-y

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]

27. Yan X, Gao Z, Zhou Y, Gao F, Li Q. Expressions of IGF-1R and Ki-67 in breast cancer patients with diabetes mellitus and an analysis of biological characteristics. Pakistan J Med Sci. 2022;38(1):281-6. DOI: 10.12669/pjms.38.1.4718

28. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Ben-David M, Papa MZ, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. Eur J Cancer. 2006;42(8):1077-82. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.027

29. 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. Exp Diabetes Res. 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/732027

[DOI: 10.61882/JBUMS.32.3.237]