

## بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با خطر سرطان ریه بر اساس سن ابتلا در بزرگسالان شهر تهران: یک مطالعه مورد-شاهدی

ملیکا ممقانیان<sup>۱</sup>، میلاد محمدزاده<sup>۱</sup>، علیرضا بهرامی<sup>۱</sup>، شراره سیفی<sup>۲</sup>، مرجان باژن<sup>۳</sup>، زهرا شیخی<sup>۴</sup>، حمیده رحمانی سراجی<sup>۵</sup>، احسان حجازی<sup>۶</sup>

۱- گروه تغذیه بالینی و رژیم شناسی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات انکولوژی قفسه سینه (RCTO)، پژوهشکده ملی سل و بیماری‌های ریوی (NRITLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
پست الکترونیکی: sh\_seifi@yahoo.com

۳- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، پژوهشکده تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های پستان، پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

۵- گروه هماتولوژی و انکولوژی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- نویسنده مسئول: دانشیار گروه تغذیه بالینی و رژیم شناسی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
پست الکترونیکی: ehsanhejazi@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۸/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۶/۲۶

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان ریه، شایع‌ترین سرطان در جهان می‌باشد. مطالعات محدودی در ارتباط با الگوهای ریزمغذی و خطر ابتلا به سرطان ریه صورت گرفته است و با توجه به اهمیت شناسایی این الگوها در تدوین راهکارهای پیشگیرانه و سیاست‌های بهداشتی، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با خطر سرطان ریه بر اساس سن ابتلا در جمعیت ایرانی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این پژوهش، یک مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان با ۱۳۵ شرکت‌کننده در گروه مورد و ۲۳۷ شرکت‌کننده در گروه شاهد بود. پرسشنامه‌های اطلاعات عمومی، فعالیت بدنی و بسامد خوراک، تکمیل و شاخص‌های تن‌سنجی اندازه‌گیری شد. الگوهای ریزمغذی با تحلیل مولفه‌های اصلی (PCA) بر اساس ۳۳ ریزمغذی شناسایی گردید. ارتباط بین الگوها و خطر سرطان ریه با رگرسیون لجستیک چندمتغیره ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** از میان چهار الگوی ریزمغذی شناسایی شده، تنها الگوی ریزمغذی چهارم تحت عنوان الگوی فیبر و آنتی‌اکسیدان، شامل فیبر نامحلول، فیبر محلول، ویتامین E، آلفاتوکوفرول، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپن؛ به طور معناداری با کاهش سرطان ریه در ارتباط بود ( $P < 0.001$ )،  $OR = 0.22$  (CI95% = 0.10-0.46). همچنین این الگو می‌تواند میزان سرطان ریه را در سنین ۵۵ سال و بالاتر که احتمال بروز سرطان ریه بیشتر است، به طور معناداری بکاهد ( $P < 0.001$ )،  $OR = 0.13$  (CI95% = 0.04-0.43).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به افزایش بروز سرطان ریه با افزایش سن، الگوی ریزمغذی چهارم موسوم به الگوی فیبر و آنتی‌اکسیدان کارایی بیشتری نسبت به سایر الگوهای مورد مطالعه برای پیشگیری و کاهش ابتلا به سرطان ریه دارد و نیاز است که مطالعات بیشتر و با جامعه آماری بزرگتری برای اثبات این کارایی انجام شود.

**واژگان کلیدی:** الگوهای ریزمغذی، سرطان ریه، تحلیل عاملی، رژیم غذایی

### پیام‌های اصلی

- پیروی از الگوی فیبر و آنتی‌اکسیدان، شامل فیبر محلول و نامحلول، ویتامین E، آلفاتوکوفرول، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپن؛ می‌تواند خطر سرطان ریه را به ویژه در سنین ۵۵ سال و بالاتر از آن کاهش دهد.

## • مقدمه

ریزمغذی‌های زیست فعال را ارائه می‌دهند، که پیچیدگی مکانیسم‌های بیولوژیک مرتبط با بیماری را نمایان می‌سازند (۱۵، ۱۶). بنابراین بررسی تعاملات مواد مغذی از طریق ایجاد الگوهای ریزمغذی می‌تواند رویکردی جایگزین و کارآمد برای ارزیابی ارتباط رژیم غذایی با خطر ابتلا به بیماری باشد (۱۷). مطالعات مختلفی به بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با انواع سرطان‌ها پرداخته‌اند؛ مانند مطالعه‌ای که در آن الگوی موسوم به "آنتی اکسیدان" با خطر سرطان ریه ارتباطی معکوس داشت، در حالی که الگوی "گوشت بالا" با افزایش خطر مرتبط بود و الگوی "کربوهیدرات بالا" با خطر سرطان ریه ارتباطی نداشت (۷).

از آنجایی که مطالعات محدودی در ارتباط با الگوهای ریزمغذی و خطر ابتلا به سرطان ریه در سطح جهان و خاورمیانه صورت گرفته است و با توجه به اهمیت شناسایی این الگوها در تدوین راهکارهای پیشگیرانه و سیاست‌های بهداشتی، این مطالعه مورد-شاهدی با هدف بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با خطر سرطان ریه بر اساس سن ابتلا در جمعیت ایرانی انجام شد.

## • مواد و روش‌ها

### طراحی و جامعه مورد مطالعه

این مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان، در بیمارستان‌های مسیح دانشوری و طالقانی در تهران انجام شد. گروه مورد، افراد ۳۰ تا ۷۹ ساله‌ای بودند که تشخیص سرطان ریه آن‌ها با سی‌تی‌اسکن و تست پاتولوژی در حداکثر سه ماه قبل از مصاحبه تأیید شده بود. معیارهای عدم ورود به گروه مورد شامل سابقه ابتلا به انواع سرطان (غیر از ریه) و یا پیروی از هرگونه رژیم غذایی خاصی قبل تشخیص بیماری بود. گروه شاهد، به صورت تصادفی از همان بیمارستان‌ها در همان دوره زمانی، با شرایط غیرنئوپلاستیک و بدون بیماری‌های مزمن مرتبط با رژیم غذایی، در محدوده سنی مشابه انتخاب شدند. معیارهای عدم ورود به گروه شاهد شامل سابقه ابتلا به انواع سرطان و پیروی از رژیم غذایی خاصی بود. انتخاب گروه شاهد به صورت همسان‌سازی شده با سن ( $\pm 10$  سال) و جنس با گروه مورد، صورت گرفت. از ۴۰۰ بیمار اولیه (۱۵۰ مورد و ۲۵۰ شاهد)، افرادی با پرسشنامه بسامد خوراک ناقص یا کل انرژی دریافتی بیشتر از ۴۵۰۰ یا کمتر از ۵۰۰ کیلوکالری، طبق معیارهای خروج حذف شدند که منجر به حذف ۱۵ مورد و ۱۳

سرطان ریه، شایع‌ترین نوع سرطان با بروز حدود ۲،۵ میلیون نفر (%۱۲،۴ از کل موارد سرطان) و نخستین عامل مرگ ناشی از سرطان با حدود ۱،۸ میلیون مرگ (%۱۸،۷ از کل مرگ و میر ناشی از سرطان) در سال ۲۰۲۲ در جهان محسوب می‌شود (۱). این سرطان در مردان تقریباً دو برابر شایع‌تر از زنان است؛ به طوری که در مردان در رتبه نخست علل مرگ ناشی از سرطان قرار دارد، در حالی که در زنان پس از سرطان پستان، دومین رتبه را از نظر بروز و مرگومیر به خود اختصاص داده است (۱). میزان بروز سرطان ریه در ایران حدود ۸٪ (از کل موارد سرطان) و میزان مرگومیر حدود ۱۱،۳٪ (از کل موارد مرگ و میر ناشی از سرطان) در سال ۲۰۲۲ می‌باشد که در سال‌های اخیر به طور محسوسی افزایش یافته است (۲). علاوه بر سیگار، که شایع‌ترین علت سرطان ریه است، عوامل مختلفی مانند آلودگی هوا، دود سیگار، سن، ژنتیک، سبک زندگی ناسالم، جنسیت، بیماری‌های تنفسی مانند بیماری مزمن انسدادی ریه، مواجهه با فلزاتی مانند نیکل، آرسنیک، هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای، آزبست و رادون با افزایش خطر بروز سرطان ریه مرتبط هستند (۳، ۴). رژیم غذایی ناسالم، به عنوان یکی از اجزای کلیدی سبک زندگی نامطلوب، از عوامل مهم در بروز سرطان‌ها محسوب می‌شود و در ایجاد حدود یک سوم از تومورها نقش دارد (۵). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که خطر بروز سرطان ریه در افراد بالای ۶۵ سال، به مراتب بیشتر است (۶).

رژیم غذایی، هم در افزایش خطر و هم در پیشگیری از بروز سرطان ریه نقشی کلیدی ایفا می‌کند (۳). مطالعات مختلف تاثیر ریزمغذی‌ها را به صورت منفرد یا در قالب الگو بر سرطان ریه بررسی کرده‌اند، اما نتایج آن‌ها متناقض گزارش شده است (۷-۱۰). برخی پژوهش‌ها ارتباط معناداری میان مصرف ویتامین E، لیکوپن و فیبر با کاهش خطر سرطان ریه گزارش کرده‌اند، در حالی که در برخی مطالعات دیگر ارتباط معناداری مشاهده نشد (۹-۱۳). با توجه به اینکه افراد مجموعه‌ای از مواد غذایی متنوع را در قالب وعده‌های غذایی مصرف می‌کنند، بررسی تاثیر یک ریزمغذی منفرد بر بروز بیماری‌ها چالش برانگیز است، زیرا ممکن است با مداخله عوامل مخدوشگر در وعده غذایی همراه باشد و تعامل بین ترکیبات مختلف رژیم غذایی به درستی منعکس نشود (۱۴). همچنین در مقایسه با الگوهای غذایی، الگوهای ریزمغذی نمای دقیقتری از ترکیب

شده هر فعالیت در مقدار MET آن، امتیاز کل فعالیت بدنی فرد برحسب MET-h/d محاسبه گردید.

### تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵، انجام شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی با آزمون کولموگروف-اسمیرینوف نرمال بودن داده‌ها بررسی و سپس از آزمون t مستقل در صورت نرمال بودن و من‌ویتنی در صورت غیرنرمال بودن استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی، از آزمون کای‌دو استفاده گردید. ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای متغیرهای کمی و تعداد (درصد) برای متغیرهای کیفی گزارش شد. برای شناسایی الگوهای ریزمغذی از تحلیل عاملی اکتشافی (Exploratory factor analysis, EFA) به روش تحلیل مولفه‌های اصلی (Principal Component Analysis, PCA) روی داده‌های FFQ و بر اساس ۳۳ ریزمغذی، استفاده شد. چرخش Varimax برای به حداقل رساندن همبستگی بین عوامل و تفسیر بهتر استفاده شد. کفایت حجم نمونه و همبستگی آماری با استفاده از آزمون کرویت بارتلت و کایزر-میر-الکین بررسی شد. به منظور تعیین تعداد الگوهای ریزمغذی از نقطه تغییر در نمودار سنگ ریزه‌ای (scree plot) استفاده گردید. هر فاکتوری با مقادیر ویژه (eigenvalues) بزرگتر از دو، به عنوان الگوی غالب لحاظ شد. بار عاملی  $\leq 0.2$  برای تعیین اقلام الگوها استفاده شد. بار عاملی همبستگی بین ریزمغذی و الگو را نشان می‌دهد. نمرات عامل برای هر الگو با جمع‌بندی مصرف ریزمغذی با وزن بار عاملی آن محاسبه شد و هر شرکت‌کننده برای هر الگو امتیازی دریافت کرد. بارهای عاملی پس از چرخش، ۴ الگو را نشان داد که بر اساس ریزمغذی با بالاترین بار در هر الگو برحسب گذاری شده است. سپس افراد برحسب امتیازات الگوهای ریزمغذی به سه دسته تقسیم شدند (سهک اول به عنوان رفرنس در نظر گرفته شد). نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای خطر ابتلا به سرطان ریه، توسط آنالیز رگرسیون لجستیک با تعدیل اثر مخدوشگرهای احتمالی شامل سن، جنسیت، BMI، استعمال سیگار و مواد مخدر، بیماری‌های همراه، سابقه خانوادگی سرطان، فعالیت بدنی، مصرف مکمل، نحوه طبخ غذا و انرژی دریافتی سنجیده شد. P-value کمتر از ۰/۰۵، معنی‌دار گزارش شد.

### • یافته‌ها

ویژگی‌های تن‌سنجی، دموگرافیک و سبک زندگی شرکت‌کنندگان به تفکیک در گروه‌های مورد و شاهد در جدول

شاهد شد. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شد (IR.SBMU.NNFTRI.REC.1403.058). پس از ارائه توضیحات لازم درباره پژوهش، رضایت‌نامه کتبی از شرکت‌کنندگان اخذ گردید؛ سپس، پرسشنامه‌های موردنیاز به شرح زیر با مصاحبه حضوری و همکاری محققین آموزش‌دیده، تکمیل و شاخص‌های تن‌سنجی افراد اندازه‌گیری شد.

### ارزیابی دریافت غذایی

دریافت معمول غذایی افراد براساس رژیم غذایی یکسال قبل از تشخیص سرطان برای گروه مورد و پیش از مصاحبه برای گروه شاهد با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی و معتبر (Food Frequency Questionnaires, FFQ)، متشکل از ۱۴۷ ماده غذایی (۱۸)، به‌دست آمد. در این پرسشنامه علاوه بر دریافت اقلام غذایی، انواع روغن، ادویه‌جات و نحوه طبخ غذا نیز بررسی شد. از شرکت‌کنندگان، تکرر مصرف هر یک از اقلام غذایی با توجه به اندازه استاندارد تعیین شده بر اساس گزینه بار در روز، هفته، ماه یا سال، پرسیده شد. مقادیر به‌دست آمده با استفاده از کتاب راهنمای مقیاس خانگی به وزن معادل (مانند گرم) در روز تبدیل گردید. دریافت انرژی، درشت مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها توسط نرم‌افزار Nutritionist IV که اطلاعات مواد غذایی ایرانی (مانند نان سنتی) توسط جدول ترکیبات مواد غذایی ایرانی (۱۹) نیز به آن اضافه گردیده است و به کمک جدول ترکیبات غذایی پایگاه داده USDA محاسبه شد.

### ارزیابی‌های غیر غذایی

اطلاعات مربوط به متغیرهای دموگرافیک (شامل سن، جنسیت، محل سکونت، تحصیلات، وضعیت تأهل)؛ سبک زندگی (شامل استعمال سیگار، مواد مخدر، داروها و مکمل‌های مصرفی)؛ بالینی (شامل سابقه خانوادگی سرطان و سایر بیماری‌ها) از طریق پرسشنامه اطلاعات عمومی به‌دست آمد. وزن افراد با حداقل پوشش و دقت ۱۰۰ گرم با ترازوی دیجیتال SECA و قد آن‌ها بدون کفش و با تکیه به دیوار، با دقت ۰/۵ سانتی‌متر توسط متر غیرقابل ارتجاع، اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI, body mass index) با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. همچنین فعالیت بدنی با پرسشنامه‌ای خودگزارشی و معتبر سنجیده شد (۲۰). فعالیت‌های روزانه مانند وظایف خانگی، خواب، ورزش، و همچنین فعالیت‌های شغلی بر اساس معادل متابولیک شدت فعالیت بدنی (MET, metabolic equivalent)، رتبه‌بندی شدند. نهایتاً با مجموع امتیازات حاصل از ضرب ساعات صرف

صورت آب‌پز و گروه مورد بیشتر به روش ترکیبی مصرف می‌کردند. گروه مورد دارای بیماری‌های همراه، سابقه خانوادگی سرطان، استعمال سیگار و اعتیاد به مواد مخدر، انرژی، چربی و کربوهیدرات دریافتی بیشتری نیز نسبت به گروه شاهد بودند. در مقابل، میانگین وزن و BMI گروه شاهد به طور معناداری بالاتر بود.

۱ ذکر شده است. گروه مورد و شاهد از نظر سن و جنس همسان‌سازی شده و توزیع مشابهی داشتند. از نظر سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، مصرف مکمل، قد، فعالیت بدنی، پروتئین دریافتی بین گروه‌ها تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. اما محل سکونت و نحوه طبخ غذا بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت، طوری که گروه شاهد غذاها را بیشتر به

جدول ۱. ویژگی‌های تن‌سنجی، دموگرافیک و سبک زندگی در افراد مورد مطالعه در گروه مورد و شاهد

P_value†	افراد سالم (n=237)	افراد مبتلا به سرطان ریه (n=135)	متغیرها
۰/۴۸۸	۱۳۷ (۵۷/۸) ۱۰۰ (۴۲/۲)	۸۳ (۶۱/۵) ۵۲ (۳۸/۵)	جنسیت (٪) مرد زن
۰/۵۰۴	۱۶ (۸) ۲۱۸ (۹۲)	۱۲ (۸/۹) ۱۲۳ (۹۱/۱)	وضعیت تأهل (٪) مجرد متأهل
۰/۱۹۷	۳۲ (۱۳/۵) ۱۷۰ (۷۱/۷) ۳۴ (۱۴/۳)	۲۳ (۱۷) ۹۸ (۷۲/۶) ۱۴ (۱۰/۴)	سطح تحصیلات (٪) بی سواد تحصیلات پایین (دیپلم و زیر دیپلم) تحصیلات بالا (دانشگاهی و بالاتر)
۰/۰۱۴	۲۱۳ (۹۰/۳) ۲۰ (۸/۵)	۱۰۹ (۸۰/۷) ۲۶ (۱۹/۳)	محل سکونت (٪) شهری روستایی
۰/۰۰۳	۷۷ (۳۲/۵) ۱۶۰ (۶۷/۵)	۶۵ (۴۸/۱) ۷۰ (۵۱/۹)	سابقه خانوادگی سرطان بله خیر
<۰/۰۰۰۱	۴۳ (۱۸/۱) ۱۹۴ (۸۱/۹)	۵۹ (۴۳/۷) ۷۶ (۵۶/۳)	استعمال سیگار (٪) بله خیر
<۰/۰۰۰۱	۱۴ (۵/۹) ۲۲۳ (۹۴/۱)	۲۷ (۲۰) ۱۰۸ (۸۰)	سابقه اعتیاد به مواد مخدر بله خیر
<۰/۰۰۱	۳۸ (۱۶) ۱۹۹ (۸۴)	۶۳ (۴۶/۷) ۷۲ (۵۳/۳)	ابتلا به بیماری زمینه‌ای بله خیر
<۰/۰۰۰۱	۵۱ (۲۱/۵) ۸۰ (۳۳/۸) ۵ (۲/۱) ۳ (۱/۳) ۹۸ (۴۱/۴)	۲۸ (۲۰/۷) ۱۳ (۹/۶) ۱ (۰/۷) ۱ (۰/۷) ۹۲ (۶۸/۱)	نحوه طبخ غذا (٪) سرخ کردنی آب‌پز کبابی بخارپز ترکیبی
۰/۲۱۹	۹۵ (۴۰/۱) ۱۴۰ (۵۹/۱)	۴۷ (۳۴/۸) ۸۶ (۶۳/۷)	مصرف مکمل (٪) بله خیر
۰/۲۹۸	۵۵±۴۳ ۹/۴۷	۵۶±۳۸ ۱۱/۱۱	سن (سال)
۰/۰۰۵	۷۵/۰۲ ± ۱۳/۲	۷۰/۹ ± ۱۳/۴۵	وزن (kg)
۰/۹۶۴	۱/±۶۷ ۰/۰۸	۱/۶۷ ± ۰/۰۹	قد (cm)
<۰/۰۰۰۱	۲۶/۸۱ ± ۳/۹۷	۲۵/۴۱ ± ۴/۶۸	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۹۶	۳۹/۳ ± ۵/۹	۳۷/۲۹ ± ۱۰/۹۱	فعالیت فیزیکی (met/h/day)
۰/۰۰۸	۲۳۴۵/۵۲ ± ۴۹۳/۳۴	۲۴۸۲/۸۱ ± ۴۷۱/۴۳	انرژی (کیلوکالری در روز)
۰/۳۵۷	۷۹/۴۵ ± ۲۰/۵۲	۸۱/۴۵ ± ۱۹/۳۹	پروتئین (گرم)
۰/۰۲۷	۲۷۳/۳۷ ± ۹۹/۹	۲۹۹/۶۴ ± ۷۲/۸۹	کربوهیدرات (گرم)
۰/۰۰۶	۱۰۳/۳۴ ± ۲۶/۲۵	۱۱۱/۰۹ ± ۲۷/۹۵	چربی (گرم)

† معنی‌داری بین گروه سرطان ریه و گروه شاهد. برای مقادیر کیفی مقادیر به صورت تعداد(درصد) بیان شده است. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذورکای استفاده شده است. برای مقادیر کمی، مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. برای مقایسه مقادیر کمی نرمال و غیرنرمال به ترتیب از آزمون T مستقل و من-ویتنی استفاده شده است. MET, metabolic equivalent; BMI, body mass index.

و فلوئور؛ الگوی دوم با واریانس ۱۷/۶۲٪ شامل ویتامین B12، ویتامین D، ریبوفلاوین، کلسیم، B5، فسفر، ویتامین A و بیوتین؛ الگوی سوم با واریانس ۱۵/۶۲٪ شامل بتاکاروتن، ویتامین K، لوتئین، آلفاکاروتن، آهن، ویتامین C و پتاسیم؛ الگوی چهارم با واریانس ۱۰/۴۴٪ شامل فیبر نامحلول، فیبر محلول، ویتامین E، آلفاتوکوفرول، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپن بودند.

نتایج آزمون بارتلت ( $P < 0/0001$ ) و اندازه‌گیری کفایت نمونه‌گیری کایزر-مایر-الکین (۰/۷۵) مناسب بودن استفاده از PCA در این مطالعه را تایید کردند. با استفاده از روش PCA و scree plot، چهار الگوی ریزمغذی استخراج شد. بار عاملی ریزمغذی‌ها برای الگوهای ریزمغذی در جدول ۲ ارائه شده است. این چهار الگو مجموعاً ۶۹/۴۴٪ از کل واریانس را توجیه می‌کردند. الگوی اول با واریانس ۲۵/۷۶٪ شامل تیامین، سلنیوم، منگنز، مس، منیزیوم، فولات، نیاسین، B6، روی، کروم، سدیم

جدول ۲. بار عاملی ریزمغذی‌ها در الگوهای ریزمغذی به دست آمده از پرسشنامه بسامد خوراک

الگوهای ریزمغذی				ریزمغذی‌ها
الگوی چهارم	الگوی سوم	الگوی دوم	الگوی اول	
			۰/۸۵۸	تیامین (mg)
			۰/۸۵۶	سلنیوم (mg)
			۰/۸۵۵	منگنز (mg)
			۰/۸۱۵	مس (mg)
			۰/۷۸۴	منیزیوم (mg)
			۰/۷۲۷	فولات (mg)
			۰/۷۱۱	نیاسین (mg)
			۰/۷۰۵	ویتامین B6 (mg)
			۰/۷۰۲	روی (mg)
			۰/۶۵۴	کروم (mg)
			۰/۴۵۷	سدیم (mg)
			۰/۲۰۶	F (mg)
		۰/۸۸۳		ویتامین B12 (mg)
		۰/۸۴۹		ویتامین D (micro.gr)
		۰/۸۱۵		ریبوفلاوین (mg)
		۰/۷۴۲		کلسیم (mg)
		۰/۷۲۴		ویتامین B5 (mg)
		۰/۶۸۸		فسفر (mg)
		۰/۶۲۷		ویتامین A (mg)
		۰/۵۹۳		بیوتین (mg)
	۰/۸۶۴			بتا-کاروتن (mg)
	۰/۸۵۷			ویتامین K (mg)
	۰/۸۳۶			لوتئین (mg)
	۰/۷۷۰			آلفا-کاروتن (mg)
	۰/۷۰۶			آهن (mg)
	۰/۵۸۶			ویتامین C (mg)
	۰/۵۳۰			پتاسیم (mg)
۰/۶۶۲				فیبر نامحلول (gr)
۰/۶۶۲				فیبر محلول (gr)
۰/۶۵۰				ویتامین E (mg)
۰/۶۴۸				آلفا-توکوفرول (mg)
۰/۶۲۵				بتا-کریپتوگزانتین (mg)
۰/۵۳۹				لیکوپن (mg)
۱۰/۴۴	۱۵/۶۲	۱۷/۶۲	۲۵/۷۶	درصد واریانس (%)

با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی (PCA) که روی ۳۳ ریزمغذی انجام شد، تخمین زده شد. مقادیر بار عاملی مطلق کمتر از ۰/۲ برای هر دو گروه جهت ساده‌تر شدن جدول حذف شده‌اند.

نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪. ابتدا به سرطان ریه براساس سهک الگوهای ریزمغذی شناسایی شده در شرکت کنندگان به تفکیک بر اساس سن ابتدا در جدول ۴ آورده شده است. بر این اساس، پس از تعدیل اثر مخدوشگرهای احتمالی ذکر شده در رگرسیون لجستیک، مشاهده شد که الگوی چهارم با نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۰/۴۳) - (۰/۴) قادر است میزان سرطان ریه را در سنین ۵۵ سال و بالاتر که احتمال بروز سرطان ریه بیشتر است، به طور معناداری کاهش دهد ( $P < 0/001$ ). همچنین در مدل اول (خام) الگوی اول، که اثر مخدوشگرها تعدیل نشده است، مشاهده شد که این الگو می‌تواند میزان سرطان ریه را در سنین کمتر از ۵۵ سال با نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۰/۱۶-۰/۹۰) - (۰/۳۸) به طور معناداری کاهش دهد ( $P = 0/028$ ). اما با تعدیل اثر مخدوشگرهای احتمالی ذکر شده این الگو ضعیف و از معنی‌داری خارج شد ( $P = 0/131$ ).

نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪. ابتدا به سرطان ریه براساس سهک الگوهای ریزمغذی شناسایی شده در شرکت کنندگان در جدول ۳ آمده است. پس از تعدیل اثر مخدوشگرهای احتمالی (مدل ۳)، شامل سن، جنسیت، BMI، استعمال سیگار، اعتیاد به مواد مخدر، بیماری‌های همراه، سابقه خانوادگی سرطان، فعالیت بدنی، مصرف هرگونه مکمل، نحوه طبخ غذا و انرژی دریافتی در رگرسیون لجستیک، مشاهده شد که از میان چهار الگوی ریزمغذی، تنها الگوی چهارم با نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۰/۱۰-۰/۴۶) - (۰/۲۲) قادر است سرطان ریه را به طور معناداری کاهش دهد ( $P < 0/001$ )، به طوری که افراد قرار گرفته در سهک سوم نسبت به سهک اول الگوی چهارم شانس پایین‌تری برای ابتلا به سرطان ریه داشتند.

جدول ۳. نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای سرطان ریه بر اساس سهک الگوهای ریزمغذی در افراد شرکت کننده

الگوهای ریزمغذی	تعداد افراد گروه شاهد	تعداد افراد گروه مورد	نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ <sup>۱</sup>	نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵ <sup>۲</sup> %	نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵ <sup>۳</sup> %
الگوی ریز مغذی اول					
سهک اول	۷۹	۴۵	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک دوم	۷۶	۴۸	۱/۱۰ (۰/۶۶-۱/۸۵)	۱/۱۱ (۰/۶۶-۱/۸۷)	۰/۷۰ (۰/۳۴-۱/۴۲)
سهک سوم	۸۲	۴۲	۰/۸۹ (۰/۵۳-۱/۵۱)	۰/۹ (۰/۵۳-۱/۵۳)	۰/۴۸ (۰/۱۹-۱/۱۷)
P-value			۰/۶۹۰	۰/۷۱۸	۰/۱۰۹
الگوی ریز مغذی دوم					
سهک اول	۸۴	۴۰	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک دوم	۷۲	۵۲	۱/۵۱ (۰/۹-۲/۵۴)	۱/۵۵ (۰/۹۲-۲/۶۰)	۱/۱۹ (۰/۶۱-۲/۳۲)
سهک سوم	۸۱	۴۳	۱/۱۱ (۰/۶۵-۱/۸۹)	۱/۱۲ (۰/۶۶-۱/۹۰)	۰/۸۵ (۰/۴۱-۱/۷۴)
P-value			۰/۶۸۶	۰/۶۶۸	۰/۶۶۷
الگوی ریز مغذی سوم					
سهک اول	۸۱	۴۳	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک دوم	۶۷	۵۷	۱/۶ (۰/۹۶-۲/۶۷)	۱/۵۹ (۰/۹۵-۲/۶۶)	۱/۵۰ (۰/۷۸-۲/۹۰)
سهک سوم	۸۹	۳۵	۰/۷۴ (۰/۴۳-۱/۲۶)	۰/۷۴ (۰/۴۳-۱/۲۷)	۰/۶۵ (۰/۳۳-۱/۲۸)
P-value			۰/۲۷۵	۰/۲۷۹	۰/۲۱۴
الگوی ریز مغذی چهارم					
سهک اول	۶۴	۶۰	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک دوم	۷۵	۴۹	۰/۶۹ (۰/۴۲-۱/۱۵)	۰/۷ (۰/۴۲-۱/۱۶)	۰/۵۶ (۰/۲۹-۱/۰۷)
سهک سوم	۹۸	۲۶	۰/۲۸ (۰/۱۶-۰/۴۹)	۰/۲۷ (۰/۱۵-۰/۴۸)	۰/۲۲ (۰/۱۰-۰/۴۶)
P-value			<0/001	<0/001	<0/001

برای به دست آوردن نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) از رگرسیون لجستیک استفاده شده است. مدل اول، مدل خام است که هیچگونه تعدیلی انجام نگرفته است.<sup>۱</sup> در مدل دوم فقط اثر سن تعدیل شده است.<sup>۲</sup> در مدل سوم علاوه بر سن، اثر مخدوشگرهای احتمالی جنسیت، نمایه توده بدنی (BMI)، استعمال سیگار، اعتیاد به مواد مخدر، بیماری‌های همراه، سابقه خانوادگی سرطان، فعالیت بدنی، مصرف هرگونه مکمل، نحوه طبخ غذا و انرژی دریافتی تعدیل شده است.<sup>۳</sup>

**جدول ۴.** نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای سرطان ریه برحسب سهک الگوهای ریزمغذی و به تفکیک بر اساس سن ابتلا در افراد شرکت کننده

الگوهای ریزمغذی بر اساس سن ابتلا	تعداد افراد گروه شاهد	تعداد افراد گروه مورد	مدل خام نسبت شانس و فاصله اطمینان <sup>۱</sup> ۹۵%	مدل تعدیل شده نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان <sup>۲</sup> ۹۵%
الگوی ریز مغذی اول				
زیر ۵۵ سال			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۲۲	۱۹	۰/۶۴ (۰/۲۸-۱/۴۶)	۰/۵۵ (۰/۱۷-۱/۷۳)
سهک دوم	۳۶	۲۰	۰/۳۸ (۰/۱۶-۰/۹۰)	۰/۳۳ (۰/۰۸-۱/۳۸)
سهک سوم	۴۵	۱۵	۰/۰۲۸	۰/۱۳۱
P-value				
۵۵ سال و بالاتر			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۵۶	۲۶	۱/۵۰ (۰/۷۷-۲/۹۴)	۰/۹۴ (۰/۳۳-۲/۶۶)
سهک دوم	۴۰	۲۸	۱/۵۷ (۰/۷۹-۳/۱۰)	۰/۸۱ (۰/۲۲-۳/۰۲)
سهک سوم	۳۷	۲۷	۰/۱۹۲	۰/۷۶۰
P-value				
الگوی ریز مغذی دوم				
زیر ۵۵ سال			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۳۴	۱۶	۱/۲۱ (۰/۵۴-۲/۷۲)	۱/۱۰ (۰/۳۷-۳/۲۳)
سهک دوم	۳۵	۲۰	۱/۱۲ (۰/۴۹-۲/۵۶)	۱/۰۸ (۰/۳۵-۳/۳۲)
سهک سوم	۳۴	۱۸	۰/۷۷۹	۰/۸۸۲
P-value				
۵۵ سال و بالاتر			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۵۰	۲۴	۱/۸۵ (۰/۹۳-۳/۶۵)	۰/۹۶ (۰/۳۵-۲/۵۸)
سهک دوم	۳۶	۳۲	۱/۱۰ (۰/۵۵-۲/۲۰)	۰/۴۷ (۰/۱۵-۱/۴۶)
سهک سوم	۴۷	۲۵	۰/۷۷۰	۰/۱۹۲
P-value				
الگوی ریز مغذی سوم				
زیر ۵۵ سال			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۳۱	۱۵	۱/۴۹ (۰/۶۵-۳/۴۴)	۱/۰۳ (۰/۳۴-۳/۰۹)
سهک دوم	۲۹	۲۱	۰/۸۶ (۰/۳۷-۱/۹۷)	۰/۹۴ (۰/۳۳-۲/۶۹)
سهک سوم	۴۳	۱۸	۰/۷۳۱	۰/۹۲۰
P-value				
۵۵ سال و بالاتر			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۴۹	۲۸	۱/۶۵ (۰/۸۶-۳/۱۷)	۱/۵۳ (۰/۵۹-۳/۹۱)
سهک دوم	۳۸	۳۶	۰/۶۴ (۰/۳۱-۱/۳۳)	۰/۴۸ (۰/۱۶-۱/۴۰)
سهک سوم	۴۶	۱۷	۰/۲۳۸	۰/۱۸۲
P-value				
الگوی ریز مغذی چهارم				
زیر ۵۵ سال			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۲۸	۲۲	۰/۵۹ (۰/۲۷-۱/۲۸)	۰/۵۰ (۰/۱۹-۱/۳۵)
سهک دوم	۴۱	۱۹	۰/۴۸ (۰/۲۰-۱/۱۳)	۰/۴۶ (۰/۱۵-۱/۳۷)
سهک سوم	۳۴	۱۳	۰/۰۹	۰/۱۶۴
P-value				
۵۵ سال و بالاتر			۱/۰۰ (Ref)	۱/۰۰ (Ref)
سهک اول	۳۵	۳۸	۰/۸۱ (۰/۴۱-۱/۵۹)	۰/۷۴ (۰/۲۶-۲/۰۸)
سهک دوم	۳۴	۳۰	۰/۱۸ (۰/۰۸-۰/۳۹)	۰/۱۳ (۰/۰۴-۰/۴۳)
سهک سوم	۶۴	۱۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
P-value				

برای به دست آوردن نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) از رگرسیون لجستیک استفاده شده است. مدل اول، مدل خام است که هیچگونه تعدیلی انجام نگرفته است.<sup>۱</sup> در مدل دوم اثر مخدوشگرهای احتمالی جنسیت، سن، نمایه توده بدنی (BMI)، استعمال سیگار، اعتیاد به مواد مخدر، بیماری‌های همراه، سابقه خانوادگی سرطان، فعالیت بدنی، مصرف هرگونه مکمل، نحوه طبخ غذا و انرژی دریافتی تعدیل شده است.<sup>۲</sup>

## • بحث

تحلیلی تجمعی شامل ده مطالعه کوهورت، کاهش ۱۷ درصدی خطر سرطان ریه را در بالاترین پنجم مصرف فیبر نسبت به پایین‌ترین پنجم گزارش کرد (۱۱). با این وجود در برخی مطالعات رابطه کاهنده معناداری مشاهده نشد (۳۰). مکانیسم‌های پیشنهادی اثربخشی فیبر شامل کاهش التهاب سیستمیک با کاهش CRP (C-Reactive Protein) و افزایش آدیپونکتین (۳۱، ۳۲)، کاهش گلوکز خون، IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) و مقاومت به انسولین می‌باشد (۳۳)؛ همچنین فیبر به عنوان منبع پری‌بیوتیک باعث بهبود ترکیب میکروبیوتای روده و تولید اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر (SCFAs) مانند بوتیرات می‌شود. تغییرات مثبت میکروبیوتای روده از طریق محور روده-ریه می‌تواند پاسخ‌های التهابی و ایمنی ریه را تحت تاثیر قرار دهد (۳۴، ۳۵). SCFAs با تنظیم ایمنی، حفظ هموستاز روده‌ای، سرکوب التهاب، تعدیل اپی‌ژنتیکی به عنوان مهارکننده‌های هیستون داستیلاز و بیان ژن‌های سرکوبگر تومور، تنظیم بیان p21 و همچنین به عنوان لیگاندهای GPCR (G protein-coupled receptor)، بر سرطان ریه تاثیر می‌گذارند (۳۴-۳۶).

یافته‌های مطالعه ما تاییدکننده مطالعات متعددی می‌باشد که ارتباط معکوس معنادار بین بتاکریپتوگزانتین (گزانتوفیلی با فعالیت پروویتامین A) و خطر سرطان ریه را تأیید کرده‌اند (۱۳، ۳۷)؛ از جمله در مطالعه تحلیلی تجمعی شامل هفت مطالعه کوهورت، بتاکریپتوگزانتین خصوصاً در سیگاری‌های فعلی، با کاهش معنی‌دار خطر سرطان ریه مرتبط بود (۱۳). با این حال، در برخی مطالعات ارتباط معناداری نشان داده نشد (۳۸، ۳۹). مکانیسم‌های حفاظتی پیشنهادی بتاکریپتوگزانتین شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، کاهش آسیب DNA، سرکوب تکثیر سلولی و مهار مسیرهای التهابی NF- $\kappa$ B، تنظیم کاهشی AP-1 و تنظیم کاهشی سیگنالینگ  $\alpha$ 7-nAChR/PI3K/Akt (  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptor /Phosphoinositide 3-RAR $\beta$  kinase/protein kinase B)، همچنین بازبانی مسیر (Retinoic acid receptor beta)، سرکوب پروتئین سیکلین D1 و افزایش مهارکننده چرخه سلولی p21 می‌باشد (۴۰-۴۲). نتایج مطالعه ما هم‌راستا با شماری از مطالعات قبلی می‌باشد که نشان‌دهنده ارتباط معکوس معنادار بین لیکوپین (کاروتنوئیدی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی) و خطر سرطان ریه هستند (۱۲، ۳۷)؛ از جمله در مطالعه متآنالیزی، مصرف غذایی لیکوپین با کاهش حدود ۱۷٪ خطر بروز سرطان ریه همراه بود، نتایج دوز-پاسخ نشان داد که مصرف روزانه حدود ۵ میلی‌گرم لیکوپین مفید است و سطوح بیش از ۱۰ میلی‌گرم مزیت بیشتری ندارد (۱۲). در حالی که برخی مطالعات ارتباط

در مطالعه حاضر، ارتباط الگوهای ریزمغذی با خطر سرطان ریه بر اساس سن ابتلا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که از بین ۴ الگوی ریزمغذی شناسایی شده، الگوی چهارم متشکل از ویتامین E، آلفاتوکوفرول، فیبر محلول و نامحلول، بتاکریپتوگزانتین و لیکوپین؛ که می‌توان آن را تحت عنوان الگوی "فیبر و آنتی‌اکسیدان" نام برد، در مقایسه با سایر الگوها، به طور معناداری موجب کاهش خطر سرطان ریه در سنین بالاتر از ۵۵ سال می‌شود. هم‌گرایی "فیبر" با "ترکیبات آنتی‌اکسیدانی" در الگوی حاضر، اثر هم‌افزایی چند ریزمغذی را هم‌زمان بازتاب می‌دهد، مزیتی که تحلیل تک ماده‌ای قادر به نشان دادن آن نیست.

مطابق با دانش ما، تاکنون دو مطالعه به بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با سرطان ریه پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای مورد-شاهدی، الگو آنتی‌اکسیدان مشابه مطالعه ما با خطر سرطان ریه ارتباط معکوس معناداری داشت (۷). همچنین نتایج مطالعه ما هم‌راستا با مطالعه کوهورتی بود که نشان داد پیروی از الگوی «ویتامین و فیبر» با کاهش بروز سرطان ریه مرتبط است (۸).

همچنین مطالعات متعددی اثر ریزمغذی‌ها را به صورت منفرد با خطر سرطان ریه بررسی کرده‌اند. یافته‌های مطالعه حاضر با برخی مطالعات پیشین هم‌سو است که ارتباط معناداری بین مصرف ویتامین E و آلفاتوکوفرول (فرم فعال بیولوژیکی ویتامین E) با کاهش خطر سرطان ریه را گزارش کرده‌اند (۹، ۲۱، ۲۲)؛ از جمله مطالعه متآنالیزی که نشان داد مصرف غذایی ویتامین E، ۱۴٪ خطر سرطان ریه را کاهش می‌دهد (۹). در مطالعه متآنالیز دیگری، به ازای هر ۲ میلی‌گرم در روز افزایش مصرف ویتامین E در رژیم غذایی، خطر سرطان ریه ۵٪ کاهش یافت (۲۱). همچنین در مطالعه‌ای مورد-شاهدی افزایش مصرف آلفاتوکوفرول غذایی با کاهش ۳۴ تا ۵۳ درصدی خطر سرطان ریه همراه بود (۲۲). از سوی دیگر برخی از مطالعات کوهورت و مورد-شاهدی رابطه معکوس معناداری بین مصرف ویتامین E یا آلفاتوکوفرول با سرطان ریه، مشاهده نکردند (۱۰، ۲۳). مکانیسم‌های حفاظتی ویتامین E و آلفاتوکوفرول شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، کاهش نیتروزامین‌ها، مهار مسیرهای NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B) و پروتئین کیناز C، مهار رگ‌زایی، مهار تکثیر سلولی از طریق کاهش سیکلین E و D1 و تقویت پاسخ ایمنی ضدتوموری است (۲۴-۲۸).

در مطالعات متعددی نیز مصرف بالاتر فیبر غذایی با کاهش معنادار خطر سرطان ریه مرتبط بود (۱۱، ۲۹)؛ از جمله مطالعه

بنابراین توصیه می‌شود مطالعات آینده‌نگر با طراحی دقیق‌تر، حجم نمونه بزرگ‌تر، سنجش بیومارکرهای خونی و کنترل دقیق‌تر مخدوش‌گرها صورت گیرد. همچنین می‌توان از الگوهای ریزمغذی خاصی جهت مداخله در افراد مبتلا، برای بررسی تأثیرات الگوها و روشن‌سازی مسیرهای پیشگیری از سرطان ریه استفاده کرد.

#### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که با توجه به افزایش بروز سرطان ریه با افزایش سن، پیروی از الگوی ریزمغذی چهارم موسوم به الگوی فیبر و آنتی‌اکسیدان، کارایی بیشتری نسبت به سایر الگوهای مورد مطالعه برای کاهش و پیشگیری از سرطان ریه دارد. این نتایج تأثیر قابل توجه الگوهای ریزمغذی را بر بروز سرطان ریه نمایان می‌سازد؛ همچنین می‌تواند مبنایی برای مداخلات تغذیه‌ای و سیاست‌های پیشگیرانه در سطح جامعه باشد. نیاز است که مطالعات بیشتر و با جامعه آماری بزرگتری برای تأیید این یافته‌ها انجام گیرد.

#### تقدیر و تشکر

ما از انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران و همچنین سایر محققین، کارکنان بیمارستان‌های مسیح دانشوری و طالقانی و تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه کمال تشکر و قدرانی را داریم.

#### منابع مالی

این مقاله مربوط به پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته علوم تغذیه می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است.

#### تضاد علایق

نویسندگان هیچگونه تضاد منافی گزارش نکردند.

معناداری گزارش نکرده‌اند (۱۳، ۳۸). مکانیسم‌های محافظتی احتمالی لیکوپن شامل مهار پراکسیداسیون لیپیدی، تعدیل سیتوکین‌های التهابی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز، مهار مسیرهای PI3K/AKT و IGF-1، کاهش سیکلین D1 و القای آپوپتوز است (۴۳-۴۵). لیکوپن با افزایش بیان Connexin-43 نیز موجب بهبود ارتباط بین سلولی و مهار پیشرفت تومور می‌شود؛ همچنین در مهار استرس اکسیداتیو ناشی از دود سیگار از طریق مسیر BER (base excision repair) نقش دارد (۴۶).

با این حال، ناهمگونی نتایج مطالعات ممکن است ناشی از تفاوت در طراحی پژوهش‌ها، نوع منبع غذایی (همچنین در مورد فیبر، نوع فیبر و در ارتباط با ویتامین E، نوع ایزومر آن) (۲۹)، میزان و الگوی مصرف، خطاهای احتمالی ارزیابی غذایی، تفاوت در فراهم‌زیستی (۴۷)، شیوه آماده‌سازی مواد غذایی، ویژگی‌های جمعیتی، عوامل مخدوش‌گر و اثرات متقابل با سایر ترکیبات موجود در منابع غذایی باشد (۱۲).

از نقاط قوت پژوهش می‌توان گفت: این مطالعه نخستین مطالعه در خاورمیانه می‌باشد که به بررسی ارتباط الگوهای ریزمغذی با سرطان ریه بر اساس سن مبتلا پرداخته است؛ از پرسشنامه‌های معتبر تکمیل‌شده توسط افراد آموزش‌دیده با امکان کنترل عوامل مخدوش‌گر استفاده گردید؛ علاوه بر این از بیماران تازه تشخیص و شاهد‌های بیمارستانی جهت کاهش سوگرایی انتخاب و یادآوری استفاده شد.

از نقاط ضعف مطالعه می‌توان گفت: اشتباهات اندازه‌گیری جزء لاینفک مطالعات رژیم غذایی می‌باشد؛ اگرچه اثر بسیاری از مخدوشگرها تعدیل شد، اما نمی‌توان اثر مخدوشگرهای باقی‌مانده را نادیده گرفت؛ عدم امکان حذف کامل سوگرایی انتخاب و یادآوری نیز چالش برانگیز است. همچنین معیارهای تحلیل عاملی، ذهنی بوده و با تشخیص محقق صورت می‌گیرد.

#### References

1. 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: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. Salehiniya H, Bahadori M, Ghanizadeh G, Raei M. Epidemiological Study of Lung Cancer in Iran: A Systematic Review. *Iranian journal of public health*. 2022;51(2):306-17.
3. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in chest medicine*. 2020;41(1):1-24.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21s-49s.
5. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 2014;77(3):202-8.
6. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(4):563-77.
7. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Gutiérrez LP, et al. Nutrient patterns and risk of lung cancer: a factor analysis in Uruguayan men. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008;61(3):283-91.
8. Gnagnarella P, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Bertolotti R, Spaggiari L, et al. Nutrient intake and nutrient patterns and risk of lung cancer among heavy smokers: results from the COSMOS screening study with annual low-dose CT. *European journal of epidemiology*. 2013;28(6):503-11.

9. Chen G, Wang J, Hong X, Chai Z, Li Q. Dietary vitamin E intake could reduce the risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(4):6631-7.
10. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(5):475-82.
11. Yang JJ, Yu D, Xiang YB, Blot W, White E, Robien K, et al. Association of Dietary Fiber and Yogurt Consumption With Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis. *JAMA oncology*. 2020;6(2):e194107.
12. Balali A, Fathzadeh K, Askari G, Sadeghi O. Dietary intake of tomato and lycopene, blood levels of lycopene, and risk of total and specific cancers in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Frontiers in nutrition*. 2025;12:1516048.
13. Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2004;13(1):40-8.
14. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current opinion in lipidology*. 2002;13(1):3-9.
15. Freisling H, Fahey MT, Moskal A, Ocké MC, Ferrari P, Jenab M, et al. Region-specific nutrient intake patterns exhibit a geographical gradient within and between European countries. *The Journal of nutrition*. 2010;140(7):1280-6.
16. Moskal A, Pisa PT, Ferrari P, Byrnes G, Freisling H, Boutron-Ruault MC, et al. Nutrient patterns and their food sources in an International Study Setting: report from the EPIC study. *PloS one*. 2014;9(6):e98647.
17. Allès B, Samieri C, Lorrain S, Jutand MA, Carmichael PH, Shatenstein B, et al. Nutrient Patterns and Their Food Sources in Older Persons from France and Quebec: Dietary and Lifestyle Characteristics. *Nutrients*. 2016;8(4):225.
18. Asghari G, Rezazadeh A, Hosseini-Esfahani F, Mehrabi Y, Mirmiran P, Azizi F. Reliability, comparative validity and stability of dietary patterns derived from an FFQ in the Tehran Lipid and Glucose Study. *British journal of nutrition*. 2012;108(6):1109-17.
19. Azar M, Sarkisian E. Food composition table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute, Shaheed Beheshti University; 1980. Farsi.
20. Aadahl M, Jørgensen T. Validation of a new self-report instrument for measuring physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(7):1196-202.
21. Zhu YJ, Bo YC, Liu XX, Qiu CG. Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2017;26(2):271-7.
22. Mahabir S, Schendel K, Dong YQ, Barrera SL, Spitz MR, Forman MR. Dietary alpha-, beta-, gamma- and delta-tocopherols in lung cancer risk. *International journal of cancer*. 2008;123(5):1173-80.
23. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxyl radical absorbing capacity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1997;6(11):907-16.
24. Ricciarelli R, Zingg JM, Azzi A. The 80th anniversary of vitamin E: beyond its antioxidant properties. *Biological chemistry*. 2002;383(3-4):457-65.
25. Karimzadeh L, Koohdani F, Siassi F, Mahmoudi M, Moslemi D, Safari F. Relation between nitrate and nitrite food habits with lung cancer. *Journal of experimental therapeutics & oncology*. 2012;10(2):107-12.
26. Ahn KS, Sethi G, Krishnan K, Aggarwal BB. Gamma-tocotrienol inhibits nuclear factor-kappaB signaling pathway through inhibition of receptor-interacting protein and TAK1 leading to suppression of antiapoptotic gene products and potentiation of apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 2007;282(1):809-20.
27. Yuan X, Duan Y, Xiao Y, Sun K, Qi Y, Zhang Y, et al. Vitamin E Enhances Cancer Immunotherapy by Reinvigorating Dendritic Cells via Targeting Checkpoint SHP1. *Cancer discovery*. 2022;12(7):1742-59.
28. Gysin R, Azzi A, Visarius T. Gamma-tocopherol inhibits human cancer cell cycle progression and cell proliferation by down-regulation of cyclins. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(14):1952-4.
29. Cai H, Sobue T, Kitamura T, Ishihara J, Murai U, Sawada N, et al. Dietary fibre intake is associated with reduced risk of lung cancer: a Japan public health centre-based prospective study (JPHC). *International journal of epidemiology*. 2022;51(4):1142-52.
30. Pirie K, Peto R, Green J, Reeves GK, Beral V. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *International journal of cancer*. 2016;139(2):347-54.
31. Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(7):1501-5.
32. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(4):760-6.
33. Biddinger SB, Ludwig DS. The insulin-like growth factor axis: a potential link between glycemic index and cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(2):277-8.
34. Campos-Perez W, Martinez-Lopez E. Effects of short chain fatty acids on metabolic and inflammatory processes in human health. *Biochimica et biophysica acta Molecular and cell biology of lipids*. 2021;1866(5):158900.
35. Verma A, Bhagchandani T, Rai A, Nikita, Sardarni UK, Bhavesh NS, et al. Short-Chain Fatty Acid (SCFA) as a Connecting Link between Microbiota and Gut-Lung Axis-A Potential Therapeutic Intervention to Improve Lung Health. *ACS omega*. 2024;9(13):14648-71.
36. Edmond V, Brambilla C, Brambilla E, Gazzeri S, Eymin B. SRSF2 is required for sodium butyrate-mediated p21(WAF1) induction and premature senescence in human lung carcinoma cell lines. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2011;10(12):1968-77.

37. Shareck M, Rousseau MC, Koushik A, Siemiatycki J, Parent ME. Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;7:23.
38. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women (Canada). *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(3):231-7.
39. Sun Y, Wu J, Yoon HS, Buchowski MS, Cai H, Deppen SA, et al. Associations of Dietary Intakes of Carotenoids and Vitamin A with Lung Cancer Risk in a Low-Income Population in the Southeastern United States. *Cancers*. 2022;14(20).
40. Lian F, Hu KQ, Russell RM, Wang XD. Beta-cryptoxanthin suppresses the growth of immortalized human bronchial epithelial cells and non-small-cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor beta expression. *International journal of cancer*. 2006;119(9):2084-9.
41. Liu C, Bronson RT, Russell RM, Wang XD.  $\beta$ -Cryptoxanthin supplementation prevents cigarette smoke-induced lung inflammation, oxidative damage, and squamous metaplasia in ferrets. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2011;4(8):1255-66.
42. Iskandar AR, Miao B, Li X, Hu K-Q, Liu C, Wang X-D.  $\beta$ -Cryptoxanthin reduced lung tumor multiplicity and inhibited lung cancer cell motility by downregulating nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  signaling. *Cancer Prevention Research*. 2016;9(11):875-86.
43. Campos KKD, de Oliveira Ramos C, Martins TL, de Paula Costa G, Talvani A, Garcia CCM, et al. Lycopene mitigates pulmonary emphysema induced by cigarette smoke in a murine model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2019;65:93-100.
44. Nahum A, Zeller L, Danilenko M, Prall OW, Watts CK, Sutherland RL, et al. Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1. *European journal of nutrition*. 2006;45(5):275-82.
45. Gu H, Pan C, Xu Q, Lu J, Zhao T, Fu K, et al. Lycopene Suppresses Lung Cancer Progression via PI3K/AKT Pathway Inhibition and Apoptosis Induction: Mechanistic and Safety Insights from Preclinical Models 2025.
46. Cheng J, Miller B, Balbuena E, Eroglu A. Lycopene protects against smoking-induced lung cancer by inducing base excision repair. *Antioxidants*. 2020;9(7):643.
47. Parker RS, Swanson JE, You CS, Edwards AJ, Huang T. Bioavailability of carotenoids in human subjects. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(1):155-62.

## The Association Between Micronutrient Patterns and Lung Cancer Risk Based on Age of Onset in Adults in Tehran: A Case-Control Study

Mamaghanian M<sup>1</sup>, Mohammadzadeh M<sup>1</sup>, Bahrami A<sup>1</sup>, Seifi Sh<sup>\*2</sup>, Bazhan M<sup>3</sup>,  
Sheikhi Z<sup>4</sup>, Rahmani Seraji H<sup>5</sup>, Hejazi E<sup>\*6</sup>

1. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. \*Corresponding author: Research Center of Thoracic Oncology (RCTO), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran. Email: sh\_seifi@yahoo.com
3. Dept. of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Dept. of Quality-of-life, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Iran
5. Dept. of Hematology and Oncology, Taleghani Hospital, , Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. \*Corresponding author: Assistant Prof, Dept. of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: ehsanhejazi@gmail.com

Received 16 Sep, 2025

Accepted 18 Nov, 2025

**Background and Objective:** Lung cancer is the most common cancer in the world. Limited studies have examined the association between micronutrient patterns and lung cancer risk. Considering the importance of identifying these patterns in developing preventive strategies and public health policies, this study aimed to investigate the relationship between micronutrient patterns and lung cancer risk by age at onset in an Iranian population.

**Materials and Methods:** This hospital-based case-control study included 135 cases and 237 controls. General information, physical activity, and food frequency questionnaires were completed, and anthropometric indices were measured. Micronutrient patterns were identified using principal component analysis (PCA) based on 33 micronutrients. Associations between the derived patterns and lung cancer risk were assessed using multivariable logistic regression.

**Results:** Among the four identified micronutrient patterns, the fourth micronutrient pattern, labeled the “fiber and antioxidant” pattern—characterized by insoluble fiber, soluble fiber, vitamin E,  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -cryptoxanthin, and lycopene—was significantly associated with reduced lung cancer risk OR=0.22 (CI 95%=0.10-0.46, P<0.001). Additionally, this model can significantly reduce the incidence of lung cancer in individuals aged 55 years and older—a group at higher risk of developing the disease (OR = 0.13, 95% CI = 0.04–0.43, P < 0.001).

**Conclusion:** Given the age-related increase in lung cancer incidence, the fourth micronutrient pattern referred to as the fiber and antioxidant pattern, appears to have greater preventive potential compared with other patterns. Further studies with larger populations are warranted to confirm these findings.

**Keywords:** Micronutrient patterns, Lung cancer, Factor analysis, Diet