

ارتباط دریافت درشت‌مغذی‌ها و ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم ریشه‌های کربن با خطر ابتلا به سرطان پستان

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۷/۲۱ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۱/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۱/۳۱

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان جهان است. شناسایی مواد مغذی دخیل در بروز این بیماری می‌تواند از استراتژی‌های کلیدی برای ارتقای کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌های درمان باشد. مطالعه کنونی با هدف بررسی ارتباط دریافت درشت‌مغذی‌ها و ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم ریشه‌های کربن با خطر ابتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدی در بیمارستان شهیدا واقع در تجریش تهران از اردیبهشت تا بهمن ۱۳۹۴ انجام شد. داده‌های فردی، فعالیت فیزیکی و دریافت مواد غذایی از رژیم غذایی و مکمل‌ها در ۱۵۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۵۴ شاهد، از طریق مصاحبه و تکمیل پرسشنامه‌ها گردآوری و دریافت غذایی به‌وسیله پرسشنامه "پسامد خوراک نیمه کمی ۱۶۸ قلمی" معتبر ارزیابی شد. سپس میزان دریافت درشت‌مغذی‌ها و ویتامین‌های گروه B توسط Nutritionist 4 software (First Databank Inc., Hearst Corp., San Bruno, CA, USA) محاسبه شد.

یافته‌ها: بین دو گروه از لحاظ سن، سن شروع قاعدگی، سن یائسگی، نسبت وزن به مجذور قد (BMI)، تعداد بارداری کامل، سابقه خانوادگی سرطان پستان و وضعیت یائسگی تفاوت معناداری مشاهده نشد، ولی از لحاظ فعالیت بدنی ($P < 0.05$) و دریافت انرژی ($P < 0.05$) تفاوت معناداری مشاهده شد. پس از تعدیل اثر متغیرهای مخدوشگر افراد با بالاترین چارک دریافت پروتئین، فیبر، دریافت ویتامین‌های B₂، B₆، B₁₂ و فولات نسبت به افراد در پایین‌ترین چارک دریافت، شانس کمتری برای ابتلا به سرطان پستان داشتند ($P_{trend} < 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه گویای آن است که دریافت پروتئین، فیبر، ویتامین‌های B₂، B₆، B₁₂ و فولات با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معکوس دارد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، درشت‌مغذی، ویتامین، متابولیسم.

مهشید حاتمی^۱، محمد اسماعیل اکبری^۲
مرتضی عبداللهی^۳، مرجان عجمی^۴
یاسمن جمشیدی نائینی^۱
سید حسین داودی^{۵*}

۱- مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- گروه تحقیقات سیاست‌گذاری و برنامه‌ریزی غذا و تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۵- گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، شماره ۶۶
تلفن: ۰۲۱-۲۳۳۶۰۶۶۱
E-mail: hdavoodi1345@gmail.com

مقدمه

وجود پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری صورت گرفته است، کماکان سردسته علل مرگ سرطانی در بین زنان است.^۱ بر اساس آخرین آمار مرکز تحقیقات سرطان در ایران سالیانه حدود ۸۵۰۰ مورد جدید سرطان پستان در کشور ثبت می‌شود و ۱۴۰۰ نفر به دلیل ابتلا به این بیماری فوت می‌کنند.^۲ عوامل گوناگونی در بروز این بیماری مانند سن، جنس، سابقه خانوادگی،

سرطان پستان ۲۳٪ همه انواع سرطان‌ها را شامل می‌شود و شایع‌ترین سرطان در زنان جهان است. مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۲۴۰۰۰ نفر در جوامع در حال توسعه بود.^۱ در ایران ۲۱/۴٪ از کل تومورها در زنان، تومورهای پستان می‌باشند.^۲ با

از اردیبهشت تا بهمن ۱۳۹۴ بر روی ۱۵۱ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۵۵ شاهد با نمونه‌گیری تصادفی پی‌درپی از بین بیماران مراجعه‌کننده به بخش‌های رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، جراحی زنان و انکولوژی بیمارستان به‌عنوان گروه بیمار و از بین زنان مراجعه‌کننده به سایر بخش‌های بیمارستان به‌عنوان گروه شاهد انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد عبارت بودند از ابتلا به سرطان پستان درجا یا تهاجم‌یافته تأیید شده از نظر پاتولوژی در یکی از پستان‌ها یا هر دو پستان، گذشت حداکثر سه ماه از ابتلای آن‌ها و نبود سابقه ابتلا به هر نوع سرطان (به‌استثنای سرطان پستان فعلی). معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه شامل بدحالی شدید طوری که مانع از پاسخگویی درست فرد به سؤالات می‌شد، داشتن رژیم خاص، سابقه ابتلا به هر نوع کیست و انجام هورمون‌درمانی برای جلوگیری از یائسگی بودند.

پس از توجیه کامل در مورد اهداف مطالعه، از همه شرکت‌کننده‌ها رضایت‌نامه آگاهانه کتبی دریافت شد. دو پرسشگر آموزش‌دیده جهت تکمیل پرسشنامه‌های داده‌های عمومی، فعالیت فیزیکی و بسامد خوراک ۱۶۸ قلمی معتبر و قابل اطمینان،^{۱۸} به‌صورت مصاحبه چهره به چهره انتخاب شدند. همچنین از ترازوی عقربه‌ای SECA scale (SECA, Hamburg, Germany) با دقت ۵۰۰ g برای توزین و قدسنج Seca با دقت ۰/۵ cm برای اندازه‌گیری قد بدون کفش استفاده گردید.

افراد دو گروه بر مبنای سن در گروه‌های سنی با فاصله ۱۰ سال معادل‌سازی شدند و داده‌های مورد نیاز در مورد سن، تحصیلات، سن شروع قاعدگی، وضعیت تأهل، تعداد زایمان کامل، مصرف قرص‌های ضد بارداری، وضعیت یائسگی، سن یائسگی، تاریخچه خانوادگی سرطان پستان و مصرف مکمل‌ها پرسش شد. جهت بررسی رژیم غذایی از گروه مورد درباره بسامد مصرف خوراک یک سال پیش از تشخیص بیماری و از گروه شاهد درباره یک سال پیش از مصاحبه پرسش شد. برای بررسی میزان فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان از پرسشنامه فعالیت فیزیکی که روایی و پایایی آن در جامعه ایرانی در مطالعه Kelishadi و همکاران تأیید شده است، استفاده گردید.^{۱۹}

در تجزیه و تحلیل پرسشنامه "بسامد خوراک" معادل گرمی دریافت هر قلم غذایی به ازای فرد در روز محاسبه و برای تعیین دریافت انرژی و مواد مغذی از Nutritionist 4 software (First

قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، استعداد ژنتیکی، سن بالا هنگام تولد اولین فرزند، تعداد ماه‌های کمتر شیردهی و دریافت الکل نقش دارند.^{۳-۵} مطالعات تجربی و مشاهده‌ای مختلفی به بررسی ارتباط انواع مواد مغذی^۶ و الگوهای غذایی^{۷-۱۰} با خطر ابتلا به این بیماری پرداخته‌اند. اگرچه نتایج آنالیز روی الگوهای غذایی برای انتقال به جامعه راحت‌تر است، ولی مطالعات انجام‌شده روی دریافت مواد مغذی مزایای زیادی در بین مطالعات بین‌المللی دارند، چرا که مواد مغذی در نقاط مختلف دنیا ثابت و شناخته‌شده هستند و مانند غذاها تحت تأثیر فرهنگ و ذائقه‌های مردم، متغیر نیستند.^{۱۱} افزون بر این مواد مغذی برخلاف شماری از غذاها که ممکن است توسط مردم منطقه‌ای استفاده نشوند، نبوده و شاید تعداد اندکی از آن‌ها وجود داشته باشند که توسط بعضی از افراد استفاده نشوند.^{۱۱} شناسایی آن دسته از مواد مغذی که بتوانند سبب کاهش خطر سرطان پستان شوند، از استراتژی‌های کلیدی برای ارتقای کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌های چشمگیر در درمان این بیماری است.

ارتباط درشت مغذی‌ها با خطر سرطان پستان در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. از طرف دیگر، یکی از مسیرهای بیوشیمیایی مهم که در تنظیم بیان ژن نقش دارد، متابولیسم ریشه‌های کربن (One-carbon metabolism) است که گروه‌های متیل را برای واکنش‌های بیولوژیکی تأمین می‌کند. اختلال در این متابولیسم می‌تواند در همانندسازی DNA، تعمیر آن و تنظیم بیان ژن اشکال ایجاد کند و در نهایت احتمال سرطان‌زایی را افزایش دهد. اصلی‌ترین ویتامین مؤثر در این فرآیند فولات می‌باشد، اما ویتامین‌های B₂، B₆ و B₁₂ نیز کوفاکتورهای ضروری برای آنزیم‌های درگیر در این واکنش‌ها هستند. اگرچه مطالعات زیادی به بررسی رابطه دریافت فولات و سرطان پستان پرداخته‌اند،^{۱۲-۱۴} اما رابطه اثر مصرف سایر ویتامین‌های گروه B با این بیماری کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.^{۱۵-۱۷} بنابراین در این مطالعه به بررسی ارتباط مصرف درشت مغذی‌ها و ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم ریشه‌های کربن با خطر ابتلا به سرطان پستان پرداخته شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد-شاهدی در بیمارستان شهدا واقع در تجریش تهران

انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی‌های مطلق و نسبی استفاده شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها، Kolmogorov-Smirnov test استفاده شد. در مورد داده‌های کمی که توزیع نرمال داشتند، مقایسه میانگین‌ها توسط Independent t-test و در مورد داده‌های کمی که توزیع غیرنرمال داشتند، Mann-Whitney U-test استفاده شد. مقایسه توزیع متغیرهای کیفی بین دو گروه با استفاده از Chi-square test انجام شد. تحلیل رگرسیون لجستیک برای تعیین نسبت شانس بیماری در فواصل اطمینان ۹۵٪ جهت بررسی همبستگی دریافت مواد مغذی با خطر ابتلا به سرطان پستان، انجام گرفت. در صورت وجود همبستگی معنادار بین هر عامل مخدوش‌کننده با بیماری، در مدل رگرسیون لجستیک لحاظ شدند و اثر آن‌ها تعدیل شد. سطح معناداری در این مطالعه $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه ویژگی‌های پایه‌ای گروه‌ها در جدول ۱ آمده است. بین دو گروه از لحاظ سن، سن شروع قاعدگی، سن یائسگی، BMI و تعداد بارداری کامل تفاوت معناداری مشاهده نشد، ولی از لحاظ فعالیت بدنی و دریافت انرژی تفاوت معناداری نشان دادند ($P < 0/05$).

(Databank Inc., Hearst Corp., San Bruno, CA, USA) استفاده گردید. میزان دریافت مواد مغذی از مکمل‌ها با استفاده از جدول ترکیبات درج شده روی جعبه آن‌ها استخراج شد و با استفاده از ضرایب تبدیل دریافت سنتتیک، به دریافت رژیمی هر ماده مغذی اضافه گردید.

در این مطالعه به دلیل بررسی مصرف مواد مغذی، برای محاسبه حجم نمونه از مطالعاتی که به بررسی الگوی دریافت مواد مغذی با خطر ابتلا به سرطان پستان پرداخته بودند، استفاده گردید. با توجه به شیوع ۴۵٪ الگوی مناسب در گروه شاهد و شیوع ۳۰٪ الگوی نامناسب در بیماران مبتلا به سرطان پستان و با در نظر گرفتن نسبت شانس ۰/۵، میزان اطمینان ۹۵٪ ($\alpha = 0/05$)، توان آزمون ۸۰٪ ($\beta = 0/2$)، با مد نظر قرار دادن نسبت یک به یک تعداد مورد به شاهد و با استفاده از نرم‌افزار Epi Info™ software package, version 20 (<http://www.cdc.gov/epiinfo>) تعداد نمونه لازم برای هر دو گروه ۱۵۵ نفر تعیین گردید.^{۲۱،۲۰}

پس از ارزیابی مصرف انرژی در کل افراد، آن‌هایی که انرژی مصرفی روزانه‌شان بیشتر و کمتر از سه انحراف معیار بود از مطالعه حذف شدند و در نهایت، تجزیه و تحلیل آماری روی ۱۵۱ نفر مورد و ۱۵۴ نفر شاهد انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. برای توصیف داده‌های کمی از شاخص‌های آماری میانگین،

جدول ۱: مقایسه برخی ویژگی‌های پایه‌ای در زنان مبتلا به سرطان پستان و سالم

متغیرهای کمی	مورد: ۱۵۱	شاهد: ۱۵۴	P***
وزن (kg)	۶۹/۱۱ ± ۰۳/۲۷*	۷۰/۱۱ ± ۳۰/۱۵	۰/۳۳**
قد (cm)	۱۵۸/۵ ± ۴۲/۸۹	۱۵۸/۵ ± ۲۱/۳۹	۰/۸۹
نمایه توده بدنی (kg/m ²)	۲۷/۵۳ ± ۴/۴۲	۲۸/۱۵ ± ۴/۷۱	۰/۳۸
فعالیت بدنی (روز/ روز MET ساعت)	۳۵/۴۳ ± ۳/۹۳	۳۳/۷۲ ± ۵/۶۴	۰/۰۰۷
انرژی دریافتی (کیلوکالری در روز)	۲۰۶۵/۸۳ ± ۸۵۳/۸۲	۱۷۸۷/۳۲ ± ۴۴۰/۸۵	۰/۰۰۱
سن (سال)	۴۹/۷۰ ± ۱۱/۶۰	۴۷/۸۳ ± ۱۲/۳۶	۰/۱۶
سن شروع قاعدگی (سال)	۱۳/۲۰ ± ۱/۵۲	۱۳/۱۵ ± ۱/۳۷	۰/۱۷
سن یائسگی (سال)	۴۸/۸۹ ± ۴/۹۸	۴۷/۸۵ ± ۴/۲۰	۰/۰۶
تعداد بارداری کامل	۲/۸۹ ± ۱/۵۳	۳/۰۷ ± ۱/۸۳	۰/۸۷

* داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار (mean±SD) نشان داده شده‌اند. ** مقایسه میانگین بین دو گروه در صورت نرمال بودن توزیع متغیرها توسط Student's t-test و در صورت غیرنرمال بودن توزیع متغیرها توسط Mann-Whitney U test انجام شد. *** $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده و فاصله اطمینان (CI %۹۵) بر اساس چارک‌های دریافت ویتامین‌های B₂, B₆, B₁₂ و فولات

نام متغیر	سطوح مختلف تغییر	مورد: ۱۵۱		شاهد: ۱۵۴		نسبت شانس (OR) خام (فاصله اطمینان %۹۵)	نسبت شانس (OR) تعدیل شده* (فاصله اطمینان %۹۵)	P trend**	P trend
		تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)				
ویتامین B ₂ (میلی گرم روز)	≤۱/۲۷	۵۲(۳۴/۴)	۲۵(۱۶/۲)	۲۵(۱۶/۲)	۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰		
	۱/۲۸-۱/۶۵	۳۷(۲۴/۵)	۳۹(۲۵/۳)	۳۹(۲۵/۳)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)	۰/۰۰۲	<۰/۰۰۱	
	۱/۶۶-۲/۰۱	۲۸(۱۸/۵)	۴۸(۳۲/۲)	۴۸(۳۲/۲)	۰/۲۸(۰/۱۴-۰/۵۵)	۰/۲۸(۰/۱۴-۰/۵۵)			
	≥۲/۰۲	۳۴(۲۲/۵)	۴۲(۲۷/۳)	۴۲(۲۷/۳)	۰/۳۹(۰/۲۰-۰/۷۵)	۰/۳۹(۰/۲۰-۰/۷۵)			
ویتامین B ₆ (میلی گرم روز)	≤۱/۱۲	۵۴(۳۵/۸)	۲۳(۱۴/۹)	۲۳(۱۴/۹)	۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰		
	۱/۱۳-۱/۳۳	۳۳(۲۱/۹)	۴۳(۲۷/۹)	۴۳(۲۷/۹)	۰/۳۳(۰/۱۷-۰/۶۴)	۰/۳۳(۰/۱۷-۰/۶۴)	۰/۰۰۲	<۰/۰۰۱	
	۱/۳۴-۱/۷۵	۳۰(۱۹/۹)	۴۶(۲۹/۹)	۴۶(۲۹/۹)	۰/۲۸(۰/۱۴-۰/۵۴)	۰/۲۸(۰/۱۴-۰/۵۴)			
	≥۱/۷۶	۳۴(۲۲/۵)	۴۲(۲۷/۳)	۴۲(۲۷/۳)	۰/۳۴(۰/۱۷-۰/۶۷)	۰/۳۴(۰/۱۷-۰/۶۷)			
ویتامین B ₁₂ (میکروگرم روز)	≤۲/۸۸	۵۱(۳۳/۸)	۲۶(۱۶/۹)	۲۶(۱۶/۹)	۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰		
	۲/۸۹-۴/۱۷	۳۶(۲۳/۸)	۴۰(۲۶/۰)	۴۰(۲۶/۰)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
	۴/۱۸-۵/۴۶	۳۶(۲۳/۸)	۴۰(۲۶/۰)	۴۰(۲۶/۰)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)	۰/۴۶(۰/۲۴-۰/۸۸)			
	≥۵/۴۷	۲۸(۱۸/۵)	۴۸(۳۱/۲)	۴۸(۳۱/۲)	۰/۲۹(۰/۱۵-۰/۵۸)	۰/۲۹(۰/۱۵-۰/۵۸)			
فولات (میکروگرم روز)	≤۱۸۸/۸۷	۵۶(۳۷/۱)	۲۱(۱۳/۶)	۲۱(۱۳/۶)	۱/۰۰	۱/۰۰	۱/۰۰		
	۱۸۸/۸۸-۲۳۹/۸۷	۳۷(۲۴/۵)	۳۹(۲۵/۳)	۳۹(۲۵/۳)	۰/۳۶(۰/۱۸-۰/۷۰)	۰/۳۶(۰/۱۸-۰/۷۰)	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
	۲۳۹/۸۸-۳۰۹/۵۶	۲۷(۱۷/۹)	۴۹(۳۱/۸)	۴۹(۳۱/۸)	۰/۲۱(۰/۱۰-۰/۴۱)	۰/۲۱(۰/۱۰-۰/۴۱)			
	≥۳۰۹/۵۷	۳۱(۲۰/۵)	۴۵(۲۹/۲)	۴۵(۲۹/۲)	۰/۲۶(۰/۱۳-۰/۵۱)	۰/۲۶(۰/۱۳-۰/۵۱)			

* نسبت شانس تعدیل شده برای دریافت انرژی، فعالیت بدنی، وضعیت شغلی، وضعیت تأهل، میزان تحصیلات و مصرف ضدبارداری‌های خوراکی
** P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

کربوهیدرات ساده با افزایش سطح انسولین منجر به تحریک ترشح استروژن و در نتیجه اتصال آن به گیرنده‌های استروژن، تکثیر سلولی و تحریک ترشح فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-I) که فعالیت ضد آپوپتوزی دارد، می‌شود.^{۳۷} برخلاف این فرضیه در مطالعه‌ی منتشر شده از کوهورت ORDET، رابطه‌ی معکوس بین دریافت کربوهیدرات و سرطان پستان دیده شد.^{۳۶} ولی در مطالعات دیگر ارتباطی یافت نشد.^{۲۹،۲۸}

این فرضیه که چربی رژیم یک علت مهم ایجاد سرطان پستان است، در قرن بیستم شکل گرفت و دیده شد موش‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب بیشتر دچار تومورهای پستان می‌شدند که از نظر تئوری به دلیل افزایش در میزان مواجهه با استروژن اندوز می‌باشد. البته رابطه دریافت چربی و سرطان پستان در مطالعات مختلف بحث‌برانگیز است و برخی شواهد اپیدمیولوژیک رابطه مستقیم^{۳۰-۳۲} و

که دریافت بالاتر پروتئین، فیبر، ویتامین‌های B₂, B₆, B₁₂ و فولات خطر ابتلا به این بیماری را کاهش می‌دهند. رابطه معکوس و معنادار مشاهده شده بین دریافت پروتئین با میزان ابتلا به سرطان پستان در این مطالعه همسو با نتیجه مطالعه Kim و همکاران در زنان کره‌ای می‌باشد.^{۳۲} اما در چند مطالعه مورد-شاهدی و یک مطالعه کوهورت (ORDET) ارتباطی دیده نشده است که شاید به دلیل کم بودن سطوح تغییرات پروتئین دریافتی باشد.^{۳۳-۳۶}

در پژوهش کنونی پس از تعدیل متغیرهای مخدوشگر هیچ رابطه معناداری میان افزایش مصرف کربوهیدرات و چربی با خطر ابتلا به سرطان پستان دیده نشد. از آنجا که این دو درشت‌مغذی عمده‌ترین منابع انرژی دریافتی روزانه هستند، شاید به دلیل تعدیل اثر متغیر انرژی دریافتی در محاسبه نسبت شانس اثر آن‌ها کم‌رنگ شده باشد در نتیجه رابطه‌ی معنادار به دست نیامد. کربوهیدرات به‌ویژه

نسبت به کمترین آن شانس کمتری برای ابتلا به این بیماری را داشتند.^{۴۶،۵۰} برخی مطالعات مورد-شاهدی نیز نتوانستند هیچ ارتباطی به‌دست آورند.^{۴۷-۴۹} علت تناقض نتایج مطالعات می‌تواند این باشد که الگوهای غذایی به‌دست‌آمده ممکن است با توجه به عوامل اجتماعی، اقتصادی، جمعیتی، ژنتیک و تعریف گروه‌های غذایی متفاوت باشند. در متآنالیز دوز-پاسخ از مطالعات آینده‌نگر، همبستگی J شکل بین فولات و سرطان پستان نشان داد.^{۵۰} به‌این‌صورت که دریافت روزانه ۲۰۰ تا ۳۰۰ μg فولات اثر محافظتی در مقابل این بیماری دارد، اما دریافت روزانه بیش از ۴۰۰ μg با افزایش خطر همراه است.

مطالعه Cancarini و همکاران از ۱۶/۵ سال پیگیری، ارتباط معکوس معناداری بین دریافت فولات و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد.^{۵۱} اگرچه در پژوهش کنونی رابطه‌ای معکوس و معنادار با سرطان پستان به‌دست آمد ولی سطوح دریافت فولات مطالعه کنونی در مقایسه با سایر کشورها بسیار کمتر بود و می‌تواند نشانگر این باشد که میانگین دریافت فولات در ایرانیان کمتر از سایر کشورهاست. ریوفلavin، B6 و B12 کوفاکتورهای مهم در متابولیسم ریشه‌های کربن هستند. در بیشتر مطالعاتی که در پژوهش کنونی بررسی گردید، رابطه‌ای بین دریافت ویتامین B12 و میزان ابتلا به سرطان پستان دیده نشد.^{۵۲،۵۳-۵۱} که به‌احتمالی به‌دلیل ارزیابی غیر دقیق رژیم غذایی می‌باشد. چرا که در این مطالعات، رژیم غذایی یک تا پنج سال پیش از تشخیص بیماری مورد پرسش قرار گرفته بود و این منجر به خطا در یادآوری مواد غذایی می‌شد.

در مطالعه Yang و همکاران افزایش دریافت ویتامین B12 خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌داد که همسو با مطالعه ما بود،^{۴۹} اما در بررسی دریافت ویتامین‌های گروه B در پژوهش Bassett و همکاران، افرادی که در بالاترین چارک دریافت ویتامین B12 نسبت به پایین‌ترین چارک بودند، بیشتر در معرض ابتلا به این بیماری بودند (HR=۱/۲۱).^{۱۶} در این مطالعه نیز فقط در شروع آن داده‌های رژیمی افراد کسب شده بود، بنابراین در طول دوره پیگیری، وجود هر گونه تغییر در رژیم غذایی افراد مورد مطالعه، در آنالیزهای آماری لحاظ نشده بود. در میان ویتامین‌های درگیر در متابولیسم ریشه‌های کربن، ویتامین B6 یک کوآنزیم اساسی در تبدیل تتراهیدروفولات به ۵ و ۱۰ متیلن‌تتراهیدروفولات است که در سنتز نوکلئوتیدها، تعمیر و میتلاسیون نقش دارد.^{۵۴} اما بسیاری از مطالعاتی که در بالا بررسی

برخی رابطه معکوس^{۲۴-۲۲} گزارش کرده‌اند. رابطه معکوس بین دریافت چربی و سرطان شاید به‌دلیل عدم لحاظ کیفیت چربی و کلی بررسی شدن آن باشد. ولی در بررسی دریافت چربی نسبت به سرطان پستان کشنده که برای اولین بار توسط Boeke و همکاران از دو مطالعه بزرگ سلامت پرستاران انجام شد، یک ارتباط مرزی معکوس دیده شد که موافق با نتایج پژوهش‌های پیشین یعنی نبود ارتباط بین دریافت چربی و بروز این بیماری بود.^{۳۳}

دلیل این یافته به‌احتمالی به این موضوع برمی‌گردد که مبتلایان به سرطان پستان با دریافت بالای چربی‌ها، در اثر پیامد بیماری‌های قلبی-عروقی فوت می‌کردند نه در اثر سرطان پستان. در پژوهش ما رابطه معکوس و معنادار قوی بین فیبر دریافتی با خطر ابتلا به سرطان پستان به چشم می‌خورد که همسو با نتایج مطالعه Zhang, Ferrari و همکارانشان است.^{۳۵،۳۴} از آنجا که سلول‌های کبدی دارای گیرنده‌های استروژن هستند، این هورمون که از مواد زاید محلول در چربی است، توسط جریان صفرا از کبد تصفیه می‌شود. اگر صفرا ترشح شده از بدن دفع نشود، در گردش انتروپاتیک باز جذب شده و به‌دنبال آن استروژن نیز وارد جریان خون می‌شود. در نتیجه‌ی افزایش استروژن در گردش، سلول‌های غیرنرمالی که گیرنده آن‌را دارند مانند سلول‌های پستان تحریک شده و رشد می‌کنند.^{۳۸-۳۶} اما در صورت کفایت فیبر رژیم غذایی، می‌توان غلظت دفعی نمک‌های صفراوی را افزایش داد.

Deschasau و همکاران در مطالعه‌ای با استفاده از سه روز ثبت غذایی، رابطه‌ای با فیبر تام ندیدند و فقط یک رابطه معکوس برای دریافت فیبر سبزیجات به‌دست آوردند.^{۳۹} مطالعات متآنالیز و متآنالیز و سیستماتیک مروری از پژوهش‌های آینده‌نگر رابطه‌ای معکوس بین فیبر دریافتی با ابتلا به سرطان پستان گزارش نمودند.^{۴۰،۴۱} در مطالعه مورد-شاهدی کنونی ارتباط معکوس معنادار قوی بین دریافت ویتامین‌های B2، B6، B12 و فولات با خطر ابتلا به سرطان پستان حاصل شد. متابولیسم ریشه‌های کربن شامل شبکه‌ای پیچیده از مسیرهای بیوشیمیایی متشکل از برهمکنش‌های بین ویتامین‌های گروه B، هموسیستین و متیونین است. فولات و متیونین منابع اصلی گروه‌های متیل هستند که ارتباط آن با ابتلا به سرطان پستان در مطالعات مختلفی بررسی شده است.^{۴۲-۴۵} در دو مطالعه مورد-شاهدی نشان داده شد که افراد در بالاترین چارک دریافت فولات

پژوهش، ممکن است موجب سوگیری در نحوه پرسشگری آن‌ها شده باشد. از دیگر محدودیت‌های پژوهش کنونی عدم آگاهی دقیق افراد از نام تجاری مکمل‌های رژیمی مصرفی بود که ممکن است در تخمین میزان دریافت مواد مغذی خطا ایجاد کرده باشد. پژوهش کنونی نیز مانند سایر مطالعات ممکن است در معرض خطا در انتخاب افراد شرکت‌کننده (Selection bias) بوده باشد، اما به نظر نمی‌رسد در میزان پاسخ‌دهی دو گروه مورد و شاهد تفاوتی ایجاد کرده باشد. به‌طور کلی نتایج این مطالعه از رژیم غذایی غنی از پروتئین، فیبر، ویتامین‌های B₆، B₁₂ و فولات در کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان حمایت می‌کند. ولی ارتباطی بین دریافت چربی و کربوهیدرات با خطر ابتلا به این بیماری دیده نشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "ارتباط دریافت درشت‌مغذی‌ها و ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم ریشه‌های کربن با خطر ابتلا به سرطان پستان و فاکتورهای پاتوبیولوژی آن" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۵ به کد ۶۲۰/ت/پ/۹۲ می‌باشد که با حمایت مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی اجرا شده است.

نمودیم هیچ رابطه‌ای بین دریافت این ویتامین و میزان ابتلا به سرطان پستان گزارش نکردند. در مطالعه Chou و همکاران مشاهده می‌شود که دریافت روزانه بیش از $700 \mu\text{g}$ ویتامین B₆ در مقایسه با دریافت کمتر از $580 \mu\text{g}$ ، ۳۶٪ شانس کمتری برای ابتلا به سرطان پستان به‌وجود می‌آورد.^{۱۷} ریوفلاوین کوفاکتور آنزیم‌های متیل‌ترانزاسفراز و فولات ردوکتاز و متیونین‌ستازردوکتاز در متابولیسم ریشه‌های کربن می‌باشد.^{۵۵، ۵۸}

در مطالعه Cancarini و همکاران دریافت روزانه بیش از $1/95 \text{ mg}$ ریوفلاوین تا ۵۲٪ خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌داد.^{۵۱} ارتباط معکوس ضعیفی هم در مطالعه آینده‌نگر نسبت به سرطان پستان دیده شد.^{۱۶} متغیر بودن حجم نمونه در این مطالعات، طراحی‌های متفاوت، تفاوت در معیارهای ورود و خروج و سایر شرایط می‌تواند در نتیجه متناقض مطالعات تاثیرگذار باشد. بنابراین مطالعات تکمیلی‌تر مانند متآنالیز جهت یکپارچه کردن مطالعات به‌دست آوردن نتیجه قابل قبول ضروری به‌نظر می‌رسد. خطای یادآوری رژیم غذایی از محدودیت‌های مطالعه کنونی بود. همچنین کور (Blind) نبودن پرسشگران نسبت به موضوع مورد

References

- Assi N, Moskal A, Slimani N, Viallon V, Chajes V, Freisling H, et al. A treelet transform analysis to relate nutrient patterns to the risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2016;19(2):242-54.
- Mirmalek S, Elhamkani F. Clinical application of breast cancer biology review of literature. *Iran J Surg* 2009;17(1):1-17.
- Tahergorabi Z, Moodi M, Mesbahzadeh B. Breast Cancer: A preventable disease. *J Birjand Univ Med Sci* 2014;21(2):126-41.
- Shapochka DO, Zaletok SP, Gnidyuk ML. Relationship between NF- κ B, ER, PR, Her2/neu, Ki67, p53 expression in human breast cancer. *Exp Oncol* 2012;34(4):358-63.
- Zhang CX, Ho SC, Chen YM, Lin FY, Fu JH, Cheng SZ. Dietary folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and methionine intake and the risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status. *Br J Nutr* 2011;106(6):936-43.
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001;91(2):260-3.
- Vera-Ramirez L, Ramirez-Tortosa MC, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA, et al. Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53(1):49-75.
- Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1294-302.
- Albuquerque RC, Baltar VT, Marchioni DM. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutr Rev* 2014;72(1):1-17.
- Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004;3:19.
- Moskal A, Pisa PT, Ferrari P, Bymes G, Freisling H, Boutron-Ruault MC, et al. Nutrient patterns and their food sources in an International Study Setting: report from the EPIC study. *PLoS One* 2014;9(6):e98647.
- Tio M, Andrici J, Eslick GD. Folate intake and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):513-24.
- Chen P, Li C, Li X, Li J, Chu R, Wang H. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(9):2327-38.
- de Batlle J, Ferrari P, Chajes V, Park JY, Slimani N, McKenzie F, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2014;107(1):367.
- Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SM, 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.
- Bassett JK, Baglietto L, Hodge AM, Severi G, Hopper JL, English DR, et al. Dietary intake of B vitamins and methionine and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013;24(8):1555-63.
- Chou YC, Chu CH, Wu MH, Hsu GC, Yang T, Chou WY, et al. Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women. *J Epidemiol* 2011;21(5):329-36.
- Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr* 2010;13(5):654-62.

19. Kelishadi R, Rafiee K, Khosravi A, Famvari F, Sadeghi M. The pattern of physical activity in adolescents in Isfahan. *Shahr-e Kord Univ Med Sci* 2001;3:55-66.
20. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, et al. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008;122(3):609-13.
21. Ronco AL, de Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, et al. Nutrient patterns and risk of breast cancer in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(2):519-24.
22. Kim E-Y, Hong Y-S, Jeon H-M, Sung M-K, Sung C-J. Comparisons of food intake between breast cancer patients and controls in Korean women. *Nutr Res Pract* 2007;1(3):237-42.
23. Eftekhari M, Moradi M. Assessment of energy and macronutrients intake in breast cancer patients. 2009.
24. Franceschi S, Favero A, Decarli A, Negri E, La Vecchia C, Ferraroni M, et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996;347(9012):1351-6.
25. Shokuhi M, Keshavarz SA, Majdzade SR, Siasi F. The relationship between nutritional factors and breast cancer in women referred to Imam Khomeini Hospital. *Publ Health College Institute Health Res* 2007;5(4):35-46. [Persian]
26. Sieri S, Krogh V, Muti P, Micheli A, Pala V, Crosignani P, et al. Fat and protein intake and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2002;42(1):10-7.
27. Shikany JM, Redden DT, Neuhauser ML, Chlebowski RT, Rohan TE, Simon MS, et al. Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrate and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative. *Nutr Cancer* 2011;63(6):899-907.
28. Holmes MD, Willett WC. Does diet affect breast cancer risk? *Breast Cancer Res* 2004;6(4):170-8.
29. Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1384-91.
30. Shokri Mashhadi N, Azadbakht L. Food groups and breast cancer: A review of current evidence. *Health Syst Res* 2012;8:739-47.
31. Kallianpur AR, Lee SA, Gao YT, Lu W, Zheng Y, Ruan ZX, et al. Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):123-32.
32. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, et al. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5).
33. Boeke CE, Eliassen AH, Chen WY, Cho E, Holmes MD, Rosner B, et al. Dietary fat intake in relation to lethal breast cancer in two large prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(2):383-92.
34. Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M, Lukanova A, Olsen A, Tjønneland A, et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* 2013;97(2):344-53.
35. Zhang CX, Ho SC, Cheng SZ, Chen YM, Fu JH, Lin FY. Effect of dietary fiber intake on breast cancer risk according to estrogen and progesterone receptor status. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(8):929-36.
36. Narita S, Inoue M, Saito E, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, et al. Dietary fiber intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Causes Control* 2017;28(6):569-578.
37. Monroe KR, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN, Stanczyk FZ, Adlercreutz H, et al. Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: the Multiethnic Cohort Study. *Nutr Cancer* 2007;58(2):127-35.
38. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. *Cancer* 1994;74(3 Suppl):1125-31.
39. Deschasaux M, Zelek L, Pouchieu C, His M, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between dietary fiber intake and breast cancer risk. *PLoS One* 2013;8(11):e79718.
40. Dong JY, He K, Wang P, Qin LQ. Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011;94(3):900-5.
41. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23(6):1394-402.
42. Duffy CM, Assaf A, Cyr M, Burkholder G, Coccio E, Rohan T, et al. Alcohol and folate intake and breast cancer risk in the WHI Observational Study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(3):551-62.
43. Cancarini I, Krogh V, Agnoli C, Grioni S, Matullo G, Pala V, et al. Micronutrients Involved in One-Carbon Metabolism and Risk of Breast Cancer Subtypes. *PLoS One* 2015;10(9):e0138318.
44. Gao CM, Kazuo T, Tang JH, Cao HX, Ding JH, Wu JZ, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and risks to breast cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2009;43(7):576-80.
45. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(1):243-50.
46. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3):443-8.
47. Rezaeian F, Rashidkhan B, Mirzaei H, Akbari E, Foroutan Ghaznavi M, Shadman Z, et al. Association between folate intake and breast cancer risk among Tehrani women: a case-control study. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2012;6(4):21-31.
48. Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2009;61(4):447-56.
49. Yang D, Baumgartner RN, Slattery ML, Wang C, Giuliano AR, Murtaugh MA, et al. Dietary intake of folate, B-vitamins and methionine and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women. *PLoS One* 2013;8(2):e54495.
50. Zhang YF, Shi WW, Gao HF, Zhou L, Hou AJ, Zhou YH. Folate intake and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9(6):e100044.
51. Cho EI, Holmes M, Hankinson SE, Willett WC. Nutrients involved in one-carbon metabolism and risk of breast cancer among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2787-90.
52. Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;109(7):1926-44.
53. Shrubsole MJ, Shu XO, Li HL, Cai H, Yang G, Gao YT, et al. Dietary B vitamin and methionine intakes and breast cancer risk among Chinese women. *Am J Epidemiol* 2011;173(10):1171-82.
54. Matsubara K1, Komatsu S, Oka T, Kato N. Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis (review). *J Nutr Biochem* 2003;14(5):246-50.
55. Mason JB. Biomarkers of nutrient exposure and status in one-carbon (methyl) metabolism. *J Nutr* 2003;133 Suppl 3:941S-947S.

The relationship between intake of macronutrients and vitamins involved in one carbon metabolism with breast cancer risk

Mahshid Hatami M.Sc.¹
Mohammad Esmail Akbari
Ph.D.²
Morteza Abdollahi M.D., Ph.D.³
Marjan Ajami Ph.D.⁴
Yasaman Jamshidinaeini M.Sc.¹
Sayed Hossein Davoodi M.D.,
Ph.D.^{2,5*}

1- Cancer Research Center, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Food and Nutrition Policy and Planning Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Department of Clinical Nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: No 46, West Arghavan Ave., Farahzadi Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 22360661
E-mail: hdavoodi1345@gmail.com

Abstract

Received: 12 Oct. 2016 Revised: 14 Apr. 2017 Accepted: 19 Apr. 2017 Available online: 20 Apr. 2017

Background: Breast cancer is the most common cancer among females in the world. Identifying the nutrients that modify the risk of the disease is one of the key strategies for improving the quality of life and reducing treatment costs. Epidemiological studies support the role of macronutrients and vitamins involved in one carbon metabolism in the etiology of the disease. This study aimed in investigation of the relationship between the intake of macronutrients and vitamins involved in one carbon metabolism with breast cancer risk.

Methods: This case-control hospital base study was conducted at Shohada Hospital, Tehran from April to February 2015. Demographic data, physical activity level and nutrients' intake from diet and supplements were collected through interview from 151 cases and 154 controls. Dietary intake was assessed by a valid and reliable 168-item semi-quantitative food frequency questionnaire. Then intake of macronutrients and B vitamins was assessed by Nutritionist 4 software (First Databank Inc., CA, USA). Comparing categorical variables between the two groups was done by Chi-squared test and the relationship between intake of studied nutrients and risk of breast cancer was determined using logistic regression test.

Results: There were no difference in age, menarche age, menopause age, body mass index (BMI), number of live births between two groups. But the difference in physical activity, energy intake, marital status, educational level, occupation, oral contraceptives use was significant ($P < 0.001$). After modifying the effects of confounding variables, the risk of breast cancer was significantly lower in the highest intake quartile category relative to the lowest quartile category for total protein, total fiber, intake of vitamins B₂, B₆, B₁₂ and folate ($P_{\text{trend}} < 0.001$). Before modifying the effects of confounding variables, the risk of breast cancer was significantly higher in the highest intake quartile category relative to the lowest quartile category for carbohydrate and fat; but after modifying the effects of confounding variables, results were not significant.

Conclusion: The results showed that high intake of protein, fiber, vitamins B₂, B₆, B₁₂ and folate are associated with lower risk of breast cancer.

Keywords: breast cancer, dietary supplements, metabolism, vitamins.