

نقش اضافه دریافت آهن در بروز سرطان

یاسمن جمشیدی¹، سعیده اسمعیلی²، سید حسین داودی³*⁴

چکیده

تجمع بیش از حد آهن در بدن یک فاکتور خطر در بروز سرطان محسوب می‌گردد. این خواص سرطان‌زایی را می‌توان با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن در اثر تجمع بیش از حد آهن توجیه کرد. امروزه در کنار درمان کمبود آهن که به‌ویژه در میان کودکان و زنان سنین باروری شیوع بالایی دارد، جلوگیری از تجمع و ذخیره سازی بیش از حد آهن در بدن نیز که ممکن است در اثر برخی اختلالات ژنتیکی و یا استفاده خودسرانه از مکمل‌های آهن توسط بسیاری از افراد ایجاد شود، از اهمیت زیادی برخوردار است. به‌علاوه منبع آهن دریافتی نیز از عواملی است که باید مورد توجه قرار گیرد چرا که در طی فرآیند فرآوری گوشت در صنایع غذایی، مولکول هم موجود در آن دچار تغییراتی می‌شود که این می‌تواند توجیه کننده تفاوت اثر گوشت تازه و فرآوری شده بر ایجاد سرطان باشد. مطالعات تجربی و بالینی صورت گرفته حاکی از این هستند که دریافت بیش از نیاز آهن ممکن است با خطر سرطان‌های کولورکتال، کبد، پستان و ریه در ارتباط باشد ولی در مورد سرطان پروستات نتایج متناقض هستند. در مجموع برای جلوگیری از عواقب نامطلوب اضافه بار آهن، تامین آهن مورد نیاز بدن در حد RDA با تاکید بر منابع گیاهی و گوشت سفید و اجتناب از مصرف گوشت فرآوری شده منطقی به نظر می‌رسد.

کلید واژه‌ها: آهن، سرطان، فرآیند، گوشت

1- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، گروه آموزشی تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.

2- گروه تحقیقات صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.

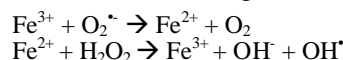
3- استادیار گروه تغذیه‌ی بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی.

4- مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

*نویسنده‌ی مسؤول: Email: hdavoodi1345@gmail.com

مقدمه

سرطان سالانه منجر به مرگ 7/6 میلیون بیمار در سراسر جهان می‌گردد (1). بر اساس مطالعات صورت گرفته حدود 30% از مرگ و میر ناشی از سرطان، مربوط به رژیم غذایی است (2) و با تغییر عوامل تغذیه‌ای و الگوی مصرف مواد غذایی می‌توان از بروز 30-40% از موارد سرطان پیشگیری کرد (1). در بین عوامل تغذیه‌ای، دریافت بیش از حد آهن از غذاها یا مکمل‌های غذایی ممکن است از راه تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن (ROS) منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان گردد (3، 4). به نظر می‌رسد که آهن از طریق واکنش با سوپراکسید ($O_2^{\cdot-}$) (واکنش هابر وایس) و یا پراکسید هیدروژن (H_2O_2) (واکنش فتون) سبب القای تولید ROS می‌گردد (5).



رادیکال هیدروکسیل تولید شده در اثر واکنش بین آهن و پراکسید هیدروژن، به مولکول‌های زیستی آسیب شدیدی وارد کرده و می‌تواند باعث پراکسیداسیون لیپیدی، جهش‌زایی، شکسته شدن رشته DNA، فعال شدن انکوژن‌ها و مهار سرکوب‌گر تومور گردد (6، 7). این رادیکال‌ها سبب افزایش استرس اکسیداتیو شده و غلظت آهن آزاد نیز توسط واکنش‌های فتون و هابر وایس افزایش می‌یابد (4). ROS تولید شده در سلول در آبشار سیگنالینگ داخل سلولی به‌عنوان پیامبر ثانویه عمل می‌کند و منجر به حفظ فنوتیپ انکوژنی سلول‌های سرطانی می‌گردد (8، 9، 3). مسیرهای سیگنالینگ فعال شده توسط ROS عبارتند از: mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway، AP-1 pathway و nuclear factor- κ B pathway (3). با توجه به آنچه گفته شد، جلوگیری از تجمع و ذخیره‌سازی بیش از حد آهن در بدن که ممکن است در اثر غنی‌سازی مواد غذایی، استفاده از مکمل‌های آهن توسط بسیاری از افراد و برخی اختلالات ژنتیکی ایجاد شود، از اهمیت زیادی برخوردار است (10، 11). به‌علاوه در طی فرآیند فرآوری گوشت که به‌عنوان مهم‌ترین منبع آهن هم شناخته می‌شود، تغییراتی در مولکول هم ایجاد شده و آهن و یا نیتروزیل هم از کمپلکس‌های حاوی آهن در گوشت آزاد

می‌گردند. این تغییرات ممکن است دلیلی برای خواص سرطان‌زایی بیشتر گوشت فرآوری شده نسبت به گوشت تازه باشند (12، 13).

اثر فرآیند فرآوری گوشت بر سرطان‌زایی آهن

فرآیندهای فرآوری متداول مورد استفاده برای گوشت در صنایع غذایی عبارت‌اند از نمک سود کردن، افزودن نیتريت سدیم، دودی کردن، پختن، خشک کردن و بسته بندی (12). Santarelli و همکاران در سال 2008 نتایج سه متآنالیز را در مورد ارتباط خطر ابتلا به سرطان کولورکتال با مصرف گوشت قرمز تازه و گوشت فرآوری شده بررسی کردند. نتایج مطالعه‌ی آنها حاکی از این بود که مصرف گوشت فرآوری شده نسبت به گوشت قرمز تازه ارتباط نزدیک‌تری با خطر ابتلا به سرطان کولورکتال دارد. در این سه متآنالیز یک گرم گوشت فرآوری شده نسبت به یک گرم گوشت قرمز تازه 11، 6 و 2 برابر خاصیت سرطان‌زایی بیشتری دارد (12). محتوای آهن هم در بیشتر محصولات گوشتی فرآوری شده کمتر از گوشت قرمز تازه می‌باشد (12)، بنابراین تفاوت بین اثر گوشت تازه و فرآوری شده بر ایجاد سرطان، می‌تواند با تغییرات ایجاد شده در مولکول هم در طول فرآیند فرآوری توجیه شود. در طول فرآیند فرآوری، NO موجود در نیتريت می‌تواند با مولکول هم واکنش داده و نیتروزیل هم تولید کند. بنابراین نیتريت سدیم، مولکول هم موجود در میوگلوبین گوشت خام را نیتروزیله کرده و فرآیند پخت سبب دنا توره شدن گلوبین می‌شود و مولکول صورتی رنگ نیتروزیل هم که از مولکول هم سمی‌تر است، آزاد می‌گردد (12، 13). در سال 2010 Santarelli و همکاران اثر فرآیند فرآوری گوشت را بر ایجاد سرطان بررسی کردند. در این مطالعه بیشترین غلظت نیتروزیل هم در گوشت پخته شده و اکسید شده‌ای که حاوی نیتريت اضافه شده و مقدار زیاد آهن هم بود، مشاهده گردید. رت‌های تغذیه شده با این نوع گوشت در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای دفع بیشتر مجموع ترکیبات نیتروزو (Apparent Total Nitroso Compounds)، مولکول هم بیشتر در آب مدفوعی و MDF بیشتری در کولون بودند. این یافته‌ها حاکی از این

کمپلکس‌های آهن‌دار در گوشت مانند فریتین و هموسیدرین مسؤول افزایش اکسیداسیون چربی در اثر فشار بالا می‌باشد، چرا که اثر فشار بالا بر افزایش اکسیداسیون چربی، توسط شلاته کننده‌های فلزات مانند EDTA مهار می‌گردد (20).

مطالعات اپیدمیولوژیک، حیوانی و سلولی در رابطه با

سرطان‌زایی آهن

سرطان پستان

سرطان پستان در سراسر جهان شایع‌ترین سرطان در بین زنان می‌باشد و در ایالات متحده آمریکا دومین علت مرگ ناشی از سرطان است (21). اضافه بار آهن در بافت‌های سرطانی پستان در انسان دیده شده است (22). با این حال نقش احتمالی ذخایر بالای آهن یا مصرف بیش از حد آهن در ایجاد سرطان پستان، از نظر اپیدمیولوژیک به مقدار کافی مورد توجه قرار نگرفته است (7). پس از یائسگی، ذخایر آهن بدن در زنان افزایش می‌یابد (7) و سطوح بالای آهن سبب افزایش استرس اکسیداتیو و حفظ فعالیت MAPK می‌گردد، که این موارد سازوکارهای شناخته شده‌ای برای توسعه سرطان پستان هستند (23). آسیب اکسیداتیو به DNA و پراکسیداسیون لیپیدی توسط آهن منجر به سرطان‌زایی در پستان می‌شوند (24). آهن آزاد علاوه بر اینکه به خودی خود یک پرواکسیدان است، در مقادیر زیاد ممکن است از طریق افزایش تولید ROS سبب تقویت اثرات اتانول و استروژن آگروژن در ایجاد سرطان پستان گردد (7، 24، 25).

در دو مطالعه‌ی کوهورت توسط Kabat و همکاران ارتباطی بین آهن، آهن هم یا آهن مشتق از گوشت با خطر سرطان پستان یافت نشد (24، 26). برای زنان چاق، دارای فعالیت بدنی کم، زنانی که مصرف کل چربی در رژیم غذایی آن‌ها زیاد بود و گروهی که مصرف فیبر کمی داشتند نیز همین نتایج به‌دست آمد (26). علاوه بر این در زیر گروه مصرف الکل و استفاده از درمان هورمونی جایگزین نیز ارتباطی مشاهده نشد، که نشان دهنده عدم تغییر اثر الکل و یا استروژن توسط آهن در این مطالعات می‌باشد (24، 26). در یک مطالعه‌ی دیگر مصرف آهن غیر

هستند که سرطان‌زایی گوشت فرآیند شده به آهن هم و یا نیتروزیل هم نسبت داده می‌شود (13).

آمین‌های هتروسیکلیک (HCAs) گروهی از ترکیبات موتاژن هستند که در گوشت پخته، به‌ویژه در گوشت بسیار برشته شده یافت می‌شوند. پخت و پز در درجه حرارت بالاتر و مدت طولانی‌تر منجر به تولید بیشتر HCA می‌شود، به‌طوری‌که در گوشت سرخ شده و کبابی مقدار قابل توجهی HCA یافت می‌شود. واکنش بین کراتینین یا کراتین، اسیدهای آمینه و شکر در طول پخت گوشت در دمای بالا، منجر به تولید این ترکیبات می‌شود. سه نوع HCA موجود در گوشت عبارت‌اند از 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)، 2-amino-3,4,9-trimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (DiMeIQx) و 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). در مطالعات حیوانی بسیاری از HCA ها بروز تومورهای پستان، ریه، کولون، معده و پروستات را افزایش داده‌اند (12، 14، 15). علاوه بر این، نیتروزاسیون HCA ها مانند 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f]quinoline (IQ) یا MeIQx سبب تولید ترکیبات N-نیتروزو شده و در افرادی که گوشت قرمز بسیار برشته مصرف می‌کنند ممکن است تحت شرایط التهابی منجر به بروز سرطان کولون گردد (16، 12). براساس مطالعه‌ی Lakshmi و همکاران آهن هم می‌تواند نیتروزاسیون برخی از HCA ها را افزایش دهد، به‌طوری‌که در حضور 10 میکرومول hemin نیتروزاسیون IQ 22 برابر و MeIQx 13 یا 16 برابر افزایش می‌یابد (17، 16).

استفاده از فشار هیدرواستاتیک بالا یک روش فرآیند و نگه‌داری مواد غذایی است که تأثیر کمی بر محتوای مواد مغذی دارد ولی می‌تواند ساختار پروتئین‌ها را تغییر دهد (18). پراکسیداسیون لیپیدی در غذاها در حضور اسیدهای چرب، قابل پراکسید شدن و یک ترکیب پرو اکسیدان رخ می‌دهد (19) و منجر به تشکیل لیپوپراکسیدها می‌شود که پرموتر سرطان هستند (12). اسیدهای چرب چند غیر اشباع در ماهی و گوشت‌هایی که تحت فشار 400 مگاپاسکال یا بیشتر قرار گرفته‌اند بیشتر مستعد اکسیداسیون می‌شوند و به‌نظر می‌رسد که آزاد شدن آهن از

Hong و همکاران (505 نفر مورد و 502 نفر شاهد) این سؤال مورد بررسی قرار گرفت که آیا پلی‌مورفیسم در ژن‌های درگیر در تولید و حذف ROS های مربوط به آهن (به‌عنوان مثال Nrf2, NQO1, NOS3, HO-1) با خطر ابتلا به سرطان پستان همراه است یا خیر. یک روند وابسته به دوز معنی‌دار ($P_{trend} = 0.04$) برای تعداد کل آلل‌های در معرض خطر مشاهده گردید (ژنوتیپ‌های Nrf T, NQO1 T, NOS T, HO-1 LL, LM). به‌طوری که زنانی که سه آلل در معرض خطر یا بیشتر داشتند، در مقایسه با کسانی که هیچ یک از آلل‌های در معرض خطر را نداشتند دارای OR برابر با 1.56 (95% CI: 0.97, 2.51) بودند. علاوه بر این، ارتباط معنی‌داری بین پروفایل ژنتیکی، مصرف آهن و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد. در بالاترین سهک دریافت آهن (رژیم غذایی به‌علاوه مکمل) داشتن سه آلل در معرض خطر یا بیشتر، در مقایسه با کسانی که هیچیک از آلل‌های در معرض خطر را نداشتند، با بیش از 2 برابر افزایش در خطر سرطان پستان همراه بود. به‌طوری که در میان افرادی که دریافت آهن (رژیم غذایی به‌علاوه مکمل) در آن‌ها 22/5-98/2 میلی‌گرم در روز بود، گروه دارای سه آلل در معرض خطر یا بیشتر نسبت به گروه بدون آلل در معرض خطر دارای $OR = 2.27$ [95% CI: 0.97-5.29 (P for trend = 0.02)] بودند (33). در یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی مبتنی بر جمعیت، Abraham و همکاران برای درک ارتباط بین جهش در ژن هموکروماتوز و سیستم گیرنده ترانسفرین و سرطان پستان، 19 تنوع توالی را در HFE, TFR1, TFR2 و FPN1 آنالیز کرده و بسامد ژنوتیپی را در بین 688 مورد و 724 شاهد مقایسه نمودند. از نظر بسامد ژنوتیپی و آلل‌ها تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، اما در افراد مبتلا به سرطان پستان با چهار غدد لفاوی درگیر یا بیشتر، افزایش 2/6 برابری شیوع آلل HFE Tyr282 مینور مشاهده گردید ($P = 0/032$) (22). در یک بررسی دیگر نیز آلل HFE Tyr282 در بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با جمعیت زنان تنسی یا ایالات متحده شیوع بالایی داشت ($P < 0/001$) (34). این مشاهدات ممکن است ناشی از افزایش برداشت سلولی آهن در ارتباط با آلل HFE Tyr282 (35) یا محتوای زیاد آهن در سلول‌های سرطانی پستان

هم با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط نبود (24)، هرچند در این مطالعه مصرف مکمل آهن که بخشی از آهن غیر هم و کل آهن دریافتی است، در نظر گرفته نشده بود (24, 27). دو مطالعه‌ی مورد شاهدهی توسط Adzersen و همکاران (28) و Negri و همکاران (29)، با 2569 و 310 مورد سرطان پستان نیز هیچ ارتباط معنی‌داری بین مصرف آهن و خطر ابتلا به سرطان پستان نیافتند. نتایج غیر معنی‌دار برخی از مطالعات که به بررسی ارتباط بین مصرف آهن و سرطان پستان پرداخته‌اند، ممکن است در نتیجه‌ی مشارکت کم آهن دریافتی از رژیم غذایی در تعیین ذخایر آهن بدن باشد، چراکه آهن جذب شده از روده تنها تعیین کننده کمتر از 0/05% از کل ذخایر آهن بدن می‌باشد (30). علاوه بر این، آنتی‌اکسیدان‌های رژیم غذایی ممکن است نقش آهن آزاد در استرس اکسیداتیو را تغییر دهند (26). در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر Ferrucci و همکاران (31) داده‌های 1205 مورد سرطان پستان پس از یائسگی را تجزیه و تحلیل کرده و بین آهن رژیم غذایی، $HR: 1.25$; 95% CI: 1.02, 1.52; $P_{trend} = 0.03$) و گوشت قرمز $HR: 1.23$; 95% CI: 1.00-1.51, $P_{trend} = 0.22$) با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط مثبت مشاهده نمودند. در حالی که برای آهن گوشت، آهن هم و مکمل آهن ارتباطی یافت نشد. Kallianpur و همکاران در یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی مبتنی بر جمعیت اثرات مستقل و متقابل اشکال مختلف آهن و چربی‌ها را بر خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان چینی بررسی نمودند. براساس نتایج به‌دست آمده، دریافت آهن مشتق از غذاهای حیوانی (تا حد زیادی هم) با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط مثبت داشت ($P_{trend} < 0.01$; OR = 1.49, 95% CI: 1.25-1.78). علاوه بر این بین آهن و چربی منابع حیوانی برهم کنش معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/01$)، که بدان معنی است که چربی‌های اشباع و تک غیر اشباع مشتق از منابع حیوانی ممکن است سبب افزایش اثر آهن هم بر سرطان پستان شوند (32). مشخصات ژنتیکی فرد، به‌خصوص پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو ناشی از آهن احتمالاً می‌تواند سبب تغییر نقش آهن در سرطان پستان شوند (33). در یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی لانه‌گزیده در زنان یائسه توسط

رادیكال آزاد در كولون و پراكسیداسیون لیپیدی در سكوم در ارتباط با دریافت طولانی مدت آهن افزایش می‌یابد (42). در کنار حضور آمین‌های هتروسیکلیک آروماتیک در گوشت برشته و سرخ شده، تولید اندوژن ترکیبات N-نیتروزو (که با مصرف آهن هم در ارتباط می‌باشد) و چربی رژیم غذایی، مصرف آهن (به‌خصوص آهن هم) نیز می‌تواند از دلایل ارتباط مصرف گوشت با خطر سرطان كولون باشد (46-43). از طرف دیگر تفاوت در سرطان‌زایی گوشت قرمز و گوشت سفید در كولون ممکن است به علت مقدار بیشتر آهن هم در گوشت قرمز باشد (43). در یک مطالعه‌ی مورد شاهده‌ی لانه گزیده در پژوهش غربال‌گری سرطان‌های پروستات، ریه، کولورکتال و تخمدان، بین مصرف گوشت قرمز و آدنوم کولورکتال ارتباط مثبت مشاهده گردید (OR=1.59, 95% confidence interval [CI]: 1.02-2.49, P-trend = 0.03) (45). اما در یک مطالعه‌ی کوهورت مبتنی بر جمعیت که اخیراً در ژاپن انجام شد، مصرف آهن هم با بروز آدنوم کولورکتال ارتباطی نداشت (45, 47). Bastide و همکاران در تجزیه و تحلیل مطالعات حیوانی در موش‌های مبتلا به سرطان كولون، دریافتند که هموگلوبین رژیم غذایی و گوشت قرمز سبب ایجاد Crypt Foci غیرطبیعی که یک ضایعه‌ی پیش سرطانی است، می‌گردد (46). در مطالعه Sesink و همکاران پرولیفراسیون اپیتلیوم كولون در موش‌های تغذیه شده با آهن هم افزایش یافت و در مقایسه با گروه شاهد آب مدفوع این موش‌ها بسیار سیتوتوکسیک بود. البته به‌نظر نمی‌رسد سمیت سلولی ناشی از هم صرفاً ناشی از فعالیت ROS ها بوده باشد چرا که سمیت سلولی در آب مدفوع در شرایط هوایی و بی‌هوازی تفاوتی نداشت. در نتیجه، این موضوع ممکن است نشان دهنده‌ی این باشد که در اثر متابولیسم آهن هم رژیم غذایی، یک عامل سیتوتوکسیک ناشناخته در مجرای كولون تولید می‌گردد (5, 43).

در مطالعات Kabat و ژنگ و همکاران ارتباطی بین مصرف آهن رژیم غذایی (48, 49)، آهن هم، آهن گوشت (49)، آهن تام دریافتی (مکمل و رژیم غذایی) و مکمل آهن (48) با خطر ابتلا به سرطان کولورکتال مشاهده نشد و مصرف الكل یا هورمون نیز تأثیر قابل توجهی بر این ارتباطها نداشت. در یک مطالعه‌ی مورد شاهده‌ی مبتنی بر جمعیت با

(22) باشد. با این حال، این مشاهدات محدود به تعداد کمی از بیماران می‌باشد (22, 34). افزایش غلظت آهن به دلیل کاهش دوره‌های قاعدگی در طی گذار یائسگی، ممکن است در ایجاد سرطان پستان در زنان نقش کلیدی داشته باشد (36, 3). سطح بالای آهن سبب افزایش استرس اکسیداتیو و فعالیت پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن (MAPK) می‌شود و از این طریق ممکن است در ایجاد سرطان پستان نقش داشته باشد (23, 3). از طرف دیگر توقف عملکرد تخمدان‌ها منجر به کاهش سطح استروژن می‌گردد (36). Jian و همکاران اثر تجمع آهن بر سرطان پستان و ارتباط آن با یائسگی را در مدل‌های کشت سلولی با استروژن کم و غلظت بالای آهن مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که سلول‌های MCF-7 که در شرایط پس از یائسگی با 17-بتا استرادیول (E2) کم و آهن بالا رشد کرده‌اند دچار آسیب اکسیداتیو هستند (23).

سرطان کولورکتال

سرطان روده بزرگ 9/7٪ از موارد تشخیص انواع سرطان در سال 2008 را به خود اختصاص داده و سومین سرطان شایع در دنیا می‌باشد (37). فرض بر این است که حضور غلظت بالای آهن در جریان مدفوع به دلیل تولید رادیكال‌های آزاد، در شروع و یا پیشرفت سرطان كولون نقش دارد (38, 5). مطالعات اپیدمیولوژیک آینده‌نگر زیادی ارتباط آهن اگزوزن (رژیم غذایی) و یا اندوژن (ذخایر بدن) را با خطر سرطان کولورکتال (CRC) بررسی کرده‌اند (5, 39, 40).

یک مطالعه‌ی منتشر شده در سال 1999 اثر آهن غذایی موجود در لوله‌ی گوارش را بر تولید رادیكال‌های آزاد در مدفوع بررسی کرده و نشان می‌دهد که در طول مصرف مکمل آهن تولید رادیكال آزاد افزایش می‌یابد و مصرف سولفات آهن در افراد سالم، غلظت آهن مدفوع را به شکلی که برای تولید رادیكال‌های آزاد قابل دسترس است، افزایش می‌دهد (38). بنابراین می‌توان گفت که آهن جذب نشده‌ی رژیم غذایی، تولید رادیكال‌های آزاد را در كولون افزایش می‌دهد، تا حدی که می‌تواند سبب آسیب مخاط شود (41, 38). نتایج یک مطالعه‌ی حیوانی نشان داد که ظرفیت تولید

به نظر می‌رسد که خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی (HH) که ناشی از جهش HFE می‌باشد، بیشتر است (54، 55). در یک مطالعه که با استفاده از موش‌هایی که ژن HFE در آن‌ها حذف شده بود انجام شد، غلظت MDA در بافت کولون موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی آهن استاندارد در مقایسه با موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی کم آهن افزایش یافت. این نتایج نشان می‌دهند که آسیب اکسیداتیو در بافت کولون ممکن است یک اثر هم افزایی بین مقدار آهن در رژیم غذایی و ژنوتیپ HFE باشد (55). Nelson و همکاران در مردان هتروزیگوت HH (RR, 1.24; CI, 1.05-1.46) و زنان هتروزیگوت HH (RR, 1.29; CI, 1.08-1.53) خطر بیشتری برای آدنوم کولون مشاهده کردند. همچنین برای مردان هتروزیگوت خطر نسبی (RR) سرطان کولورکتال CI, 1.28 (1.07-1.53) بود (56). در دو مطالعه دیگر ژنوتیپ HFE تاثیری بر خطر ابتلا به سرطان کولورکتال نداشت (53، 57)، اما جهش در ژن HFE با مقدار بیشتر تام آهن در بدن در ارتباط بود (53).

بر طبق برخی از شواهد بسته به اینکه مواجهه با آهن از راه هومورال یا مجرای باشد، رابطه آهن و سرطان کولورکتال ممکن است متفاوت باشد (52). دریافت آهن رژیمی (به‌خصوص آهن هم) ممکن است خطر ابتلا به سرطان یا آدنوم کولورکتال پروگزیمال را افزایش دهد (52، 58، 59، 39)، در حالی که غلظت آهن سرم با افزایش خطر به شکل دیستال در ارتباط است (52).

سرطان پانکراس

آهن اضافی به‌عنوان یک عامل خطر برای مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو شناخته شده است. این فرضیه برای اولین بار به این علت بیان گردید که دیابت نوع دو از نشانه‌های رایج در هموکروماتوز ارثی است (60، 61). ارتباط بین ذخایر بالای آهن (غلظت فریتین سرم) و دیابت نوع دو در برخی از مطالعات آینده‌نگر نشان داده شده است (62-65). از سوی دیگر، شواهدی در دست است که قویاً از ارتباط بین دیابت و افزایش خطر ابتلا به سرطان پانکراس پشتیبانی می‌کنند. یک متآنالیز از 35 مطالعه آینده‌نگر نشان

1005 مورد بروز سرطان کولورکتال و 1062 نفر شاهد، یک ارتباط معکوس بین مصرف آهن و خطر سرطان کولورکتال در میان زنان وجود داشت (OR=0.45; 95% CI=0.22-0.92). اما این ارتباط در مردان مشاهده نشد. در هر دو جنس، در مقایسه با عدم مصرف مکمل، مصرف بیش از 18 میلی‌گرم در روز مکمل آهن با بروز سرطان کولورکتال ارتباط مثبت داشت (OR=2.31; 95% CI=1.48-3.59; P-trend<0.001) (50).

Bird و Cross و همکاران در مطالعات خود نتیجه‌گیری کردند که ذخایر پایین آهن در بدن ممکن است در برابر پولیپ و یا آدنوم کولورکتال نقش محافظتی داشته باشد و آهن ممکن است در مراحل اولیه ایجاد تومور کولورکتال دخیل باشد (45، 51). بر این اساس پس از حذف افرادی که سطح فریتین سرم آن‌ها به‌جای ذخایر آهن منعکس کننده التهاب یا پیری بود، ارتباط مثبت معنی‌داری بین فریتین و پولیپ کولورکتال (یک نشانگر واسطه برای سرطان کولورکتال) مشاهده گردید. به‌علاوه در این مطالعه بین مصرف آهن و پولیپ نیز ارتباط مثبت معنی‌داری وجود داشت، به‌طوری که در مقایسه با افراد دارای دریافت مقدار کافی آهن (11/6-13/6 میلی‌گرم در روز) نسبت شانس چند متغیره‌ی تعدیل شده برای افرادی که بیشتر از 27/3 میلی‌گرم در روز آهن دریافت می‌کردند برابر با 1/4 (95% CI 0.9-2.0) بود (51). علاوه بر این بین آدنوم کولورکتال با کل ظرفیت اتصال آهن در سرم و ظرفیت اشباع نشده اتصال به آهن رابطه‌ی معکوس یافته شده است (45). در مطالعه‌ی ورزلمن و همکاران نیز سطح آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (107/7 در مقابل 100/4 میکروگرم در دسی لیتر، P=0/03)، (30/7% در مقابل 28/7%، P=0/05) (52) Chan و همکاران با وجود بررسی چندین پارامتر وضعیت آهن (به‌عنوان مثال جهش‌های ژنتیکی، نشانگرهای بیوشیمیایی از جمله اشباع ترانسفرین و نسبت غلظت گیرنده ترانسفرین به فریتین و دریافت رژیمی) نقشی برای آهن یا ژنوتیپ HFE در نئوپلازی کولورکتال در زنان مشاهده نکردند (53).

آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین با خطر بیشتر ابتلا به سرطان پانکراس در ارتباط است (81).

سرطان کبد

اضافه بار آهن یک عامل خطر مهم برای سرطان کبد است (82). هموکروماتوز ارثی (HH) یک بیماری در انسان است که در آن به دلیل جذب زیاد آهن رژیم غذایی تجمع بیش از حد آهن در کبد رخ می‌دهد (83). تجمع کبدی آهن در HH اغلب منجر به آسیب سلول‌های کبدی (هپاتوسلولار)، فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبد (HSCs) و افزایش تولید کلاژن و دیگر اجزای ماتریکس خارج سلولی می‌شود. بنابراین اغلب سبب فیروز و سیروز شده و ممکن است منجر به سرطان هپاتوسلولار گردد (85-83). افراد مبتلا به HH در مقایسه با جمعیت عمومی 200 برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان هپاتوسلولار هستند (86). همان‌طور که اشاره گردید، استرس اکسیداتیو سازوکار کلیدی سرطان‌های ناشی از اضافه بار آهن می‌باشد (6). استرس اکسیداتیو منجر به پراکسیداسیون لیپیدی اسیدهای چرب غیر اشباع و تولید محصولات جانبی سیتوتوکسیک می‌گردد. محصولات جانبی پراکسیداسیون لیپیدی عملکرد سلولی و سنتز پروتئین را مختل کرده و سبب آسیب DNA می‌گردند (84).

سرطان هپاتوسلولار در بیماران بدون سیروز به ندرت دیده می‌شود (87). در بیماران کرای مبتلا به بیماری مزمن کبدی، افزایش سطح فریتین سرم به‌طور معنی‌داری با خطر بیشتر برای ابتلا به سرطان اولیه هپاتوسلولار در ارتباط بود (88). با این حال، در بیش از 50 درصد از افراد غیر مبتلا به سیروز که به سرطان هپاتوسلولار مبتلا هستند، اضافه بار خفیف آهن دیده می‌شود (5). بنابراین ممکن است درست نباشد که به جای اضافه بار آهن، سیروز را عامل بدخیمی سلول‌های کبدی بدانیم (84). در یک مطالعه کوهورت با 5224 بیمار تحت پیوند کبد، هر نوع اضافه بار آهن به‌طور معنی‌داری با سرطان هپاتوسلولار در ارتباط بود ($P=0/001$)، و این ارتباط حتی پس از تعدیل برای علت زمینه‌ای بیماری کبدی نیز معنی‌دار باقی ماند (89). در سه مطالعه‌ی مورد شهادی، اضافه بار آهن آفریقایی به‌عنوان یک عامل خطر در

داد که زنان و مردان دیابتی در معرض خطر ابتلا به سرطان پانکراس قرار دارند (66). بنابراین، عوامل خطر ابتلا به دیابت، از جمله اضافه بار آهن، ممکن است به‌طور مستقیم با خطر ابتلا به سرطان پانکراس در ارتباط باشند (67). آهن اضافی ذخیره شده در کبد به‌علت استرس اکسیداتیو ممکن است سبب آسیب شده و منجر به عدم توانایی انسولین در سرکوب تولید گلوکز در کبد گردد. آهن انباشته شده در سلول‌های β پانکراس ممکن است سبب نارسایی سلول‌های بتا شده و ترشح انسولین را مختل کند. از این رو آهن اضافی ممکن است منجر به مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین گردد (67، 68). سازوکار ارتباط بین دیابت و سرطان پانکراس ممکن است استرس اکسیداتیو ناشی از قند خون باشد که فعال شدن اکسیداتیو ترکیبات پیش سرطانی را افزایش داده و از رشد سلول‌های تومور حمایت می‌کند. علاوه بر این افزایش زیست فاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF1) ممکن است در این رابطه نقش داشته باشد (67، 69). برخی از مطالعات آینده‌نگر بین دریافت آهن هم و دیابت یک ارتباط مثبت یافته‌اند (70-72). اما برای آهن تام دریافتی و یا آهن دریافتی از رژیم غذایی ارتباطی مشاهده نکرده‌اند (70). این تفاوت ممکن است به‌علت جذب مؤثرتر آهن هم نسبت به دیگر اشکال آهن در رژیم غذایی باشد (67). چندین مطالعه مورد شهادی (78-73) و آینده‌نگر (80، 79، 69) ارتباط بین آهن رژیم غذایی و خطر ابتلا به سرطان پانکراس را بررسی کرده‌اند، که هیچ یک ارتباط معنی‌داری بین دریافت آهن و سرطان پانکراس مشاهده نکرده‌اند. در یک مطالعه‌ی کوهورت بزرگ که اخیراً انجام شده است، یک ارتباط مثبت بین مصرف آهن هم و خطر ابتلا به سرطان پانکراس در زنان سیگاری مشاهده گردید ($HR \text{ per } 1 \text{ mg/day increase} = 1.38, 95\% \text{ CI} = 1.10-1.74$). همچنین در مردان و زنان دارای چاقی شکمی، در پنجم دریافت آهن هم، رابطه بین دریافت آهن هم و خطر سرطان پانکراس مثبت شد ($HR=1.89, 95\% \text{ CI}=1.02-3.50$) در مردان و ($HR=2.28, 95\% \text{ CI}=1.31-3.97$) در زنان (67). یک مطالعه‌ی مورد شهادی با 450 بیمار مبتلا به سرطان پانکراس گزارش داد که غلظت بالاتر

آسیب شناسی سرطان هپاتوسلولار شناخته شده است (92-90). اضافه بار آهن در آفریقا یک علت محیطی دارد، چرا که در نتیجه‌ی مصرف یک نوشیدنی تخمیری سنتی که محتوای آهن زیادی دارد، ایجاد می‌شود (93). به‌علاوه بر هم کنش بین مقدار آهن در رژیم غذایی و یک ژن غیر مرتبط به HLA نیز ممکن است در پاتوژنز اضافه بار آهن خوراکی نقش مهمی ایفا کند (94). در یک مطالعه‌ی تجربی در موش‌های لانگ ایوانز سینامون (LEC) (که به شکل غیرطبیعی میزان بالای آهن در کبد ذخیره می‌کنند)، Kato و همکاران بروز هپاتیت و سرطان کبد را در رت‌های LEC که تحت رژیم غذایی کمبود آهن (ID) بودند با گروهی که رژیم غذایی معمول (RD) داشتند، مقایسه کردند. آن‌ها دریافتند که مقدار بیش از حد ذخیره آهن در کبد این رت‌ها در ایجاد هپاتیت برق آسا و سرطان کبد نقش کلیدی ایفا می‌کند (95). از سوی دیگر تجمع بیش از حد آهن در بافت‌ها و سلول‌ها، سبب می‌شود تا عوامل بیماری‌زا مانند ویروس هپاتیت B راحت‌تر منجر به بیماری گردند (96) و عفونت با ویروس هپاتیت B و C از عوامل خطر محیطی مهم برای ابتلا به سرطان هپاتوسلولار در جمعیت‌های مختلف می‌باشد (84، 97).

سرطان پروستات

سرطان پروستات دومین سرطان شایع در مردان می‌باشد (98) و بروز آن براساس منطقه‌ی جغرافیایی متفاوت است (99). سرطان پروستات از طریق متاستاز گسترش می‌یابد و پیشرفت بدون علامت آن باعث دشواری تشخیص و درمان آن می‌گردد (100). برخی از جنبه‌های رژیم غذایی غربی، مانند مصرف زیاد گوشت قرمز ممکن است خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش دهند. یکی از سازوکارهایی که از طریق آن گوشت ممکن است خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش دهد، آهن هم است. آهن هم سبب تولید اندوژن NOC ها شده و همچنین می‌تواند از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد باعث آسیب اکسیداتیو به سلول‌ها گردد (101، 102).

بافت پروستات انسان در برابر آسیب اکسیداتیو به DNA آسیب‌پذیر است (103). اکسیداسیون ناشی از هم می‌تواند

در DNA و دیگر نوکلئیک اسیدها آسیبی شبیه به آسیب ناشی از اشعه یونیزه کننده ایجاد کند (104). تولید داخل سلولی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ NF-kappaB توسط آهن، تولید uPA را در سلول‌های سرطانی پروستات انسان (PC-3) تحریک می‌کند. افزایش بیان uPA منجر به گسترش تومور و نتایج نامطلوب سرطان در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌گردد (105). در یک مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر در ایالات متحده با افزایش دریافت آهن هم خطر ابتلا به سرطان پروستات افزایش یافت (102)، و نتیجه‌ی یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک در مورد اثر رژیم غذایی بر سرطان پروستات نیز حاکی از افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات با مصرف بیش از حد گوشت بود (106). در میان شرکت‌کنندگان در کوهورت NIH-AARP دریافت آهن هم با 9 درصد افزایش خطر کلی ابتلا به سرطان پروستات [HR=1.09 (95% CI: 1.02, 1.17)] و 28٪ افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات پیشرفته [HR=1.28 (95% CI: 1.03, 1.58)] همراه بود (102). در یک مطالعه‌ی مروری در مورد ارتباط مصرف گوشت با سرطان پروستات، 9 مطالعه از 27 مطالعه مورد شاهده‌ی و کوهورت بررسی شده، نشان دهنده ارتباط مثبت بیماری با مصرف گوشت بودند (107). در یک متآنالیز از مطالعات آینده‌نگر در مورد ارتباط مصرف گوشت قرمز و فرآوری شده با سرطان پروستات توسط Alexander و همکاران، پانزده مطالعه در مورد گوشت قرمز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در مجموع هیچ ارتباطی بین مصرف زیاد گوشت قرمز (SRRE = 1.00, 95% CI: 0.96-1.05) و یا هر 100 گرم افزایش دریافت گوشت قرمز (SRRE = 1.00, 95% CI: 0.95-1.05) با سرطان پروستات مشاهده نشد. بین مصرف گوشت قرمز و سرطان پروستات پیشرفته نیز ارتباطی مشاهده نگردید (SRRE = 1.01, 95% CI: 0.94-1.09) (99). یک توضیح احتمالی برای این یافته‌های غیر معنی‌دار ممکن است میزان بالای سلنیوم و روی در گوشت قرمز باشد که مهم‌ترین منبع آهن هم نیز محسوب می‌شود (101). چرا که غذاهای حاوی سلنیوم و روی، که برای سنتز هورمون تستوسترون ضروری هستند، احتمالاً در برابر سرطان پروستات اثر محافظتی دارند (102، 108، 109).

نتایج مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین سرطان پروستات و آهن پرداخته‌اند، متناقض هستند. به طوری که دریافت آهن به خصوص آهن هم ممکن است با سرطان پروستات ارتباط مثبت داشته باشد، در حالی که نشانگرهای بیولوژیکی وضعیت آهن با این بیماری ارتباط معکوس داشته‌اند. به علاوه منبع آهن دریافتی نیز می‌تواند در خواص سرطان‌زایی آهن تعیین کننده باشد، به طوری که فرآیند گوشت سبب ایجاد تغییراتی در مولکول هم شده و باعث آزاد شدن آهن و یا نیتروزیل هم از کمپلکس‌های آهن‌دار گوشت می‌گردد. این امر می‌تواند یکی از دلایل سرطان‌زایی بیشتر گوشت فرآوری شده نسبت به گوشت تازه باشد. منابع گیاهی آهن (غیر هم) حاوی ترکیبات آنتی اکسیدان و بازدارنده‌های نیتروزامیون اندوژن هستند و ممکن است اثرات سرطان‌زایی آهن را تغییر دهند. علاوه بر این، مشخصات ژنتیکی فرد نیز ممکن است در رابطه با سرطان و آهن نقش داشته باشد. در مجموع برای جلوگیری از عواقب نامطلوب اضافه بار آهن، تامین آهن مورد نیاز بدن (8 میلی‌گرم در روز برای مردان و زنان پس از یائسگی، 18 میلی‌گرم در روز برای زنان در سنین باروری) با مصرف منابع گیاهی و گوشت سفید، اجتناب از مصرف گوشت فرآوری شده و محدود کردن دریافت گوشت قرمز به عنوان مهم‌ترین منبع آهن هم به 500 گرم در هفته، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشند.

(101، 99). از سوی دیگر مصرف زیاد غذاهای حاوی لیکوپن ممکن است منجر به کاهش خطر ابتلا به سرطان پروستات شود (99). Matos و همکاران در شرایط آزمایشگاهی برای ایجاد آسیب استرس اکسیداتیو از آهن استفاده کردند و نتایج آن‌ها نشان داد که لیکوپن و بتاکاروتن می‌تواند در پروستات موش در مقابل آسیب اکسیداتیو آهن به DNA اثر محافظتی داشته باشد (110). در مورد وضعیت آهن و خطر ابتلا به سرطان پروستات اطلاعات متناقضی وجود دارد. در دو مطالعه‌ی کوهورت مردان مبتلا به سرطان پروستات از نظر غلظت آهن سرم، ظرفیت تام اتصال به آهن و درصد اشباع ترانسفرین تفاوت معنی‌داری با مردان سالم نداشتند (111، 112). برعکس در مطالعه‌ی Kuvibidila و همکاران حتی پس از در نظر گرفتن وضعیت التهابی، غلظت فریتین سرم و درصد اشباع ترانسفرین در مردان مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با مردان سالم پایین‌تر و ظرفیت تام اتصال به آهن بالاتر بود. از آنجا که از دست دادن خون ادراری در مردان مبتلا به سرطان پروستات رایج نیست، کاهش فریتین سرم و درصد اشباع ترانسفرین در بیماران مبتلا به سرطان پروستات ممکن است ناشی از کاهش جذب آهن به دلیل التهاب و یا افزایش استفاده از آهن در سلول‌های سرطانی پروستات باشد (113، 108).

نتیجه‌گیری

دریافت بیش از نیاز آهن ممکن است با بروز سرطان‌های کولورکتال، کبد، پستان و ریه در ارتباط باشد، در حالی که

مآخذ

1. Davoodi H, Esmaeili S, Mortazavian AM. Effects of milk and milk products consumption on cancer: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2013;12(3):249-64.
2. Beliveau R, Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007;53(11):1905-11.
3. Huang X. Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncol*. 2008;9(8):803-7.
4. Choi JY, Neuhaus ML, Barnett MJ, Hong CC, Kristal AR, Thornquist MD, et al. Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis*. 2008;29(5):964-70.
5. Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res*. 2003;533(1-2):153-71.
6. Toyokuni S. Mysterious link between iron overload and CDKN2A/2B. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(1):46-9.
7. Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control*. 2007;18(10):1047-53.
8. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci*. 2005;10:1881-96.
9. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants

- in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
10. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. *Krause's food & the nutrition care process.* 13th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders; 2012.
 11. Milner JA, Romagnolo DF. *Bioactive compounds and cancer.* New York, NY: Humana Press; 2010.
 12. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer.* 2008;60(2):131-44.
 13. Santarelli RL, Vendevre JL, Naud N, Tache S, Gueraud F, Viau M, et al. Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(7):852-64.
 14. Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF, et al. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res.* 2005;65(17):8034-41.
 15. Zheng W, Lee SA. Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):437-46.
 16. Lakshmi VM, Hsu FF, Zenser TV. Nitric oxide-mediated nitrosation of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline potentiated by hemin and myeloperoxidase. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(6):1038-47.
 17. Lakshmi VM, Clapper ML, Chang WC, Zenser TV. Hemin potentiates nitric oxide-mediated nitrosation of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) to 2-nitrosoamino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(3):528-35.
 18. Yuste J, Mor-Mur M, Capellas M, Guamis B, Pla R. Mechanically recovered poultry meat sausages manufactured with high hydrostatic pressure. *Poult Sci.* 1999;78(6):914-21.
 19. Pierre F, Peiro G, Tache S, Cross AJ, Bingham SA, Gasc N, et al. New marker of colon cancer risk associated with heme intake: 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2274-9.
 20. Ma H, Ledward DA. High pressure processing of fresh meat - Is it worth it? *Meat Sci.* 2013;95(4):897-903.
 21. Jamshidi Naeeni Y, Davoodi H, Esmaeili S. Effects of vitamin D on risk of breast cancer. *Iranian journal of nutrition sciences & food technology.* 2013;7(4):53-62. [Persian]
 22. Abraham BK, Justenhoven C, Pesch B, Harth V, Weirich G, Baisch C, et al. Investigation of genetic variants of genes of the hemochromatosis pathway and their role in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1102-7.
 23. Jian J, Yang Q, Dai J, Eckard J, Axelrod D, Smith J, et al. Effects of iron deficiency and iron overload on angiogenesis and oxidative stress-a potential dual role for iron in breast cancer. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(7):841-7.
 24. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. Dietary iron and heme iron intake and risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1306-8.
 25. Bae YJ, Yeon JY, Sung CJ, Kim HS, Sung MK. Dietary Intake and Serum Levels of Iron in Relation to Oxidative Stress in Breast Cancer Patients. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;45(3):355-60.
 26. Kabat GC, Cross AJ, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Rohan TE, et al. Intakes of dietary iron and heme-iron and risk of postmenopausal breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1478-83.
 27. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. Dietary iron and haem iron intake and risk of endometrial cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2008;98(1):194-8.
 28. Adzersen KH, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. *Nutr Cancer.* 2003;46(2):131-7.
 29. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, D'Avanzo B, Talamini R, Parpinel M, et al. Intake of selected micronutrients and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 1996;65(2):140-4.
 30. Huang X, Katz S. Intakes of dietary iron and heme-iron and risk of postmenopausal breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):613-4.
 31. Ferrucci LM, Cross AJ, Graubard BI, Brinton LA, McCarty CA, Ziegler RG, et al. Intake of meat, meat mutagens, and iron and the risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Cancer.* 2009;101(1):178-84.
 32. Kallianpur AR, Lee SA, Gao YT, Lu W, Zheng Y, Ruan ZX, et al. Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):123-32.
 33. Hong CC, Ambrosone CB, Ahn J, Choi JY, McCullough ML, Stevens VL, et al. Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQO1, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1784-94.
 34. Kallianpur AR, Hall LD, Yadav M, Christman BW, Dittus RS, Haines JL, et al. Increased prevalence of the HFE C282Y hemochromatosis allele in women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(2):205-12.
 35. Beckman LE, Van Landeghem GF, Sikstrom C, Wahlin A, Markevarn B, Hallmans G, et al. Interaction between haemochromatosis and transferrin receptor genes in different neoplastic disorders. *Carcinogenesis.* 1999;20(7):1231-3.

36. Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and menopause: does increased iron affect the health of postmenopausal women? *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(12):2939-43.
37. Esmaeili S, Davoodi H, Mortazavian AM, Abdi S. The preventive effects of indigenous and exogenous milk and milk products ingredients on cancers. *Iranian journal of nutrition sciences & food technology*. 2013;7(5):689-701. [Persian]
38. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(2):250-5.
39. Butterworth JR. Another important function for an old friend! The role of iron in colorectal carcinogenesis. *Gut*. 2006;55(10):1384-6.
40. Chua AC, Kloplic B, Lawrance IC, Olynyk JK, Trinder D. Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(6):663-72.
41. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Increases in the concentrations of available iron in response to dietary iron supplementation are associated with changes in crypt cell proliferation in rat large intestine. *J Nutr*. 1998;128(2):175-9.
42. Lund EK, Fairweather-Tait SJ, Wharf SG, Johnson IT. Chronic exposure to high levels of dietary iron fortification increases lipid peroxidation in the mucosa of the rat large intestine. *J Nutr*. 2001;131(11):2928-31.
43. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res*. 1999;59(22):5704-9.
44. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15(4):617-31.
45. Cross AJ, Sinha R, Wood RJ, Xue X, Huang WY, Yeager M, et al. Iron homeostasis and distal colorectal adenoma risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1465-75.
46. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(2):177-84.
47. Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Shimazu T, Sawada N, et al. Zinc and heme iron intakes and risk of colorectal cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):864-73.
48. Zhang X, Giovannucci EL, Smith-Warner SA, Wu K, Fuchs CS, Pollak M, et al. A prospective study of intakes of zinc and heme iron and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Causes Control*. 2011;22(12):1627-37.
49. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. *Br J Cancer*. 2007;97(1):118-22.
50. Ashmore JH, Lesko SM, Miller PE, Cross AJ, Muscat JE, Zhu J, et al. Association of dietary and supplemental iron and colorectal cancer in a population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):506-11.
51. Bird CL, Witte JS, Swendseid ME, Shikany JM, Hunt IF, Frankl HD, et al. Plasma ferritin, iron intake, and the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol*. 1996;144(1):34-41.
52. Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(7):503-7.
53. Chan AT, Ma J, Tranah GJ, Giovannucci EL, Rifai N, Hunter DJ, et al. Hemochromatosis gene mutations, body iron stores, dietary iron, and risk of colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):917-26.
54. Osborne NJ, Gurrin LC, Allen KJ, Constantine CC, Delatycki MB, McLaren CE, et al. HFE C282Y homozygotes are at increased risk of breast and colorectal cancer. *Hepatology*. 2010;51(4):1311-8.
55. Stevens RG, Morris JE, Cordis GA, Anderson LE, Rosenberg DW, Sasser LB. Oxidative damage in colon and mammary tissue of the HFE-knockout mouse. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(9):1212-6.
56. Nelson RL, Davis FG, Persky V, Becker E. Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Cancer*. 1995;76(5):875-9.
57. Ekblom K, Marklund SL, Palmqvist R, Van Guelpen B, Hallmans G, Weinehall L, et al. Iron biomarkers in plasma, HFE genotypes, and the risk for colorectal cancer in a prospective setting. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(3):337-44.
58. Lee DH, Anderson KE, Harnack LJ, Folsom AR, Jacobs DR, Jr. Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(5):403-7.
59. Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bowen P. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(6):455-60.
60. Bothwell TH, MacPhail AP. Hereditary hemochromatosis: etiologic, pathologic, and clinical aspects. *Semin Hematol*. 1998;35(1):55-71.
61. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013 Mar 5;17(3):329-41.
62. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia*. 2007;50(5):949-56.
63. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004;291(6):711-7.

64. Rajpathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ, Negassa A, Kabat GC, Rohan TE, et al. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):472-9.
65. Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, Ballantyne CM, et al. A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(9):1047-54.
66. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928-37.
67. Molina-Montes E, Wark PA, Sanchez MJ, Norat T, Jakszyn P, Lujan-Barroso L, et al. Dietary intake of iron, heme-iron and magnesium and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2012;131(7):E1134-47.
68. Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, Joost HG, et al. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia*. 2012;55(10):2613-21.
69. Kesavan Y, Giovannucci E, Fuchs CS, Michaud DS. A prospective study of magnesium and iron intake and pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol*. 2010;171(2):233-41.
70. Rajpathak S, Ma J, Manson J, Willett WC, Hu FB. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1370-6.
71. Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR, Jr. Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Diabetologia*. 2004;47(2):185-94.
72. Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):70-5.
73. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol*. 1991;134(2):167-79.
74. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40(3):297-301.
75. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. Nutrients and pancreatic cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1991;2(5):291-7.
76. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(22):1710-9.
77. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *Int J Cancer*. 1991;47(1):1-6.
78. Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, et al. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Ann Oncol*. 2011;22(1):202-6.
79. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2003;157(12):1115-25.
80. Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2009;125(5):1118-26.
81. Friedman GD, van den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int J Epidemiol*. 1993;22(1):30-7.
82. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Cairo G, Megazzini CP, Gatti S, Rametta R, et al. Iron-dependent regulation of MDM2 influences p53 activity and hepatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2010;176(2):1006-17.
83. Sebastiani G, Walker AP. HFE gene in primary and secondary hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4673-89.
84. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2009;286(1):38-43.
85. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;526:245-57.
86. Marrogi AJ, Khan MA, van Gijssel HE, Welsh JA, Rahim H, Demetris AJ, et al. Oxidative stress and p53 mutations in the carcinogenesis of iron overload-associated hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(21):1652-5.
87. Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S, Beaugrand M, Trinchet JC. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol*. 1999;31(3):508-13.
88. Hann HW, Kim CY, London WT, Blumberg BS. Increased serum ferritin in chronic liver disease: a risk factor for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1989;43(3):376-9.
89. Ko C, Siddaiah N, Berger J, Gish R, Brandhagen D, Sterling RK, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int*. 2007;27(10):1394-401.
90. Mandishona E, MacPhail AP, Gordeuk VR, Kedda MA, Paterson AC, Rouault TA, et al. Dietary iron overload as a risk factor for

- hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology*. 1998;27(6):1563-6.
91. Moyo VM, Makunike R, Gangaidzo IT, Gordeuk VR, McLaren CE, Khumalo H, et al. African iron overload and hepatocellular carcinoma (HA-7-0-080). *Eur J Haematol*. 1998;60(1):28-34.
 92. Gordeuk VR, McLaren CE, MacPhail AP, Deichsel G, Bothwell TH. Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited. *Blood*. 1996;87(8):3470-6.
 93. Gangaidzo IT, Gordeuk VR. Hepatocellular carcinoma and African iron overload. *Gut*. 1995;37(5):727-30.
 94. Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, Samowitz W, Edwards CQ, West G, et al. Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med*. 1992;326(2):95-100.
 95. Kato J, Kobune M, Kohgo Y, Sugawara N, Hisai H, Nakamura T, et al. Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in Long-Evans Cinnamon rats. *J Clin Invest*. 1996;98(4):923-9.
 96. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):346-52.
 97. Kumar M, Kumar R, Hissar SS, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, et al. Risk factors analysis for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(7):1104-11.
 98. Esmaeili S, Davoodi H, Mortazavian AM, Eivani MJ. The inductive effects of indigenous and exogenous milk and milk products ingredients on cancers. *Iranian journal of nutrition sciences & food technology*. 2013;7(5):613-624. [Persian]
 99. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scourman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J*. 2010;9:50.
 100. Martin AL, Hickey JL, Ablack AL, Lewis JD, Luyt LG, Gillies ER. Synthesis of bombesin-functionalized iron oxide nanoparticles and their specific uptake in prostate cancer cells. *J Nanopart Res*. 2009;12(5):1599-608.
 101. Jakszyn PG, Allen NE, Lujan-Barroso L, Gonzalez CA, Key TJ, Fonseca-Nunes A, et al. Nitrosamines and heme iron and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(3):547-51.
 102. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1165-77.
 103. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, van Breemen R, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(24):1872-9.
 104. Tappel A. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses*. 2007;68(3):562-4.
 105. Ornstein DL, Zacharski LR. Iron stimulates urokinase plasminogen activator expression and activates NF-kappa B in human prostate cancer cells. *Nutr Cancer*. 2007;58(1):115-26.
 106. Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(3):187-99; quiz 200-2.
 107. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):72-81.
 108. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(5):641-9.
 109. Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and Prostate Cancer Prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutrients*. 2013;5(4):1122-48.
 110. Matos HR, Marques SA, Gomes OF, Silva AA, Heimann JC, Di Mascio P, et al. Lycopene and beta-carotene protect in vivo iron-induced oxidative stress damage in rat prostate. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(2):203-10.
 111. Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer*. 1994;56(3):379-82.
 112. Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS. Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer*. 1994;56(3):364-9.
 113. Kuvibidila S, Gauthier T, Warrier RP, Rayford W. Increased levels of serum transferrin receptor and serum transferrin receptor/log ferritin ratios in men with prostate cancer and the implications for body-iron stores. *J Lab Clin Med*. 2004;144(4):176-82.

THE EFFECTS OF IRON OVERLOAD ON RISK OF CANCER

Yasamin Jamshidi¹, Saeideh Esmaili², Hossien Davoodi*³

ABSTRACT

Iron-overload is considered as a risk factor for cancer. This carcinogenic effect of iron-overload can be explained by increase in the production of free radicals and reactive oxygen species. Today, besides the treatment of iron deficiency which is highly prevalent among children and women of childbearing age, preventing excessive accumulation and storage of iron in the body which may be caused by some genetic disorders or inappropriate use of iron supplements, is of particular importance. Moreover, the source of iron intake should be considered while talking about carcinogenic effects of iron, because during meat processing heme molecule undergoes some alterations which may explain the difference in carcinogenicity of cured meat in comparison with fresh meat. Experimental and clinical studies suggest that excessive iron intake may be associated with an increased risk of colorectal, liver, breast and lung cancer. However, results of the studies investigating the relation between prostate cancer and iron are inconsistent. In conclusion, in order to prevent adverse consequences of iron-overload, meeting body's iron needs by consuming plant-based sources and white meats, and avoiding processed meats seem to be logical.

Key words: Iron-Cancer-Processing-Meat.

1. Msc Student of nutrition, Department of Clinical Nutrition and dietetic, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box 19395-4741, Tehran, Iran
2. Department of Food Science and Technology Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box 19395-4741, Tehran, Iran.
3. 3Department of Clinical nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box 19395-4741, Tehran, Iran.
4. Cancer Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding Author: Hossien Davoodi P.O. Box 19395-4741, Tehran, Iran.Tel: 021-22360661-2Fax: 021-22376467

Email: hdavoodi1345@gmail.com