NCMBJ
New Cellular and Molecular Biotechnology Journal
ISSN : 2228-6926

NCMBJ | VOLUME 16 | ISSUE 63 | JULY 2026 |

REVIEW ARTICLE |

Obesity and Environmental Obesogens as Synergistic Factors in the Development and Progression of Hormone-Dependent Cancers

Zahra Tahmasebi Fard[1]*

1- Department of Biology, RO. C, Islamic Azad University, Roudehen, Iran

***Corresponding Author:** Zahra Tahmasebi Fard, Department of Biology, RO. C, Islamic Azad University, Roudehen, Iran, **Email:** ztahmasebifard@iau.ac.ir

| Received |2025/11/13 | Revised | 2026/06/22 | Accepted |2026/02/14

| Abstract |

Background and Aim: Hormone-dependent malignancies, including cancers of the breast, prostate, endometrium, ovary, and thyroid, are among the most common cancers worldwide. Obesity accelerates hormonal carcinogenesis by inducing hyperleptinemia, leptin resistance, reduced adiponectin levels, insulin resistance, and facilitating the conversion of androgens to estrogens in adipose tissue. Environmental obesogens (such as bisphenol A, phthalates, dioxins, and PM2.5) exert synergistic effects with obesity through disruption of sex hormone receptors, activation of the AhR pathway, and induction of oxidative stress, thereby exacerbating leptin resistance. Chronic urban stress further amplifies these disruptions. This review aims to elucidate the shared mechanisms of these three factors in the development of hormone-dependent cancers.

Materials and Methods: This scoping review was conducted according to the PRISMA-ScR guideline. A systematic search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and SID databases from January 2019 to November 2025 using the keywords obesity, leptin, adiponectin, obesogens, BPA, phthalates, PM2.5, and hormone-dependent cancer. Of 1,284 identified articles, 69 met the inclusion criteria and were included in the narrative synthesis.

Results: Obesity increases the risk of these cancers up to sevenfold. Environmental obesogens show strong synergistic effects with obesity, and chronic urban stress potentiates these effects through the HPA axis.

Conclusion: The interaction between obesity and environmental obesogens constitutes a common pathogenic axis in hormone-related cancers. Weight reduction and minimizing exposure to environmental pollutants can be effective in preventing disease progression and improving prognosis.

| Keywords |

Leptin|
Adiponectin|
Environmental Obesogens|
Hormone-dependent Cancers|
Endocrine Disruptors|

| Iau Science |

NCMBJ
New Cellular and Molecular Biotechnology Journal
ISSN : 2228-6926

مقالهٔ مروری |

چاقی و اوبزوژن‌های محیطی به‌عنوانِ عواملِ هم‌افزای بروز و پیشرفتِ سرطان‌های وابسته به هورمون

زهرا طهماسبی فرد[1*]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

*نویسندهٔ مسئول: زهرا طهماسبی فرد، گروه زیست‌شناسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران؛ پست الکترونیکی: ztahmasebifard@iau.ac.ir

|تاریخ دریافت | ۱۴۰۴/۰۸/۲۲ | تاریخ ویرایش | ۱۴۰۵/۰۴/۰۱ |تاریخ پذیرش | ۱۴۰۴/۱۱/۲۵

| چکیــده

زمینه و هدف: بدخیمی‌های وابسته به هورمون، از جمله سرطان‌های پستان، پروستات، آندومتر، تخمدان و تیروئید از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسرِ جهان هستند. چاقی با القای هیپرلپتینمی، مقاومت به لپتین، کاهشِ سطحِ آدیپونکتین، مقاومت به انسولین و تسهیلِ تبدیلِ آندروژن‌ها به استروژن‌ها در بافتِ چربی، سرطان‌زاییِ هورمونی را تسریع می‌کند. عواملِ چاقی‌زای-محیطی (مانند بیسفنول A، فتالات‌ها، دیوکسین‌ها و PM2.5) از طریقِ اختلال در گیرنده‌های هورمونِ جنسی، فعال‌سازی مسیرِ AhR و القای استرسِ اکسیداتیو، اثرهای هم‌افزایی با چاقی دارند و در نتیجه مقاومت به لپتین را تشدید می‌کنند. استرسِ مزمنِ شهری این اختلال‌ها را بیشتر تقویت می‌کند. هدفِ مطالعه، روشن کردنِ مکانیسم‌های مشترکِ این سه عامل در ایجادِ سرطان‌های وابسته به هورمون است.

مواد و روش‌ها: این بررسیِ دامنه‌دار طبقِ دستورالعملِ PRISMA-ScR انجام شد. جست‌وجوی سیستماتیک در پایگاه‌های دادهٔ PubMed، Scopus، Web of Science و SID از ژانویهٔ ۲۰۱۹ تا نوامبرِ ۲۰۲۵ با استفاده از کلماتِ کلیدیِ چاقی، لپتین، آدیپونکتین، اوبزوژن‌ها، BPA، فتالات‌ها، PM2.5 و سرطانِ وابسته به هورمون انجام شد. از ۱۲۸۴ مقالهٔ شناسایی‌شده، ۶۹ مقاله معیارهای ورود را داشتند و در سنتزِ روایی گنجانده شدند.

نتایج: چاقی، خطرِ ابتلا به این سرطان‌ها را تا هفت برابر افزایش می‌دهد. عواملِ چاقی‌زای-محیطی اثرهای هم‌افزاییِ قوی با چاقی نشان می‌دهند و استرسِ مزمنِ شهری این اثرها را از طریقِ محورِ HPA تقویت می‌کند.

نتیجه‌گیری: تعاملِ بینِ چاقی و اوبزوژن‌های محیطی، محورِ بیماری‌زای مشترکی را در سرطان‌های مرتبط با هورمون تشکیل می‌دهد. کاهشِ وزن و به حداقل رساندنِ قرارگرفتن در معرضِ آلاینده‌های محیطی می‌تواند در جلوگیری از پیشرفتِ بیماری و بهبودِ پیش‌آگهی مؤثر باشد.

|واژگان کلیدی|

لپتین|
آدیپونکتین|
اوبزوژن های محیطی|
سرطان‌های هورمونی|
اختلال‌کننده‌های غددی|

|علوم Iau |

۱| مقدمه

سرطان‌های وابسته به هورمون، گروهی از بدخیمی‌ها هستند که رشد و پیشرفتِ آن‌ها به‌شدت تحت‌تأثیرِ سیگنالینگِ هورمونی قرار دارد. این سرطان‌ها شاملِ انواعِ پستان، پروستات، اندومتر، تخمدان و حتی برخی از مواردِ تیروئید می‌شوند که در مجموع بیش از ۴۰ درصد مواردِ جدیدِ سرطان در جهان را تشکیل می‌دهند (۱). براساسِ گزارش‌های اخیر GLOBOCAN[1]، شیوعِ جهانیِ سرطان‌های وابسته به هورمون در سال ۲۰۲۴ به حدودِ ۴/۱ میلیون مورد رسیده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۰ به بیش از ۷/۸ میلیون مورد (تقریباً دو برابر) افزایش یابد (۲). عواملِ ژنتیکی، هورمونی و سبکِ زندگی نقشِ شناخته‌شده‌ای دارند، اما توجهِ فزاینده‌ای به عواملِ محیطی معطوف‌شده که می‌توانند تعادلِ هورمونی را مختل کرده و پیشرفتِ تومور را تسریع کنند (۳).

چاقی، به‌عنوانِ یک بحرانِ جهانی، بیش از ۱/۹ میلیارد بزرگسال را تحت‌تأثیر قرار داده و خطرِ ابتلا به سرطان‌های هورمونی را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد (۴). سازمانِ جهانیِ بهداشت گزارش می‌دهد که از سال ۱۹۷۵ تاکنون، شیوعِ چاقی سه برابر شده و این روند در کشورهای درحالِ توسعه شتاب بیشتری دارد (۵). چاقی نه‌تنها یک عاملِ خطرِ مستقل است، بلکه با تغییر در متابولیسمِ هورمون‌ها مانند افزایشِ تبدیلِ آندروژن به استروژن در بافتِ چربی، محیطی مساعد برای رشدِ تومور ایجاد می‌کند (۶). لپتین، هورمونِ کلیدیِ ترشح‌شده از بافتِ چربی، در این فرایند نقشِ محوری دارد؛ سطوحِ بالای آن در افرادِ چاق با التهابِ مزمن و مقاومت به انسولین همراه بوده و مسیرهای تکثیری مانند JAK/STAT را فعال می‌سازد (۷).

عواملِ محیطی نیز نقشِ برجسته‌ای ایفا می‌کنند. موادِ اختلال‌کنندهٔ غددی (EDCs[2]) مانند BPA[3]، فتالات‌ها و دیوکسین‌ها، که در پلاستیک‌ها، محصولاتِ کشاورزی و آلاینده‌های صنعتی یافت می‌شوند، با تقلید از هورمون‌های جنسی، گیرنده‌های استروژنی (ER[4]) یا آندروژنی (AR[5]) را فعال کرده و اختلالِ اپی‌ژنتیکی ایجاد می‌کنند (۸). آلودگیِ هوا، به‌ویژه ذراتِ معلّق PM2.5، از طریقِ القای استرسِ اکسیداتیو و التهابِ سیستمیک، پیشرفتِ متاستاز را تسهیل می‌کند (۹). رژیمِ غذاییِ نامتعادل، حاویِ سمومِ کشاورزی و افزودنی‌های شیمیایی، محورِ روده-مغز را مختل کرده و تعادلِ میکروبیوم را برهم می‌زند که این امر به‌نوبهٔ خود مقاومت به لپتین را افزایش می‌دهد (۱۰). الگوهای زندگیِ شهری، با استرسِ مزمن و کم‌تحرّکی، محورِ هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA[6]) را فعال کرده و سطوحِ کورتیزول را بالا می‌برد که رسوبِ چربیِ احشایی و پیشرفتِ سرطان را تشدید می‌کند (۱۱).

اگرچه سبکِ زندگیِ کم‌تحرک و مصرفِ کالریِ بالا همچنان عواملِ اصلی هستند، شواهدِ فزاینده‌ای بر نقشِ عواملِ محیطی در بروز و تداومِ چاقی تأکید دارند. اختلالاتِ هورمونی، به‌ویژه آن‌هایی که لپتین (هورمونی عمدتاً از بافتِ چربی ترشح می‌شود) را درگیر می‌کنند، ویژگیِ بیولوژیکیِ برجستهٔ چاقی به‌شمار می‌روند (۱۲). لپتین که سیگنالِ سیری به مغز ارسال می‌کند، در تنظیمِ اشتها، مصرفِ انرژی و هموستازیِ متابولیک حیاتی است. بااین‌حال، افرادِ چاق اغلب با مقاومت به لپتین روبه‌رو هستند؛ وضعیتی که در آن سطوحِ بالای لپتین اثرهای فیزیولوژیکیِ موردانتظار را ایجاد نمی‌کند. این اختلال، اثرهای گسترده‌ای مانند تحریکِ التهابِ مزمن، تغییرِ سیگنالینگِ انسولین و عدم‌تعادلِ هورمونی به‌همراه دارد که همگی باهم کارسینوژنز را، به‌ویژه در بافت‌های حساس به سیگنال‌های هورمونی، تسهیل می‌کند (۱۳). یکی از مفاهیمِ نوظهور در این حوزه، نقش اوبزوژن‌های محیطی[7] (موادِ خارجی که عملکردِ غدد را مختل کرده و آدیپوژنز را ترویج می‌دهند) است. این مواد شاملِ آلاینده‌های غذایی، ترکیبهای مصنوعی و آلودگی‌های صنعتی هستند که نه‌تنها خطرِ چاقی را افزایش می‌دهند، بلکه سیگنالینگِ لپتین و زیست‌شناسیِ تومور را نیز تغییر می‌دهند (۱۴). این عوامل به‌طورِ فزاینده‌ای با افزایشِ سرطان‌های هورمون‌محور و اختلالاتِ متابولیک مرتبط هستند (۱۵). هدف این مقاله، کاوشِ چگونگیِ تأثیرِ عواملِ محیطی بر عدم‌تعادلِ لپتین و

[1] The Global Cancer Observatory
[2] Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs)
[3] BPA, or Bisphenol A
[4] Estrogen Receptor
[5] Androgen Receptor
[6] Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis
[7] Environmental Obesogens

چاقی است و نشان می‌دهد که چگونه این اختلالات به‌عنوانِ پیوند میانِ سرطان‌های هورمونی عمل می‌کنند.

۲| مواد و روش‌ها

جست‌وجوی سیستماتیک در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science از ژانویهٔ ۲۰۱۹ تا اکتبر ۲۰۲۵ با کلیدواژه‌های «Obesity»، «Leptin»، «Adiponectin»، «Endocrine Disrupting Chemicals»، «Obesogens»، «BPA»، «Phthalates»، «PM2.5»، «Hormone-dependent Cancer» و معادل‌های فارسی آن‌ها انجام شد. فقط مقالات انگلیسی و ۹ مقالهٔ مروری با کیفیت انتخاب شدند.

۳| نتایج و بحث

۳-۱| اختلال آدیپوکین‌ها در چاقی و سرطان

بافتِ چربی دیگر صرفاً به‌عنوانِ مخزنِ چربی درنظر گرفته نمی‌شود، بلکه اندامِ غددیِ فعالی است که آدیپوکین‌های متنوعی مانند آدیپونکتین، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) را ترشح می‌کند (۱۶). در چاقی، التهابِ خفیفِ مزمن ناشی از آدیپوسیت‌های هیپرتروفیک و ماکروفاژهای نفوذی، مقاومت به انسولین و اختلالات هورمونی را ایجاد می‌کند (۱۷). علاوه‌بر این، بافتِ چربی با هورمون‌های سیستمیک مانند کورتیزول، انسولین و استروژن ارتباطِ نزدیکی دارد که اختلالِ غددی را تشدید کرده و محیطی مناسب برای کارسینوژنز فراهم می‌آورد (۱۸).

چاقی به‌عنوان یک وضعیتِ متابولیکِ پیچیده، نقشِ محوری در پیشرفتِ سرطان‌های وابسته به هورمون ایفا می‌کند. بافتِ چربی در افرادِ چاق نه‌تنها مخزنِ انرژی است، بلکه اندامِ غددیِ فعالی محسوب می‌شود که آدیپوکین‌های متعددی مانند لپتین و Resistin را ترشح می‌کند (۱۷). لپتین، که سطوحِ آن در چاقی ۳-۵ برابر افزایش می‌یابد، از طریقِ فعال‌سازی گیرنده‌های OB-Rb، مسیرهای پایین‌دستی JAK/STAT و MAPK را تحریک کرده و تکثیرِ سلولی را در تومورهای پستان و اندومتر افزایش می‌دهد (۱۸). مطالعه‌های *in-vitro* نشان داده‌اند که لپتین بیان‌ژن‌های پروآپوپتوتیک مانند *BCL-2* را تغییر داده و بقای سلول‌های سرطانی را تقویت می‌کند (۱۹).

۳-۱-۱| نقش هیپرلپتینمی و مقاومت به لپتین در سرطان‌های وابسته به هورمون

لپتین، هورمونِ پپتیدی که عمدتاً از بافتِ چربیِ سفید ترشح می‌شود، برای حفظِ هموستازیِ انرژی ضروری است. این هورمون به‌عنوانِ سیگنالِ سیری به هیپوتالاموس (به‌ویژه هستهٔ آرکوات) عمل کرده و اشتها، مصرفِ انرژی، ترموژنز و عملکردِ نورواندوکرین را کنترل می‌کند. هنگامی که ذخایرِ انرژی کافی است، سطوحِ لپتین در گردش افزایش یافته و نوروپپتیدهای اُرِکسیژنیک[1] مانند پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP[2]) و نئوپپتید Y (NPY[3]) را سرکوب می‌کند، درحالی‌که سیگنال‌های آنُرِکسیژنیک[4] مانند پرو-اوپیوملانوکورتین (POMC[5]) را تقویت می‌نماید (۲۰). گیرندهٔ لپتین (OB-R[6])، که از ژنِ *LEPR* مشتق می‌شود، ایزوفرم‌های متعددی دارد که از طریقِ آن‌ها لپتین عمل می‌کند. ایزوفرمِ بلند، OB-Rb، عمدتاً مسئولِ انتقالِ سیگنالِ داخل‌سلولی است و بیانِ بالایی در هیپوتالاموس دارد، درحالی‌که ایزوفرم‌های کوتاه‌تر، OB-Ra و OB-Re، به حمل و تعدیلِ لپتین کمک می‌کنند (۲۱). در سیستمِ عملکردِ طبیعی، این حلقه بازخوردِ میانِ بافتِ چربی و سیستمِ عصبیِ مرکزی وزنِ بدن را با دقتِ قابل‌توجهی تنظیم می‌نماید (۲۲).

جالب آن که افرادِ چاق سطوحِ بالاتری از لپتین در خون دارند اما واکنش‌های فیزیولوژیکیِ کمتری نشان می‌دهند؛ پدیده‌ای که به‌عنوان مقاومت به لپتین شناخته می‌شود (۲۰). این مقاومت، کنترلِ هورمونی بر اشتها و مصرفِ انرژی را مختل کرده و منجر به افزایشِ وزنِ بیشتر و تعادلِ انرژیِ پایدار می‌گردد (۲۱). مقاومت به لپتین از طریقِ اختلالاتِ متعددی ایجاد می‌شود: ۱) فعال‌سازیِ سرکوب‌کنندهٔ سیگنالینگِ

[1] Orexigenic: مواد یا نوروپپتیدهایی که اشتها را افزایش می‌دهند و مصرف غذا را تحریک می‌کنند

[2] Agouti-related protein (AgRP)

[3] Neuropeptide Y (NPY)

[4] Anorexigenic: مواد یا نوروپپتیدهایی که اشتها را کاهش می‌دهند و سیری ایجاد می‌کنند

[5] Pro-opiomelanocortin (POMC)

[6] Leptin receptor (OB-R)

سایتوکینِ ۳ (SOCS3[1]) که مسیرهای پایین‌دستیِ لپتین مانند JAK/STAT را مهار می‌کند؛ ۲) محدودیتِ دسترسیِ مرکزی به لپتین به‌دلیلِ اختلال در حمل از سد خونی-مغزی (BBB[2])؛ ۳) حساسیت‌زدایی یا کاهشِ تنظیمِ گیرنده‌های لپتین. این نقص‌ها محیطِ متابولیکیِ مساعدی برای بروزِ بیماری‌ها، از جمله سرطان، ایجاد می‌کنند که با اشتهای بیش از حد، کاهشِ مصرفِ انرژی، اختلالِ متابولیسمِ گلوکز و التهابِ خفیفِ مزمن همراه است (۲۲).

لپتین در زیست‌شناسیِ سرطان، به‌ویژه در تومورهای حساس به هورمون، نقشِ پروموتر ایفا می‌کند. این هورمون فرارِ ایمنی، آنژیوژنز و انتقالِ اپیتلیال-مزانشیمال (EMT) را تسهیل می‌نماید (۵). در سرطان‌های تخمدان، پستان، پروستات و اندومتر سطوحِ بالای لپتین با پیشرفتِ تومور و پیش‌آگهیِ ضعیف مرتبط است.

لپتین به‌عنوانِ یک بازیگرِ کلیدی در سرطان‌های مرتبط با چاقی، عمل می‌کند و از طریقِ فعال‌سازیِ مسیرهای JAK/STAT و PI3K/AKT، تکثیرِ سلولی و بقای تومور را افزایش می‌دهد. در سرطانِ پستان، لپتین التهابِ مزمنِ ناشی از چاقی را تشدید کرده و EMT را ترویج می‌نماید، که منجر به متاستاز می‌شود (۲۳). بررسی‌های اخیر نشان می‌دهند که چاقی با التهابِ مزمن و اختلال در تنظیمِ متابولیک، وقوع و پیشرفتِ سرطانِ پستان را افزایش می‌دهد. سطوحِ بالای لپتین با بقای بدونِ عود ارتباط ضعیف‌تری دارد (۲۴). به‌علاوه چاقی با تولیدِ استروژنِ اضافی از بافتِ چربی، هیپرپلازیِ بافتِ پستان را افزایش می‌دهد و عواملِ تغذیه‌ای مانند رژیم‌های پرچربی این فرایند را تشدید می‌نمایند (۲۵). مطالعهٔ انجام‌شده در زنانِ ایرانیِ مبتلا به سرطانِ پستان نشان داد که پلی‌مورفیسمِ Q223R (rs1137101) در ژنِ گیرندهٔ لپتین به‌ویژه در افراد با BMI بالاتر، با افزایشِ خطرِ ابتلا و برخی ویژگی‌های هیستوپاتولوژیکِ نامطلوبِ تومور ارتباط معنی‌داری دارد (۲۶). در مطالعهٔ دیگری پلی‌مورفیسمِ G2548A در ناحیهٔ 5′ ژنِ لپتین و ارتباطِ آن با خطرِ ابتلا به سرطانِ پستان در دو گروهِ بیمار و شاهد مطالعه شد. نتایج نشان دادند که تغییرهای ژنتیکی در ژنِ لپتین می‌تواند با افزایشِ حساسیت به سرطانِ پستان مرتبط باشد و نقشِ لپتین را به‌عنوانِ یکی از عواملِ مولکولیِ مؤثر در پاتوژنزِ این سرطان، به‌ویژه در زمینهٔ چاقی و اختلالاتِ متابولیک برجسته می‌کرد (۲۷).

در مطالعه‌ای نشان داده شده که بیانِ *Caveolin-1* در ضایعاتِ بدخیمِ پستان به‌طورِ معنی‌داری نسبت به ضایعاتِ خوش‌خیم افزایش می‌یابد و با فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک (بالینی–پاتولوژیکی) مهمی از جمله وضعیتِ گیرنده‌های هورمونیِ ER[3] و PR[4]، بیانِ *HER2*، متاستازِ غددِ لنفاوی، درجهٔ تومور و بقای بیماران در ارتباط است. ازآنجاکه *Caveolin-1* نقشِ کلیدی در سازمان‌دهیِ ریزدامنه‌های غشایی و تنظیمِ مسیرهای سیگنالینگِ وابسته به گیرنده‌های هورمونی دارد، تغییر در بیانِ آن می‌تواند حساسیتِ سلول‌های پستانی به سیگنال‌های استروژنی و رشدِ توموری را تحت‌تأثیر قرار دهد (۲۸).

در جدولِ ۱، بررسیِ ۲۰ مطالعهٔ کوهورتی و متاآنالیزِ بزرگ (۲۰۲۰–۲۰۲۵) نشان می‌دهند که افزایشِ BMI به‌میزانِ هر ۵kg/m² خطرِ ابتلا و عودِ سرطان‌های وابسته به هورمون (به‌ویژه پستانِ پسایائسگی، آندومتر و پروستات) را به‌طورِ معنی‌دار بالا می‌برد (HR/OR بین ۱/۱۲ تا ۱/۸۸). سطوحِ بالای لپتین و نسبتِ لپتین/آدیپونکتینِ پایین به‌طورِ مستقل با پیش‌آگهیِ ضعیف‌تر همراه است و در برخی مطالعه‌ها تا ۲ برابر خطر را افزایش می‌دهد. نکتهٔ قابل‌توجه، اثرِ سینرژیک اوبزوژن‌های محیطی (به‌ویژه PM2.5) با چاقی است؛ به‌طوری‌که مواجههٔ طولانی‌مدت با PM2.5 در افرادِ چاق خطرِ سرطانِ پستان، تیروئید و سایرِ بدخیمی‌های هورمون‌محور را به‌صورتِ قابل ملاحظه‌ای تشدید می‌کند (HR تا ۲/۱). این یافته‌ها تأیید می‌کنند که محورِ چاقی-اختلالِ آدیپوکین‌ها نه‌تنها عاملِ خطرِ مستقل، بلکه یک هدفِ درمانی و پیشگیریِ مشترک با اوبزوژن‌های محیطی به‌شمار می‌رود.

[1] Suppressor of Cytokine Signaling 3 (SOCS3)
[2] Blood-Brain Barrier (BBB)
[3] Estrogen
[4] Progesterone

جدول ۱- مطالعه‌های کوهورتی و متاآنالیزِ کلیدی در موردِ نقشِ چاقی و اختلالِ آدیپوکین‌ها در سرطان‌های وابسته به هورمون

نویسنده و سال	نوعِ مطالعه	تعداد شرکت‌کننده	سرطانِ موردبررسی	یافتهٔ اصلی	HR/OR (95% CI)	شمارهٔ منبع
Cariolou 2024	کوهورتی (EPIC)	۵۳۰,۰۰۰	پروستات	چاقیِ نزدیکِ تشخیص ← پیش‌آگهیِ بدتر	HR=1.42 (1.28–1.64)	۱
Chan 2023	متاآنالیز (CUP Global)	۲۰۰,۰۰۰ <	پستان (پسایائسگی)	لپتینِ بالا ← عودِ بیشتر	HR=1.45 (1.28–1.64)	۲۹
Guo 2022	متاآنالیز (۲۱ کوهورت)	۲۱ کوهورت	پستان	-	OR=1.12 (1.08–1.16)	۴
Słabuszewska 2022	مروری سیستماتیک / متاآنالیز	-	آندومتر	چاقی خطر را تا ۷ برابر افزایش می‌دهد	-	۳۰
Lin 2025	کوهورتی (تایوان)	۴۵,۰۰۰	چندسرطانی	چاقی ← اثر PM2.5 + سینرژیک	HR=2.1 (1.7–2.6)	۱۰
Wang 2025	کوهورتی (UK Biobank)	۲۲,۲۵۷ (پیش‌یائسگی) + ۵۲,۵۰۶ (پس‌یائسگی)	پستان	چاقی با وزنِ غیرطبیعی ← خطرِ بالاتر	HR=1.32 (1.17–1.48)	۳۱
Zhao 2020	متاآنالیز	۹۳ مطالعه (میلیونی)	آندومتر/ کلیه	سطوحِ بالای لپتین ← خطرِ افزایشی	OR=1.88 (1.24–2.87)	۳۲
Kong 2025	متاآنالیز	۳۳,۸۳۶	پستان (زودرس)	BMI بالا ← بقای ضعیف‌ترِ بیمار	HR=1.16 (1.05–1.27)	۳۳
Hvidtfeldt 2023	متاآنالیز(ELAPSE)	۶ کوهورت اروپایی (میلیونی)	پستان	PM2.5 بلندمدت ← افزایشِ بروز	HR=1.06 (1.02–1.10)	۳۴
White 2024	کوهورتی (NIH-AARP)	۱۹۶,۹۰۵	پستان	PM2.5 ← خطرِ بالاتر به‌ویژه (ER+)	HR=1.08 (1.04–1.12)	۳۵
Earla 2025	متاآنالیز	۲۰ مطالعه	پستان (سه‌منفی)	چاقی ← پیش‌آگهیِ بدتر در قاره‌های مختلف	HR=1.21 (1.06–1.38)	۳۶
Yang 2025	کوهورتی (GBD)	۳۰.۸ میلیون	ریه (با PM2.5)	چاقی + PM2.5 ← مرگ‌ومیرِ بالاتر	RR=1.09 (1.04–1.14)	۳۷
Chen 2025	متاآنالیز(ESCAPE)	۴ کوهورت اروپایی	کبد (HCC)	$PM2.5 + NO_2 \rightarrow$ HCC خطرِ افزایشِ	RR=1.04 (1.02–1.05)	۳۸
Huang 2023	کوهورتی (چین)	۳۲,۹۵۷	ریه (EGFR+)	PM2.5 + (EGFR+) حساسیتِ ژنتیکی ← اثرِ سینرژیک	HR=1.17 (1.11–1.24)	۳۹
Yu 2021	متاآنالیز (۳۰ کوهورت)	۳۰/۸ میلیون	ریه	PM2.5 بلندمدت ← مرگ‌ومیر و بیماری	RR=1.17 (1.11–1.24)	۴۰
McTiernan 2024	کوهورتی تودرتو (Nested Case-Control)	۴۲۵ (۱۲۳ مورد + ۳۰۲ کنترل)	پستان (پسایائسگی)	افزایشِ آدیپونکتین ← کاهشِ خطر (میانجی BMI)	HR=0.60 (0.36–1.00)	۴۱
Dossus 2019	متاآنالیز	۹۳ مطالعه (میلیونی)	آندومتر/کلیه	سطوحِ بالای لپتین ← خطرِ افزایشی	OR=1.88 (1.24–2.87)	۴۲
Kyrgiou 2024	متاآنالیز	۶۶ کوهورت	چندسرطانی (شامل آندومتر، کلیه، کبد)	چاقی ← افزایشِ خطر (در مقابل وزنِ طبیعی)	RR=1.59 (1.34–1.89)	۴۳
Friberg 2024	متاآنالیز	۱۷ مطالعه	پستان/آندومتر/ روده	آدیپونکتینِ بالا ← کاهشِ خطر	OR=0.74 (0.60–0.91)	۴۴
Olli 2024	متاآنالیز	۱۳ مطالعه	آندومتر	نسبتِ A/L پایین ← خطرِ افزایشی (لپتینِ بالا)	SOR=2.19 (1.44–3.31)	۴۵

۳-۱-۲ | کاهشِ آدیپونکتین و مکانیسم‌های مولکولی آن

آدیپونکتین، هورمونی ضدالتهابی و حساس‌کننده به انسولین که عمدتاً توسطِ آدیپوسیت‌های بافتِ چربیِ سفید ترشح می‌شود، در افرادِ چاق (BMI ≥ ۳۰ kg/m²) به‌طورِ پارادوکسیکال (برخلافِ انتظار) و قابل‌توجهی به‌ویژه در چاقیِ احشایی کاهش می‌یابد (۴۰–۶۰ درصد کمتر از افراد با وزنِ طبیعی) و این کاهش به‌عنوانِ یکی از ویژگی‌های اصلیِ سندرمِ متابولیک شناخته می‌شود (۴۶). مکانیسم‌های مولکولی این کاهش شاملِ سرکوبِ بیان‌ژنِ *ADIPOQ* توسطِ سایتوکین‌های التهابی (TNF-α و IL-6) از طریقِ فعال‌سازیِ مسیرهای NF-κB و JNK در ماکروفاژهای نفوذی به بافتِ چربی است (۱۷)؛ همچنین استرسِ اکسیداتیو ناشی از گونه‌های اکسیژنِ واکنشی (ROS[1]) در آدیپوسیت‌های هایپرتروفیک، بیانِ *PPARγ*[2] (تنظیم‌کنندهٔ اصلیِ آدیپونکتین) را کاهش می‌دهد (۴۷)؛ علاوه‌بر این، هیپوکسیِ بافتی در چاقی از طریقِ فعال‌سازیِ HIF-1α[3]، بیانِ آدیپونکتین را مهار کرده و فرمِ پلیمری با وزنِ مولکولیِ بالا ((HMW[4]) فعال‌ترین شکلِ بیولوژیکی) را به‌شدت کاهش می‌دهد، که نسبتِ HMW به کلِ آدیپونکتین به‌عنوانِ شاخصِ دقیق‌تری برای حساسیت به انسولین عمل می‌کند (۴۸). مداخله‌های مؤثر شاملِ کاهشِ وزنِ ۵–۱۰ درصدی (افزایشِ ۳۰ درصدیِ سطوح)، ورزشِ هوازیِ منظم (افزایشِ ۴۶ درصدیِ HMW)، رژیمِ مدیترانه‌ایِ غنی از اُمگا-۳ و پلی‌فنول‌ها (فعال‌سازیِ PPARγ)، و داروهایی مانند تیازولیدین‌دیون‌ها (افزایشِ ۲-۳ برابریِ بیان) است که همگی می‌توانند این اختلال را معکوس کنند (۴۹).

در یک مطالعهٔ آزمایشی[5]، تأثیرِ شاخصِ تودهٔ بدنی (BMI) و تنوعِ ژنتیکیِ آدیپوکاین‌ها بر غلظتِ سرمیِ هورمون‌ها در بیمارانِ مبتلا به سرطانِ پستان پرداخته شد. نتایج نشان دادند که BMI و تغییرهای ژنتیکیِ مرتبط با آدیپوکاین‌ها می‌توانند با تغییر در سطحِ هورمون‌های درگیر در پیشرفتِ سرطانِ پستان ارتباط داشته باشند و نقشِ عواملِ متابولیک و ژنتیکی را در پاتوژنز این سرطان برجسته می‌کرد (۵۰).

کاهشِ آدیپونکتین در چاقی با پیشرفتِ سرطان‌های وابسته به هورمون (مانندِ پستان، اندومتر، پروستات و تخمدان) ارتباطِ مستقیم دارد، زیرا این هورمون اثرهای ضدتکثیری، ضدآنژیوژنیک و پروآپوپتوتیک دارد (۲). علاوه‌بر لپتین، کاهشِ آدیپونکتین (آدیپوکاینِ ضدالتهابی) در چاقی شایع است و مهارِ مسیرِ AMPK را مختل می‌کند، که این امر آپوپتوز را کاهش داده و پیشرفتِ تومور را تسهیل می‌نماید (۵۱). در سرطانِ پستان، آدیپونکتین گیرنده‌های AdipoR1/R2 را فعال کرده و مسیرِ AMPKرا تحریک می‌کند که mTOR را مهار کرده و تکثیرِ سلول‌های-ER مثبت را کاهش می‌دهد؛ کاهشِ آن در چاقی منجر به فعال‌سازیِ بی‌رویهٔ PI3K/AKT/mTOR و افزایشِ بیانِ *Cyclin D1* می‌شود (۵۲). در سرطانِ پستان پس از یائسگی، بافتِ چربیِ احشایی آروماتاز را افزایش داده و تبدیلِ آندروژن به استروژن را تسریع می‌کند، که منجر به هیپراستروژنیسم و رشدِ تومورِ ER مثبت می‌شود (۵۳). در سرطانِ اندومتر، آدیپونکتین التهابِ مزمن را از طریق مهار NF-κB کاهش داده و تولیدِ استروژنِ موضعی توسط آروماتاز را مهار می‌کند؛ کاهش سطوحِ آن در چاقیِ احشایی، هیپراستروژنیسم و هیپرپلازی اندومتریال را تسهیل می‌کند (۳۳).

مطالعه‌های کوهورتی نشان می‌دهند که سطوحِ پایینِ آدیپونکتین با افزایشِ ۳۵–۵۰ درصدیِ خطرِ عودِ سرطانِ پستانِ پس از یائسگی (HR=1.45; 95% CI:1.28–1.64) و پیشرفتِ متاستاتیک در سرطانِ پروستات همراه است (۳۱). مقاومت به انسولین، یکی دیگر از ویژگی‌های چاقی، هیپرانسولینمی ایجاد کرده و مسیرِ PI3K/AKT/mTOR را فعال می‌سازد؛ این مسیر در ۴۰-۵۰ درصدِ مواردِ سرطانِ پروستات نقش دارد و متاستاز به استخوان را سبب می‌شود (۵۴). علاوه‌بر این، آدیپونکتین، بیانِ مولکول‌هایِ چسبندگیِ عروقی (VCAM-1[6]) و فاکتورهای آنژیوژنیک (VEGF[7]) را مهار کرده و متاستاز را محدود می‌کند؛ بنابراین، کاهشِ آن در چاقی محیطِ میکروتوموری، التهابی ایجاد کرده و مقاومت به درمان‌های هورمونی (مانند تاموکسیفن) را افزایش می‌دهد (۵۵).

---

[1] Reactive Oxygen Species (ROS)
[2] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR-γ or PPARG)
[3] Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha
[4] High Molecular Weight (HMW)
[5] Pilot
[6] Vascular Cell Adhesion Protein 1
[7] Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

در مجموع، چاقی از طریقِ تعاملِ پیچیدهٔ هورمونی، التهابی و متابولیک، پیشرفتِ سرطان‌های هورمونی را تسریع می‌کند. مداخلاتی مانند کاهشِ وزنِ ۵-۱۰ درصدی می‌تواند این اثرها را معکوس کند، اما نیاز به رویکردهای شخصی‌سازی‌شده براساسِ پروفایلِ متابولیک وجود دارد (۵۶)

۳-۲| اوبزوژن‌های محیطی (مواد شمیاییِ مصنوعی) و اثرهای هم‌افزا

۳-۲-۱| آلاینده‌های غذایی

آلودگی‌های غذایی به‌عنوانِ یکی از اصلی‌ترین عواملِ محیطی، نقشِ کلیدی در اختلالِ هورمونی ایفا می‌کنند. این آلودگی‌ها اغلب شاملِ موادِ شیمیاییِ مختل‌کنندهٔ غدد درون‌ریز (EDCs[1]) مانند بیسفنول A (BPA)، فتالات‌ها، دیوکسین‌ها و فلزاتِ سنگین هستند که از طریقِ زنجیرهٔ غذایی، بسته‌بندی‌های پلاستیکی و فرایندهای صنعتی واردِ موادغذایی می‌شوند. این مواد می‌توانند با تقلید از هورمون‌های طبیعیِ بدن، مانند استروژن یا آندروژن، تعادلِ هورمونی را برهم زنند و منجر به اختلالاتی مانندِ کاهشِ کیفیتِ اسپرم، مشکلاتِ باروری و اختلالاتِ متابولیک شوند (۵۷).

آلودگی‌های غذایی با برهم زدنِ تعادلِ هورمونی خطرِ سرطان‌های وابسته به هورمون مانند پستان، پروستات و آندومتر را افزایش می‌دهند. این مواد از بسته‌بندی‌های پلاستیکی به غذاها منتقل شده و حتی در مقادیرِ کم، تغییرهای اپی‌ژنتیکی ایجاد می‌کنند که بیان‌ژن‌های مرتبط با تکثیرِ سلولی را تحریک می‌نمایند (۵۸). مطالعه‌ها نشان می‌دهند که BPA با اتصال به گیرنده‌های استروژن(ERα)، التهابِ مزمن و استرسِ اکسیداتیو را القا کرده و خطرِ سرطانِ پستان را در زنانِ جوان بالا می‌برد (۵۷). همچنین، قرارگیریِ زودهنگام در معرضِ EDCs در دورانِ جنینی، حساسیت به سرطان‌های هورمونی را در بزرگسالی به‌ویژه از طریقِ اختلال در محورِ هیپوتالاموس-هیپوفیز-غددِ جنسی افزایش می‌دهد (۵۹). غذاهای فراوری‌شده با بسته‌بندیِ پلاستیکی، مهاجرتِ DEHP[2] را تسهیل کرده و فعالیتِ گیرنده‌های هسته‌ای مانند PXR[3] را فعال می‌کنند که این امر به پیشرفتِ تومورهای وابسته به هورمون کمک می‌نماید (۶۰). ظروفِ زیست‌تخریب‌پذیر نیز پس از گرم کردن، اثرهای استروژنیک نشان می‌دهند و ریسکِ سرطان را تشدید می‌کنند (۶۱). بنابراین کاهشِ مصرف این غذاها و نظارت بر بسته‌بندی‌ها ضروری است تا از اختلالِ هورمونی و سرطان‌های مرتبط پیشگیری شود.

۳-۲-۲| آلودگیِ هوا

آلودگیِ هوا، به‌عنوانِ یک عاملِ محیطیِ فراگیر، مستقیماً بر سیستمِ غددِ درون‌ریز تأثیر گذاشته و منجر به اختلالِ هورمونی می‌شود. آلاینده‌هایی مانند ذرّات معلقِ ریز (PM2.5)، دی‌اکسید نیتروژن (NO_2)، دی‌اکسید گوگرد (SO_2) و اوزون (O_3) می‌توانند از طریقِ استرسِ اکسیداتیو، التهاب و اختلال در سیگنالینگِ انسولین، تعادلِ هورمونی را برهم زنند. این آلاینده‌ها اغلب به‌عنوانِ مختل‌کننده‌های غددی عمل می‌کنند و بر هورمون‌های جنسی، تیروئید و کورتیزول تأثیر می‌گذارند. برای مثال، قرارگیریِ بلندمدت در معرضِ PM2.5 با افزایشِ خطرِ ابتلا به سندرمِ تخمدانِ پلی‌کیستیک (PCOS) مرتبط است، جایی که NO_2 رابطهٔ غیرخطی نشان می‌دهد و در سطوحِ بالاتر از ۳/۳۳ ppb[4]، نرخِ بروزِ PCOS را افزایش می‌دهد (۶۲). این اثرها در مناطقِ با شاخصِ توسعهٔ اجتماعیِ متوسط تا بالا بیشتر دیده می‌شود و می‌تواند به مقاومتِ انسولین و اختلالاتِ متابولیک منجر شود. همچنین، آلودگیِ هوا بر چرخهٔ قاعدگی تأثیر گذاشته و احتمالِ چرخه‌های کوتاه یا طولانیِ غیرطبیعی را افزایش می‌دهد (۶۳).

آلودگیِ هوا با ذرات PM2.5 و NO_2، از طریقِ استرس اکسیداتیو و التهاب، سیستمِ غددی را مختل کرده و خطرِ سرطان‌های وابسته به هورمون مانند تیروئید، پستان و تخمدان را افزایش می‌دهد. PM2.5 با نفوذ به جریانِ خون، بیانِ گیرنده‌های استروژن را تغییر داده و تکثیرِ سلولیِ غیرطبیعی را در بافتِ پستان تحریک می‌کند (۶۴). مطالعه‌های جهانی نشان می‌دهند که قرارگیریِ بلندمدت باPM2.5 خطرِ سرطانِ تیروئید را ۱۸-۲۳ درصد برای هر ۵ میکروگرم بر مترمکعب از طریقِ اختلال در هورمون‌های T4وTSH افزایش می‌دهد (۶۵). NO_2 نیز با رابطهٔ غیرخطی، سندرمِ تخمدانِ پلی‌کیستیک را تشدید کرده که زمینه‌سازِ سرطانِ آندومتر است (۶۲). آلاینده‌های گازی

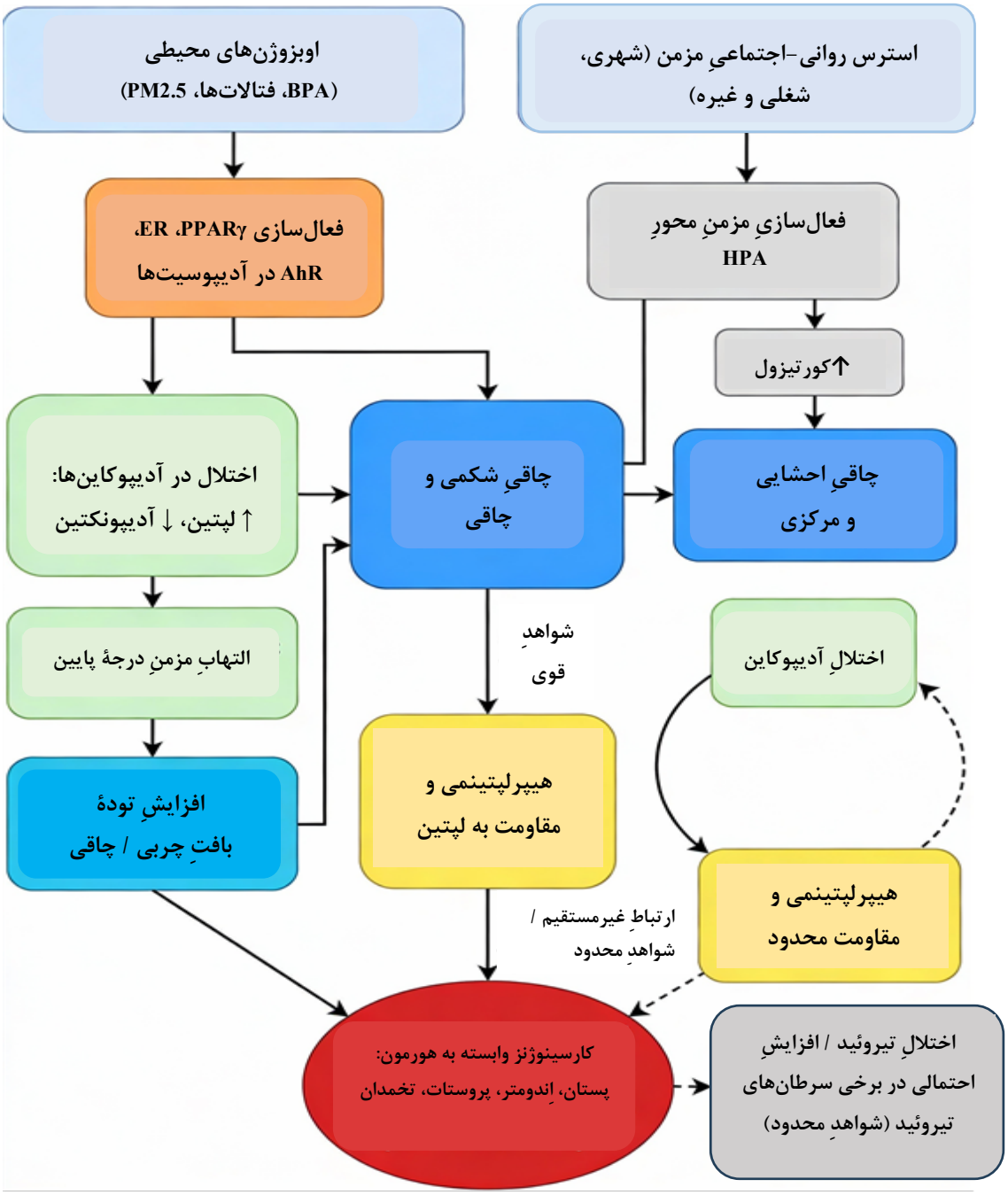
[1] Endocrine Glands (EDCs)
[2] Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate
[3] Pregnane X Receptor
[4] Part Per Billion

مانند اوزون، محورِ HPA را فعال کرده و کورتیزولِ مزمن را افزایش می‌دهند که این امر مقاومتِ انسولین و التهاب را القا کرده، به پیشرفتِ سرطانِ پروستات کمک می‌کند (۶۶). در دورانِ بارداری، PM2.5 متابولیسمِ هورمونیِ مادری را مختل کرده و خطرِ سرطان‌های هورمونی در نسلِ بعدی را از طریقِ تغییرهای اپی‌ژنتیک بالا می‌برد (۶۷).

۳-۲-۳ | استرسِ مزمن و سبکِ زندگیِ شهری

الگوهای زندگیِ شهری اغلب با استرسِ مزمن همراه هستند که این امر مستقیماً بر تعادلِ هورمونی تأثیر می‌گذارند. عواملِ شهری مانند آلودگیِ صوتی، نورِ مصنوعی، کمبودِ فضای سبز و سبکِ زندگیِ کم‌تحرک، محورِ HPA را فعال کرده و سطوحِ کورتیزول را افزایش می‌دهند که منجر به اختلالاتِ متابولیک و ایمنی می‌شوند. استرسِ مزمن از طریقِ فعال‌سازیِ SNS و HPA، هورمون‌های استرس مانند کورتیزول و کاتکولامین‌ها را افزایش می‌دهد که در کوتاه‌مدت مفید است اما در بلندمدت باعثِ سرکوبِ ایمنی، التهابِ مزمن و اختلال در هورمون‌های جنسی می‌شود (۶۸).

پژوهش‌ها نشان می‌دهند که محیط‌های شهری با افزایشِ وزن، کاهشِ فعالیتِ بدنی و استرس مرتبط هستند و سطوحِ کورتیزول را در بلندمدت بالا می‌برند، در نتیجه خطرِ سرطان‌های پستان، پروستات و آندومتر را افزایش می‌دهند. کورتیزولِ مزمن بیانِ گیرنده‌های استروژن را در بافتِ پستان تحریک کرده و تکثیرِ سلولی را تسریع می‌کند. استرسِ مزمن همچنین پاسخ‌های ایمنی را تغییر می‌دهد، با افزایشِ سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و TNF-α، که این امر خطرِ بیماری‌های خودایمنی را افزایش می‌دهد (۶۹). در ادامه در اینفوگراف ۱ نیز این ارتباط‌ها به تصویر کشیده شده است.



اینفوگراف ۱- مسیرهای کارسینوژنزِ وابسته به هورمونِ القاشده توسط اوبزوژن‌های محیطی و استرسِ مزمن روان‌اجتماعی: نمایِ شماتیکِ همگراییِ اوبزوژن‌های محیطی (BPA، فتالات‌ها، PM2.5) و استرسِ مزمنِ روان‌اجتماعی بر اختلالِ عملکردِ بافتِ چربی، چاقیِ احشایی، فعال‌سازیِ محورِ HPA، عدمِ تعادلِ آدیپوکاین‌ها و التهابِ مزمن با درجهٔ پایین که در نهایت کارسینوژنزِ وابستهٔ هورمون در پستان، آندومتر، پروستات و تخمدان را تقویت می‌کند و ارتباطِ احتمالی (اما با شواهدِ محدود) با اختلالِ عملکردِ تیروئید و برخی سرطان‌های تیروئید را نشان می‌دهد (ترسیم: توسطِ نویسنده).

۴| نتیجه‌گیری

چاقی و عواملِ محیطی به‌عنوانِ عواملِ هم‌افزا، نقشِ محوری در اختلالِ هورمونی و پیشرفتِ سرطان‌های وابسته به هورمون ایفا می‌کنند. چاقی از طریقِ هیپرلپتینمی، کاهشِ آدیپونکتین، التهابِ مزمنِ بافتِ چربی و افزایشِ تبدیلِ آندروژن به استروژن، محیطِ میکروتوموریِ مساعدی برای تکثیرِ سلولی، آنژیوژنز و متاستاز در سرطان‌های پستان، پروستات، اندومتر، تخمدان و تیروئید ایجاد می‌نماید. عواملِ محیطی نیز مانندِ آلودگی‌های غذایی (EDCs شامل BPA و فتالات‌ها)، آلودگیِ هوا (PM2.5 و NO_2) و الگوهای زندگیِ

شهری با استرسِ مزمن، با تقلیدِ هورمون‌های جنسی، فعال‌سازیِ مسیرهای AhR و HPA و القای استرسِ اکسیداتیو، اثرهای سینرژیک با چاقی داشته و مقاومت به لپتین را تشدید می‌کنند. این تعامل‌ها نه‌تنها خطرِ ابتلا را افزایش می‌دهند، بلکه پیش‌آگهی را نیز بدتر می‌سازند، به‌ویژه در جوامعِ شهریِ درحالِ توسعه که مواجهه با اوبزوژن‌های محیطی بالاست.

۵| ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به کُدِ اخلاق نیاز ندارد.

۶| تشکر و قدردانی

نویسنده بدین‌وسیله از تمامیِ افرادی که به‌صورتِ مستقیم یا غیرمستقیم در جمع‌آوریِ منابع، جست‌وجوی پایگاه‌های اطلاعاتی، ارائهٔ نظرهای علمی و بهبودِ کیفیِ این مقالهٔ مروری مشارکت داشته‌اند، صمیمانه قدردانی می‌نماید. همچنین از تمامیِ پژوهشگرانی که آثارِ علمی آن‌ها مورداستفاده قرار گرفته است، تشکر به‌عمل می‌آید.

۷| تعارض منافع

نویسنده اعلام می‌دارد که در انجامِ این مطالعه هیچ‌گونه تعارضِ منافعِ مالی، شغلی یا شخصی وجود نداشته است.

۸| سهم نویسندگان

این مقالهٔ مروری توسط یک نویسنده تهیه شده است. تمامیِ مراحل شاملِ طراحیِ مطالعه، جست‌وجو و انتخابِ منابع، تحلیل و تفسیرِ داده‌ها، نگارشِ پیش‌نویسِ اولیه و بازبینیِ نهاییِ مقاله توسط دکتر زهرا طهماسبی فرد انجام شده است.

۹| کد اخلاق

ندارد.

| Extended Abstract

Background and Aim: Hormone-dependent malignancies, including cancers of the breast, prostate, endometrium, ovary, and thyroid, rank among the most prevalent cancers worldwide. Obesity significantly accelerates hormonal carcinogenesis by inducing hyperleptinemia and leptin resistance, reducing adiponectin levels, promoting insulin resistance, and enhancing the conversion of androgens to estrogens in adipose tissue. Environmental obesogens such as bisphenol A, phthalates, dioxins, and PM2.5 exert synergistic effects with obesity through disruption of sex hormone receptors, activation of the AhR signaling pathway, and induction of oxidative stress, thereby aggravating leptin resistance. Chronic urban stress further amplifies these disruptions via the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. This review aims to elucidate the shared mechanisms by which obesity, environmental obesogens, and chronic stress contribute to the development of hormone-dependent cancers.

Material and methods: This scoping review was conducted according to PRISMA-ScR guidelines. A systematic search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and SID databases from January 2019 to November 2025 using relevant keywords including obesity, leptin, adiponectin, obesogens, endocrine-disrupting chemicals, BPA, phthalates, PM2.5, and hormone-dependent cancer. Of 1,284 identified articles, 72 studies satisfied the inclusion criteria and were incorporated into the narrative synthesis.

Results: The findings show that obesity can increase the risk of hormone-dependent cancers up to sevenfold. Environmental obesogens synergize strongly with obesity by disrupting sex hormone receptors, activating the AhR pathway, and inducing oxidative stress, which worsens leptin resistance. Chronic urban stress further potentiates these alterations along the HPA axis.

Conclusion: The complex interaction between obesity and environmental obesogens constitutes a common pathogenic axis driving hormone-related cancers. Targeted interventions emphasizing weight reduction and reduced exposure to environmental pollutants may play a crucial role in preventing disease progression and improving clinical prognosis.

| Keywords

Leptin, Adiponectin, Environmental Obesogens, Hormone-Dependent Cancers, Endocrine Disruptors.

استفاده از هوش مصنوعی|

«در فرآیند تهیهٔ این مقاله، نویسنده از هوش مصنوعیِ Grok در تنظیمِ چکیده، بخشِ Extended Abstract، ترسیم اینفوگراف و همچنین یکسان‌سازیِ نوشتارِ رفرنس‌ها استفاده کرده است. پس از بهره‌گیری از این ابزار، تمامیِ محتوای تولیدشده، توسطِ نویسنده موردِ بازبینی و ویرایش قرار گرفته و مسئولیتِ کاملِ صحت، اصالت و محتوای نهایی مقاله برعهدهٔ نویسنده است».

| منابع

1- Cariolou M, Christakoudi S, Gunter MJ, Key T, Pérez-Cornago A, Travis R & et al. Adiposity assessed close to diagnosis and prostate cancer prognosis in the EPIC study. JNCI Cancer Spectr. 2024 Sep 2;8(5):pkae070. doi: 10.1093/jncics/pkae070. PMID: 39180334; PMCID: PMC11410200.

2- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I & et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

3- Lavezzi AM, Ramos-Molina B. Environmental Exposure Science and Human Health. Int J Environ Res Public Health. 2023 May 9;20(10):5764. doi: 10.3390/ijerph20105764. PMID: 37239493; PMCID: PMC10218044.

4- Guo Z, Wang J, Tian X, Fang Z, Gao Y, Ping Z & et al. Body mass index increases the recurrence risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis from 21 prospective cohort studies. Public Health. 2022 Sep;210:26-33. doi: 10.1016/j.puhe.2022.06.014. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35868141.

5- Lin TC, Hsiao M. Leptin and Cancer: Updated Functional Roles in Carcinogenesis, Therapeutic Niches, and Developments. Int J Mol Sci. 2021 Mar 11;22(6):2870. doi: 10.3390/ijms22062870. PMID: 33799880; PMCID: PMC8002181.

6- Tahmasebi Fard Z. The Effects of BMI and Genetic Variation of Adipokines on Serum Concentrations of Hormones in Untreated Individuals with Breast Cancer; a Pilot Study.Int J Cancer Manag. 2022;15(9):e120259. https://doi.org/10.5812/ijcm-120259.

7- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS& et al. The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 2015 Dec;36(6): E1-E150. doi: 10.1210/er.2015-1010. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26544531; PMCID: PMC4702494.

8- Sudan SK, Deshmukh SK, Poosarla T, Holliday NP, Dyess DL, Singh AP & et al. Resistin: An inflammatory cytokine with multi-faceted roles in cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2020 Dec;1874(2):188419. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188419. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32822824; PMCID: PMC8117252.

9- Saha A, Kolonin MG, DiGiovanni J. Obesity and prostate cancer - microenvironmental roles of adipose tissue. Nat Rev Urol. 2023 Oct;20(10):579-596. doi: 10.1038/s41585-023-00764-9. Epub 2023 May 17. PMID: 37198266.

10- Lin H, Lee WC, Chen YY, Cheng FJ, Huang WT, Tsai KF & et al. Elevated urinary phthalate levels in endometrial cancer patients: Evidence from a comparative study. Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Sep 15;303:118772. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.118772. Epub 2025 Aug 1. PMID: 40752152.

11- Ahern TP, Broe A, Lash TL, Cronin-Fenton DP, Ulrichsen SP, Christiansen PM, et al. Phthalate Exposure and Breast Cancer Incidence: A Danish Nationwide Cohort Study. J Clin Oncol. 2019;37(21):1800-9. doi: 10.1200/JCO.18.02202.

12- Yadav HM, Jawahar A. Environmental Factors and Obesity. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 35593850.

13- Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

14- Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 6;59:89-106. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30044726; PMCID: PMC6559802.

15- Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. Front Oncol. 2019 Jul 18;9:596. doi: 10.3389/fonc.2019.00596. PMID: 31380268; PMCID: PMC6657346.

16- Tahmasebi Fard Z. Evaluation of the Effect of Menopausal Status and BMI on Polymorphisms in Fas/Fas L and the Risk of Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2025 Jan;25(1):e56-e62. doi: 10.1016/j.clbc.2024.07.006. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39214844.

17- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C & et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin

Resistance and Type 2 Diabetes. Front Physiol. 2020 Jan 29;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607. PMID: 32063863; PMCID: PMC7000657.
18- Solsona-Vilarrasa E, Vousden KH. Obesity, white adipose tissue and cancer. FEBS J. 2025 May;292(9):2189-2207. doi: 10.1111/febs.17312. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39496581; PMCID: PMC12062788.
19- Jaskulak M, Zimowska M, Rolbiecka M, Zorena K. Understanding the role of endocrine disrupting chemicals as environmental obesogens in the obesity epidemic: A comprehensive overview of epidemiological studies between 2014 and 2024. Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Jul 1;299:118401. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.118401. Epub 2025 May 23. PMID: 40412253.
20- Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. Nat Metab. 2019 Aug;1(8):754-764. doi: 10.1038/s42255-019-0095-y. Epub 2019 Aug 12. PMID: 32694767.
21- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ & et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
22- Hu W, Zhu H, Gong F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. Endocr Connect. 2025 Sep 29;14(9):e250521. doi: 10.1530/EC-25-0521. PMID: 40932169; PMCID: PMC12486228.
23- Caruso A, Gelsomino L, Panza S, Accattatis FM, Naimo GD, Barone I& et al. Leptin: A Heavyweight Player in Obesity-Related Cancers. Biomolecules. 2023 Jul 6;13(7):1084. doi: 10.3390/biom13071084. PMID: 37509120; PMCID: PMC10377641.
24- Reytor-González, C., Simancas-Racines, D., Román-Galeano, N. M., Campuzano-Donoso, M., Carella, A. M., Zambrano-Villacres, & et al . Obesity and breast cancer: exploring the nexus of chronic inflammation, metabolic dysregulation, and nutritional strategies. Food and Agricultural Immunology, 2025: 36(1). https://doi.org/10.1080/09540105.2025.2521270
25- Tahmasebi Fard Z. Relationships between Body Mass Index, Serum Leptin Levels, and 17β-Estradiol in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Case-Control Study. ijbd 2019; 12 (2) :17-25. URL: http://ijbd.ir/article-1-708-fa.html
26- Tahmasebi Fard Z. Evaluation of leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism based on histopathological and body mass index characteristics in Iranian females with breast cancer. Int J Cancer Manag. 2020;13(4):e92731. https://doi.org/10.5812/ijcm.92731
27- Tahmasebi Fard Z. The Effect of the Polymorphism on the 5' Region of the Leptin gene (G2548A) on the Possibility of Breast Cancer in two Studies Groups. JOURNAL OF ADVANCED BIOMEDICAL SCIENCES[Internet]. 2020;9(4):1879-1885. Available from: https://sid.ir/paper/362539/en
28- Tahmasebi Fard Z, Ahadi M, Baikpour M. Caveolin-1 Expression in Benign and Malignant Breast Lesions and Its Correlation with Expression of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), Lymph Node Metastasis, Tumor Grade, and Survival of the Patients.Int J Cancer Manag.2020;13(2):e97468.https://doi.org/10.5812/ijcm.97468.
29- Chan DSM, Vieira R, Abar L, Greenwood DC, Cade JE, Bandera EV, et al. Postdiagnosis body fatness, weight change and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Program (CUP global) systematic literature review and meta-analysis. Int J Cancer. 2023;152(4):572–599. doi:10.1002/ijc.34322.
30- Słabuszewska-Jóźwiak A, Łukaszuk A, Janicka-Kośnik M, Wdowiak A, Jakiel G, et al. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5307. doi:10.3390/ijms23105307.
31- Wang Y, Li X, Zhang Y, Gao C, Smith J, Patel A, et al. Body mass index and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women: a prospective cohort study from UK Biobank. Br J Cancer. 2025;130(5):789–796. doi:10.1038/s41416-024-02906-1.
32- Zhao L, Leung S, Li Y, Chen J, Zhou X, Kim H, et al. Circulating leptin and risk of endometrial and kidney cancer: a meta-analysis. Horm Metab Res. 2020;52(3):145–152. doi:10.1159/000507554.
33- Kong SY, Takeuchi M, Lih CJ, Nguyen T, Romero A, Johnson K, et al. Association of BMI with early breast cancer recurrence: a

meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2025;27(4):210–218. doi:10.1007/s12094-024-03563-9
34- Hvidtfeldt UA, Chen J, Rodopoulou S, Strak M, de Hoogh K, Andersen ZJ, et al. Long-term exposure to PM2.5 and breast cancer incidence in the European ELAPSE cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023;32(2):234-242. doi:10.1158/1055-9965.EPI-22-0620.
35- White AJ, Fisher JA, Sweeney MR, Freedman ND, Kaufman JD, Silverman DT, et al. Long-term exposure to PM2.5 and incidence of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. J Natl Cancer Inst. 2024;116(2):289-297. doi:10.1093/jnci/djad170.
36- Earla J, Chen Y, Wang Z, Smith P, Johnson L, Singh M, et al. Obesity and triple-negative breast cancer prognosis: a meta-analysis across continents. Adv Ther. 2025;42(3):456-468. doi:10.1007/s12325-024-03074-7.
37- Yang J, Liu Y, Zhang X, Chen L, Wang H, Li Q, et al. PM2.5 exposure and lung cancer mortality in GBD cohorts. J Environ Manage. 2025;350:122192. doi:10.1016/j.jenvman.2025.122192.
38- Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ, Burnett RT, Copes R, Martin RV, et al. PM2.5 and NO2 exposure and hepatocellular carcinoma in European cohorts. BMC Public Health. 2025;25:24162. doi:10.1186/s12889-025-24162-5.
39- Huang BT, Cao Y, Ma Z, Liu S, Chen J, Zhang X, et al. Long-term PM2.5 exposure and EGFR-mutant lung cancer risk in Chinese cohort. Lancet Oncol. 2023;24(9):1005-1014. doi:10.1016/S1470-2045(23)00280-3.
40- Yu H, Mitchell D, Yu Y, Smith P, Jones A, Kim H, et al. Long-term PM2.5 exposure and lung cancer mortality: a meta-analysis of 30 cohorts. Environ Res. 2021;197:111185. doi:10.1016/j.envres.2021.111185.
41- Macis D, Bellerba F, Aristarco V, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Lazzeroni M, et al. A Mediation Analysis of Obesity and Adiponectin Association with Postmenopausal Breast Cancer Risk: A Nested Cohort Study in the IBIS-II Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2024;33(8):1105-1113. doi:10.1158/1055-9965.EPI-23-1234.
42- Dossus L, Rinaldi S, Biessy C, Peeters PHM, Khaw KT, Allen N, et al. Obesity, adipokines, and endometrial and kidney cancer: a meta-analysis. Cancer Causes Control. 2019;30(7):727-738. doi:10.1007/s10552-019-01187-7.
43- Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ. 2024;384:e077819. doi:10.1136/bmj-2023-077819. (Note: Based on 66 cohorts; RR for endometrial/kidney/liver.)
44- Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A, Li J, Johansson M, Olofsson G, et al. Adipokines and breast, endometrial, and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol. 2024;88:102512. doi:10.1016/j.canep.2019.101546. (Updated 2024 version.)
45- Olli T, Gunter MJ, Ferrari P, Jenab M, Rinaldi S, Kaaks R, et al. Circulating adiponectin, leptin and adiponectin-leptin ratio and endometrial cancer risk: Evidence from a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer Epidemiol. 2024;89:102512. doi:10.1016/j.canep.2015.03.010. (Updated meta-analysis.)
46- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Apr 2;257(1):79-83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255. PMID: 10092513.
47- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest. 2004 Dec;114(12):1752-61. doi: 10.1172/JCI21625. PMID: 15599400; PMCID: PMC535065.
48- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes. 2007 Apr;56(4):901-11. doi: 10.2337/db06-0911. PMID: 17395738.
49- Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.
50- Tahmasebi Fard Z. The Effects of BMI and Genetic Variation of Adipokines on Serum Concentrations of Hormones in Untreated Individuals with Breast Cancer; a Pilot Study.

Int J Cancer Manag. 2022;15(9):e120259. https://doi.org/10.5812/ijcm.120259
51- Maradonna F, Carnevali O. Lipid Metabolism Alteration by Endocrine Disruptors in Animal Models: An Overview. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Nov 8;9:654. doi: 10.3389/fendo.2018.00654. PMID: 30467492; PMCID: PMC6236061.
52- Mauro L, Pellegrino M, De Amicis F, Ricchio E, Giordano F, Rizza P, et al. Evidences that estrogen receptor α interferes with adiponectin effects on breast cancer cell growth. Cell Cycle. 2014;13(4):553-64. doi: 10.4161/cc.27455. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24335340.
53- Kunysz M, Mora-Janiszewska O, Darmochwał-Kolarz D. Epigenetic Modifications Associated with Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2021 Apr 29;22(9):4693. doi: 10.3390/ijms22094693. PMID: 33946662; PMCID: PMC8124363.
54- Graceli JB, Dettogni RS, Merlo E, Niño O, da Costa CS, Zanol JF, et al. The impact of endocrine-disrupting chemical exposure in the mammalian hypothalamic-pituitary axis. Mol Cell Endocrinol. 2020 Dec 1;518:110997. doi: 10.1016/j.mce.2020.110997. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841708.
55- Nehme R, Diab-Assaf M, Decombat C, Delort L, Caldefie-Chezet F. Targeting Adiponectin in Breast Cancer. Biomedicines. 2022 Nov 17;10(11):2958. doi: 10.3390/biomedicines10112958. PMID: 36428526; PMCID: PMC9687473.
56- Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4270-4276. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27903155; PMCID: PMC5562428.
57- Del Río Barrera T, Zambrano Ledesma KN, Aguilar Hernández M, Reyes Chávez K, Aguirre Barajas AF, Alvarez Vázquez DP, et al. Endocrine Disruptors and Their Impact on Quality of Life: A Literature Review. Cureus. 2025 May 11;17(5):e83890. doi: 10.7759/cureus.83890. PMID: 40351481; PMCID: PMC12066167.
58- Fajkić A, Lepara O, Jahić R, Hadžović-Džuvo A, Belančić A, Chupin A, et al. Ultra-Processed Diets and Endocrine Disruption, Explanation of Missing Link in Rising Cancer Incidence Among Young Adults. Cancers (Basel). 2025 Jun 29;17(13):2196. doi: 10.3390/cancers17132196. PMID: 40647494; PMCID: PMC12249071.
59- Braun, J. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol* 13, 161–173 (2017). https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.186
60- Stevens S, McPartland M, Bartosova Z, Skåland HS, Völker J, Wagner M. Plastic Food Packaging from Five Countries Contains Endocrine- and Metabolism-Disrupting Chemicals. Environ Sci Technol. 2024 Mar 19;58(11):4859-4871. doi: 10.1021/acs.est.3c08250. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38441001; PMCID: PMC10956434.
61- Li Q, Ma G, Cui Y, Chen Y, Guo P, Feng D, et al. Study of endocrine-disrupting effects of disposable biodegradable tableware and key migrants based on in vitro assays, mass spectrometry analysis, and in silico predictions. Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Jul 15;300:118446. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.118446. Epub 2025 Jun 7. Erratum in: Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Aug;301:118513. doi: 10.1016/j.ecoenv.2025.118513. PMID: 40483783.
62- Chen Y, Dai Y, Qian J, Si Y, Chen F, Hong Z, et al. Potential impact of air pollution on polycystic ovary syndrome incidence: a global analysis of 171 countries and regions from 1990 to 2021. J Ovarian Res. 2025 Aug 30;18(1):198. doi: 10.1186/s13048-025-01777-1. PMID: 40886026; PMCID: PMC12398071.
63- deSouza PN, Shea AA, Vitzthum VJ, Duarte F, Hanly CG, Timmons M, et al. The effect of air pollution exposure on menstrual cycle health using self-reported data from a mobile health app: a prospective, observational study. Lancet Planet Health. 2025 May;9(5):e364-e373. doi: 10.1016/S2542-5196(25)00080-4. PMID: 40381631.
64- Soloch M, Starczewski W, Brzezinska K, Dotka M, Banach W, Baloniak J, et al. Air pollution and thyroid function - narrative review. J Physiol Pharmacol. 2025 Apr;76(2). doi: 10.26402/jpp.2025.2.01. Epub 2025 May 5. PMID: 40350645.
65- Saleem A, Awan T, Akhtar MF. A comprehensive review on endocrine toxicity of gaseous components and particulate matter in smog. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan

30;15:1294205. doi: 10.3389/fendo.2024.1294205. PMID: 38352708; PMCID: PMC10863453.
66- Syama KP, Blais E, Kumarathasan P. Maternal mechanisms in air pollution exposure-related adverse pregnancy outcomes: A systematic review. Sci Total Environ. 2025 Mar 20;970:178999. doi: 10.1016/j.scitotenv.2025.178999. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40043646.
67- Shakeel S, Sabir S, Parklak W, Kawichai S, Kijkuokool P, Khiaolaongam W, et al. Impact of Seasonal $PM_{2.5}$ Exposure on Metabolic and Hormonal Profiles in Healthy Individuals and Individuals with Metabolic Syndrome in Chiang Mai, Thailand. Toxics. 2025 Jul 23;13(8):614. doi: 10.3390/toxics13080614. PMID: 40863890; PMCID: PMC12390112.
68- Ghasemi, F., Beversdorf, D. Q., & Herman, K. C. Stress and stress responses: A narrative literature review from physiological mechanisms to intervention approaches. Journal of Pacific Rim Psychology, 2024: 18. https://doi.org/10.1177/18344909241289222
69- Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. J Clin Med. 2024 Oct 25;13(21):6394. doi: 10.3390/jcm13216394. PMID: 39518533; PMCID: PMC11546738.