

## Manganese Intake and Risk of Esophageal Cancer in Golestan Cohort Study

Maryam Hashemian<sup>1,2</sup>, Hossein Poustchi<sup>3</sup>, Fatemeh Mohammadi Nasrabadi<sup>4</sup>, Maryam

- <sup>1</sup>Department of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran  
<sup>2</sup>Researcher, Digestive Oncology Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
<sup>3</sup>Associate Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
<sup>4</sup>Research Assistant Professor, Food and Nutrition Policy and Planning Research Department, National Nutrition & Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
<sup>5</sup>Associate Professor, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
<sup>6</sup>Professor, Digestive Oncology Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

#### Background:

Dietary factors such as intake of minerals may play a role in the etiology of esophageal cancer. Although it has been hypothesized that manganese can affect the risk of some types of cancer, its role in esophageal cancer is unknown. The objective of this study was to investigate the association between intakes of manganese with esophageal cancer in Golestan Cohort Study.

#### Materials and Methods:

Golestan Cohort Study was launched in Golestan province, northeast Iran, and 50000 participants were enrolled from January 2004 to June 2008. Intake of manganese was assessed with a validated food frequency questionnaire. A Cox proportional hazard model was used to estimate hazard risks and 95% confidence intervals.

#### Results:

During the follow-up period, we identified 201 cases of esophageal cancer according to the reports of pathological evaluations. Manganese intake was not significantly associated with the risk of esophageal cancer (Hazard Ratio (HR) for the top versus bottom quartile = 1.49, 95% CI: 0.91–2.45,  $p$  for trend = 0.09). HR for 1 mg increase in manganese intake was 1.05, (95% CI: 0.98–1.11,  $p=0.15$ ). Although the graphical Restricted cubic spline (RCS) plots showed that the associations between manganese and risk of ESCC was hyperbolic-shaped,  $P$  for non-linear association was not significant ( $p=0.08$ ).

#### Conclusion:

Manganese intake is not associated with the risk of esophageal cancer in linear pattern.

**Keywords:** Esophageal cancer, Minerals, Manganese, Cohort study

*please cite this paper as:*

Hashemian M, Poustchi H, Mohammadi Nasrabadi F, Sharafkhan M, Fazeltabar Malekshah A, Hekmatdoost A, Malekzadeh R. Manganese Intake and Risk of Esophageal Cancer in Golestan Cohort Study. *Govaresh* 2016;21:20-26.

#### Corresponding author:

Reza Malekzadeh, MD  
 Digestive Diseases Research Institute,  
 Tehran University of Medical Sciences,  
 Shariati Hospital, N. Kargar St., Tehran 14117, Iran  
 Telefax: + 98 21 82415400  
 E-mail: malek@ams.ac.ir  
 Received : 08 Dec. 2015  
 Edited : 28 Feb. 2016  
 Accepted: 29 Feb. 2016

Azita Hekmatdoost, MD, PhD  
 Department of Clinical Nutrition and Dietetics,  
 Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Iran,  
 Tel: + 98 21 22360656  
 Fax: + 98 21 22357484  
 E-mail: a\_hekmat2000@yahoo.com

## دریافت منگنز و خطر ابتلا به سرطان مری در مطالعه کوهورت گلستان

مریم هاشمیان<sup>۱</sup>، حسین پوستچی<sup>۲</sup>، فاطمه محمدی نصرآبادی<sup>۳</sup>، مریم شرفخواه<sup>۴</sup>، اکبر فاضل تبار ملکشاها<sup>۵</sup>، آرزینا حکمت دوست<sup>۶</sup>، رضا ملک زاده<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار  
<sup>۲</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات سرطانهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۴</sup> استادیار، گروه تحقیقات سیاستگذاری و برنامه ریزی غذا و تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۵</sup> دانشیار، گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
<sup>۶</sup> استاد، مرکز تحقیقات سرطانهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

عوامل تغذیه ای از جمله دریافت مواد معدنی در ابتلا به سرطان مری نقش دارند. با وجودی که نقش منگنز در ایجاد برخی سرطانها مطرح شده است، نقش آن در ایجاد سرطان مری ناشناخته است. در این تحقیق ارتباط دریافت منگنز با خطر ابتلا به سرطان مری در مطالعه کوهورت سنجیده شد.

#### روش بررسی:

مطالعه کوهورت گلستان با هدف بررسی عوامل خطر ساز سرطان مری از جمله عوامل تغذیه ای از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸، ۵۰۰۰۰ نفر از ساکنین استان گلستان را وارد مطالعه کرده است. برای بررسی میزان دریافت منگنز از پرسشنامه نیمه کمی بسامد خوراکی معتبر با ۱۱۶ سوال، استفاده شد. ارتباط منگنز دریافتی و سرطان مری با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس به صورت احتمال خطر (Hazard Ratio) با فاصله اطمینان ۹۵٪ بررسی شد.

#### یافته ها:

در طول مدت پیگیری ۲۰۱ فرد بر طبق گزارش آسیب شناسی، به سرطان مری مبتلا شدند. ارتباط خطی بین دریافت منگنز و ابتلا به سرطان مری وجود نداشت (ریسک لحظه ای بالاترین چارک دریافت منگنز نسبت به پایین ترین چارک = ۱/۴۹ با فاصله اطمینان ۹۵٪ = ۲/۴۵-۰/۹۱). ریسک لحظه ای به ازای دریافت هر ۱ میلی گرم افزایش دریافت منگنز در روز ۱/۰۵ بود (فاصله اطمینان ۹۵٪ = ۱/۱۱-۰/۹۸). در بررسی منحنی ارتباط، به نظر می رسد دریافت منگنز با ریسک لحظه ای ابتلا به سرطان مری ارتباطی به شکل هذلولی دارد. ولی از نظر آماری این ارتباط معنی دار نبود ( $p=0/08$ ).

#### نتیجه گیری:

ارتباط خطی بین دریافت منگنز و ابتلا به سرطان مری در کوهورت گلستان وجود ندارد.

**کلید واژه:** سرطان مری، منگنز، مواد معدنی، کوهورت گلستان

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۵/ ۲۶-۲۰

#### زمینه و هدف:

سرطان مری هشتمین سرطان شایع دنیا (۳/۸٪) از موارد تازه تشخیص داده شده سرطان) و ششمین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیاست. (۲۰۱) گزارش ها اپیدمیولوژیک نشان می دهد ایران و چین بالاترین میزان ابتلا به سرطان مری را در دنیا دارا هستند (۱). با وجود پیشرفتهای اخیر در درمان سرطان مری میزان بقای پنج ساله این سرطان در امریکا هنوز کمتر از ۲۰٪ (۱، ۳) و در ایران ۳/۳٪ است. (۴) از این رو باید به پیشگیری وعوامل ایجادکننده سرطان توجه ویژه مبذول داشت که یکی از مهمترین آنها رژیم غذایی است. مطالعات قبلی بیانگر ارتباط مصرف اقلام غذایی از جمله مصرف سبزی و میوه، با بروز سرطان مری بوده اند. (۷-۵) از بین ریزمغذیها، ویتامین آ، ویتامین ای، سلنیوم و روی تاکنون مورد بررسی قرار گرفته اند. (۱۰-۸) یکی از عناصری که اخیرا در رابطه با سرطان مطرح شده است منگنز است. ولی تحقیقات در زمینه

#### نویسنده مسئول: رضا ملک زاده<sup>۱</sup>، آرزینا حکمت دوست<sup>۲</sup>

تهران- خیابان کارگر شمالی- بیمارستان شریعتی- پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۸۲۴۱۵۰۰۰

پست الکترونیک: malek@ams.ac.ir

<sup>۲</sup> دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران- شهرک غرب- ارغوان غربی- انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور

تلفن: ۰۲۱ ۲۲۳۶۰۶۵۶

نمابر: ۰۲۱ ۲۲۳۵۷۴۸۴

پست الکترونیک: a\_hekmat2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۱۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۱۲/۹

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۰

ساعته و ۴ پرسشنامه بسامد خوراک در مطالعه قبلی، سنجیده شده است، استفاده شده است. (۱۸) در مطالعه مزبور، پرسشنامه برای انرژی و مواد مغذی، معتبر و تکرارپذیر بوده است (ضریب همبستگی به ترتیب ۰/۳۵-۰/۷۶ و ۰/۶۶-۰/۸۹ گزارش شده است). به دلیل گوناگونی طرز تهیه دستور غذا در افراد مختلف در مطالعه پایلوت، در این پرسشنامه از اقلام غذایی سوال شده است و از افراد خواسته شده تا دفعات مصرف هر قلم را بر مبنای روز، ماه یا سال گزارش کنند. سپس میزان مصرف مواد غذایی در هر وعده به گرم تبدیل شد. دفعات مصرف در هفته، ماه و سال به ترتیب با تقسیم اعداد به دست آمده بر ۷، ۳۰/۵ و ۳۶۵/۲۵ به مصرف روزانه تبدیل شد. میزان مواد معدنی دریافتی روزانه از طریق حاصلضرب دفعات مصرف روزانه، مقدار مصرف بر حسب گرم و مقدار ماده مغذی در هر قلم غذایی محاسبه شد. در مورد مواد غذایی که در جدول ترکیبات USDA وجود ندارد از جدول ترکیبات ایران استفاده شد.

در طول مدت پیگیری، با افراد تحت مطالعه سالانه تماس گرفته شده و در مورد ابتلا به سرطان مری یا سایر سرطان ها سوال و در صورت ابتلا، تاریخ ابتلا یادداشت می شد. ابتلا به سرطان ها توسط تیمی از متخصصین آسیب شناسی در مرکز تحقیقات گوارش و کبد تهران بررسی و مورد تایید قرار می گرفت. (۱۵) در این مطالعه، شخص - زمان به صورت فاصله زمانی بین تاریخ تکمیل پرسشنامه بسامد خوراک تا یکی از موارد زیر محاسبه گردید: (۱) ابتلا به سرطان مری، (۲) مهاجرت از استان گلستان، (۳) مرگ، (۴) اول ژانویه ۲۰۱۴ (انتهای پیگیری).

پس از خروج افراد مبتلا به سایر سرطان ها و افراد با دریافت انرژی بیش از ۵۰۰۰ یا کمتر از ۶۰۰ کیلوکالری در روز، ۴۷۴۰۵ نفر وارد مطالعه شدند (۱۹۹۶۹ مرد و ۲۷۴۳۶ زن).

ارتباط منگنز دریافتی و سرطان مری با استفاده از مدل رگرسیون کاکس به صورت احتمال خطر (Hazard Ratio) با فاصله اطمینان ۹۵٪ بررسی شد. فرضیات مدل کاکس با استفاده از آزمون آلن و Schoenfeld residuals test بررسی گردید. منگنز دریافتی به صورت چارک بر حسب توزیع گروه کنترل طبقه بندی شد. پایین ترین چارک به عنوان مرجع استفاده شد. برای بررسی ارتباط خطی از میانه هر چارک استفاده شد. همچنین ریسک لحظه ای برای افزایش دریافت ۱ میلی گرم منگنز در روز نیز محاسبه گردید.

با دو روش Multivariate nutrient density و Residual دریافت مواد مغذی برای کل انرژی دریافتی تعدیل شد (۱۹). متغیرهای مخدوش کننده احتمالی از جمله سن، جنس، محل زندگی (شهر یا روستا)، امتیاز دارایی فرد، شاخص توده بدنی، تحصیلات، نژاد (ترکمن یا غیر ترکمن)، اعتیاد، مصرف سیگار، تحصیلات (بیسواد یا باسواد)، وضعیت تاهل (مجرد یا متأهل)، فعالیت فیزیکی و دریافت میوه، سبزی نیز بررسی و در مدل وارد شد. از آنجا که الکل در تعداد کمی از افراد مورد مطالعه گزارش شده بود، مصرف الکل وارد مدل نشد. مطالعات قبلی نیز بیان کرده اند که

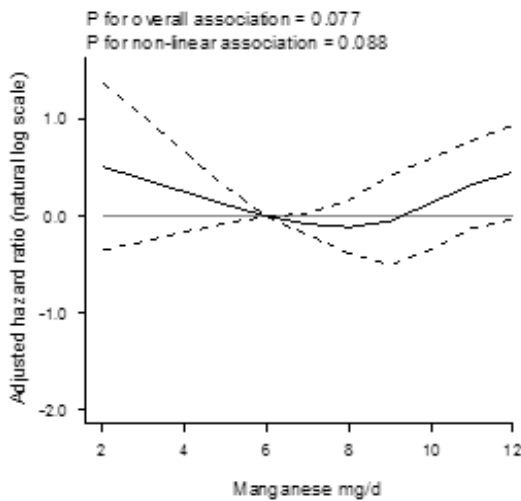
ارتباط منگنز با سرطان مری کافی نبوده است. منگنز یکی از عناصر کمیاب ضروری با اعمال بیولوژیک است. در مطالعه ای در افریقای جنوبی منگنز خاک در مناطق با شیوع بالای سرطان مری نسبت به سایر نقاط بالاتر بوده است (۱۱) در حالیکه در مطالعه دیگری میزان منگنز خاک در مناطق با شیوع بالای سرطان مری کمتر بوده است. (۱۲) در مطالعه مورد شاهد اخیر که الگوی غذایی افراد مبتلا به سرطان مری با افراد سالم مقایسه شده است، دریافت منگنز در افراد مبتلا به سرطان مری کمتر بوده است. (۱۳) در مطالعات مورد شاهدهی بیمار مجبور است رژیم غذایی قبل از ابتلا به بیماری را به خاطر بیاورد. لذا دارای تورش یادآوری جدی هستند. همچنین بیماران مبتلا به سرطان مری به دلیل دیسفاژی قبل از تشخیص بیماری، رژیم غذایی خود را تغییر می دهند و این تغییر منجر به خطای اندازه گیری دریافت مواد غذایی در مطالعات موردشاهدهی می گردد. لذا ارتباط بین مواد مغذی و سرطان در مطالعات کوهورت بهتر قابل بررسی است. مطالعاتی که تا کنون انجام شده همگی مورد شاهدهی بوده اند. لذا در این تحقیق نقش منگنز دریافتی در سرطان مری به عنوان یکی از شایع ترین سرطان ها در کشورمان در مطالعه کوهورت بررسی شده است.

### روش بررسی:

مطالعه کوهورت گلستان با هدف بررسی عوامل خطر ساز سرطان مری از جمله عوامل تغذیه ای از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸، ۵۰۰۰ نفر از ساکنین استان گلستان را وارد مطالعه کرده است. سن افراد مورد مطالعه بین ۴۰ تا ۷۵ سال قرار دارد. در این تحقیق، افرادی که بیشتر از ۲۰ سوال را در پرسشنامه بسامد خوراک تکمیل نکرده اند و یا دریافت انرژی در آنها بیش از ۵۰۰۰ یا کمتر از ۶۰۰ کیلوکالری در روز بود، از مطالعه خارج شدند. (۱۴) همچنین افرادی که در ابتدای مطالعه یا در حین مطالعه مبتلا به سایر سرطانها شدند، از مطالعه خارج شدند.

در بدو ورود به مطالعه پرسشنامه بررسی فاکتورهای خطر و رضایت نامه کتبی از افراد اخذ شده است. چگونگی محاسبه سایر عوامل خطر غیر تغذیه ای در مطالعات قبلی به تفصیل بیان شده است. (۱۵) به طور خلاصه، فعالیت فیزیکی از روی فعالیت فیزیکی در محل کار محاسبه شده چون بیشترین فعالیت جمعیت مورد مطالعه بوده است. (۱۶) برای تعیین میزان فعالیت فیزیکی از پرسشنامه فعالیت فیزیکی استفاده شد. بر اساس پاسخ به سوالات سه سطح فعالیت فیزیکی تعریف شد. فعالیت فیزیکی شدید در محل کار، فعالیت فیزیکی منظم غیر شدید و فعالیت فیزیکی نامنظم غیر شدید. از دارایی افراد برای محاسبه امتیاز دارایی استفاده شده است. (۱۷) از آنجا که تعداد افراد بیوه و مطلقه در مقایسه با کل جمعیت بسیار کم بود، در دسته افراد مجرد قرار داده شدند.

برای بررسی میزان دریافت مواد معدنی مورد نظر از پرسشنامه نیمه کمی بسامد خوراک با ۱۱۶ سوال که در ابتدای ورود به مطالعه توسط افراد پر شده و اعتبار و تکرار پذیری آن توسط ۱۲ پرسشنامه یاد آمد ۲۴



شکل ۱: نمودار ریسک لحظه ای تطابق یافته (خط منته) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (نقطه چین) ارتباط بین دریافت منگنز و سرطان مری با استفاده از Restricted cubic spline

مری کمتر بوده است. (۱۲) در مطالعه دوم میزان منگنز برگ ذرتی که در این منطقه کشت می شود نیز اندازه گیری شده است و یافته ها مشابه نتایج مربوط به منگنز خاک بوده است. در مطالعه اکولوژیکی که در استان گلستان انجام شده، متاسفانه میزان منگنز خاک اندازه گیری نشده است. (۲۱) به نظر می رسد میزان منگنز خاک ناحیه مورد بررسی در این ارتباط نقش دارد. با توجه به نقش منگنز در سرطان مری به نظر می رسد نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه برای کشف ارتباط منگنز خاک و سرطان مری وجود دارد.

مطالعه اخیر در چین نشان داده است افزایش منگنز آب با افزایش ابتلا به سرطان همراه است. به طوریکه هر ۱ میکروگرم بر لیتر افزایش در غلظت منگنز آب باعث افزایش ۰/۴۵٪ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد جدید ابتلا به سرطان مری شود. (۲۲) مطالعه اکولوژیکی بزرگ دیگری در امریکا نشان داده است که افزایش در غلظت منگنز آب باعث افزایش مرگ ناشی از سرطان و افزایش منگنز هوا باعث کاهش مرگ ناشی از سرطان می شود. (۲۳) نویسندگان نتیجه گیری کرده اند که این تفاوت می تواند به علت دریافت بالای منگنز از طریق آب در مقابل دریافت مناسب از طریق هوا در جمعیت مورد مطالعه باشد. به نظر می رسد یافته های این مطالعه مطابق با نتایج مطالعه ما می باشد. که دریافت منگنز در چارک چهارم دریافت همراه با افزایش خطر ابتلا به سرطان مری همراه بوده است. گرچه این ارتباط معنی دار نبوده ولی توجه به فاصله اطمینان نشان می دهد که در چارک چهارم بیشتر جمعیت در افزایش ریسک ابتلا قرار دارند.

سازمان بهداشت جهانی نشان داده است که دریافت منگنز از طریق آب نسبت به دریافت از طریق غذا، در جمعیت عمومی به طور قابل ملاحظه ای پایین تر است. (۲۴) در مطالعه مورد شاهد اخیر که الگوی غذایی افراد مبتلا

مصرف الکل در جمعیت مورد مطالعه فاکتور خطر محسوب نمی شود (۲۰). آنالیز بیشتر با وارد کردن فاکتورهایی که زیست دسترسی منگنز را تحت تاثیر قرار می دهند از جمله آهن و منیزیم دریافتی هم صورت گرفت. از روش Restricted cubic spline (RCS) برای بررسی ارتباط غیر خطی دریافت منگنز و سرطان مری استفاده شد. برای رسم منحنی از ۵ نقطه استفاده شد و میانه چارک اول به عنوان نقطه مرجع در نظر گرفته شد. ارتباط کلی و ارتباط غیر خطی به ترتیب با استفاده از آزمون ۳ و ۴ درجه آزادی آزمون گردید. تمامی مقادیر p به صورت دو دامنه در نظر گرفته شدند. تجزیه و تحلیل آماری داده ها از طریق نرم افزار STATA صورت گرفت.

#### یافته ها:

در طی ۱۰ سال پیگیری ۲۰۱ مورد بیمار مبتلا به سرطان مری شناسایی شدند. ویژگی های فردی افراد شرکت کننده بر اساس دریافت منگنز در جدول ۱ آورده شده است. همانطور که مشاهده می شود از لحاظ سن، جنس، مصرف سیگار، مصرف مواد مخدر، امتیاز دارایی، نژاد، وضعیت تاهل، میزان تحصیلات، شاخص توده بدنی، فعالیت فیزیکی، محل زندگی و امتیاز دارایی بین گروه ها تفاوت معنی داری وجود ندارد. فقط دریافت انرژی و اسید چرب اشباع در گروه های بالاترین چارک دریافت منگنز نسبت به گروه های پایین تر بیشتر بود. بین دریافت انرژی و اسید چرب اشباع با سرطان مری ارتباط معنی داری وجود نداشت.

ارتباط خطی بین دریافت منگنز در بررسی چارک های دریافت و مدل پیوسته وجود نداشت (جدول ۲). در بررسی منحنی ارتباط، به نظر می رسد دریافت منگنز با ریسک لحظه ای ابتلا به سرطان مری ارتباط هذلولی شکل دارد. ولی از نظر آماری این ارتباط معنی دار نبود (شکل ۱). آنالیز خوشه ای بر اساس سن، محل سکونت و نژاد هم تاثیری بر نتایج نداشت. همچنین برهم کنش دریافت آهن و منگنز و همچنین برهم کنش دریافت منیزیم و منگنز نیز وارد مدل شد و در نتیجه تاثیر گذار نبود.

#### بحث:

بر طبق اطلاعات ما این نخستین باری است که ارتباط دریافت منگنز با سرطان مری در مطالعه کوهورت بررسی می شود. نتایج مطالعه ما بین دریافت منگنز و ابتلا به سرطان مری ارتباط خطی نشان نداد ولی کاهش و افزایش دریافت منگنز با افزایش ابتلا به سرطان مری همراه بود و به نظر می رسد این ارتباط غیر خطی و تقریباً به شکل هذلولی می باشد. گرچه این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود.

مطالعات اکولوژیکی در زمینه ارتباط منگنز با سرطان مری بسیار متناقض بوده اند. در مطالعه ای در افریقای جنوبی منگنز خاک در مناطق با شیوع بالای سرطان مری نسبت به سایر نقاط بالاتر بوده است. (۱۱) در حالی که در مطالعه دیگری میزان منگنز خاک در مناطق با شیوع بالای سرطان

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه کوهورت گلستان بر حسب چارک دریافت منگنز

چارک اول	چارک دوم	چارک سوم	چارک چهارم	
۵/۵±۱/۲	۸/۱±۰/۵	۹/۹±۰/۵	۱۳/۰±۲/۲	منگنز <sup>۱</sup>
(۴۲/۳) ۵۰۰۷	(۴۲/۱) ۴۹۸۹	(۴۲/۱) ۵۰۱۳	(۴۱/۷) ۴۹۵۶	مرد <sup>۲</sup>
۵۱/۹±۸/۸	۵۱/۸±۸/۸	۵۱/۹±۸/۸	۵۱/۹±۸/۸	سن، سال
۱۶۵۱±۴۲۰	۲۰۲۵±۳۸۱	۲۲۷۲±۳۷۸	۲۶۵۲±۴۸۷	انرژی، کیلو کالری
(۷۷-۱۵۹) ۱۱۲	(۷۸-۱۵۹) ۱۱۳	(۷۷-۱۵۸) ۱۱۳	(۷۶-۱۵۲) ۱۱۲	دریافت سبزی، گرم در روز
(۶۵-۱۸۱) ۱۱۰	(۶۴-۱۸۲) ۱۱۲	(۶۵-۱۸۲) ۱۱۰	(۶۴-۱۸۰) ۱۱۰	دریافت میوه، گرم در روز
۳۶±۱۴	۳۹±۱۴	۴۱±۱۴	۴۳±۱۴	دریافت اسید چرب اشباع، گرم در روز
۲۶/۷±۵/۵	۲۶/۷±۵/۴	۲۶/۷±۵/۴	۲۶/۶±۵/۳	شاخص توده بدنی، کیلوگرم بر متر مربع
(۷۹/۵) ۹۳۹۴	(۸۰/۶) ۹۴۶۵	(۸۰/۶) ۹۵۹۰	(۷۹/۷) ۹۴۶۵	محل زندگی، روستا
(۷۳/۳) ۸۶۶۲	(۷۴/۶) ۸۸۲۶	(۷۴/۲) ۸۸۳۴	(۷۳/۹) ۸۷۷۹	نژاد، ترکمن
(۱۶/۴) ۱۹۴۳	(۱۶/۷) ۱۹۸۱	(۱۷/۰) ۲۰۳۱	(۱۶/۶) ۱۹۷۹	معتاد
۲/۸±۹/۸	۲/۹±۹/۸	۲/۹±۱۰/۰	۲/۹±۹/۹	سیگار، بسته سال
(۱۱/۶) ۱۳۷۴	(۱۲/۰) ۱۴۲۴	(۱۱/۷) ۱۴۰۰	(۱۲/۵) ۱۴۸۹	مجرد
(۶۹/۴) ۸۱۹۸	(۶۹/۵) ۸۲۲۰	(۷۰/۳) ۸۳۶۲	(۷۰/۶) ۸۳۸۳	بیسواد
۰/۰۰۴±۰/۲۱	۰/۰۰۴±۰/۲۱	۰/۰۰۲±۰/۲۱	۰/۰۰۳±۰/۲۱	امتیاز دارایی
۱/۵±۰/۶	۱/۵±۰/۷	۱/۴±۰/۶	۱/۴±۰/۶	امتیاز فعالیت فیزیکی

<sup>۱</sup> میانگین ± انحراف معیار  
<sup>۲</sup> تعداد (درصد)

جدول ۲: ریسک لحظه ای HR ابتلا به سرطان مری بر اساس چارک دریافت منگنز در مطالعه کوهورت گلستان

چارک اول	چارک دوم	چارک سوم	چارک چهارم	p-trend	Img/d افزایش دریافت	
۵۳	۴۳	۴۵	۶۰			تعداد بیمار
۵/۷	۸/۲	۹/۹	۱۲/۳			میانگین دریافت (میلی گرم در روز)
۱	۰/۸۰ (۰/۵۳-۱/۲۰)	۰/۸۴ (۰/۵۶-۱/۳۵)	۱/۱۲ (۰/۷۷-۱/۶۲)	۰/۵	۱/۰۰ (۰/۹۶-۱/۰۵)	ریسک لحظه ای (فاصله اطمینان ۹۵٪) <sup>۱</sup>
۱	۰/۸۱ (۰/۵۴-۱/۲۱)	۰/۸۳ (۰/۵۶-۱/۳۴)	۱/۱۱ (۰/۷۷-۱/۶۲)	۰/۵	۱/۰۰ (۰/۹۶-۱/۰۵)	ریسک لحظه ای (فاصله اطمینان ۹۵٪) <sup>۲</sup>
۱	۰/۸۸ (۰/۵۷-۱/۳۵)	۱/۰۰ (۰/۶۳-۱/۵۷)	۱/۴۹ (۰/۹۱-۲/۴۵)	۰/۱	۱/۰۴ (۰/۹۸-۱/۱۱)	ریسک لحظه ای (فاصله اطمینان ۹۵٪) <sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> تطابق نیافته

<sup>۲</sup> تطابق یافته برای سن و جنس

<sup>۳</sup> تطابق یافته برای سن (سال)، جنس (مرد یا زن)، انرژی (کیلو کالری در روز)، محل زندگی (شهر یا روستا)، امتیاز دارایی فرد، شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)، تحصیلات (بیسواد یا بسواد)، نژاد (ترکمن یا غیر ترکمن)، وضعیت تاهل (مجرد یا متأهل)، امتیاز فعالیت فیزیکی، دریافت میوه (گرم در روز) و دریافت سبزی (گرم در روز) اعتیاد (دارد یا ندارد)، مصرف سیگار (بسته سال)، تحصیلات (بیسواد یا بسواد)، وضعیت تاهل (مجرد یا متأهل)، امتیاز فعالیت فیزیکی، دریافت میوه (گرم در روز) و دریافت سبزی (گرم در روز)

دریافت منگنز نقش حفاظتی دارد، در حالیکه در مناطقی که دریافت منگنز به دلیل آلودگی آب یا صنایع بالاست، دریافت بیش از اندازه منگنز باعث افزایش ابتلا به سرطان می شود که مطابق با بازوی صعودی ارتباط در منحنی ماست. مطالعه آینده نگر که ارتباط منگنز دریافتی را با سرطان مری مقایسه کند یافت نشد. یافته های مطالعه ما از نظر بیولوژیک نیز قابل توجیه است. منگنز جزء

به سرطان مری با افراد سالم مقایسه شده است، افزایش دریافت منگنز با کاهش ابتلا به سرطان مری همراه بوده است. (۱۳) در این مطالعه مقدار منگنز دریافتی جامعه بیان نشده و فقط در بررسی الگوی غذایی، منگنز در فاکتور ۲ قرار گرفته که با ابتلا به سرطان مری، ارتباط معکوس داشته است. میتوان گفت که نتایج این مطالعه مطابق با بازوی نزولی منحنی ارتباط در مطالعه ما می باشد. به عبارتی در جمعیتی که دریافت منگنز پایین است،

تعیین کننده وضعیت آهن و منیزیم نیست و علت عدم تغییر نتیجه می تواند به علت وضعیت مناسب آهن و منیزیم باشد. مزیت بزرگ مطالعه ما رویکرد آینده نگر و تعداد زیاد مبتلایان به سرطان مری در مدت طولانی پیگیری است. پرسشنامه بسامد خوراک در ابتدای مطالعه و قبل از ابتلا به سرطان تکمیل شده و باعث کاهش تورش یادآوری شده است. این مطالعه محدودیت هایی نیز دارد. احتمالاً مخدوشگر هایی وجود دارد که ما اندازه گیری نکرده ایم. یکی از این موارد عدم اندازه گیری منگنز آب و همچنین منگنز هوامی باشد. البته جمعیت مورد مطالعه جز مناطق صنعتی در خطر آلودگی با منگنز نمی باشد.

#### نتیجه گیری:

بین دریافت منگنز و ابتلا به سرطان مری ارتباط خطی وجود ندارد. البته به نظر می رسد با کاهش یا افزایش دریافت منگنز احتمال خطر ابتلا به سرطان مری افزایش می یابد و برای بررسی ارتباط غیر خطی نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می شود.

#### سیاسگزاری:

بدین وسیله از کلیه همکاران مطالعه کوهورت گلستان و افراد شرکت کننده در مطالعه تشکر می نمایم. بودجه پژوهشی این طرح توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شده است.

مهمی از آنزیم آنتی اکسیدان منگنز سوپر اکسید دیس موتاز است که در میتو کندری وجود دارد. این آنزیم از آسیب مخرب گونه های فعال اکسیژن جلوگیری می کند و باعث سرکوب شدن بیان انکوژن HER2/neu در سطح ترجمه زن می شود. لذا کمبود منگنز باعث افزایش ابتلا به سرطان سینه (۲۵) و سرطان ریه می شود. (۲۶) همچنین نشان داده شده که نمکهای منگنز باعث تنظیم کسپاز ۸ از طریق فعال سازی P38, MAPK, MSK1 می شود و بدین ترتیب اثرات آنتی پروليفراتیو بر روی سلولهای سرطانی دارند. (۲۷ و ۲۸) مکانیسم های فوق می تواند بازوی نزولی ارتباط منگنز با سرطان مری در مطالعه ما را نیز توجیه کند. البته نقش منگنز در سرطان پیچیده است. به طوریکه نشان داده شده سلولهای سرطانی کولون برای مهاجرت و متاستاز به منگنز نیاز دارند. (۲۹) مطالعه دیگری نشان داده است که منگنز اثرات موتاژنیک و سیتوتوکسیک دارد. (۳۰) این مکانیسم ها نیز می تواند اثرات منگنز را در بازوی بالارونده ارتباط منگنز با سرطان مری توجیه کند. در مطالعات حیوانی نیز نقش منگنز در آدنوم ریه نشان داده شده است. (۳۱)

مطالعات قبلی نشان داده اند که وضعیت آهن در مسمومیت منگنز موثر است. چرا که منگنز و آهن هردو با یک ترانسپورتر از جدار روده جذب می شوند. (۳۲) لذا در این مطالعه برهم کنش آهن با منگنز نیز بررسی شد که تاثیر بر نتایج نداشت. همچنین کمبود منیزیم نیز باعث افزایش تاثیرات ناشی از مسمومیت با منگنز می شود. (۳۳) لذا برهم کنش با منیزیم نیز بررسی شد که تاثیر بر مدل نداشت. مسلماً دریافت آهن و منیزیم تنها

## REFERENCES

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
- Aghcheli K, Marjani HA, Nasrollahzadeh D, Islami F, Shakeri R, Sotoudeh M, et al. Prognostic factors for esophageal squamous cell carcinoma--a population-based study in Golestan Province, Iran, a high incidence area. *PLoS One* 2011;6:e22152.
- Keszei AP, Schouten LJ, Driessen AL, Huysentruyt CJ, Keulemans YC, van den Brandt PA. Meat consumption and the risk of Barrett's esophagus in a large Dutch cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1162-6.
- Jakszyn P, Lujan-Barroso L, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Molina E, Sanchez MJ, et al. Meat and heme iron intake and esophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer* 2013; 133:2744-50.
- Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Simonato L, Zamboni P, Negri E, et al. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 2000;87:289-94.
- Jessri M, Rashidkhani B, Hajizadeh B, Gotay C. Macronutrients, vitamins and minerals intake and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in Iran. *Nutr J* 2011;10:137.
- Hashemian M, Hekmatdoost A, Poustchi H, Mohammadi Nasrabadi F, Abnet CC, Malekzadeh R. Systematic review of zinc biomarkers and esophageal cancer risk. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:177-85.
- Hashemian M, Poustchi H, Pourshams A, Khoshnia M, Brockman JD, Hekmatdoost A, et al. The nail as a bio monitor of trace elements status in Golestan Cohort Study. *Middle East J Dig Dis* 2016;8:19-23.
- Rheeder JP, Marasas WF, Farina MP, Thompson GR, Nelson PE. Soil fertility factors in relation to oesophageal cancer

- risk areas in Transkei, southern Africa. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:49-56.
12. Kibblewhite MG, Van Rensburg SJ, Laker MC, Rose EF. Evidence for an intimate geochemical factor in the etiology of esophageal cancer. *Environ Res* 1984;33:370-8.
  13. Hajizadeh B, Jessri M, Akhoondan M, Moasheri SM, Rashidkhani B. Nutrient patterns and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Dis Esophagus* 2012;25:442-8.
  14. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Habel L, Zhao W, Leighton P, et al. Iron intake and body iron stores as risk factors for Barrett's esophagus: a community-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2997-3004.
  15. Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, Islami F, Nouraei M, Sadjadi AR, et al. Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of oesophageal cancer in northern Iran. *Int J Epidemiol* 2010;39:52-9.
  16. Golozar A, Khademi H, Kamangar F, Poutschi H, Islami F, Abnet CC, et al. Diabetes mellitus and its correlates in an Iranian adult population. *PLoS One* 2011;6:e26725.
  17. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, et al. Socio-economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *Int J Epidemiol* 2009;38:978-88.
  18. Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Nouraei M, Gogiani G, et al. Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24 h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:971-7.
  19. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27.
  20. Hormozdiari H, Day NE, Aramesh B, Mahboubi E. Dietary factors and esophageal cancer in the Caspian Littoral of Iran. *Cancer Res* 1975;35:3493-8.
  21. Keshavarzi B, Moore F, Najmeddin A, Rahmani F. The role of selenium and selected trace elements in the etiology of esophageal cancer in high risk Golestan province of Iran. *Sci Total Environ* 2012;433:89-97.
  22. Zhang Q, Pan E, Liu L, Hu W, He Y, Xu Q, et al. Study on the relationship between manganese concentrations in rural drinking water and incidence and mortality caused by cancer in Huai'an city. *Biomed Res Int* 2014;2014:645056.
  23. Spangler JG, Reid JC. Environmental manganese and cancer mortality rates by county in North Carolina: an ecological study. *Biol Trace Elem Res* 2010;133:128-35.
  24. Organization WH. Manganese in drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/manganese.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/manganese.pdf)2004.
  25. Chuang TC, Liu JY, Lin CT, Tang YT, Yeh MH, Chang SC, et al. Human manganese superoxide dismutase suppresses HER2/neu-mediated breast cancer malignancy. *FEBS Lett* 2007;581:4443-9.
  26. Zejnilovic J, Akev N, Yilmaz H, Isbir T. Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;189:1-4.
  27. El Mchichi B, Hadji A, Vazquez A, Leca G. p38 MAPK and MSK1 mediate caspase-8 activation in manganese-induced mitochondria-dependent cell death. *Cell Death Differ* 2007;14:1826-36.
  28. Liu J, Guo W, Li J, Li X, Geng J, Chen Q, et al. Tumor-targeting novel manganese complex induces ROS-mediated apoptotic and autophagic cancer cell death. *Int J Mol Med* 2015;35:607-16.
  29. Ebert EC. Mechanisms of colon cancer binding to substratum and cells. *Dig Dis Sci* 1996;41:1551-6.
  30. Lima PD, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufo LV, et al. Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Toxicol In Vitro* 2008;22:1032-7.
  31. Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976;36:1744-7.
  32. Hansen SL, Trakooljul N, Liu HC, Moeser AJ, Spears JW. Iron transporters are differentially regulated by dietary iron, and modifications are associated with changes in manganese metabolism in young pigs. *J Nutr* 2009;139:1474-9.
  33. Miller KB, Caton JS, Schafer DM, Smith DJ, Finley JW. High dietary manganese lowers heart magnesium in pigs fed a low-magnesium diet. *J Nutr* 2000;130:2032-5.