

ارتباط دریافت فولات با خطر سرطان پستان در زنان تهرانی: یک مطالعه مورد- شاهدی

فاطمه رضائیان^۱، بهرام رسیدخانی^۲، حمیدرضا میرزایی^۳، اسماعیل اکبری^۴، میترا فروتن غزنوی^۵، ژاله شادمان^۱، آناهیتا هوشیارزاد^۶،
زهرا صناعت^۷، سعید پیروزپناه^۸

- ۱- دانشآموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۲- استادیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۳- استادیار رادیوتراپی، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
- ۵- دانشجوی دوره کارشناسی ارشد علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۶- پژوهشیار گروه تحقیقات تغذیه، انتستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۷- استادیار مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوزی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۸- نویسنده مسئول: استادیار گروه بیوشیمی و تغذیه جامعه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

پست الکترونیکی: Pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۱

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۲۰

چکیده

سابقه و هدف: کمبود دریافت غذایی فولات می‌تواند در تومورزایی بسیاری از سرطان‌ها نقش داشته باشد. با توجه به شیوع روزافزون سرطان پستان در ایران، این پژوهش با هدف بررسی ارتباط مقادیر دریافت فولات و خطر سرطان پستان صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی ۱۷۷ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۶۹ نفر گروه شاهد بدون سابقه بدخیمی از بیمارستان‌های آموزشی و درمانی مرتبط با دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انتخاب شدند. داده‌های پرسشنامه‌های دموگرافیک، فعالیت فیزیکی و بسامد خوارک یک‌ساله گردآوری شد. مقادیر انرژی تام و فولات با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV تخمین زده شد.

یافته‌ها: در این پژوهش، همبستگی معنی‌داری بین وضعیت دریافت روزانه فولات غذایی و خطر سرطان پستان مشاهده نشد. یافته‌های حاضر، همبستگی وارونه معنی‌داری بین دریافت روزانه فولات غذایی در مقادیر بالا و خطر سرطان پستان در دوران پس از یائسگی نشان دادند (۰/۰۳۵-۰/۰۸۸؛ ۹۵٪ CI: ۰/۰۳۵-۰/۰۸۸؛ نسبت شناس). افزایش مقادیر دریافت روزانه فولات غذایی در سهک دوم با نسبت شناس برابر ۰/۲۶ (۰/۰۵-۰/۰۲۲) و سهک سوم با نسبت شناس ۰/۱۷ (۰/۰۳۵-۰/۰۸۸) با روند معنی‌دار کاهش در شناس ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی همراه بود ($P_{\text{for trend}} = ۰/۰۳۶$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، دریافت فولات با خطر سرطان پستان در کل زنان مرتبط نبود، در حالی که در زنان پس از یائسگی ارتباط معکوس معنی‌داری مشاهده شد.

واژگان کلیدی: فولات، دریافت غذایی، سرطان پستان، مورد- شاهدی، پرسشنامه بسامد خوارک

• مقدمه

تغذیه‌ای را در بستر سبب‌شناسی سرطان پستان معرفی و پیشنهاد کرده‌اند (۴).

فولات یکی از ویتامین‌های گروه ب است که در بسیاری از منابع غذایی به خصوص در سبزی‌ها با برگ سبز تیره، میوه‌ها، جگر، سیب‌زمینی، لبیات، نان و غلات وجود دارد (۵). برپایه یافته‌های به‌دست آمده از پژوهش‌های تجربی،

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین نوع بدخیمی در بین زنان جوامع مختلف از جمله ایران است (۲، ۱). در مقایسه با جوامع غربی، سن بروز این بیماری در زنان ایرانی، پایین‌تر و با تظاهرات بالینی شدیدتری همراه است (۳). پژوهشگران تاکنون عوامل خطر بالقوه‌ای همانند وراثت، عوامل هورمونی و باروری و عوامل محیطی نظیر سیک زندگی و به ویژه عوامل

درباره ای می تواند در افراد سالم از بروز سرطان پیشگیری کند (۶). البته برخی یافته ها ارتباط مشخصی بین فولات دریافتی و خطر بروز سرطان پستان را گزارش نکرده اند (۷، ۲۰، ۲۱).

از این رو، به دلیل نبود پژوهش مشابه در جامعه ایرانی و تناقض در یافته های پژوهش های پیشین در این زمینه ضرورت انجام بررسی ارتباط دریافت غذایی فولات با خطر بروز سرطان پستان در جامعه ای از ایرانیان ضروری به نظر رسید. در عین حال در مطالعات پیشین نقش مصرف نوشیدنی های الکلی و غنی سازی مواد غذایی با فولات به عنوان عوامل بالقوه تأثیرگذار بر شرایط بررسی ارتباط مصرف غذایی فولات با سرطان پستان گزارش شده است. بنابراین، در بررسی حاضر، نسبت شانس خطر سرطان پستان به واسطه مصرف غذایی فولات، با تعديل این دو متغیر محدود ش گر در جامعه ایرانی، می تواند شرایط متفاوتی را در مقایسه با بررسی های گذشته مهیا سازد.

از آنجا که سن پایین در اولین قاعده‌گی، سن بالا در زمان یائسگی، تعداد کم بارداری و شیردهی، تجرد و نداشتن فعالیت بدنی از عوامل خطرساز در بروز سرطان پستان شناخته شده اند، در این مطالعه اثر این عوامل تعديل شد. با وجود شیوع بالای سرطان پستان و کمبود دریافت غذایی فولات در ایران (۷) تاکنون مطالعه ای از این زمینه انجام نشده است. بنابراین در این مطالعه ارتباط مقادیر دریافت روزانه فولات با خطر سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

• مواد و روش ها

جامعه مورد مطالعه: این پژوهش یک مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان بود. گروه مورد زنان مبتلا به سرطان پستان در محدوده سنی ۳۰ تا ۶۰ سال بودند که به بخش انکلوژی مرکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در فاصله زمانی سال های ۱۳۸۶-۸۹ بهره از مراجعه کردند. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد عبارت بودند از: تأیید بدخیمی از نظر هیستوپاتولوژی بافت، تمایل به شرکت در طرح و تکمیل پرسشنامه، اولین ابتلا به سرطان، نداشتن سابقه اببتلا به هرگونه توده خوش خیم پستان (کیست های پستان، تغییرات فیبرو کیستیک در پستان، فیبرو آدنوما، آبسه های پستانی، التهاب های مجاری پستان و نکروز چربی)، عدم تغییر در الگوی غذایی ۳ سال اخیر (عدم تغییر در الگوی رژیم غذایی به دلیل بیماری اخیر و عدم استفاده از رژیم های گیاه خواری، پرپرتوئین، چاقی یا

دریافت پایین فولات غذایی می تواند در سبب شناسی برخی بیمارهای مزمن نظری قلبی-عروقی و انواع سرطان نقش و در افزایش شانس ابتلا به این نوع بیماری ها اهمیت داشته باشد. کمبود فولات در طول گذر زمان قادر به القای تومور زایی به واسطه ایجاد تغییرات ژنتیکی است (۶). متابولیت های فولات نظری متشابه تراهایدروفولات برای سنتز تیمیدین (باز پیریمیدینی) و فرمیل تراهایدروفولات در سنتز پورین های Deoxyribonucleic acid (DNA) اهمیت فراوانی دارند (۷). بنابراین، فولات می تواند در ایجاد پایداری کروموزوم اهمیت وافری داشته باشد. فولات به عنوان کوآنزیم بیوسنتز-S-آدنوزیل متیونین (adenosyl methionine SAM) توسط آنزیم متیونین سنتتاز نقش کلیدی دارد و در تنظیم چگالی متیلاسیون رشته DNA و تنظیم بیان ژن های متعدد اهمیت دارد (۸). گزارش شده است که کمبود فولات با موقع جهش های نقطه ای در ژن K-ras، شکستگی در رشته DNA، شکستگی کروموزوم، هیپومتیلاسیون عمومی DNA، اختلال در ترمیم رشته DNA و سرانجام با تظاهر نئوپلاسمیک می تواند همراه باشد (۹). با این رویکرد، یافته های مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می دهند که کمبود دریافت فولات می تواند با افزایش خطر بروز سرطان های مختلف همراه باشد (۱۰، ۱۱). بر پایه پژوهش های صورت گرفته در مبتلایان به سرطان کولورکتال، همبستگی وارونه بین فولات دریافتی و خطر بروز سرطان به نظر می رسد (۱۲). در مطالعه آینده نگر کانادا و یک پژوهش مورد-شاهدی در چین نشان داده شد که افراد در بالاترین درجه از دریافت فولات ۴۰ درصد کمتر در مواجهه با خطر بروز سرطان کولورکتال هستند (۱۳). این همبستگی وارونه در سرطان های تخدمان، دهان و حلق نیز توسط مطالعات گذشته نگر نشان دادند که مقادیر بالای مصرف فولات و سطح بالای فولات در جریان خون با خطر بروز سرطان پستان بعد از یائسگی ارتباط عکس دارد (۱۴). در مطالعه زنان بزریلی در افرادی که در بالاترین سه کم دریافت فولات قرار داشتند، خطر سرطان پستان افزایش داشت (۱۵). تا کنون فقط در یک مطالعه کوهرت و پنج پژوهش مورد-شاهدی، ارتباط وارونه بین فولات دریافتی و خطر سرطان پستان مشاهده شده است (۱۶). هر چند افزایش سیار زیاد فولات دریافتی در سنین بالا و در صورت وجود آسیب های پیش نئوپلاستیک، خود مستعد کننده بروز سرطان است، ولی مقادیر مناسب

عادات غذایی (غذاهای رستوران و طرز طبخ غذا) تحت عنوانیں ۱۳۶ قلم غذایی گروه بندی شدند. از افراد شرکت‌کننده تکرر مصرف (در پنج گزینه هرگز، بار در روز، بار در هفته، بار در ماه یا بار در سال) و مقدار مصرفی معمول در هر بار برای هر قلم خوارکی در پرسشنامه بسامد خوارک، در مصاحبه رودررو توسط پرسشگر مجرب سؤال شد. اندازه سهم برخی مواد غذایی با استفاده از تصاویر به دست آمده از شبکه اینترنت مشخص شد. مصرف متوسط روزانه هر نوع قلم غذایی برای هر فرد با حاصل ضرب تکرر مصرف هر ماده غذایی با مقادیر استاندارد جانشین مربوطه (ارائه شده در کتابچه مرجع سازمان ملی غذایی) تنظیم شد. دریافت‌های معمول فرد طی یک سال گذشته در این پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر متوسط انرژی تام و فولات بریافتنی روزانه با استفاده IV Nutritionist آنالیز شد. روایی این پرسشنامه (Validity) در مطالعه‌ای توسط پیروزپناه و همکاران بررسی شد. بین دریافت‌های غذایی فولات تعدیل شده از نظر عوامل مخدوش‌کننده (به دست آمده از FFQ بر اساس میکروگرم) با مقادیر پلاسمایی فولات همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.01$).^(۱۹) میزان فعالیت فیزیکی افراد با تکمیل پرسشنامه از طریق مصاحبه با افراد به دست آمد. این پرسشنامه بر اساس شدت فعالیت فیزیکی تنظیم شده است. از کل ۱۸۴ نفر گروه مورد و ۱۷۴ نفر گروه کنترل، پس از حذف افرادی که کمتر از ۵۰۰ کیلوکالری و بیشتر از ۴۵۰۰ کیلوکالری در روز دریافت می‌کردند، در کل ۱۷۷ نفر از گروه مورد و ۱۶۹ نفر از گروه شاهد برای تحلیل داده‌ها باقی ماندند.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 انجام پذیرفت. برای توصیف داده‌های کمی از شاخص‌های آماری میانگین، انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی‌های مطلق و نسبی استفاده شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها، چولگی و کشیدگی داده‌ها بررسی و در ضمن از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. در مورد داده‌های کمی که توزیع نرمال داشتند، مقایسه میانگین‌ها توسط آزمون مستقل t و در مورد داده‌های کمی که توزیع غیرنرمال داشتند، آزمون Mann-Whitney استفاده شد. متغیرهای دریافت روزانه فولات غذایی و فولات تام پس از تعدیل لگاریتمی، میانگین ژئومتریک این متغیرها (جهت گزارش میانگین ژئومتریک یا میانگین هندسی، آنتی لگاریتم بر روی

lagri)، نداشتند پیشینه ابتلا به بیماری‌های وابسته به هورمون و زنانه (نظیر انواع دیابت، هیپرتیروئیدیسم، سندروم تحملان پلی کیستیک، سایر مشکلات هورمونی و قاعدگی نامرتب)، عدم مصرف داروها (نظیر متتروکسات، سیکلوسپورین، متفورمین، آسپرین، ضدتشنج و ضدبارداری). تکمیل فرم پرسشنامه در فاصله زمانی ۶ ماه پس از تشخیص بیماری انجام شد.

روش نمونه‌گیری آسان (Convenience sampling) در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. گروه شاهد از افراد سالم مراجعه کننده به همان بیمارستان‌ها بدون سابقه ابتلا به هر گونه توده بدخیم و خوش‌خیم، عدم تغییر در الگوی غذایی ۵ سال اخیر، نداشتند شرایط فیزیولوژیکی بارداری و شیردهی، نداشتند پیشینه ابتلا به بیماری‌های هورمونی و زنانه و سایر بیماری‌های مزمن مرتبط با تغذیه و عدم مصرف داروهای متتروکسات، سیکلوسپورین، متفورمین، آسپرین، ضدتشنج و ضدبارداری انتخاب شدند. افراد از نظر سن و محل زندگی گروه مورد و شاهد همسان شدند.

از همه افراد مورد مطالعه پس از توجیه کامل شفاهی در مورد اهداف مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. در این تحقیق از کلیه افراد گروه‌های مورد و شاهد پس از ورود به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک نظیر سنین مربوط به زمان تشخیص بیماری، نخستین بارداری و بلوغ سؤال شد. وضعیت پائسگی، تعداد بارداری و سقط جنین، استفاده از برخی داروها و مکمل‌ها (به مدت بیش از ۲ ماه در فاصله زمانی ۵ سال قبل از تشخیص بیماری)، تاریخچه مصرف دخانیات (طول مدت و تعداد نخ سیگار) و تاریخچه پزشکی بیماری‌ها جمع‌آوری شد. وزن افراد با کمترین لباس و بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتال Seca و قدشان با استفاده از متر نواری و با دقت ۰/۱ cm اندازه گیری شد.^(۱۸)

در این مطالعه برای ارزیابی دریافت مواد مغذی از پرسشنامه بسامد خوارک نیمه‌کمی FFQ (Food frequency questionnaire) مشتمل بر ۱۳۶ قلم غذایی استفاده شد. سوالات این پرسشنامه به صورت بسته بود. اقلام غذایی در رده‌های گوشت (انواع گوشت، فراورده‌های گوشتی و حبوبات)، تخم مرغ، لبیات، انواع میوه (تازه، بیخ زده و کمپوت)، انواع مختلف سبزی (انواع رده چلیپائیان و غیره)، غلات و غلات تصفیه شده، چربی‌ها، قندهای ساده، نمک و افزودنی‌های رایج، انواع نوشیدنی و

نشان داده شده است. میانه سن در گروه مورد $45/3$ و در گروه شاهد $40/0/9$ بود. فراوانی نسبی سن در زمان تشخیص بیماری بالاتر از 40 سال در گروه مورد ($84/8%$) بیش از گروه شاهد بود ($53/1/5%$). به علاوه، همبستگی در جهت مثبت بین سن در زمان تشخیص بیماری و خطر بروز سرطان پستان ملاحظه شد ($P<0/0/0/1$, Chi-square= $24/7/4$). میانگین سن یائسگی در مبتلایان به سرطان پستان $49/6\pm3/5$ سال (Chi-square= $24/7/4$, P< $0/0/0/1$) بود، ولی از نظر آماری معنی داری نبود ($P-value=0/0/7$).

فراوانی نسبی افرادی که فعالیت کم یا نشسته داشتند، در گروه شاهد بیش از گروه مورد بود، ولی در سطح فعالیت بدنی فعال، تعداد افراد گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود ($P-value=0/0/0/6$). فراوانی افرادی که دریافت کننده کالری بالا بودند، در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بیشتر بود، در حالی که نسبت بالایی از افراد گرود شاهد دریافت کالری محدودتری داشتند ($P-value=0/0/0/1$, Chi-square= $19/0/5$).

داده های لگاریتمی اعمال شد) در شکل ۱ ارائه شده است. از تحلیل رگرسیون لجستیک برای تعیین نسبت شانس بیماری و فواصل اطمینان $95/95%$ جهت بررسی همبستگی دریافت فولات با خطر بروز سرطان پستان، بهره گرفته شد. اگر همبستگی معنی داری بین هر عامل مخدوش کننده با بیماری وجود داشت، در تحلیل صورت گرفته در مدل رگرسیون لجستیک لحاظ شدند و اثر آن ها تعدیل شد. برای پیشگیری از اثر مخدوش کننده باقی مانده، برخی از متغیرهای بالقوه با اثر مخدوش کننده گی قابل توجه که ارتباط معنی دار نداشتند، نیز وارد مدل شدند (مانند سن یائسگی). سطح معنی داری در این مطالعه $P-value<0/0/5$ در نظر گرفته شد.

۰ یافته ها

در این مطالعه $77/77%$ افراد گروه کنترل و $77/7%$ مبتلایان به سرطان پستان، دریافت ناکافی فولات (400 میکرو گرم Recommended dietary RDI در روز) بر پایه مقادیر intake (کالری روزانه افراد در گروه های مورد و شاهد در جدول ۱

جدول ۱- مشخصات سنی، سطح فعالیت بدنی و انرژی تام دریافتی روزانه افراد مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	کل افراد مورد مطالعه		P-value
	شاهد (۱۶۶)	مورد (۹۷)	
سن (سال) میانگین <40	$40/0/9\pm11/4$	$49/1\pm8/9^*$	$0/67 **$
	$75(46/9)$	$15(16/0)^†$	$<0/0/1^‡$
	$85(53/1)$	$79(84/0)$	
سن یائسگی (سال) میانگین <49	$47/7\pm5/0/5$	$49/6\pm3/5$	$0/0/7$
	$17(44/7)$	$12(34/3)$	$0/362$
	$21(55/3)$	$23(65/7)$	
			$<0/0/0/6$
فعالیت فیزیکی (%) نشسته کم فعال خیلی فعال	$29(29/6)$	$6(20/7)$	$0/0/7$
	$15(15/3)$	$1(3/4)$	
	$17(17/3)$	$14(48/3)$	
	$37(37/8)$	$8(27/6)$	
انرژی تام دریافتی (کیلو کالری روزانه) میانگین <1813	$2395/9\pm757/5$	$220/5/11\pm972/1$	$0/0/95$
	$72(43/7)$	$18(18/6)$	$<0/0/1$
	$43(25/6)$	$45(46/3)$	
	$51(30/7)$	$34(35/1)$	
			>2477

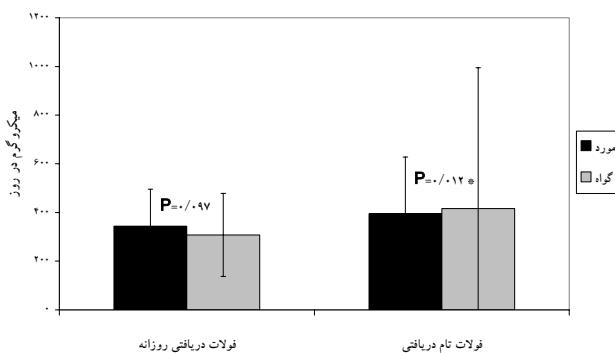
*داده به صورت میانگین و انحراف معیار (Mean±SD) نشان داده شده اند.

** مقادیر میانگین برای متغیرهای کمی توسط آزمون مستقل t در بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه شده است.

† داده های داخل پرانتز نمایانگر توزیع فراوانی نسبی است.

‡ اختلاف بین متغیرهای کیفی در دو گروه مورد و شاهد توسط آزمون مجذور کای تحلیل شده است.

مدت مکمل فولات در ۲۰ نفر (۱۱/۸۳٪) مشاهده شد. دریافت روزانه فولات غذایی بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت ($P\text{-value}=0/0\cdot ۹۷$). ولی دریافت روزانه فولات تام در گروه شاهد قدری بیشتر از گروه مورد بود ($P\text{-value}=0/0\cdot ۱۲$).



شکل ۱- میانگین و انحراف معیار فولات دریافتی روزانه و فولات تام دریافتی در دو گروه مورد و شاهد

^{*} مقادیر P-value با استفاده از تست Mann-Whitney به دست آمده است.

مقادیر نسبت شانس و فواصل اطمینان ۹۵٪ خطر بروز سرطان پستان در همبستگی با مقادیر دریافت روزانه فولات غذایی و فولات تام بعد از تعديل اثر عوامل مخدوش‌گر در جدول ۳ نشان داده شده‌اند. برخی از این عوامل مداخله‌گر با سرطان پستان همبستگی معنی‌داری نشان دادند (مانند: وضعیت تأهل، تعداد سقط و تعداد بارداری، سن یائسگی، انرژی و فعلیت فیزیکی) و در مدل‌های رگرسیون لجستیک چند متغیره اثر آن‌ها تعديل شد. یافته‌های نشان داده شده در جدول ۳ همبستگی معنی‌داری بین وضعیت دریافت روزانه فولات غذایی و خطر بروز سرطان پستان را ارائه ندادند و حتی پس از تعديل اثر عوامل مخدوش‌کننده، سیر روند نسبت شانس برای بروز سرطان پستان بین سه‌گهای دریافتی فولات معنی‌دار نبود ($P\text{-value}=0/19$). با بررسی همبستگی وضعیت دریافت روزانه فولات تام با خطر پیدایش سرطان پستان یافته معنی‌داری از نظر آماری به دست نیامد و حتی پس از تعديل اثر عوامل مخدوش‌کننده یافته قابل توجیهی حاصل نشد ($P\text{-value}=0/23$).

ویژگی‌های افراد از نظر پیشینه بارداری، سقط، وضعیت یائسگی و تأهل در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است. فراوانی بارداری زنده تا ۴ مورد در بین مبتلیان به سرطان پستان بیشتر بود ($P=0/003$ ، $\chi^2=11/81$). فراوانی سابقه سقط بیش از ۲ مورد در مبتلیان به سرطان پستان بیشتر بود و بین فراوانی سقط و بروز بیماری ارتباط مثبتی مشاهده شد ($\chi^2=6/45$, $P=0/011$). فراوانی نسبی تأهل بودن در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود ($\chi^2=14/7$, $P<0/001$).

جدول ۲- مشخصات پیشینه بارداری، یائسگی و تأهل در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	افراد مورد مطالعه		تعداد بارداری زنده
	مورد (۱۶۳)	شاهد (۱۱۰)	
میانگین	$2/96 \pm 1/9^*$	$2/11 \pm 1/9$	<۰/۰۰۱
≤ 2	$73(44/8)^{**}$	$61(65/6)$	۰/۰۰۳
۳-۴	$70(42/9)$	$21(22/8)$	
≥ 5	$20(12/3)$	$11(11/8)$	
تعداد سقط			
میانگین	$0/97 \pm 1/07$	$0/32 \pm 0/85$	<۰/۰۰۱
≤ 1	$82(78/1)$	$84(91/3)$	۰/۰۱۱
≥ 2	$23(21/9)$	$8(8/7)$	
وضعیت یائسگی			
پیش از یائسگی	$83(85/6)$	$72(65/5)$	۰/۰۰۱
پس از یائسگی	$14(14/4)$	$38(34/5)$	
وضعیت تأهل			
مجرد	$7(4/3)$	$18(19/1)$	<۰/۰۰۱
متاهل	$154(95/7)$	$76(80/9)$	

*داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار (Mean±SD) نشان داده شده‌اند.

** فراوانی افراد در هر گروه را نشان می‌دهد. داده‌های داخل پرانتز فراوانی نسبی را نشان می‌دهند.

[†] اختلاف بین متغیرهای کیفی در دو گروه مورد و شاهد توسط آزمون مجذور کای تحلیل شده است.

میانگین و انحراف معیار دریافت غذایی و دریافت تام فولات در دو گروه مورد و شاهد در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. در گروه مورد، تعداد افراد دریافت کننده مکمل فولات ۱۲ نفر (۶/۷۷٪) بود و در گروه شاهد، مصرف طولانی

ارتباط دریافت فولات ... / فاطمه رضائیان و همکاران

جدول ۳- نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ابتلا به سرطان پستان در همبستگی با سهک‌های دریافت فولات غذایی و فولات تام (گروه مورد ۱۷۷ نفر و گروه شاهد ۱۶۹ نفر)

P for trend	سهک‌های دریافت			متغیر فولات غذایی
	سهک سوم	سهک دوم	سهک اول	
	۵۱/۵۸	۵۰/۵۶	۶۸/۶۳	مورد/شاهد
۰/۹۵	۱/۰۱(۰/۰۵۵-۱/۸۵)	۰/۷۶(۰/۴۱-۱/۴۱)	(مرجع)	مدل ۱
۰/۱۹	۱/۰۵(۰/۰۴۵-۲/۴۳)	۰/۶۰(۰/۰۲۷-۱/۳۰)	(مرجع)	مدل ۲
	۵۴/۶۱	۶۰/۵۵	۵۵/۶۱	مورد/شاهد
۰/۶۸	۱/۰۱(۰/۰۵۵-۱/۸۵)	۰/۸۲(۰/۰۳۴-۳/۶۲)	(مرجع)	مدل ۱
۰/۲۳	۲/۳(۰/۰۴۳-۱۲/۷۱)	۰/۸۶(۰/۰۱۶-۴/۴۳)	(مرجع)	مدل ۲

مدل ۱: در این مدل، اثر متغیرهای سن و انرژی (با روش Residual) تعدیل شده است.

مدل ۲: در این مدل، علاوه بر متغیرهای ذکر شده در بالا، اثر سن و انرژی، اثر متغیرهای وضعیت تأهل، تعداد سقط و تعداد بارداری، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات، وضعیت یائسگی، سن یائسگی و سن اولین بارداری نیز تعدیل شده‌اند.

میکروگرم و خطر بروز سرطان پستان در دوران پس از یائسگی نشان داد (CI: ۰/۰۳۵-۰/۰۸۸)، نسبت ۹۵٪. این یافته پس از تعديل اثر سن در زمان تشخیص بیماری و انرژی تام دریافتی به دست آمد. افزایش دریافت روزانه فولات غذایی توانست با یک روند کاهش در روند شانس ابتلا به سرطان پستان بین سهک‌های دریافت به طور معنی‌دار همراه باشد ($P_{\text{for trend}} = ۰/۰۳۶$).

در دوران پیش از یائسگی، دریافت روزانه فولات غذایی در مقادیر ۲۶۹ تا ۳۴۵ میکروگرم و بیش از ۳۴۵ میکروگرم در مقایسه با افراد دریافت کننده فولات در سهک پایین‌تر، به ترتیب با نسبت‌های شانس (CI: ۰/۰۴۹-۰/۰۴۹٪) و (CI: ۰/۰۲۱-۰/۰۲۱٪) در کاهش خطر بروز سرطان پستان شرکت کردند، ولی از نظر آماری معنی‌داری (P_{for trend} = ۰/۰۹). این پژوهش، همبستگی وارونه معنی‌داری بین دریافت روزانه فولات غذایی در مقادیر بیشتر از ۳۴۵

جدول ۴- نسبت شانس تعدیل شده و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ابتلا به سرطان پستان در همبستگی با سهک‌های دریافت فولات تام در شرایط پیش از یائسگی و پس از یائسگی

P for trend	سهک‌های دریافت فولات تام			متغیر وضعیت یائسگی
	سهک سوم (>۳۴۵μg)	سهک دوم (۲۶۹-۳۴۵μg)	سهک اول (<۲۶۹μg)	
۰/۰۹	۰/۵۳(۰/۰۲۴-۱/۱۷)	۰/۴۹(۰/۰۲۱-۱/۱۰)	(مرجع)	مدل ۱ پیش از یائسگی
۰/۷۸	۰/۸۳(۰/۰۲۹-۲/۲۱)	۱/۳۶(۰/۰۵-۳/۶۴)	(مرجع)	مدل ۲
۰/۰۳۶	۰/۱۷(۰/۰۳۵-۰/۰۸۸)	۰/۲۶(۰/۰۰۵-۱/۲۲)	(مرجع)	پس از یائسگی
۰/۶۹	۰/۶۱(۰/۰۰۸-۴/۶۰)	۰/۵۶(۰/۰۰۶-۴/۹۳)	(مرجع)	مدل ۲

۱: در این مدل، اثر متغیرهای سن در زمان تشخیص بیماری و انرژی تام دریافتی (با روش Residual) تعدیل شده است.

۲: در این مدل، علاوه بر سن و انرژی، اثر متغیرهای وضعیت تأهل (دارد، ندارد)، تعداد بارداری (۲، ۳-۴ و ۵ مورد) و تعداد سقط (۱ و ۲ مورد)، سن یائسگی (سال) و فعالیت فیزیکی (نشسته، کم، فعال و خیلی فعال) نیز تعدیل شده‌اند.

• بحث

American Association for Cancer Research (همبستگی معنی‌داری بین دریافت فولات غذایی و خطر سرطان پستان ارائه نکردند (۲۸). در مقابل، برخی مطالعات آینده‌نگر گزارش کرده‌اند که دریافت بالای فولات می‌تواند خطر پیدایش ضایعات سرطانی را در بافت پستان افزایش دهد (۳۶، ۳۵، ۲۰، ۱۷). در کارآزمایی وسیع The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) مشاهده شد که دریافت بالای فولات از مکمل‌های تغذیه‌ای به طور معنی‌داری در افزایش خطر بروز سرطان پستان پس از یائسگی (۳۲٪) نقش دارد. میانه دریافت فولات در این مطالعه ۶۶۰ میکروگرم در روز بود که سهم عمدہ‌ای از دریافت فولات تام مربوط به مکمل اسید فولیک با زیست دسترسی بالا بود. بنابراین، می‌توان فرض کرد که در شرایط مواجهه مزمن با شرایط کمبود دریافت فولات، نقش پیشگیری‌کننده‌ی فولات قابل انتظار است، ولی در شرایطی که دریافت مقادیر مناسب این ماده ریزمندی در الگوی معمول غذایی فرد با دریافت فراتر فولات (به صورت مکمل و اقلام غذایی غنی شده) همراه شود، اثر محافظتی فولات نه تنها مشاهده نمی‌شود، بلکه ممکن است افزایش دریافت فولات باعث پیدایش آسیب‌های پاتولوژیکی و نئوپلاست‌های اولیه شود (۶). به عبارت دیگر، سطوح بالای اسید فولیک می‌تواند در ایجاد تنوع اپیژنتیک (سازوکار موثر در تغییر بیان ژن) شرکت کند و به این ترتیب، با القای تغییر در تنظیم بیان ژن باعث سرکوب بیان ژن‌های سرکوب کننده تومور و یا فعال‌سازی ژن‌های پروتوتکوژن شود (۲۴، ۳۷). سازوکارهای متعددی وجود دارند که فولات از طریق آن‌ها می‌تواند در فرایند تومور‌زایی نقش داشته باشد. نخست اینکه کمبود فولات موجب کاهش در ذخیره سلولی^۵-متیل-تتراهیدروفولات (5'-methylTHF) می‌شود. این ترکیب، کوانزیم متیونین‌سنتراز است و در صورت کاهش دسترسی به 5'-methylTHF، سطح سلولی S-آدنوزیل‌متیونین (SAM) کاهش خواهد یافت (۴۰-۳۸٪). در نتیجه، هیپومتیلاسیون عمومی در سطح رشته DNA پدیدار می‌شود. کاهش در چگالی متیلاسیون DNA با افزایش در بیان ژن‌های مستعد کننده سرطان یعنی ژن‌های پروتوتکوژن حائز اهمیت است. به علاوه، زمانی که سطوح فولات سلولی پایین باشد، سنتر تیمیدیلات از اوراسیل که به نوبه خود

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که کمبود فولات (۴۰۰ میکروگرم در روز) بر اساس مقادیر RDI در نسبت بالایی از جمعیت مورد مطالعه وجود دارد (۷۲٪). در مطالعه‌ای روی زنان سالم ایرانی، شیع کمبود فولات در ۹۷٪ زنان گزارش شده است (۲۰٪). در مطالعه Lajous و همکاران دریافت ناکافی فولات (۷۲٪) بود (۲۱) که نتایج در مورد فولات در راستای نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر است.

یافته‌های این مطالعه مورد شاهدی حاکی از نبود همبستگی معنی‌داری بین دریافت روزانه فولات غذایی و خطر بروز سرطان پستان در نمونه‌ای از جمعیت مبتلا به سرطان پستان در ایران بود، ولی فولات غذایی دریافتی روزانه در مقادیر بالا به طور معنی‌داری همبستگی وارونه با خطر بروز سرطان پستان در دوران پس از یائسگی نشان داد. مطالعات اپیدمیولوژیکی مختلف به صورت گذشته نگر و آینده نگر از این فرضیه که فولات احتمال دارد در سرطان پستان پس از یائسگی نقش داشته باشد، پشتیبانی می‌کنند (۲۲-۲۴)، ولی برخی دیگر نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند (۳۱، ۱۷، ۱۵٪). یافته پژوهش حاضر در راستای نتایج پژوهش مورد شاهدی انجام شده روی زنان فرانسوی توسط Lajous و همکاران است که در این مطالعه نیز با وجود اینکه سطح دریافت غذایی فولات در جامعه بالاتر از مطالعه حاضر بود ارتباط معکوسی بین دریافت روزانه فولات و خطر سرطان پستان پس از یائسگی گزارش شد (۲۳٪). در یک مطالعه آینده‌نگر رژیم و سرطان Malmo در زنان سوئدی، دریافت بالای فولات با کاهش خطر سرطان پستان پس از یائسگی همراه بود (۲۲٪). در مطالعه زنان مکزیکی نیز ارتباط وارونه معنی‌داری بین دریافت فولات غذایی و خطر سرطان پستان نشان داده شد که این ارتباط در زنان پس از یائسگی قابل توجه‌تر بود (۲۱٪).

در سایر پژوهش‌های صورت گرفته به صورت مورد شاهدی که همبستگی معکوسی بین دریافت فولات و خطر سرطان پستان ارائه شده است، در جمعیت‌های غیر آمریکایی بوده که غنی‌سازی و مکمل‌یاری ویتامین در آن‌ها مرسوم نیست (۲۷-۲۵٪). همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعه آینده‌نگر در بررسی سلامت زنان (Women's Health Study) و پیشگیری از سرطان/نجمن

مناسب‌تر و تعديل شده‌ای از اثر این عامل مخدوشگر به القوه برای بررسی ارتباط وضعیت دریافت فولات با خطر سرطان پستان حاصل شد.

احتمال سوگیری انتخاب و سوگیری یادآوری را می‌توان از محدودیت‌های مطالعه حاضر دانست. با این حال هم در گروه مورد و هم در گروه شاهد، میزان شرکت افراد بالا بود که اثر بالقوه سوگیری انتخاب در نتایج مطالعه را نسبتا کاهش می‌دهد. در ضمن، داده‌های برخی متغیرها در بعضی از افراد مطالعه در دسترس نبود و تحلیل‌های آماری روی بخشی از جامعه مورد مطالعه انجام شد. از آن جا که نمونه‌های مطالعه از چهار مرکز بهداشتی درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دست آمد، یافته‌های این مطالعه نمی‌تواند نمایانگر شرایط جمعیت کلی زنان تهرانی باشد و هرگونه تعمیم یافته‌های این مطالعه به جمعیت کل باید با احتیاط صورت پذیرد. تعداد افراد حائز شرایط مطالعه با سرطان پستان پس از یائسگی به طور نسبی پایین بود و می‌تواند یکی دیگر از محدودیت‌های طرح به شمار آید. برخی از نقاط قوت مطالعه عبارت بودند از: میزان بالای شرکت افراد در مطالعه، تخمین فولات در جامعه‌ای که از الكل استفاده نمی‌کردند (به دلیل اثر مخدوش‌کنندگی الكل در رابطه فولات با خطر سرطان پستان) و تخمین بهتر از وضعیت دریافت فولات در جامعه به دلیل عدم مکمل‌باری و غنی‌سازی.

در کل، یافته‌هایی به دست آمده در این مطالعه مؤید همبستگی بین افزایش دریافت روزانه فولات و کاهش شانس ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی بود. همبستگی به دست آمده تنها پس از تعديل اثر متغیرهای مخدوش‌کننده بالقوه سن در زمان تشخیص بیماری و انرژی دریافتی روزانه افراد مورد مطالعه به دست آمد. البته، این یافته با محدودیت در تأثیرپذیری از مصرف الكل و غنی‌سازی موادخوارکی با فولات بود. به دلیل بحث برانگیز بودن شواهد موجود، نقش دوگانه فولات در سبب‌شناسی سرطان و نیاز به بررسی سایر عوامل مخدوش‌کننده بالقوه در پیدایش سرطان پستان (به دلیل چندعلیتی بودن بیماری) پیشنهاد می‌شود در آینده مطالعاتی جهت بررسی سایر عوامل تغذیه‌ای مؤثر در واکنش متیلاسیون مانند پیریدوکسین و کوبالامین (در سطوح سرمی و دریافت) در همبستگی با شانس ابتلا به سرطان پستان در پژوهش‌های مورد-شاهدی صورت پذیرد.

نیازمند کوازنیم '۵ و '۱۰- متیلن تراهیدروفولات هست، کاهش یافته و موجب کاهش سطوح تیمیدیلات و ورود یوراسیل بهطور نابهجا در داخل ترکیب ساختاری رشته DNA می‌شود (۴۱، ۳۹). هیپومتیلاسیون DNA به دلیل کمبود مزمن فولات می‌تواند با سایر تظاهرات ملکولی همانند وقوع جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های پروتوانکوژن، شکستگی در رشته DNA، شکستگی کروموزومی و تشکیل نوکلئوس همراه شود (۱۰). کمبود طولانی مدت فولات CPG (Cytosine phosphate guanosine) در منطقه پرموتور ژن‌های متعدد سرکوبیگر تومور یا ژن‌های دخیل در سیستم ترمیم DNA و کاهش بیان آن‌ها ارتباط داشته باشد. هیپرمتیلاسیون این ژن‌ها با ایجاد سرطان ارتباط دارد (۲۹). بنابراین، با توجه به نقش کوازنیمی فولات در مراحل مختلف بیولوژیکی سنتز، ترمیم و متیلاسیون DNA، فرایند میتوز سلولی سالم وابسته به مقادیر دریافت مناسب این ویتامین است و کمبود طولانی و متواالی در دریافت غذایی، می‌تواند خود مستعد کننده رشد نشوپلاسم باشد. البته، عوامل دیگری نظری کوبالامین که در روند متابولیکی فعالیت فولات نقش دارد، نیز در صورت کمبود دریافت فولات قابلیت تداخل را می‌تواند ایجاد کند (۶).

الکل از عوامل مخدوش‌کننده بالقوهای است که بر زیست‌دسترسی و جذب فولات تاثیر بهسزایی دارد و با تولید استالدیئید (به واسطه فعال شدن آنزیم الكل دهیدروژناز) می‌تواند با متابولیسم فعال سلولی فولات تداخل ایجاد کند و به عنوان عامل مستعد کننده تشکیل تومور نقش داشته باشد. در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که کمبود دریافت فولات با خطر بروز سرطان پستان تنها زمانی قابل توجه و معنی‌دار است که مقادیر مصرف الكل به عنوان عامل مخدوش‌کننده مورد توجه قرار گرفته باشد. علاوه بر این، در پژوهش Feigelson و همکاران بر نقش مستعد کننده و معنی‌دار کمبود فولات در پیدایش تومورهای بدخیم پستان در گروهی از افراد که مصرف کننده مقادیر بالایی از الكل بودند، اشاره شده بود (۲۸).

Van England و همکاران نیز نشان دادند کمبود دریافت فولات تنها در مصرف کنندگان الكل می‌تواند با تغییرات ملکولی منتج به پیدایش سرطان همبستگی داشته باشد (۳۰). با وجود اثر مداخله‌گر الكل در متابولیسم فولات، در جامعه ما به دلیل عدم مصرف الكل به دلایل اعتقادی شرایط

سپاسگزاری

سپاسگزاری می‌شود. از آقایان کریمی خسروشاهی و خانم‌ها آبدوست، احسانی، جنیدی و هادی جهت همکاری در پرسشگری تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. در ضمن، این مقاله استنتاج شده از داده‌های پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد علوم تغذیه مصوب دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

از بیماران و سایر شرکت‌کنندگان در این طرح و از مسئولان محترم مرکز تحقیقات خون و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز جهت حمایت مالی و مرکز تحقیقات سلطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پرستاران بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت‌های بی‌دریغشان جهت پیشبرد این پژوهش

• References

- Harirchi I, Kolahdozan S, Karbakhsh M, Chegini N, Mohseni S, Montazeri A, et al. Twenty years of breast cancer in Iran: downstaging without a formal screening program. *Ann Oncol* 2011; 22: 93-7.
- Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajasadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009; 20: 556-63.
- Akbari M, Abachizadeh K, Khayamzadeh M, Tabatabai S, Esnaashari F, Ghanbari A. Iran cancer report, 1st ed, Tehran. darolfekreghom : 2008; p.135-77.
- Barnett G, Shah M, Redman K, Easton D, Ponder B, Pharoah P. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310-6.
- Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999; 35: 111-9.
- Pirouzpanah S, Taleban FA, Atri M, Abadi AR, Mehdipour P. The effect of modifiable potentials on hypermethylation status of retinoic acid receptor-beta2 and estrogen receptor-alpha genes in primary breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2101-11.
- Ulrich C. Nutrigenetics in cancer research—folate metabolism and colorectal cancer. *J Nutr* 2005; 135: 2698-702.
- Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 61: 7136-41.
- Slattery ML, Curtin K, Anderson KM KN, Edwards S, Leppert M. Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study. *Cancer Res* 2000; 60: 6935-41.
- Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? . *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1123-8.
- Kotsopoulos J, Medline A, Renlund R. Effects of dietary folate on the development and progression of mammary tumors in rats. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1603-12.
- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 740-3.
- Du W, Li WY, Lu R, Fang JY. Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 921-6.
- Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 266-9.
- Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SMT, et al. Dietary intake of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC cancer* 2009; 9: 122.
- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 64.
- Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Sadeghian S, Freisling H, Salehi Mazandarani F, et al. Folate, vitamin B₁₂ and homocysteine status in women of childbearing age: baseline data of folic acid wheat flour fortification in Iran. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 143-50.
- Esmailzadeh A, Azadbakht L. Anthropometric assessment to predict hypertension among women in Tehran, Iran. *TUMJ* 2008; 66: 413-20.
- Pirouzpanah S, Taleban FA, Atri M, Abadi AR, Mehdipour P. Association of plasma folate, vitamin B₁₂ and homocysteine levels with hypermethylation status of ERalpha gene in primary breast carcinoma. *Iran J Nutr Sci* 2009; 4: 39-48.

20. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M, Heshmat R, Bandarian F. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003–2004)/a cross – sectional population based study. *BMC Public Health* 2006; 6: 29-37.
21. Lajous MIR, Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 443-8.
22. Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson HEW. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 434-43.
23. Lajous MIR, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B₁₂ and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1209-13.
24. Sellers TA, Grabrick DM, Vierkant RA, Harnack L, Olson JE, Vachon CM. Does folate intake decrease risk of postmenopausal breast cancer among women with a family history? *Cancer Causes Control* 2004; 15: 113-20.
25. Fairfeild KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 3116-26.
26. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 260-3.
27. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1270-1.
28. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle E. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 161-4.
29. Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 66-88.
30. Van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, Brink M, Bruine AP, Goldbohm RA. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3133-7.
31. Willett W. *Nutritional epidemiology*. 2 nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Association between folate intake and breast cancer risk among Tehrani women: a case-control study

Rezaeian F¹, Rashidkhani B², Mirzaei HR³, Akbari E⁴, Foroutan Ghaznavi M⁵, Shadman Zh¹, Houshiar-Rad A⁶, Sanaat Z⁷, Pirouzpanah S*⁸

1- M.Sc in Nutrition Science, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

2- Assistant Prof, Dept. of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

3- Assistant Prof, Cancer Research Center, Shohada-Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

4- Prof, Cancer Research Center, Shohada-Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

5- M.Sc Student in Nutrition Science, Students' Research Committee, Tabriz University of Medical sciences, Tabriz, Iran.

6- Researcher, Dept. of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

7- Associate Prof, Hematology, and Oncology Research center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

8- *Corresponding author: Assistant prof, Dept. of Biochemistry and Nutrition in the Community, Faculty of Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Email: Pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir

Received 11 Mar, 2011

Accepted 22 Jun, 2011

Background and Objective: Dietary folate deficiency may contribute to tumorigenesis in many sorts of malignancies. By considering the increasing incidence rate of breast cancer in Iran, this study was conducted to investigate the association between dietary folate intake and breast cancer risk.

Materials and Methods: In this case-control study, 177 patients with breast cancer and 169 control subjects with no family history of malignancy were recruited from hospitals affiliated to Shahid-Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. Standard questionnaires were used to collect data on demographic characteristics, physical activity, and food frequency consumption for the previous year. Total daily energy and folate intakes were estimated using the Nutritionist IV software.

Results: No statistically significant correlation was observed between daily dietary intake of folate and breast cancer risk in the sample population. However, the results showed a significant inverse association between daily intake of dietary folate and risk of breast cancer in postmenopausal women ($OR=0.17$; 95%CI: 0.035-0.88). Increases in the strata of daily folate intakes were associated with decreasing trends of ORs in postmenopausal breast cancer risk ($P_{\text{for trend}}=0.036$), where the OR of folate intake at the 2nd tertile was 0.26 (95%CI: 0.05-1.22) and at the 3rd tertile was 0.17 (95%CI: 0.035-0.88).

Conclusion: Based on the findings, folate intake was not correlated with breast cancer risk in the total sample population, whereas higher intakes of folate was inversely associated with postmenopausal breast cancer risk.

Keywords: Folate, Dietary intake, Breast cancer, Case-control, Food frequency questionnaire

