

## ارتباط دریافت فولات با خطر سرطان پستان در زنان تهرانی:

## یک مطالعه مورد-شاهدی

فاطمه رضائیان<sup>۱</sup>، بهرام رشیدخانی<sup>۲</sup>، حمیدرضا میرزایی<sup>۳</sup>، اسماعیل اکبری<sup>۴</sup>، میترا فروتن غزنوی<sup>۵</sup>، ژاله شادمان<sup>۱</sup>، آناهیتا هوشیارراد<sup>۶</sup>، زهره صنعت<sup>۷</sup>، سعید پیروزپناه<sup>۸</sup>

- 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، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
  - ۷- استادیار مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، 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 خوراک 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 (۰/۱۷۷؛ ۹۵٪CI: ۰/۰۳۵-۰/۱۸۸) و سهم سوم با نسبت شانس ۰/۱۷۷ (۰/۱۸۸-۰/۰۳۵؛ ۹۵٪CI) با روند معنی‌دار کاهش در شانس ابتلا به سرطان پستان پس از یائسگی همراه بود (P 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 خوراک

## • مقدمه

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

فولات یکی از ویتامین‌های گروه B است که در بسیاری از منابع غذایی به خصوص در سبزی‌ها با برگ سبز تیره، میوه‌ها، جگر، سیب‌زمینی، لبنیات، 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 (۱، ۲). 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 سبک زندگی و به ویژه عوامل

دریافتی می‌تواند در افراد سالم از بروز سرطان پیشگیری کند (۶). البته برخی یافته‌ها ارتباط مشخصی بین فولات دریافتی و خطر بروز سرطان پستان را گزارش نکرده‌اند (۲۱، ۲۰، ۱۷).

از این رو، به دلیل نبود پژوهش مشابه در جامعه ایرانی و تناقض در یافته‌های پژوهش‌های پیشین در این زمینه ضرورت انجام بررسی ارتباط دریافت غذایی فولات با خطر بروز سرطان پستان در جامعه‌ای از ایرانیان ضروری به نظر رسید. در عین حال در مطالعات پیشین نقش مصرف نوشیدنی‌های الکلی و غنی‌سازی مواد غذایی با فولات به عنوان عوامل بالقوه تاثیرگذار 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 تعدیل این دو متغیر مخدوش گر در جامعه ایرانی، می‌تواند شرایط متفاوتی را در مقایسه با بررسی‌های گذشته مهیا سازد.

از آنجا که سن پایین در اولین قاعدگی، سن بالا در زمان یائسگی، تعداد کم بارداری و شیردهی، تجرد و نداشتن فعالیت بدنی از عوامل خطر ساز در بروز سرطان پستان شناخته شده‌اند، در این مطالعه اثر این عوامل تعدیل شد. با وجود شیوع بالای سرطان پستان و کمبود دریافت غذایی فولات در ایران (۱۷) تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است. بنابراین در این مطالعه ارتباط مقادیر دریافت روزانه فولات با خطر سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

#### • مواد و روش‌ها

**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 انکولوژی مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در فاصله زمانی سال‌های ۸۹-۱۳۸۶ مراجعه کرده بودند. 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 ابتلا به هرگونه توده خوش‌خیم پستان (کیست‌های پستان، تغییرات فیبروکیستیک در پستان، فیبروآدنوما، آبنه‌های پستانی، التهاب‌های 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 رژیم‌های گیاه‌خواری، پروتئین، چاقی یا

دریافت پایین فولات غذایی می‌تواند در سبب‌شناسی برخی بیمارهای مزمن نظیر قلبی-عروقی و انواع سرطان نقش و در افزایش شانس ابتلا به این نوع بیماری‌ها اهمیت داشته باشد.

کمبود فولات در طول گذر زمان قادر به القای تومورزایی به‌واسطه ایجاد تغییرات ژنتیکی است (۶). متابولیت‌های فولات نظیر متیلن تتراهیدروفولات برای سنتز تیمیدین (باز پیریمیدینی) و فرمیل تتراهیدروفولات در سنتز پورین‌های شرکت‌کننده در ساختار رشته DNA (Deoxyribonucleic acid) اهمیت فراوانی دارند (۷). بنابراین، فولات می‌تواند در ایجاد پایداری کروموزوم اهمیت وافری داشته باشد. فولات به عنوان کوآنزیم بیوسنتز S-آدنوزیل متیونین (SAM-S-adenosyl methionine) توسط آنزیم متیونین سنتتاز نقش کلیدی دارد و در تنظیم چگالی متیلاسیون رشته DNA و تنظیم بیان ژن‌های متعدد اهمیت دارد (۸). گزارش شده است که کمبود فولات با وقوع جهش‌های نقطه‌ای در ژن K-ras، شکستگی در رشته DNA، شکستگی کروموزوم، هیپومتیلاسیون عمومی DNA، اختلال در ترمیم رشته DNA و سرانجام با تظاهر نئوپلاسمیک می‌تواند همراه باشد (۹). با این رویکرد، یافته‌های مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که کمبود دریافت فولات می‌تواند با افزایش خطر بروز سرطان‌های مختلف همراه باشد (۱۱، ۱۰). بر پایه پژوهش‌های صورت گرفته در مبتلایان به سرطان کولورکتال، همبستگی وارونه بین فولات دریافتی و خطر بروز سرطان به نظر می‌رسد (۱۲). در مطالعه آینده‌نگر 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 سرطان‌های تخمدان، دهان و حلق نیز توسط مطالعات اپیدمیولوژیکی گزارش شده است. البته، برخی پژوهش‌های گذشته‌نگر 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 برزیلی در افرادی که در بالاترین سهک دریافت فولات قرار داشتند، خطر سرطان پستان افزایش داشت (۱۵). تا کنون فقط در یک مطالعه کوهورت و پنج پژوهش مورد-شاهدی، ارتباط وارونه بین فولات دریافتی و خطر سرطان پستان مشاهده شده است (۱۶). هرچند افزایش بسیار زیاد فولات دریافتی در سنین بالا و در صورت وجود آسیب‌های پیش‌نئوپلاستیک، خود مستعد کننده بروز سرطان است، ولی مقادیر مناسب

عادات غذایی (غذاهای رستوران و طرز طبخ غذا) تحت عناوین ۱۳۶ قلم غذایی گروه بندی شدند. از افراد شرکت کننده 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 خوراکی در پرسشنامه بسامد خوراک، در مصاحبه رودرو 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 دریافتی روزانه با استفاده از Nutritionist IV آنالیز شد. روایی این پرسشنامه (Validity) در مطالعه‌ای توسط پیروپناه و همکاران بررسی شد. بین دریافت‌های غذایی فولات تعدیل شده از نظر عوامل مخدوش کننده (به دست آمده از FFQ بر اساس میکروگرم) با مقادیر پلاسمایی فولات همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود داشت ( $r=0/371$ ,  $P<0/01$ ) (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 تبدیل لگاریتمی، میانگین ژئومتریک این متغیرها (جهت گزارش میانگین ژئومتریک یا میانگین هندسی، آنتی لگاریتم بر روی

لاغری)، نداشتن پیشینه ابتلا به بیماری‌های وابسته به هورمون و زنانه (نظیر انواع دیابت، هیپرتیروئیدیسم، سندرم تخمدان پلی کیستیک، سایر مشکلات هورمونی و قاعدگی نامرتب)، عدم مصرف داروها (نظیر متوتروکسات، 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 خوش خیم، عدم تغییر در الگوی غذایی ۵ سال اخیر، نداشتن شرایط فیزیولوژیکی بارداری و شیردهی، نداشتن پیشینه ابتلا به بیماری‌های هورمونی و زنانه و سایر بیماری‌های مزمن مرتبط با تغذیه و عدم مصرف داروهای متوتروکسات، 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 یائسگی، 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 دیجیتالی Seca و قدشان با استفاده از متر نواری و با دقت ۰/۱cm اندازه گیری شد (۱۸).

در این مطالعه برای ارزیابی دریافت مواد مغذی از پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی FFQ (Food frequency questionnaire) مشتمل بر ۱۳۶ قلم غذایی استفاده شد. سؤالات این پرسشنامه به صورت بسته بود. اقلام غذایی در رده‌های گوشت (انواع گوشت، فراورده‌های گوشتی و حبوبات)، تخم مرغ، لبنیات، انواع میوه ( تازه، یخ زده و کمپوت)، انواع مختلف سبزی ( انواع رده چلیپاییان 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 ۴۵/۳ و در گروه شاهد ۴۰/۰۹ بود. فراوانی نسبی سن در زمان تشخیص بیماری بالاتر از ۴۰ سال در گروه مورد (۸۴٪) بیش از گروه شاهد بود (۵۳/۱٪). به علاوه، همبستگی در جهت مثبت بین سن در زمان تشخیص بیماری و خطر بروز سرطان پستان ملاحظه شد ( $Chi-square=24/74, P<0/001$ ). میانگین سن یائسگی در مبتلایان به سرطان پستان  $49/6 \pm 3/5$  سال) بیشتر از افراد سالم ( $47/7 \pm 5/05$  سال) بود، ولی از نظر آماری معنی‌داری نبود ( $P-value=0/07$ ).

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 ( $P-value=0/006$ ). فراوانی افرادی که دریافت کننده کالری بالا بودند، در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بیشتر بود، در حالی که نسبت بالایی از افراد گروه شاهد دریافت کالری محدودتری داشتند ( $P-value=0/001, Chi-square=19/05$ ).

داده‌های لگاریتمی اعمال شد) در شکل ۱ ارائه شده است. از تحلیل رگرسیون لجستیک برای تعیین نسبت شانس بیماری و فواصل اطمینان ۹۵٪ جهت بررسی همبستگی دریافت فولات با خطر بروز سرطان پستان، بهره گرفته شد. اگر همبستگی معنی‌داری بین هر عامل مخدوش‌کننده با بیماری وجود داشت، در تحلیل صورت گرفته در مدل رگرسیون لجستیک لحاظ شدند و اثر آن‌ها تعدیل شد. برای پیشگیری از اثر مخدوش‌کننده باقی مانده، برخی از متغیرهای بالقوه با اثر مخدوش‌کننده‌گی قابل توجه که ارتباط معنی‌دار نداشتند، نیز وارد مدل شدند (مانند سن یائسگی). سطح معنی‌داری در این مطالعه  $P-value < 0/05$  در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

در این مطالعه ۷۷٪ افراد گروه کنترل و ۷۷٪ مبتلایان به سرطان پستان، دریافت ناکافی فولات ( $< 400$  میکروگرم در روز) بر پایه مقادیر RDI (Recommended dietary intake) داشتند. مشخصات سنی، فعالیت بدنی و کالری مصرفی روزانه افراد در گروه‌های 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

P-value	کل افراد مورد مطالعه		متغیر
	شاهد (۱۶۶)	مورد (۹۷)	
			سن (سال)
۰/۶۷ **	۴۰/۰۹ ± ۱۱/۴	۴۹/۱ ± ۸/۹ *	میانگین
< ۰/۰۰۱ ‡	۷۵ (۴۶/۹)	۱۵ (۱۶/۰) †	< ۴۰
	۸۵ (۵۳/۱)	۷۹ (۸۴/۰)	≥ ۴۰
			سن یائسگی (سال)
۰/۰۷	۴۷/۷ ± ۵/۰۵	۴۹/۶ ± ۳/۵	میانگین
۰/۳۶۲	۱۷ (۴۴/۷)	۱۲ (۳۴/۳)	< ۴۹
	۲۱ (۵۵/۳)	۲۳ (۶۵/۷)	≥ ۴۹
۰/۰۰۶			فعالیت فیزیکی (٪)
	۲۹ (۲۹/۶)	۶ (۲۰/۷)	نشسته
	۱۵ (۱۵/۳)	۱ (۳/۴)	کم
	۱۷ (۱۷/۳)	۱۴ (۴۸/۳)	فعال
	۳۷ (۳۷/۸)	۸ (۲۷/۶)	خیلی فعال
			انرژی تام دریافتی (کیلوکالری روزانه)
۰/۰۹۵	۲۳۹۵/۹ ± ۷۵۷/۵	۲۲۰۵/۱۱ ± ۹۷۲/۱	میانگین
< ۰/۰۰۱	۷۲ (۴۳/۷)	۱۸ (۱۸/۶)	< ۱۸۱۳
	۴۳ (۲۵/۶)	۴۵ (۴۶/۳)	۱۸۱۳-۲۴۷۷
	۵۱ (۳۰/۷)	۳۴ (۳۵/۱)	> ۲۴۷۷

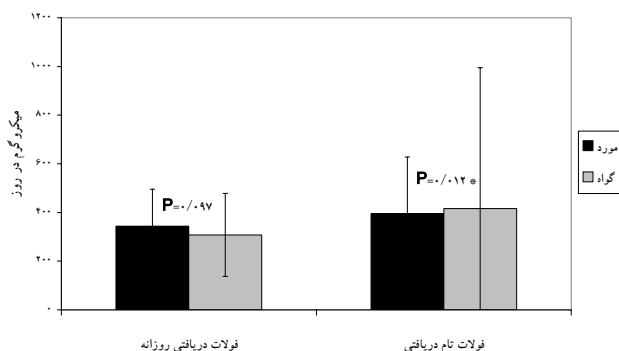
\* داده به صورت میانگین و انحراف معیار (Mean±SD) نشان داده شده‌اند.

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

† داده‌های 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-value=۰/۰۹۷). ولی دریافت روزانه فولات تام در گروه شاهد قدری بیشتر از گروه مورد بود (P-value=۰/۰۱۲).



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 تعدیل 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 فعالیت فیزیکی) و در مدل‌های رگرسیون لجستیک چند متغیره اثر آن‌ها تعدیل 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 تعدیل اثر عوامل مخدوش‌کننده، سیر روند نسبت شانس برای بروز سرطان پستان بین سهک‌های دریافتی فولات معنی‌دار نبود (P-value=۰/۱۹). 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 تعدیل اثر عوامل مخدوش‌کننده یافته قابل توجهی حاصل نشد (P-value=۰/۲۳).

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 مبتلایان به سرطان پستان بیشتر بود (P=۰/۰۰۳، Chi-square=۱۱/۸۱). فراوانی سابقه سقط بیش از ۲ مورد در مبتلایان به سرطان پستان بیشتر بود و بین فراوانی سقط و بروز بیماری ارتباط مثبتی مشاهده شد (P=۰/۰۱۱، Chi-square=۶/۴۵). فراوانی نسبی متأهل بودن در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود (P<۰/۰۰۱، Chi-square=۱۴/۷).

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

متغیر	افراد مورد مطالعه		P-value†
	مورد (۱۶۳)	شاهد (۱۱۰)	
<b>تعداد بارداری زنده</b>			
میانگین	۲/۹۶±۱/۹*	۲/۱±۱/۹	<۰/۰۰۱
≤۲	۷۳(۴۴/۸)**	۶۱(۶۵/۶)	۰/۰۰۳
۳-۴	۷۰(۴۲/۹)	۲۱(۲۲/۶)	
≥۵	۲۰(۱۲/۳)	۱۱(۱۱/۸)	
<b>تعداد سقط</b>			
میانگین	۰/۹۷±۱/۰۷	۰/۳۲±۰/۸۵	<۰/۰۰۱
≤۱	۸۲(۷۸/۱)	۸۴(۹۱/۳)	۰/۰۱۱
≥۲	۲۳(۲۱/۹)	۸(۸/۷)	
<b>وضعیت یائسگی</b>			
پیش از یائسگی	۸۳(۸۵/۶)	۷۲(۶۵/۵)	۰/۰۰۱
پس از یائسگی	۱۴(۱۴/۴)	۳۸(۳۴/۵)	
<b>وضعیت تأهل</b>			
مجرد	۷(۴/۳)	۱۸(۱۹/۱)	<۰/۰۰۱
متاهل	۱۵۴(۹۵/۷)	۷۶(۸۰/۹)	

\* 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 دریافت‌کننده مکمل فولات ۱۲ نفر (۶/۷۷٪) بود و در گروه شاهد، مصرف طولانی

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

P for trend	سبک‌های دریافت			متغیر
	سبک سوم	سبک دوم	سبک اول	
				فولات غذایی
	۵۱/۵۸	۵۰/۵۶	۶۸/۶۳	مورد/شاهد
۰/۹۵	۱/۰۱(۰/۵۵-۱/۸۵)	۰/۷۶(۰/۴۱-۱/۴۱)	۱(مرجع)	مدل ۱
۰/۱۹	۱/۰۵(۰/۴۵-۲/۴۳)	۰/۶۰(۰/۲۷-۱/۳۰)	۱(مرجع)	مدل ۲
				فولات تام
	۵۴/۶۱	۶۰/۵۵	۵۵/۶۱	مورد/شاهد
۰/۶۸	۱/۰۱(۰/۵۵-۱/۸۵)	۰/۸۲(۰/۳۴-۳/۶۲)	۱(مرجع)	مدل ۱
۰/۲۳	۲/۳(۰/۴۳-۱۲/۷۱)	۰/۸۶(۰/۱۶-۴/۴۳)	۱(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 تاهل، 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 (۰/۱۷؛ ۹۵٪CI: ۰/۳۵-۰/۸۸). این یافته پس از تعدیل 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 شناس ابتلا به سرطان پستان بین سبک‌های دریافت به‌طور معنی‌دار همراه باشد (P 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 سبک پایین‌تر، به ترتیب با نسبت‌های شانس (۰/۲۱-۱/۱)؛ (۹۵٪CI: ۰/۴۹ و ۰/۵۳ (۹۵٪CI: ۰/۲۴-۱/۱۷) در کاهش خطر بروز سرطان پستان شرکت کردند، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (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 سبک‌های دریافت فولات تام در شرایط پیش از یائسگی و پس از یائسگی

P for trend	سبک‌های دریافت فولات تام			متغیر
	سبک سوم (>۳۴۵μg)	سبک دوم (۲۶۹-۳۴۵μg)	سبک اول (<۲۶۹μg)	
				وضعیت یائسگی
				پیش از یائسگی
۰/۰۹	۰/۵۳(۰/۲۴-۱/۱۷)	۰/۴۹(۰/۲۱-۱/۱۰)	۱(مرجع)	مدل ۱
۰/۷۸	۰/۸۳(۰/۲۹-۲/۳۱)	۱/۳۶(۰/۵-۳/۶۴)	۱(مرجع)	مدل ۲
				پس از یائسگی
۰/۰۳۶	۰/۱۷(۰/۰۳۵-۰/۸۸)	۰/۲۶(۰/۰۵-۱/۲۲)	۱(مرجع)	مدل ۱
۰/۶۹	۰/۶۱(۰/۰۸-۴/۶۰)	۰/۵۶(۰/۰۶-۴/۹۳)	۱(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 تاهل (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

سرطان آمریکا ( 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 غربالگری سرطان PLCO ( The Prostate, Lung, 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 عمده‌ای 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 پیشگیری‌کنندگی فولات قابل انتظار است، ولی در شرایطی که دریافت مقادیر مناسب این ماده ریزمغذی 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 سرکوب‌کننده تومور و یا فعال‌سازی ژن‌های پروتوانکوژن شود (۳۷، ۲۴). 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، کوآنزیم متیونین سنتتاز است و در صورت کاهش دسترسی به 5'-methylTHF، سطح سلولی S-آدنوزیل‌متیونین (SAM) کاهش خواهد یافت (۴۰-۳۸، ۸). در نتیجه، هیپومتیلاسیون عمومی در سطح رشته DNA پدیدار می‌شود. کاهش در چگالی متیل‌اسیون DNA با افزایش در بیان ژن‌های مستعد‌کننده سرطان یعنی ژن‌های پروتوانکوژن حائز اهمیت است. به علاوه، زمانی که سطوح فولات سلولی پایین باشد، سنتز تیمیدیل‌ات از اوراسیل که به نوبه خود

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که کمبود فولات (<400 میکروگرم در روز) بر اساس مقادیر RDI در نسبت بالایی از جمعیت مورد مطالعه وجود دارد (۷۲٪). در مطالعه‌ای روی زنان سالم ایرانی، شیوع 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 گذشته‌نگر و آینده‌نگر از این فرضیه که فولات احتمال دارد در سرطان پستان پس از یائسگی نقش داشته باشد، پشتیبانی می‌کنند (۲۴-۲۲)، ولی برخی دیگر نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند (۳۱، ۱۷، ۱۵، ۱۳). 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، ۵). همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعه آینده‌نگر در بررسی سلامت زنان (Women's Health Study) و پیشگیری از سرطان/انجمن

مناسبتر و تعدیل شده‌ای از اثر این عامل مخدوشگر به‌القوه 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 نسبتاً 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 الکل استفاده نمی‌کردند (به دلیل اثر مخدوش‌کنندگی الکل در رابطه فولات با خطر سرطان پستان) و تخمین بهتر از وضعیت دریافت فولات در جامعه به دلیل عدم مکمل‌یاری و غنی‌سازی.

در کل، یافته‌های 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 به‌دست آمده تنها پس از تعدیل 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 الکل و غنی‌سازی مواد خوراکی با فولات بود. به دلیل بحث‌برانگیز 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 کوآنزیم ۵' و ۱۰' - متیلین تتراهیدروفولات 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 مژمن 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 به نظر می‌رسد که با هیپرمیتیلاسیون جزایر CPG (Cytosine phosphate guanosine) در منطقه پروموتور ژن‌های متعدد سرکوبگر تومور یا ژن‌های دخیل در سیستم ترمیم DNA و کاهش بیان آن‌ها ارتباط داشته باشد. هیپرمیتیلاسیون این ژن‌ها با ایجاد سرطان ارتباط دارد (۲۹). بنابراین، با توجه به نقش کوآنزیمی 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 متوالی در دریافت غذایی، می‌تواند خود مستعد کننده رشد نوپلاسم باشد. البته، عوامل دیگری نظیر کوبالامین که در روند متابولیسم 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 تأثیر به‌سزایی دارد و با تولید استالئید (به واسطه فعال شدن آنزیم الکل 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 الکل به عنوان عامل مخدوش‌کننده مورد توجه قرار گرفته باشد. علاوه بر این، در پژوهش Feigelson و همکاران بر نقش مستعدکننده و معنی‌دار کمبود فولات در پیدایش تومورهای بدخیم پستان در گروهی از افراد که مصرف‌کننده مقادیر بالایی از الکل بودند، اشاره شده بود (۲۸).

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



## سیاسگزاری

سیاسگزاری می‌شود. از آقایان کریمی خسروشاهلی 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 سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پرستاران بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت‌های بی‌دریغشان جهت پیشبرد این پژوهش

## • References

- Harirchi I, Kolahdoozan 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, Hajsadeghi 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 KMKN, 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 B 6, and vitamin B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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. Fairfield 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, Weijnenberg MP, Roemen GM, Brink M, Bruïne 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

Rezaeiian F<sup>1</sup>, Rashidkhani B<sup>2</sup>, Mirzaei HR<sup>3</sup>, Akbari E<sup>4</sup>, Foroutan Ghaznavi M<sup>5</sup>, Shadman Zh<sup>1</sup>, Houshiar-Rad A<sup>6</sup>, Sanaat Z<sup>7</sup>, Pirouzpanah S<sup>\*8</sup>

- 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 2<sup>nd</sup> tertile was 0.26 (95%CI: 0.05-1.22) and at the 3<sup>rd</sup> 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