

## مقاله مروری

# ارتباط بین کمبود و اضافه بار آهن و سرطان در انسان

یاسمن جمشیدی نائینی<sup>۱</sup> (M.Sc)، سعیده اسمعیلی<sup>۲،۳</sup> (M.Sc)، محمداسماعیل اکبری<sup>۳</sup> (M.D,Ph.D)، سیدحسین داودی<sup>۱\*</sup> (M.D,Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه آموزشی تغذیه بالینی و رژیم‌درمانی

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات سرطان

## چکیده

آهن عنصری کمیاب است که برای بسیاری از فرآیندهای حیاتی بدن اهمیتی ویژه دارد. مشارکت آهن در واکنش‌های اکسیداسیون و احیا که این عنصر را تقریباً برای تمام سلول‌ها ضروری کرده است آن را به طور بالقوه سرطان‌زا نیز می‌سازد. تاکنون مطالعه‌ای به گردآوری نتایج مطالعات در این زمینه و بررسی تفاوت سرطان‌زایی انواع آهن دریافتی و تفاوت اثرات آهن بر انواع مختلف سرطان نپرداخته است. مطالعه مروری حاضر با تمرکز بر نقش اضافه بار و کمبود آهن بر ایجاد و درمان انواع مختلف سرطان و تفاوت منابع آهن دریافتی در ارتباط با سرطان‌زایی این عنصر صورت پذیرفت.

پایگاه‌های Sciencedirect، Pubmed، Springer و Google scholar به منظور دستیابی به مقالات مورد نظر جستجو شدند. در هر پایگاه استراتژی‌های خاص جستجو به کار گرفته شد و به منظور تعیین مرتبط بودن موضوع و محتوا، عنوان و خلاصه مقالات مرور گردید. مطالعات مروری سیستماتیک، متاآنالیز، کارآزمایی‌های بالینی و انواع مطالعات مشاهده‌ای که رابطه بین آهن، منابع، ذخایر و شلاتورهای آن را با ایجاد، درمان یا پیشگیری از انواع سرطان مورد بررسی قرار داده بودند، انتخاب شدند. در مطالعات ارتباط آهن با ابتلا به سرطان از جهات گوناگون مورد بررسی قرار گرفته است، به طوری که هم اضافه بار و هم کمبود آهن می‌توانند اثرات سرطان‌زا و هم‌چنین محافظتی و درمانی در برابر سرطان داشته باشند و این اثرات بر اساس نوع سرطان و نوع آهن دریافتی متفاوت می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آهن، اضافه بار، کمبود، سرطان، سرطان‌زا.

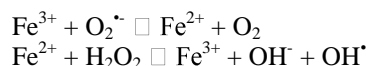
## مقدمه

بسیاری از سرطان‌ها با تغییر عوامل خطر قابل پیشگیری هستند. در میان عوامل مرتبط با شیوه زندگی، تغذیه و عوامل مربوط به آن در بروز سرطان نقشی کلیدی دارند [۳]. تخمین زده شده است که حدود ۳۰٪ از مرگ و میر ناشی از سرطان مربوط به رژیم غذایی می‌باشد [۴] و شواهد تجربی حاکی از این هستند که تغییر عوامل تغذیه‌ای و الگوی مصرف مواد غذایی ممکن است سبب جلوگیری از ۳۰-۴۰٪ موارد سرطان

سرطان یک مشکل سلامت عمومی در سراسر جهان بوده [۱] و در سال‌های ابتدایی قرن بیست و یکم دومین علت مرگ در جهان گزارش شده است [۲]. تنها ۵-۱۰٪ از تمام موارد سرطان توسط نقص‌های ژنتیکی ایجاد می‌گردند و ۹۰-۹۵٪ باقی‌مانده ناشی از عوامل قابل تعدیل مانند شیوه زندگی، عفونت‌ها و آلاینده‌های زیست محیطی هستند. بنابراین

منابع مقالات منتخب برای دست‌یابی به مطالعات بیش‌تر بررسی شد. مطالعات مروری سیستماتیک، متآنالیز، کار آزمایشی‌های بالینی و انواع مطالعات مشاهده‌ای که رابطه بین آهن، منابع، ذخایر و شلاتورهای آن را با ایجاد، درمان یا پیشگیری از انواع سرطان مورد بررسی قرار داده بودند، انتخاب شدند. مکانیسم‌های مرتبط با اثرات سرطان‌زا و درمانی کمبود و اضافه بار آهن در شکل ۱ نشان داده می‌شود. اثرات سرطان‌زای اضافه بار آهن. به طور کلی اضافه بار آهن زمانی اتفاق می‌افتد که کل آهن بدن به بیش از ۵ گرم می‌رسد [۱۶]. از آن‌جا که دریافت بیش از حد آهن از غذاها یا مکمل‌های غذایی ممکن است منجر به تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن (ROS) گردد [۱۷، ۱۰]، تجمع و ذخیره‌سازی بیش از حد آهن در بدن به علت غنی‌سازی مواد غذایی و استفاده از مکمل‌های آهن توسط بسیاری از افراد، ممکن است منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان شود [۸، ۱۳].

به نظر می‌رسد که القای تولید ROS توسط آهن ناشی از واکنش بین آهن و سوپراکسید ( $O_2^{\cdot-}$ ) (واکنش هابر وایس) و یا آهن و پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) (واکنش فنتون) می‌باشد [۱۶].



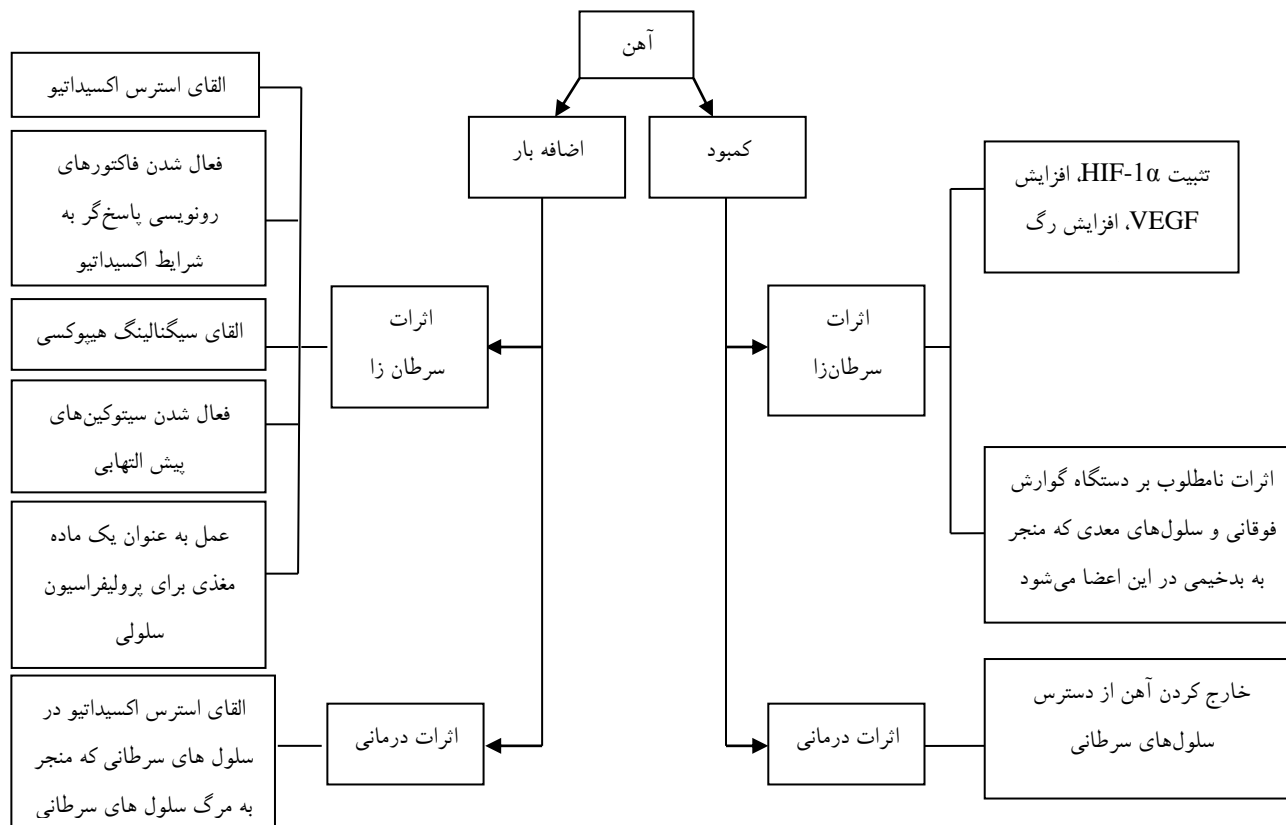
رادیکال هیدروکسیل تولید شده توسط واکنش بین آهن و پراکسید هیدروژن، سبب آسیب شدید به مولکول‌های زیستی شده و می‌تواند باعث پراکسیداسیون لیپیدی، جهش‌زایی، شکسته شدن رشته DNA، فعال شدن انکوژن‌ها و مهار سرکوبگر تومور شود [۱۹، ۱۸]. این رادیکال‌ها استرس اکسیداتیو را افزایش داده و منجر به افزایش غلظت آهن آزاد توسط واکنش‌های فنتون و هابر وایس می‌شوند [۱۷]. ROS تولید شده در سلول در آبشار سیگنالینگ داخل سلولی به عنوان پیامبر ثانویه عمل کرده و باعث حفظ فنوتیپ انکوژنی سلول‌های سرطانی می‌گردد [۲۱، ۲۰، ۱۰]. مسیرهای سیگنالینگ فعال شده توسط ROS عبارتند از mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway و AP-1 pathway و nuclear factor-κB pathway [۱۰].

گردد [۳]. در میان این عوامل تغذیه‌ای، آهن یک ماده مغذی است که برای بسیاری از فرآیندهای سلولی، از جمله تولید انرژی، انتقال اکسیژن و سنتز DNA ضروری می‌باشد [۵، ۶]. آهن به دلیل توانایی تبدیل شدن به اشکال اکسید و احیای خود دارای ماهیت الکترون دهنده‌گی و الکترون پذیرندگی می‌باشد و برای بسیاری از آنزیم‌های درگیر در مسیرهای مهم بیوشیمیایی یک کوفاکتور کلیدی محسوب می‌گردد [۶]. کمبود یا اضافه بار آهن زمانی رخ می‌دهند که عمل‌کرد مکانیسم‌های تنظیمی برای مقدار آهن داخل و خارج سلولی مطابق انتظار نباشند یا زمانی که مقدار آهن ورودی به بدن خارج از محدوده فیزیولوژیکی باشد [۷].

هر دو وضعیت کمبود و اضافه بار آهن می‌توانند اثرات نامطلوبی بر سلامت داشته باشند. به طوری که اضافه بار آهن می‌تواند در ایجاد بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری عروق کرونر قلب و سرطان نقش ایفا کند، و کمبود آهن علاوه بر کم خونی ناشی از کمبود آهن ممکن است منجر به عواقب جدی‌تری مانند بروز یا عود برخی از سرطان‌ها گردد [۷، ۱۳-۱۵]. نقش آهن در درمان سرطان نیز از دو جهت مورد مطالعه قرار گرفته است. از طرفی محروم کردن سلول‌های سرطانی از آهن توسط شلاتورهای آهن، و از طرف دیگر تغییر ذخایر آهن در سلول‌های سرطانی به طوری که اضافه بار آهن در سلول‌های سرطانی با ایجاد حمله اکسیداتیو سبب مهار رشد سرطان گردد [۱۴، ۱۵]. با این پیش‌زمینه مطالعه مروری حاضر با تمرکز بر نقش اضافه بار و کمبود آهن بر ایجاد و درمان سرطان صورت می‌گیرد. به منظور دست‌یابی به مقالات مورد نظر پایگاه‌های Pubmed, Sciencedirect, springer, و Google scholar جستجو شدند. کلیدواژه‌هایی که برای جست و جو استفاده شدند عبارت بودند از iron, malignancy, cancer, deficiency, overload. در هر پایگاه استراتژی‌های خاص جستجو به کار گرفته شد و به منظور تعیین مرتبط بودن موضوع و محتوا، عنوان و خلاصه مقالات مرور گردید. متن کامل مقالاتی که با موضوع این مقاله مروری مرتبط تشخیص داده شدند بررسی گردید. هم‌چنین فهرست

هم عبارتند از: گوشت و ماهی. غذاهای با محتوای بالای آهن غیر هم لوبیاهای و سبزیجات می باشند [۱۳،۸].

تفاوت نقش آهن هم و آهن غیر هم در بروز سرطان. همان طور که گفته شد آهن در رژیم غذایی به دو صورت هم (۱۰٪) و غیر هم (۹۰٪) وجود دارد [۲۲]. منابع عمده آهن



شکل ۱. مکانیسم های مرتبط با اثرات سرطانزا و درمانی کمبود و اضافه بار آهن

زنان را مورد بررسی قرار دادند. در مدل های جایگزینی، زمانی که مصرف کل گوشت ثابت نگه داشته شد، ۱۰ گرم افزایش در مصرف گوشت سفید (به ازای هر ۱۰۰۰ کیلوکالری) و جایگزینی آن با مقدار مساوی گوشت قرمز با کاهش ۳ تا ۲۰ درصدی در خطر ابتلا به سرطان های مری، کبد، کولون، رکتوم، مقعد، ریه و پیلور همراه بود [۲۴]. به طور کلی مکانیسم های بالقوه سرطانزایی گوشت قرمز عبارتند از مقادیر بالای چربی، پروتئین و آهن، مواد جهش زای ناشی از حرارت، نمک و نیتريت در گوشت فرآوری شده [۲۵]. تفاوت در ارتباط بین گوشت قرمز و سفید با بروز سرطان احتمالاً ناشی از ترکیبی است که در گوشت قرمز فراوان و در گوشت سفید اندک است [۲۵]، و محتوای آهن یکی از عمده ترین تفاوت ها بین گوشت قرمز و سفید می باشد [۲۳] و به نظر

کراس و همکاران در سال ۲۰۱۰ یک مطالعه کوهورت بزرگ به منظور بررسی ارتباط مصرف گوشت قرمز و گوشت فرآوری شده با سرطان کولورکتال و مکانیسم های بالقوه این رابطه انجام دادند و با مقایسه کوانتایل پنجم با اول شاخص نسبت مخاطره برای ابتلا به سرطان کولورکتال را محاسبه نمودند. بر اساس مشاهدات آنها خطر ابتلا به سرطان کولورکتال با افزایش مصرف گوشت قرمز ( $HR=1/24$ ,  $95\% CI: 1/09-1/42$ ;  $p-trend<0/001$ ) و فرآوری شده ( $HR=1/16$ ,  $95\% CI: 1/01-1/32$ ;  $p-trend=0/017$ ) افزایش یافت. اما مصرف گوشت سفید با خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در ارتباط نبود [۲۳]. در یک مطالعه کوهورت دیگر دانیل و همکاران به شکل آینده نگر ارتباط مصرف مرغ و ماهی و خطر ابتلا به انواع سرطان در مردان و

(HR=۱/۱۳، %۹۵ CI: ۰/۹۹-۱/۲۹؛ p-trend=۰/۰۲۲)  
[۲۳] اثر آهن هم بر پیشرفت سرطان با دو مسیر مستقل صورت می‌گیرد: مسیر پراکسیداسیون چربی و مسیر N - نیتروزو [۲۵،۲۳].

ترکیبات N - نیتروزو (NOCs) در ارگان‌های متعدد از جمله مثانه، معده، مری، نازوفارنکس و کولون سرطان‌زا هستند [۳۲،۳۱] و شامل نیتروزامین‌ها، نیتروزامیدها و نیتروزوگوانیدین‌ها می‌باشند [۳۳،۳۲]. نیترات و نیتريت که پیش‌سازهای NOCs هستند برای بهبود رنگ و طعم و ماندگاری به گوشت فرآوری شده اضافه می‌گردند [۳۱] و منجر به تولید اندوژن و اگزوژن NOCs می‌شوند [۲۳،۳۱]. تخمین زده می‌شود که ۴۵-۷۵٪ از مواجهات با NOCs ناشی از تشکیل اندوژن این ترکیبات در بدن می‌باشد [۳۲]. بر اساس برخی مطالعات انسانی گوشت قرمز به شکل دوز- پاسخ سبب افزایش N-نیتروزاسیون در بدن می‌شود، در حالی که گوشت سفید چنین اثری نداشته است، بنابراین به نظر می‌رسد که این اثر گوشت قرمز به دلیل محتوای هم موجود در آن باشد [۳۳،۳۲،۲۶]. در سال ۲۰۰۳ کراس و همکاران در یک مطالعه شاهددار با ۲۱ داوطلب مرد سالم دریافتند که مقدار NOCs مدفوع در افرادی که رژیم غذایی آن‌ها دارای مقدار زیادی گوشت قرمز (۴۲۰ گرم) است، نسبت به گروهی که گوشت قرمز کمی (۶۰ گرم) دریافت می‌کنند، به شکل معنی‌داری بیش‌تر است (P=۰/۰۰۱). آن‌ها هم‌چنین نشان دادند که مکمل آهن هم (۸ میلی‌گرم N-نیتروزاسیون اندوژن را افزایش می‌دهد (P=۰/۰۰۶)، اما آهن فرس غیر ارگانیک (۳۵ میلی‌گرم) چنین اثری نداشت [۳۳]. در مجموع، به نظر می‌رسد که آهن هم و نه آهن غیر ارگانیک باعث شکل‌گیری اندوژن NOCs می‌گردد. این ترکیبات پس از جذب می‌توانند سبب القای تومور در بسیاری از ارگان‌ها شوند. از نظر مقدار مصرف گوشت، نتایج مطالعات حاکی از این هستند که تشکیل اندوژن NOCs با مصرف ۶۰ گرم در روز گوشت قرمز بیش از مقدار تشکیل شده در شرایطی که یک رژیم غذایی بدون گوشت مصرف گردد، نیست [۱۳].

می‌رسد که ترکیب سرطان‌زای عمده در گوشت قرمز آهن هم است [۲۶،۲۵]. تاسوسکا و همکاران در سال ۲۰۰۹ به بررسی ارتباط بین آهن هم و سرطان ریه پرداختند. در این مطالعه آینده‌نگر دریافت آهن هم در مردان (P for trend=۰/۰۲) و زنان (HR Q5 vs. Q1=۱/۲۵، %۹۵ CI: ۱/۰۷-۱/۴۵؛ Q5 =۱/۱۸، %۹۵ CI: ۰/۹۹-۱/۴۲؛ P for trend=۰/۰۰۲) با سرطان ریه ارتباط مثبت داشت و این رابطه یک رابطه وابسته به دوز بود [۲۷]. در مطالعه‌ای که توسط پیر و همکاران در سال ۲۰۰۴ انجام شد نیز سرطان کولون با آهن هم در رژیم غذایی ارتباط دوز-پاسخ داشت و تعداد mucin-depleted foci در کولون در موش‌های تغذیه شده با گوشت مرغ (دارای آهن هم کم)، گوشت گاو (دارای آهن هم متوسط)، و سوسیس خونی (دارای آهن هم بالا) به ترتیب ۱/۲±۱/۲ (P=۰/۱۳)، ۱/۴±۱/۹ (P<۰/۰۱) و ۱/۲±۳/۰ (P<۰/۰۰۱) بود [۲۸،۲۵]. در مقابل، مطالعات بسیاری حاکی از عدم ارتباط سرطان کولورکتال با آهن غیر ارگانیک بوده‌اند [۲۵]. در یک مطالعه که بروی رت انجام شد، آهن هم با افزایش پرولیفراسیون اپیتلیوم کولون و سمیت سلولی آب مدفوع در ارتباط بود، در حالی که مقادیر اکی مولار فریک سیترات و پروتوپورفیرین در رژیم غذایی چنین اثراتی نداشتند [۲۹]. ایلسلی و همکاران با بررسی اثر یک رژیم غذایی حاوی مقدار زیاد سیترات فریک بر بروز aberrant crypt foci در موش، نتیجه گرفتند که سیترات فریک ممکن است نقش مهمی در پیشرفت تومور داشته باشد، اما برای شروع تشکیل تومور کافی نیست [۳۰،۲۵]. کراس و همکاران در میان کسانی که مقدار بیش‌تری گوشت قرمز مصرف می‌کردند خطر بیش‌تری برای ابتلا به سرطان کولورکتال مشاهده کردند (HR=۱/۲۴، %۹۵ CI: ۱/۰۹-۱/۴۲؛ p-trend<۰/۰۰۱) لازم به ذکر است که در این مطالعه خطر ابتلا به سرطان کولورکتال با مصرف کلی آهن (p-trend<۰/۰۰۱؛ p=۰/۰۸۶) و آهن رژیم غذایی (p=۰/۰۰۱) (HR=۰/۷۵، %۹۵ CI: ۰/۶۶-۰/۸۷؛ trend<۰/۰۰۱) ارتباط معکوس داشت، در حالی که با آهن هم ارتباط مثبت نشان داد

دی‌هیدروکسی نونان مرکاپتوریک اسید (DHN-MA) نامیده می‌شود که توسط پیر و همکاران به عنوان یک نشانگر خطر ابتلا به سرطان کولون مورد استفاده قرار گرفت و دفع ادراری آن در رت‌ها با سرطان‌زایی توسط آهن هم‌رژیمی در ارتباط بود [۲۵]. در مطالعه انسانی آن‌ها، رژیم غذایی دارای مقدار زیاد آهن هم‌منجر به افزایش ۲ برابری در DHN-MA شد ( $P < 0.001$ ), در حالی‌که آهن غیرهم‌ارتباطی با دفع DHN-MA نشان نداد [۳۴]. نتایج مطالعات منتخب در مورد نوع آهن دریافتی در ارتباط با ایجاد سرطان در جدول ۱ آورده شده است.

مکانیسم دیگری که آهن هم و سرطان را به یک‌دیگر مرتبط می‌کند مسیر پراکسیداسیون چربی‌هاست [۳۴]. پراکسیداسیون لیپیدی منجر به تولید محصولات نهایی از قبیل آلکان‌ها، آلدئیدها [مالون دی آلدئید (MDA) و ۴-هیدروکسی نان انال (HNE-۴) و ایزوپروستان‌ها (۸-ایزو- پروستاگلندین- $F2\alpha$ ) می‌شود [۳۴، ۲۵]. MDA با اتصال به DNA و تولید ترکیبات افزایشی جهش‌زا باعث آسیب به DNA می‌شود. ۴-HNE به‌طور انتخابی باعث آپوپتوز در سلول‌های طبیعی می‌گردد، اما سلول‌های پیش سرطانی که در ژن APC جهش یافته‌اند به القای آپوپتوز توسط ۴-HNE مقاوم هستند [۲۵]. متابولیت ادراری اصلی ۴-HNE، ۴-۱

جدول ۱. مطالعات منتخب در مورد نوع آهن دریافتی در ارتباط با ایجاد سرطان

منبع	جمعیت مورد مطالعه	نوع آهن دریافتی با سرطان	P for trend	Relative risk/Hazard ratio/Odds ratio (95% CI)	مبنای مقایسه	نوع تومور	نوع آهن اندازه‌گیری شده
[72]	زنان یائسه	غیر معنی دار	0.97	1.01(0.89-1.14)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین پنجم ( $\geq 216.7 \mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$ vs. $< 62.9 \mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$ )	پستان	آهن هم
[73]	زنان یائسه	غیر معنی دار	0.94	1.00(0.74-1.35)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین سهک ( $21.4\text{-}39.4 \text{ mg/d}$ vs. $0.0$ )	پستان	مکمل آهن
[73]	زنان یائسه	غیر معنی دار	0.59	1.12(0.92-1.38)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین پنجم ( $> 0.23\text{-}1.49 \text{ mg}/1000 \text{ kcal}$ vs. $\leq 0.07 \text{ mg}/1000 \text{ kcal}$ )	پستان	آهن هم دریافتی از گوشت
[74]	زنان یائسه و غیر یائسه	غیر معنی دار	0.25	1.03(0.90-1.18)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین پنجم ( $> 2.95 \text{ mg/d}$ vs. $< 1.58 \text{ mg/d}$ )	پستان	آهن هم
[75]	زنان یائسه و غیر یائسه ۳۴۵۲ مورد شاهد ۳۴۷۴		$< 0.01$	1.50(1.19-1.88)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین چارک (جزئیات ذکر نشده است)	پستان	آهن دریافتی از منابع حیوانی (عمدتاً آهن هم)
[75]	زنان یائسه و غیر یائسه ۳۴۵۲ مورد شاهد ۳۴۷۴	غیر معنی دار	0.88	0.99(0.75-1.29)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین چارک (جزئیات ذکر نشده است)	پستان	آهن دریافتی از منابع گیاهی
[76]	زنان	غیر معنی دار	0.22	0.82(0.59-1.16)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین پنجم ( $> 2.95 \text{ mg/d}$ vs. $< 1.58 \text{ mg/d}$ )	رحم	آهن هم
[76]	زنان	غیر معنی دار	0.50	1.10(0.79-1.53)	مقایسه بالاترین و پایین‌ترین پنجم ( $> 40.30 \text{ mg/d}$ vs. $< 14.25 \text{ mg/d}$ )	رحم	آهن غیرهم

[78]	زنان	معنی دار	0.02	1.24(1.01-1.53)	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (1.63-21.13 mg/d vs. 0-0.69 mg/d)	رحم	آهن هم
[23]	مردان و زنان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.022	1.13(0.99-1.29)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (335.8 µg/1000 kcal vs. 48.1 µg/1000 kcal)	کولورکتال	آهن هم
[79]	مردان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.003	1.09(1.02-1.17)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (366.8 µg/1000 kcal vs. 57.9 µg/1000 kcal)	پرستات	آهن هم
[27]	مردان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.02	1.25(1.07-1.45)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (>285.2 µg/1000 kcal vs. ≤90.2 µg/1000kcal)	ریه	آهن هم
[27]	زنان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.002	1.18(0.99-1.42)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (>217.2 µg/1000kcal vs. ≤63.2 µg/1000kcal)	ریه	آهن هم
[80]	مردان و زنان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.03	1.15(0.94-1.40)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (336.0 µg/1000kcal vs. 48.1 µg/1000kcal)	کلیه	آهن هم
[80]	مردان و زنان ۵۰-۷۱ ساله	معنی دار	0.003	2.36(1.16-4.83)	مقایسه بالاترین و پایین ترین پنجم (336.0 µg/1000kcal vs. 48.1 µg/1000kcal)	کلیه	آهن هم

اثرات درمانی آهن اضافی. استرس اکسیداتیو همیشه آسیب‌رسان نیست [۳۵] چرا که سطح بالای رادیکال آزاد ممکن است به شکل یک شمشیر دو لبه عمل کند. افزایش متوسط غلظت رادیکال آزاد می‌تواند سبب پرولیفراسیون و تمایز، و غلظت زیاد و بحرانی آن ممکن است باعث شکسته شدن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول گردد. شکسته شدن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول بسته به درجه آسیب اکسیداتیو منجر به مرگ آپوپتوزی یا نکروز می‌گردد [۳۶]. بنابراین استرس اکسیداتیو انتخابی با افزایش رادیکال‌های فعال اکسیژن یا مهار دفاع آنتی‌اکسیدانی اندوژن می‌تواند در کنار در امان ماندن بافت‌های طبیعی از آسیب، به عنوان یک روش درمانی در بافت‌های سرطانی استفاده شود [۳۵،۳۷]. بهبود این استراتژی درمانی به درک تفاوت‌های بیولوژیکی بین سلول‌های سرطانی و طبیعی بستگی دارد. سلول‌های سرطانی با توجه به سطوح بسیار کم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، از جمله کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز بیش‌تر از سلول‌های طبیعی در معرض خطر حمله اکسیداتیو قرار دارند [۳۸-۴۱]. عدم وجود دفاع آنتی‌اکسیدانی مناسب احتمال آسیب‌پذیری سلول‌های سرطانی را در مقابل استرس

اکسیداتیو ناشی از عوامل بیرونی افزایش می‌دهد [۳۶]. علاوه بر این متابولیسم آهن در سلول‌های سرطانی متفاوت از سلول‌های طبیعی می‌باشد، به طوری که در سلول‌های سرطانی نیاز به آهن و توانایی برای ذخیره‌سازی آهن افزایش یافته و توانایی خارج کردن آهن از سلول کاهش می‌یابد. این امر نشان می‌دهد که تولید ROS به واسطه آهن می‌تواند منبع حمله اکسیداتیو انتخابی به سلول‌های سرطانی باشد، در حالی که به سلول‌های سالم آسیبی نرساند [۱۵،۳۷]. در یک مطالعه نشان داده شد که کمپلکس فریک - سوربیتول - سیترات پرولیفراسیون سلول‌های ملانوماى موشى B16، GHC، KB، HeLa و CaCo2 را مهار می‌کند، اما بر پرولیفراسیون خطوط سلولی غیر سرطانی فیروبلاست L929، مغز استخوان انسانی HBS، خطوط سلولی VERO و HEF اثری ندارد [۴۲]. کیوسلینگ و همکاران با استفاده از مدل موشی لنفوماى سلول‌های T به این نتیجه رسیدند که مهار NF-Kb با استفاده از مهارکننده‌های خاص سبب تنظیم کاهشی زنجیره سنگین فریتین و در نتیجه اختلال در تعادل ذخایر آهن و افزایش آهن آزاد داخل سلولی می‌شود. که این امر منجر به تولید گسترده ROS از طریق واکنش فنتون می‌گردد. این در نهایت رشد

مسیرهای استرس اکسیداتیو کاتالیز شده توسط آهن، به عنوان عوامل پیشگیری کننده شیمیایی chemopreventive عمل کنند [۴۶].

انواع زیادی از شلاتورهای آهن طراحی شده اند و تحقیقات بیش تر برای افزایش بهره وری آن ها در حال انجام است. سایدروفورها از جمله Desferrioxamine, Desferri exochelin و Desferrithiocin لیگاندهای دارای وزن مولکولی کم هستند که برای جدا کردن آهن در فرم محلول تکامل یافته اند. در مقابل سایدروفورها که شلاتورهای طبیعی آهن هستند، گستره وسیعی از شلاتورهای مصنوعی برای دستیابی به حداکثر پاک سازی آهن یا فعالیت ضد تکثیری تولید شده اند. شلاتورهای مصنوعی آهن شامل Deferiprone, ICL670A و آنالوگ های هیدروکسی پیریدینون هستند [۶]. تک پیریدین و آنالوگ های آن گروه دیگری از شلاتورهای آهن را تشکیل می دهند که دارای فعالیت خاص و انتخابی ضد توموری هستند Di-2-pyridylketone thiosemicarbazone و 2-benzoylpyridine thiosemicarbazone که میل ترکیبی بالایی برای آهن دارند، لیگاندهای جدیدی هستند که هم در بدن و هم در محیط آزمایشگاه در برابر طیف گسترده ای از تومورها فعالیت ضد توموری مشخص و انتخابی دارند [۱۴،۶]. شلاتورهای آهن مشتق شده از گیاهان مانند سیلیبین و کورکومین نیز در درمان سرطان موثر نشان داده شده اند [۱۴].

کورکومین یک ترکیب فعال زیستی پلی فنولی است که در سلول های تومور پستان در انسان فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد تکثیری دارد و در موش ایجاد سرطان پوست، دهان، روده باریک و کولون را مهار می کند [۴۷] و برای درمان اختلالات التهابی [۴۷] و سرطان [۴۸] استفاده شده است. کورکومین بر رشد تومور اثر مهاری دارد و در مدل های حیوانی و کشت سلولی باعث آپوپتوز سلول های تومور می گردد. مکانیسم فعالیت کورکومین در پیشگیری شیمیایی از سرطان چند عاملی است. کورکومین سبب مهار فعال شدن NFκ B و COX2،

تومور در داخل بدن را به تاخیر می اندازد در حالی که سلول های سالم بدون آسیب باقی می ماند [۴۳]. فوی و لاباتوار پیشنهاد می کنند که ذرات نانو اکسید آهن این پتانسیل را دارند که بدون ایجاد حساسیت ناشی از کمپلکس دکستران، با ایجاد یک حمله اکسیداتیو در برابر سرطان رشد تومور را مهار کنند. آن ها دریافتند که در موش های nude athymic مبتلا به تومورهای زنوگرافت MCF-7، یک بار تزریق ذرات نانو اکسید آهن با دوز آهن تقریباً معادل با کل ذخایر آهن بدن موش، اندازه تومور را کاهش و بقا را افزایش می دهد. آن ها همچنین مشاهده کردند که فرمولاسیون ذرات مغناطیسی نانو در محیط in vitro غیر سمی است، اما برای سلول های سرطانی در داخل بدن سمی بوده و در مقایسه با سالیین رشد تومور را کاهش می دهد [۱۵].

اثرات درمانی کمبود آهن. آهن یک ماده مغذی ضروری برای رشد و متابولیسم سلول و یک ترکیب کلیدی برای جایگاه فعال ریبونوکلوئوتید ردوکتاز (آنزیم محدود کننده در سنتز DNA) است [۱۴]. سلول های سرطانی بیش تر مستعد ابتلا به کمبود آهن هستند چرا که نسبت به سلول های طبیعی نیاز بیش تری به آهن دارند و متابولیسم آهن نیز در این سلول ها دچار تغییراتی می باشد، مانند تعداد بیش تر گیرنده های ترانسفرین در سطح سلول، افزایش تولید فریتین و تنظیم افزایش ریبونوکلوئوتید ردوکتاز (RR) جهت تسهیل تولید دئوکسی ریبونوکلوئوتیدها برای همانندسازی DNA. بنابراین محروم کردن سلول های سرطانی از این ماده مغذی حیاتی می تواند یک استراتژی موثر در درمان سرطان باشد [۶،۱۴،۳۷]. محرومیت آهن را می توان توسط شلاتورهای آهن که در مدل های حیوانی و در بیماران نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان بازی می کنند، ایجاد کرد [۴۴]. اگر چه مکانیسم اثر مهاری شلاتورهای آهن بر رشد، کاهش آهن و مهار RR ناشی از آن در نظر گرفته شده است، شواهد اخیر نشان دهنده دخالت بسیاری از زن ها، مولکول ها و مسیرهای سیگنالینگ دیگر هستند [۴۵]. علاوه بر این، شلاتورهای آهن می توانند با ممانعت از شرکت آهن در واکنش فنتون و دیگر

است رشد تومور پوستی ناشی از عوامل شیمیایی را در حیوانات افزایش دهد [۵۵].

اثرات سرطان‌زای کمبود آهن. به گزارش برخی از آزمایشات حیوانی و مشاهدات توصیفی در انسان، کمبود آهن ممکن است خطر ابتلا به برخی سرطان‌ها را افزایش دهد [۱۲]. به نظر می‌رسد که کمبود آهن به دلیل کاهش فعالیت RR در محیط فقیر از آهن، ایمنی سلولی را دچار اختلال می‌کند [۵۶]. علاوه بر این کمبود آهن احتمالاً با کاهش فراهمی اینترفرون گاما برای سلول‌های کشنده طبیعی، فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها را مختل می‌کند، این امر ممکن است منجر به افزایش حساسیت به ایجاد تومور گردد [۵۷-۵۹]. سلول‌های کشنده طبیعی به طور معمول سلول‌های توموری را تشخیص داده و با فعالیت سیتوتوکسیک خود آن‌ها را از بین می‌برند. فعالیت ضد تومور سلول‌های کشنده طبیعی توسط اینترفرون گاما تحریک می‌شود [۵۷، ۶۰].

سندرم پلامر وینسون (PVS) که با کم‌خونی کمبود آهن، تنگی مری فوقانی، دیس فازی و گلوپیت شناسایی می‌شود [۶۱، ۶۲]. با افزایش خطر سرطان دستگاه گوارش فوقانی در ارتباط به نظر می‌رسد [۶۳، ۶۲]. این ارتباط ممکن است به دلیل اثرات منفی کمبود آهن بر این سلول‌های به سرعت در حال تکثیر باشد [۶۱]. هم‌چنین برخی اطلاعات نشان‌دهنده ارتباط بین کمبود آهن و سرطان معده هستند، که می‌تواند به ضایعات پیش سرطانی ناشی از کمبود مزمن آهن مانند گاستریت مزمن آتروفیک مربوط باشد [۶۴، ۶۵]. بنابراین به دلیل عوارض کمبود آهن در مخاط معده، PVS ممکن است در ایجاد سرطان معده نقش داشته باشد [۶۳]. علاوه بر این از دست‌دهی طولانی‌مدت خون از ضایعات پیش‌سرطانی منجر به کمبود مزمن آهن می‌شود که ممکن است باعث تغییرات در دستگاه گوارش، جذب آهن و سایر مواد مغذی گردد [۶۴]. نکت و همکاران در یک مطالعه کوهورت با ۱۴ سال پیگیری، که ۲۷۶، ۴۱ مرد و زن را شامل بود، بین خطر ابتلا به سرطان معده با سطح آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین رابطه معکوس و با ظرفیت تام اتصال به آهن رابطه مثبت مشاهده

تغییر کمپلکس API، مهار Akt، القای فعالیت گلوتامات-سیستئین لیگاز، ایزوفرم‌های گلو‌تاتیون S- ترانسفراز، هم‌اکسیژناز و NAD (P) H کینون اکسیدوردوکتاز ۱ می‌شود. علاوه بر این کورکومین یک آنتی‌اکسیدان و جاذب رادیکال آزاد است [۴۶] و در شرایط *in vitro* دارای خواص شلاته‌کنندگی آهن به ویژه برای  $Fe^{3+}$  می‌باشد [۴۴، ۴۶، ۴۸]. که همین ویژگی ممکن است منجر به فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد تکثیری آن گردد. در یک مطالعه تجربی کورکومین در برابر ۶- هیدروکسی دوپامین بر نورون‌های دوپامینرژیک نیگرال اثر محافظتی اعمال کرد، که می‌توان آن را به خواص شلاته‌کنندگی آهن در این ترکیب نسبت داد [۴۹].

عمده‌ترین ترکیب فعال بیولوژیکی گیاه خار شیر سیلیبین است که در برخی از سرطان‌های بافت اپیتلیال دارای خواص ضد سرطانی بوده و هم‌چنین دارای فعالیت شلاته‌کنندگی آهن است [۵۰، ۵۱]. در یک مطالعه تجربی ضایعات پروستات در موش‌های تغذیه شده با سیلیبین در مقایسه با گروه شاهد شدت کم‌تری داشت [۵۲]. در مطالعه کانتر و همکاران تعداد *aberrant crypt foci* و *hyperproliferative crypts* توسط آزوکسی‌متان در کولون موش‌های تحت درمان با سیلیبین ۲ بار کم‌تر از گروه شاهد بود [۵۰]. یک مطالعه گزارش داد که ۱۲ هفته درمان با کمپلکس استاندارد سیلیبین و فسفاتیدیل کولین سویا منجر به کاهش ذخایر آهن بدن در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن گردید، که این اثر به خواص شلاته‌کنندگی آهن توسط سیلیبین نسبت داده شد [۵۳]. علاوه بر این در بیماران مبتلا به هموکروماتوز ارثی، مصرف سیلیبین همراه با وعده غذایی در مقایسه با آب ( $P < 0/05$ ) و چای ( $P < 0/05$ ) باعث شد که افزایش آهن سرم پس از جذب غذا کاهش یابد. این امر نشان می‌دهد که سیلیبین می‌تواند یک درمان مکمل برای هموکروماتوز باشد [۵۱]. سیلیبین هم‌چنین ممکن است در برابر *photocarcinogenesis* در موش اثر محافظتی داشته باشد [۵۴]. این امر می‌تواند به خواص شلاته‌کنندگی آهن مربوط باشد، زیرا اضافه بار آهن ممکن



عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده، نشان دادند که کمبود آهن سبب تسریع سرطان‌زایی هلیکوباکتر پیلوری در انسان و جوندگان می‌گردد [۶۸]. نتایج مطالعات منتخب در مورد ارتباط وضعیت آهن بدن با ابتلا به انواع مختلف سرطان در جدول ۲ آورده شده است.

کردند [۶۶]. نومورا و همکاران در سال ۱۹۹۲ به این نتیجه رسیدند که ارتباط معکوس مشاهده شده بین فریتین سرم و سرطان معده در مطالعه آن‌ها، ممکن است یک ارتباط غیر مستقیم باشد، به طوری که آکلریدریا هم مسئول کاهش غلظت فریتین سرم و هم مسئول سرطان معده باشد [۶۷]. نوتو و همکاران در تلاش برای یافتن اثر کمبود آهن بر سرطان‌زایی

جدول ۲. مطالعات منتخب در مورد ارتباط وضعیت آهن بدن با ابتلا به انواع مختلف سرطان

منبع	نوع معنی داری شاخص سرمی آهن با سرطان	P for trend	Relative risk/ Odds ratio (95% CI)	مبنای مقایسه	نوع تومور	شاخص اندازه گیری شده
[81]	غیر معنی دار	0.08	OR=0.86 (0.53-1.38)	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>276 vs. ≤83)	کولورکتال	فریتین (ng/mL)
[81]	معنی دار	0.03	OR=0.57 (0.37-0.88)	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>389 vs. ≤323)	کولورکتال	ظرفیت تام اتصال به آهن (μg/100 mL)
[66]	معنی دار	-	RR=3.04 (1.64-5.62)	>60% vs. ≤60%	کولورکتال	درصد اشباع ترانسفرین
[85]	معنی دار	P-value=0.043	95% CI in cases vs. controls (109-203) VS. (205-286)	مقایسه (mean±SEM) در گروه مورد با (mean±SEM) در گروه شاهد 156±24 vs. 245±21	پروستات	فریتین (μg/L)
[85]	معنی دار	P-value=0.0178		مقایسه (mean±SEM) در گروه مورد با (mean±SEM) در گروه شاهد 69.87±2.67 vs. 60.43±2.27	پروستات	ظرفیت تام اتصال به آهن (μmol/L)
[86]	غیر معنی دار	0.07	RR= 1.88 (1.05-3.35)	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>160 vs. <30)	همه انواع سرطان	فریتین (μg/L)
[67]	معنی دار	0.02	OR= 0.2 (0.1-0.8)	مقایسه بالاترین و پایین ترین سهک (≥6.0 vs. <5.4)	معده	فریتین (ng/mL)
[66]	معنی دار	<0.01	RR=0.60	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>138 vs. ≤88)	معده	آهن سرم (μg/100 mL)
[66]	معنی دار	<0.05	RR=1.29	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>369 vs. ≤308)	معده	ظرفیت تام اتصال به آهن (μg/100 mL)
[66]	معنی دار	<0.001	RR= 0.69	مقایسه بالاترین و پایین ترین چارک (>369 vs. ≤308)	ریه	ظرفیت تام اتصال به آهن (μg/100 mL)

هم در ایجاد سرطان بیش تر از آهن غیر هم می باشد زیرا جذب آن موثرتر (۱۰-۲۰٪ در مقابل ۱-۶٪) بوده و همچنین ممکن است به تولید اندوزن ترکیبات NOC و محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدها منجر شود. در مجموع برای جلوگیری از عواقب نامطلوب کمبود یا اضافه بار آهن، تامین آهن مورد نیاز بدن (۸ میلی گرم در روز برای مردان و زنان پس از یائسگی، ۱۸ میلی گرم 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 مهم ترین منبع آهن هم به ۵۰۰ گرم در هفته، از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشند.

## منابع

- [1] Akbari ME, Hosseini SJ, Rezaee A, Hosseini MM, Rezaee I, Sheikhhvatan M. Incidence of genitourinary cancers in the Islamic Republic of Iran: a survey in 2005. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 549-552.
- [2] Heidarnia MA, Monfared ED, Akbari ME, Yavari P, Amanpour F, Mohseni M. Social determinants of health and 5-year survival of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5111-5116.
- [3] 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: 249-264. (Persian).
- [4] Beliveau R, Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician* 2007; 53: 1905-1911.
- [5] Mascitelli L, Goldstein MR. Inhibition of iron absorption by polyphenols as an anti-cancer mechanism. *QJM* 2011; 104: 459-461.
- [6] Kalinowski DS, Richardson DR. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 547-583.
- [7] Cherayil BJ. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2010; 58: 407-415.
- [8] Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. *Krause's food & the nutrition care process*. 13th ed. St Louis Mo Elsevier/Saunders 2012.
- [9] Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and menopause: does increased iron affect the health of postmenopausal women? *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2939-2943.
- [10] Huang X. Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncol* 2008; 9: 803-807.
- [11] Geissler C, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients* 2011; 3: 283-316.
- [12] 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: 34-41.
- [13] Milner JA, Romagnolo DF. Bioactive compounds and cancer. *Oncol Hematol* 2010.
- [14] Kovacevic Z, Kalinowski DS, Lovejoy DB, Yu Y, Suryo Rahmanto Y, Sharpe PC, et al. The medicinal chemistry of novel iron chelators for the treatment of cancer. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 483-499.
- [15] Foy SP, Labhasetwar V. Oh the irony: Iron as a cancer cause or cure? *Biomaterials* 2011; 32: 9155-9158.

هانگ در سال ۲۰۰۸ پیشنهاد کرد که زنان قبل از یائسگی ممکن است به دلیل کمبود آهن ناشی از دوره های قاعدگی، بیش تر در معرض خطر رجوع سرطان پستان قرار داشته باشند [۱۰]. کمبود آهن سبب انتقال کم تر اکسیژن و در نتیجه باعث القای آبشار هیپوکسی و تثبیت hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) می شود. فعال سازی HIF-1 $\alpha$  منجر به افزایش تولید VEGF، رگ زایی، متاستاز و در نتیجه مراحل پیشرفته تر تومور و میزان رجوع بیش تر می شود [۶۹، ۱۰-۷۱]. جیان و همکاران این فرضیه را در مدل های کشت سلولی با تقلید شرایط پیش از یائسگی (یعنی استروژن بالا و آهن کم) و همچنین در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی کم آهن مورد بررسی قرار دادند. یافته های این مطالعه نشان می دهد که در زنان جوان غیر یائسه با سطوح پایین آهن، یک محیط پروانژیوتنی وجود دارد که می تواند در رجوع سرطان پستان نقش داشته باشد. افزایش سطح VEGF در زنان جوان، احتمالاً ناشی از کمبود آهن و کم خونی است و نه سطوح بالای استروژن در بدن آن ها [۶۹].

## بحث و نتیجه گیری

با وجود تفاوت در شواهد کنونی، اثرات سرطان زای کمبود یا اضافه بار آهن محتمل به نظر می رسند. کمبود مزمن آهن علاوه بر کم خونی ناشی از کمبود آهن ممکن است خطر ابتلا به سرطان های معده و دستگاه گوارش فوقانی را افزایش دهد. بنابراین اطمینان از دریافت کافی آهن توسط کودکان، زنان در سنین باروری و دیگر افراد در معرض خطر کمبود این ریزمغذی بسیار حیاتی است. محتوای آهن یک رژیم غذایی حاوی منابع حیوانی حدود ۶ میلی گرم به ازای ۱۰۰۰ کیلوکالری می باشد. بنابراین رژیم غذایی حاوی ۲۰۰۰ کیلوکالری که برای زنان معمول است، تنها ۶۷٪ از نیاز آن ها را در سنین باروری تامین می کند. در مقابل، مصرف متوسط آهن در مردان به طور کلی بیش از مقدار RDA برای آن ها می باشد، که این امر نیز با افزایش رادیکال های فعال اکسیژن می تواند منجر به افزایش خطر ابتلا به سرطان گردد. احتمال نقش آهن

- [39] Sato K, Ito K, Kohara H, Yamaguchi Y, Adachi K, Endo H. Negative regulation of catalase gene expression in hepatoma cells. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 2525-2533.
- [40] Hasegawa Y, Takano T, Miyauchi A, Matsuzuka F, Yoshida H, Kuma K, Amino N. Decreased expression of glutathione peroxidase mRNA in thyroid anaplastic carcinoma. *Cancer Lett* 2002; 182: 69-74.
- [41] Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat* 2004; 7: 97-110.
- [42] Ferle-Vidovic A, Poljak-Blazi M, Rapic V, Skare D. Ferrocenes (F168, F169) and fero-sorbitol-citrate (FSC): potential anticancer drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15: 617-624.
- [43] Kiessling MK, Klemke CD, Kaminski MM, Galani IE, Krammer PH, Gulow K. Inhibition of constitutively activated nuclear factor-kappaB induces reactive oxygen species- and iron-dependent cell death in cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res* 2009; 69: 2365-2374.
- [44] Jiao Y, Wilkinson Jt, Di X, Wang W, Hatcher H, Kock ND, et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* 2009; 113: 462-469.
- [45] Saletta F, Kovacevic Z, Richardson DR. Iron chelation: deciphering novel molecular targets for cancer therapy. The tip of the iceberg of a web of iron-regulated molecules. *Future Med Chem* 2011; 3: 1983-1986.
- [46] Jiao Y, Wilkinson Jt, Christine Pietsch E, Buss JL, Wang W, Planalp R, et al. Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1152-1160.
- [47] Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 8-14.
- [48] Minear S, O'Donnell AF, Ballew A, Giaever G, Nislow C, Stearns T, Cyert MS. Curcumin inhibits growth of *Saccharomyces cerevisiae* through iron chelation. *Eukaryot Cell* 2011; 10: 1574-1581.
- [49] Du XX, Xu HM, Jiang H, Song N, Wang J, Xie JX. Curcumin protects nigral dopaminergic neurons by iron-chelation in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2012; 28: 253-258.
- [50] Kauntz H, Bousserouel S, Gosse F, Marescaux J, Raul F. Silibinin, a natural flavonoid, modulates the early expression of chemoprevention biomarkers in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Int J Oncol* 2012; 41: 849-854.
- [51] Hutchinson C, Bomford A, Geissler CA. The iron-chelating potential of silybin in patients with hereditary haemochromatosis. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1239-1241.
- [52] Raina K, Rajamanickam S, Singh RP, Deep G, Chittezhath M, Agarwal R. Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res* 2008; 68: 6822-6830.
- [53] Bares JM, Berger J, Nelson JE, Messner DJ, Schildt S, Standish LJ, Kowdley KV. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 937-944.
- [54] Vaid M, Katiyar SK. Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) (Review). *Int J Oncol* 2010; 36: 1053-1060.
- [55] Bhasin G, Kausar H, Sarwar Alam M, Athar M. Progressive iron overload enhances chemically mediated tumor promotion in murine skin. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 262-273.
- [56] Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329-334.
- [57] Spear AT, Sherman AR. Iron deficiency alters DMBA-induced tumor burden and natural killer cell cytotoxicity in rats. *J Nutr* 1992; 122: 46-55.
- [58] Lockwood JF, Sherman AR. Spleen natural killer cells from iron-deficient rat pups manifest an altered ability to be stimulated by interferon. *J Nutr* 1988; 118: 1558-1563.
- [59] Kuvibidila SR, Gardner R, Velez M, Yu L. Iron deficiency, but not underfeeding reduces the secretion of interferon-gamma by mitogen-activated murine spleen cells. *Cytokine* 2010; 52: 230-237.
- [16] Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *Mutat Res* 2003; 533: 153-171.
- [17] Choi JY, Neuhouser 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: 964-970.
- [18] Toyokuni S. Mysterious link between iron overload and CDKN2A/2B. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 46-49.
- [19] Kabat GC, Rohan TE. Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1047-1053.
- [20] Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci* 2005; 10: 1881-1896.
- [21] 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: 1-40.
- [22] Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-4626.
- [23] Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70: 2406-2414.
- [24] Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Hollenbeck AR, Park Y, Sinha R. Prospective investigation of poultry and fish intake in relation to cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1903-1911.
- [25] Corpet DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci* 2011; 89: 310-316.
- [26] Balder HF, Vogel J, Jansen MC, Weijnenberg MP, van den Brandt PA, Westenbrink S, et al. Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 717-725.
- [27] Tasevska N, Sinha R, Kipnis V, Subar AF, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of meat, cooking methods, meat mutagens, heme iron, and lung cancer risks. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1884-1894.
- [28] Pierre F, Freeman A, Tache S, Van der Meer R, Corpet DE. Beef meat and blood sausage promote the formation of azoxymethane-induced mucin-depleted foci and aberrant crypt foci in rat colons. *J Nutr* 2004; 134: 2711-2716.
- [29] 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: 5704-5709.
- [30] Ilesley JN, Belinsky GS, Guda K, Zhang Q, Huang X, Blumberg JB, et al. Dietary iron promotes azoxymethane-induced colon tumors in mice. *Nutr Cancer* 2004; 49: 162-169.
- [31] Ferrucci LM, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Hollenbeck AR, Kilfoy BA, et al. Meat and components of meat and the risk of bladder cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2010; 116: 4345-4353.
- [32] Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw KT. N-Nitroso compounds and cancer incidence: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-norfolk study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1053-1061.
- [33] Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res* 2003; 63: 2358-2360.
- [34] 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: 2274-2279.
- [35] Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment. *JK Sci* 2005; 7: 48.
- [36] Miguel M, Cordero MD. Oxidative therapy against cancer. *Oxid Stres Dis* 2012.
- [37] Davoodi H, Jamshidi naeini Y, Esmaeili S, Sohrabvandi S, Mortazavian AM. Effects of iron deficiency and overload on risk of cancers: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2013. (Persian).
- [38] McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Oxidative stress therapy for solid tumors - a proposal. *Med Hypotheses* 2010; 74: 1052-1054.

- Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Cancer* 2009; 101: 178-184.
- [74] 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: 1306-1308.
- [75] 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: 123-132.
- [76] 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: 194-198.
- [77] Ma H, Ledward DA. High pressure processing of fresh meat - Is it worth it? *Meat Sci* 2013; 95: 897-903.
- [78] Genkinger JM, Friberg E, Goldbohm RA, Wolk A. Long-term dietary heme iron and red meat intake in relation to endometrial cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 848-854.
- [79] Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross AJ. 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: 1165-1177.
- [80] Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Park Y, Ward MH, Rothman N, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 155-162.
- [81] 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: 1465-1475.
- [82] 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: 118-122.
- [83] 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: 233-241.
- [84] Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 260-263.
- [85] Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 641-649.
- [86] Hercberg S, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Noisette N, Bertrais S, et al. Iron status and risk of cancers in the SU.VI.MAX cohort. *J Nutr* 2005; 135: 2664-2668.
- [60] Langers I, Renoux VM, Thiry M, Delvenne P, Jacobs N. Natural killer cells: role in local tumor growth and metastasis. *Biologics* 2012; 6: 73-82.
- [61] Bredenkamp JK, Castro DJ, Mickel RA. Importance of iron repletion in the management of Plummer-Vinson syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 51-54.
- [62] Larsson LG, Sandstrom A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975; 35: 3308-3316.
- [63] Kim KH, Kim MC, Jung GJ. Gastric cancer occurring in a patient with Plummer-Vinson syndrome: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7048-7050.
- [64] Zhang YW, Eom SY, Kim YD, Song YJ, Yun HY, Park JS, et al. Effects of dietary factors and the NAT2 acetylator status on gastric cancer in Koreans. *Int J Cancer* 2009; 125: 139-145.
- [65] Broitman SA, Velez H, Vitale JJ. A possible role of iron deficiency in gastric cancer in Colombia. *Adv Exp Med Biol* 1981; 135: 155-181.
- [66] Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliovaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994; 56: 379-382.
- [67] Nomura A, Chyou PH, Stemmermann GN. Association of serum ferritin levels with the risk of stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 547-550.
- [68] Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazzuelo MB, Friedman DB, Colvin DC, et al. Iron deficiency accelerates Helicobacter pylori-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest* 2013; 123: 479-492.
- [69] 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: 841-847.
- [70] Maxwell P, Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 29-35.
- [71] Liu LZ, Jing Y, Jiang LL, Jiang XE, Jiang Y, Rojanasakul Y, Jiang BH. Acacetin inhibits VEGF expression, tumor angiogenesis and growth through AKT/HIF-1alpha pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 413: 299-305.
- [72] Kabat GC, Cross AJ, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Rohan TE, Sinha R. 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: 1478-1483.
- [73] 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,

## Review Article

# Iron deficiency and overload and its association with cancer risk in humans: A review

Yasaman Jamshidi- Naeini (M.Sc)<sup>1</sup>, Saeedeh Esmaeili (M.Sc)<sup>2,3</sup>, Mohammad Esmaeel Akbari (M.D, Ph.D)<sup>3</sup>, Hasan Davoodi (M.D, Ph.D)<sup>\*1,2</sup>

1 – Dept. of Clinical Nutrition and dietetic, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Dept. of Food Technology Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences, Food Science and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3 - Cancer Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 22 Feb 2014; Accepted: 29 Nov 2014)

Iron is a trace element that is important for many vital processes in the body. Iron role in oxidation-reduction reactions not only makes it an essential element for vital activities in almost all cells, also a potential carcinogenic factor. To this date no study has reviewed the results of studies in this particular field including the difference between carcinogenic effects of various types of iron and variation of iron effects on different types of cancer. Considering this background, this article is a review on the literatures, focusing on the role of iron overload and deficiency in developing and treatment of various cancers.

Searching the data bases including: Pubmed, Sciencedirect, springer and Google scholar. In each database specific searching strategies were used. Systematic reviews, meta-analysis, clinical trials and observational studies that examined the relationship between iron, its reservoirs, nutritional sources, and chelators with different types of cancers were selected for this review.

this review study explains that both iron deficiency and overload could have carcinogenic, protective or therapeutic effects. These effects are varied according to the type of cancer and/or the type of consumed iron.

**Keywords:** Cancer, Carcinogenic, Deficiency, Iron, Overload

\* Corresponding author. Tel: +98 21 22360661  
hdavoodi1345@gmail.com