

## ارتباط ویتامین B12 و فولات دریافتی از رژیم غذایی، و خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری

بهاره حاجی‌زاده<sup>۱</sup>، سهیلا میرزائیان<sup>۱</sup>، دکتر بهرام رشیدخانی<sup>۲</sup>

۱) دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) گروه تغذیه جامعه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، شهرک غرب، خیابان ارغوان غربی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه جامعه، دکتر بهرام رشیدخانی؛  
 e-mail: b\_rashidkhani@sbm.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** سرطان مری جز شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران با میزان مرگ و میر بالا می‌باشد. این پژوهش به منظور بررسی ارتباط دریافت فولات، ویتامین B12 و خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری (squamous-cell carcinoma of the esophagus (SCCE) انجام گردید. **مواد و روش‌ها:** در این پژوهش مورد - شاهدی، گروه مورد شامل ۴۷ بیمار مبتلا به SCCE در بیمارستان‌های اصلی استان کردستان، و گروه شاهد (که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همسان سازی شده بودند)، شامل ۹۶ بیمار مبتلا به بیماری‌های حاد و غیر سرطانی در همان مراکز بودند. داده‌های زمینه‌ای و فعالیت‌های بدنی توسط پرسش‌نامه‌ی کتبی مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های تغذیه‌ای با پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک نیمه‌کمی گردآوری، سپس مقادیر فولات و ویتامین B12 با استفاده از Nutritionist IV (N4) محاسبه شدند. یافته‌ها: ۳۸٪ افراد در گروه مورد و ۴۰٪ افراد در گروه شاهد، مرد بودند. میانگین سنی گروه مورد ۵۸±۱۸ و گروه شاهد ۵۸±۱۷ سال بود. میانگین دریافت فولات در گروه مورد ۱۵۲/۱ میکروگرم در روز کمتر از گروه شاهد بود. که پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر، با ابتلا به SCCE ارتباط معکوس داشت (نسبت شانس ۰/۰۳ و فاصله‌ی اطمینان ۰/۹۵٪: ۰/۰۰۸ تا ۰/۱۲). ارتباط میان B12 مصرفی و SCCE معنی‌دار نبود (P=۰/۴۶). نتیجه‌گیری: دریافت فولات ارتباط معکوس معنی‌دار با خطر بروز SCCE دارد. بین B12 و SCCE رابطه‌ای یافت نشد.

### واژگان کلیدی: سرطان سلول‌های سنگفرشی، مری، فولات، B12، دریافت‌های غذایی

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۱۷ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۳/۲۱ - پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۲۴

### مقدمه

زنان ایرانی است.<sup>۲</sup> شیوع سرطان مری در نواحی خاصی بیشتر است، و پژوهش‌گران از آن به عنوان کمر بند سرطان مری یاد می‌کنند. این کمر بند از غرب توکیو شروع می‌شود و از کشورهای اطراف دریای خزر، آفریقای شمالی، اواسط آسیای شرقی، ژاپن، آفریقای شمالی و برخی کشورهای آمریکای شمالی گذر می‌کند، در بین کشورهای غربی بالاترین شیوع مربوط به فرانسه، پروتوگوئه و شمال ایتالیا می‌باشد.<sup>۴</sup> شیوع این بیماری ۱۰-۵ نفر در هر ۱۰۵ نفر، در شمال آمریکا و اروپا، و بیش از ۱۰۰ نفر در هر ۱۰۵ نفر، در

سرطان عمده‌ترین دلیل مرگ می‌باشد و در سال ۲۰۰۴ سبب جان باختن ۷/۴ میلیون نفر در جهان، یعنی ۱۳٪ کل مرگ‌های رخ داده بوده است. بیش از ۳۰٪ سرطان‌ها قابل پیش‌گیری هستند. تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۳۰، ۱۲ میلیون نفر در دنیا توسط سرطان جان خود را از دست خواهند داد.<sup>۱</sup> سرطان مری، هشتمین سرطان شایع در جهان،<sup>۲</sup> و دومین و سومین سرطان شایع به ترتیب در بین مردان و

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد - شاهدی، گروه مورد شامل ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی مری بود که هیچ‌گونه سابقه‌ی سرطان در دیگر اعضای بدن نداشتند، و در محدوده‌ی سنی ۷۵-۴۰ سال قرار داشته، حداکثر ۶ ماه از تشخیص بیماری در آنها گذشته بود، و به دو بیمارستان اصلی شهر مراجعه کرده بود. ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به همین بیمارستان‌ها که به دلیل بیماری‌های حاد و غیر سرطانی که ارتباطی به مصرف دخانیات، الکل و تغییرات رژیم‌ی بلندمدت نداشتند نیز به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. گروه شاهد بر مبنای سن (با فاصله‌ی ۵ سال) و جنس با گروه مورد همسان‌سازی شدند، به طوری‌که در هر گروه سنی و جنسی تعداد افراد گروه شاهد دو برابر افراد گروه مورد بود.

پرسش‌نامه‌ای که در گذشته مورد آزمون قرار گرفته، برای جمع‌آوری داده‌های زمینه‌ای و مخدوش‌گر، شامل داده‌های اقتصادی - اجتماعی (سن، جنس، محل تولد و اقامت)، سبک زندگی، وضعیت استعمال دخانیات، سابقه‌ی علایم ریفلاکس (سوزش سر دل و استفراغ)، عادات غذایی (درجه‌ی حرارت غذا، سرعت خوردن، نوشیدنی‌های رایج مصرفی و درجه‌ی حرارت آن، روش خنک کردن غذا)، داروهای مصرفی و عوارض جانبی به دست آمده از آنها و سابقه‌ی فامیلی سرطان، توسط مصاحبه‌ی حضوری از افراد مورد پژوهش تکمیل گردید. دریافت غذایی معمول در طی یک سال گذشته (برای گروه مورد سال قبل از تشخیص بیماری و برای گروه شاهد سال قبل از مصاحبه)، توسط پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک نیمه کمی به صورت مصاحبه رو در رو مورد ارزیابی قرار گرفت. پایایی و روایی پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک استفاده شده پژوهش حاضر در گذشته اثبات شده است.<sup>۱۷</sup> این پرسش‌نامه مشتمل بر فهرستی از ۱۶۸ قلم ماده‌ی غذایی به همراه یک اندازه‌ی استاندارد از هر ماده غذایی می‌باشد. سهم‌های غذایی در این پرسش‌نامه براساس گروه کشاورزی آمریکا (USDA)<sup>۱۸</sup> تنظیم شده است. برای نمونه یک عدد سیب متوسط، یک برش نان، یک لیوان لبنیات و... به این‌منظور از افراد مورد پژوهش خواسته شد تا تکرر معمول مصرف خود را برای هر یک از اقلام غذایی با

ایران و چین می‌باشد.<sup>۵</sup> بیش از ۹۰٪ سرطان‌های مری در ایران، در ناحیه‌ی سلول‌های سنگفرشی رخ می‌دهد.<sup>۵</sup>

دانشته‌های ما در مورد چرا و چگونگی ایجاد و پیشگیری از سرطان مری ناقص و متناقض است. برخی از پژوهش‌ها از تنباکو، الکل، سیگار، نوشیدنی‌های داغ، ترشی، ویروس‌ها، عوامل عفونی، مواجهه‌ی مداوم با نور خورشید، بهداشت ضعیف دهان و دندان و از دست دادن دندان به عنوان عوامل افزایش‌دهنده‌ی خطر بروز سرطان مری یاد می‌کنند.<sup>۲۵</sup> شاید در این بین بتوان سهمی هم به نوع رژیم غذایی<sup>۶</sup> و به صورت دقیق‌تر مواد مغذی دریافتی مانند کاروتنوئیدها، لینولنیک اسید، لیکوپن،  $\beta$  و  $\alpha$  کاروتن، فیبر،  $\beta$  کریپتوکزانترین، MUFA و کلسترول اختصاص داد.<sup>۷،۸</sup> به تازگی، برخی از املاح و ویتامین‌ها از قبیل روی، سلنیم، ویتامین‌های A, C, E, B6 نیاسین، فولات و B12 در سبب شناسی سرطان مری مورد توجه قرار گرفته‌اند.<sup>۹-۷</sup>

در این بین، می‌توان نقش فولات و B12 را برجسته‌تر دانست. زیرا کمبود فولات موجب تخریب DNA و اختلال در میتواسیون برخی از ژن‌های ویژه مانند P16 و به احتمال زیاد P15 - که موجب توقف رشد تومورها می‌گردند - می‌شود.<sup>۱۰</sup> کمبود B12 موجب اختلال در ذخایر فولات می‌شود و در نتیجه موجب اختلال در پایداری ژن‌ها و تخریب رشته‌های DNA می‌گردد.<sup>۱۱</sup> پژوهش‌های اپیدمیولوژی به بررسی وضعیت فولات و B12 دریافتی از رژیم غذایی یا مقادیر موجود در سرم افراد و خطر بروز برخی سرطان‌ها مانند پروستات،<sup>۱۱</sup> معده، پانکراس،<sup>۱۲</sup> حفره‌ی دهان، مجاری هوایی، کلورکتال و کلیه<sup>۱۳</sup> پرداخته‌اند. اما پژوهش‌های موجود در زمینه‌ی ارتباط سرطان مری و ویتامین‌های B12 و فولات دریافتی از رژیم غذایی بسیار محدود و متناقض می‌باشد.<sup>۱۴-۸، ۱۶</sup> گاهی این رابطه، معکوس<sup>۱۴، ۱۵</sup> و گاهی بدون تاثیر<sup>۸، ۱۶</sup> گزارش شده است. بنابراین با توجه به شیوع بسیار بالای سرطان مری در ایران، به‌ویژه در ناحیه‌ی سلول‌های سنگفرشی و عدم وجود پژوهش جامع در این ناحیه با الگوهای غذایی متفاوت، که روی مواد مغذی دریافتی افراد موثر می‌باشد، پژوهش حاضر به منظور بررسی ارتباط بین دریافت فولات و ویتامین B12 دریافتی از رژیم غذایی با خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری در استان کردستان انجام گردید.

معدده - روده، نمایه‌ی توده‌ی بدن<sup>i</sup> (BMI) و میزان فعالیت فیزیکی وارد مدل شدند تا مشخص گردد آیا رابطه‌ی مشاهده شده توسط عوامل مخدوش‌گر میانجی‌گری می‌شود یا نه. در تمام مدل‌ها دریافت پایین فولات و B12 به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۳۸٪ افراد گروه مورد و ۴۰٪ افراد گروه شاهد مرد بودند. میانگین سن افراد در گروه مورد  $58 \pm 18$  سال و در گروه شاهد  $58 \pm 17$  سال بود. میانگین BMI زنان گروه مورد و شاهد به ترتیب  $21/1 \pm 3/3$  و  $25/8 \pm 4/3$  و مردان  $19/45 \pm 3/1$  و  $22/4 \pm 4/4$  کیلوگرم بر مترمربع بود. در جدول ۱ ویژگی‌های اقتصادی - اجتماعی و برخی عوامل خطر ساز سرطان سلول‌های سنگفرشی مری افراد گروه مورد و شاهد بر اساس جنسیت نشان داده شده است. در گروه زنان، در افراد بیمار سابقه‌ی علائم ریفلاکس و سابقه‌ی خانوادگی سرطان بیشتر بود. همچنین این افراد سطح فعالیت بدنی پایین‌تری داشتند. در گروه مردان، افراد بیمار نمایه‌ی توده‌ی بدن پایین‌تری داشتند، به علاوه آنها بیشتر غذاهای داغ و افراد سالم بیشتر غذاهایی با درجه حرارت ملایم مصرف کرده بودند. در تمام افراد مورد پژوهش، افراد سالم بیشتر از شیوه‌های جوشاندن و افراد بیمار از شیوه‌های سرخ کردن یا کباب کردن برای طبخ غذا استفاده می‌کردند. جدول ۲، رابطه‌ی برخی عوامل خطر ساز (ریفلاکس، سطح تحصیلات، مصرف سیگار، فعالیت فیزیکی و نمایه‌ی توده‌ی بدن)، با سرطان سلول‌های سنگفرشی مری آورده شده است. سابقه‌ی علائم ریفلاکس (سوزش سردل و استفراغ) به عنوان عامل خطر ساز برای ابتلا به سرطان مری شناخته شد، به علاوه نمایه‌ی توده‌ی بدن در افراد بیمار (مورد) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود.

میانگین دریافت فولات در افراد گروه مورد،  $152/1$  میکروگرم در روز کمتر از افراد گروه شاهد بود، که این اختلاف از نظر آماری نیز معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر، اگرچه نسبت شانس تغییر نمود، اما در تمام مدل‌های آزمون شده همچنان می‌توان ادعا کرد مصرف فولات با سرطان سلول‌های سنگفرشی مری رابطه‌ی معکوس دارد. در مدل نهایی آزمون شده بعد از

توجه به مقدار آن در سال گذشته بر حسب روز، هفته، ماه یا سال، بر اساس نوع ماده‌ی غذایی گزارش نمایند. سپس مقادیر یاد شده از هر غذا با استفاده از راهنمای مقیاس خانگی به گرم تبدیل شدند.<sup>۱۸</sup> مقادیر انرژی تام، فولات، ویتامین B12 و دیگر ریزمغذی‌ها با استفاده از Nutritionist IV (N4) مورد آنالیز قرار گرفتند. در این برنامه، بانک داده‌های مواد غذایی بر اساس مواد غذایی مصرفی در ایران تعدیل گردیده است. به دلیل محدودیت‌های فرهنگی در مورد مصرف الکل و مواد افیونی از افراد مورد پژوهش سوالی پرسیده نشد، بنابراین در آنالیزها در نظر گرفته نشدند.

داده‌های تن‌سنجی شامل قد و وزن به روش استاندارد توسط افراد آموزش‌دیده اندازه‌گیری شدند. به گونه‌ای که وزن با کمینه‌ی پوشش و بدون کفش با استفاده از یک ترازوی آزموده شده با دقت ۱۰۰ گرم، و قد افراد با استفاده از متر نواری و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند با دقت ۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری و یادداشت گردید. ارزیابی فعالیت فیزیکی توسط پرسش‌نامه‌ی کتبی که روایی و پایایی آن در گذشته مورد بررسی قرار گرفته بود، انجام شد.<sup>۱۹</sup> قبل از انجام تجزیه و تحلیل نهایی، شدت فعالیت فیزیکی (Metabolic Equivalent) تصحیح گردید. به این ترتیب که ساعات کم گزارش شده در عدد ۲، که MET فعالیت‌های روزمره در خانه است، ضرب و با میزان فعالیت فیزیکی خام جمع شد. به این ترتیب، ساعاتی که بیش از ۲۴ ساعت گزارش شده بودند، در عدد ۲ ضرب و از میزان فعالیت فیزیکی خام کسر شدند. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ صورت گرفت. ۳ نفر از افراد بیمار از آنالیزها حذف شدند، زیرا انرژی دریافتی محاسبه شده برای آنها بر اساس داده‌های به دست آمده ۲ انحراف معیار از میانگین جامعه‌ی مورد بررسی کمتر یا بیشتر بود، یا برخی از داده‌های آنها ناقص بود. ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه شاهد و مورد برای داده‌های کمی توسط آزمون تی، و برای متغیرهای کیفی مقایسه‌ی چگونگی توزیع افراد با استفاده از آزمون مجذور خی انجام شد. دریافت فولات و B12 بر اساس میانه‌ی دریافت به دو گروه دریافت بالا و پایین طبقه‌بندی شدند. به منظور تعیین ارتباط دریافت فولات و B12 با سرطان سلول‌های سنگفرشی مری از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده گردید. سپس عوامل مخدوش‌کننده‌ای مانند تعداد سال‌های تحصیلات، ریفلاکس

i - Body mass index

تعدیل شده بود، ارتباط مستقیم میان B12 مصرفی و سرطان سلول‌های سنگفرشی مری معنی‌دار نبود (نسبت شانس ۱/۱۴ و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: ۰/۴۸ تا ۲/۷). در جدول ۴ نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ بررسی اثر کمبود همزمان فولات و B12 بر خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری نشان داده شده است. تفاوت در مصرف B12 نتوانسته شانس ابتلا به سرطان مری را در افراد مورد پژوهش (چه دریافت فولات کافی باشد یا نباشد) تغییر دهد.

تعدیل تمام مخدوش‌گرهای مورد بررسی (نمایه‌ی توده‌ی بدن، رفلاکس مری - معدی، استعمال دخانیات، فعالیت فیزیکی و سطح تحصیلات، نسبت شانس ۰/۰۳ (فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۸ تا ۰/۱۲) محاسبه گردید. ۵۳/۲٪ افراد گروه مورد و ۴۶/۶٪ افراد گروه شاهد از نظر B12 دریافتی بیش از میانه‌ی جامعه‌ی مورد بررسی بودند. اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۴). در مدل نهایی که برای مخدوش‌گرهای نمایه‌ی توده‌ی بدن، ریفلاکس مری - معدی، استعمال دخانیات، فعالیت فیزیکی و سطح تحصیلات نیز

جدول ۱- ویژگی‌های اقتصادی - اجتماعی و برخی عوامل خطر ساز سرطان سلول‌های سنگفرشی مری افراد گروه مورد و شاهد بر اساس جنسیت

متغیر	مرد		زن		مقدار P*
	مورد تعداد (%)	شاهد تعداد (%)	مورد تعداد (%)	شاهد تعداد (%)	
تعداد آزمودنی‌ها	۱۸ (۳۲/۱)	۳۸ (۶۷/۹)	۲۹ (۳۳/۳)	۵۸ (۶۶/۷)	
سن (سال)					
<۵۸	۸ (۴۴/۴)	۱۷ (۴۴/۷)	۱۷ (۵۸/۶)	۳۲ (۵۵/۲)	۰/۱
≥۵۸	۱۰ (۵۵/۶)	۲۱ (۵۵/۳)	۱۲ (۴۱/۴)	۲۶ (۴۴/۸)	
سابقه‌ی علائم ریفلاکس معدی - مری <sup>†</sup>	۶ (۳۳/۳)	۶ (۱۵/۸)	۱۰ (۳۴/۵)	۵ (۵/۲) <sup>‡</sup>	۰/۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)					
<۲۴/۹	۶ (۳۳/۳)	۶ (۱۵/۸)	۱۰ (۳۴/۵)	۵ (۵/۲) <sup>‡</sup>	۰/۰۱
≥۲۴/۹	۱۰ (۵۵/۶)	۱۶ (۴۲/۲) <sup>‡</sup>	۱۴ (۴۸/۳)	۲۴ (۴۱/۳)	
سابقه‌ی مصرف سیگار <sup>§</sup>	۸ (۴۴/۴)	۲۲ (۵۷/۸) <sup>‡</sup>	۱۵ (۵۱/۷)	۳۴ (۵۸/۷)	<۰/۰۰۱
هرگز	۵ (۲۷/۸)	۱۷ (۴۴/۷)	۲۳ (۷۹/۳)	۵۲ (۸۹/۷)	
قبلاً	۵ (۳۵/۷)	۹ (۲۳/۷)	۶ (۲۰/۷)	۴ (۶/۹)	
در حال حاضر	۸ (۴۴/۴)	۱۲ (۳۱/۶)	۰	۲ (۳/۴)	۰/۰۰۱
فعالیت فیزیکی (MET/hr)					
سبک	۱۳ (۷۲/۲)	۲۱ (۵۵/۳)	۱۶ (۷۵/۹)	۳۵ (۶۰/۴) <sup>‡</sup>	۰/۰۰۱
شدید	۵ (۲۷/۸)	۱۷ (۴۴/۷)	۷ (۲۴/۱)	۲۳ (۳۹/۶) <sup>‡</sup>	
تحصیلات (سال)					
بی‌سواد	۱۴ (۷۷/۸)	۲۵ (۶۵/۸)	۲۸ (۹۶/۶)	۵۵ (۹۴/۸)	<۰/۰۰۱
۱-۵	۴ (۲۲/۲)	۹ (۲۳/۷)	۱ (۳/۴)	۳ (۵/۲)	
>۵	۰	۴ (۱۰/۵)	۰	۰	
سابقه‌ی خانوادگی سرطان	۱ (۵/۶)	۰	۳ (۱۰/۳)	۰ <sup>‡</sup>	۰/۴
سابقه‌ی مصرف دارو					۰/۶
آسپرین	۲ (۱۱/۲)	۰	۱ (۵/۶)	۰	
آنتی‌اسید	۵ (۱۳/۲)	۳ (۱۶/۷)	۳ (۵/۲)	۲ (۶/۹)	
NSAIDS	۳ (۷/۹)	۰	۱ (۳/۴)	۰	
درجه‌ی حرارت غذا					۰/۰۳
داغ	۱۵ (۸۳/۳)	۶ (۱۵/۸) <sup>‡</sup>	۱۷ (۵۸/۶)	۹ (۱۵/۵)	
ملایم/سرد	۳ (۱۶/۷)	۳۲ (۸۴/۲) <sup>‡</sup>	۱۲ (۴۱/۴)	۴۹ (۸۵/۵)	
شیوه‌ی طبخ غذا					۰/۱
سرخ کردن/کباب کردن	۸ (۴۴/۴)	۳ (۷/۹) <sup>‡</sup>	۶ (۲۰/۷)	۳ (۵/۲) <sup>‡</sup>	
جوشاندن	۷ (۳۸/۹)	۲۱ (۵۵/۳) <sup>‡</sup>	۱۰ (۳۴/۵)	۴۹ (۸۴/۵) <sup>‡</sup>	
هر دو	۳ (۱۶/۷)	۱۴ (۳۶/۸) <sup>‡</sup>	۱۳ (۴۴/۸)	۶ (۱۰/۳) <sup>‡</sup>	

\* مقدار <math>P</math> از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده و با استفاده از آزمون مجذور خی یا فیشر محاسبه شده است. † علائم ریفلاکس معدی - مری شامل: سوزش سر دل و استفراغ می باشد. ‡ تفاوت بین گروه شاهد و مورد در سطح <math>P</math> معنی‌دار می باشد. § تقسیم‌بندی وضعیت مصرف سیگار بر اساس معیارهای WHO می‌باشد.

جدول ۲- رابطه‌ی برخی عوامل خطر ساز (ریفلاکس، سطح تحصیلات، مصرف سیگار، فعالیت فیزیکی و نمایه‌ی توده‌ی بدن) با سرطان سلول‌های سنگفرشی مری

متغیر	مورد: شاهد	نسبت شانسی تعدیل شده	فاصله‌ی اطمینان %۹۵
ریفلاکس معدی-مری	۸۸:۳۱	۱	(۲/۶-۳۹/۸)
مصرف سیگار	۹۰:۱۶	۱۰/۳*	(۰/۲۵-۲/۰۹)
سطح تحصیلات	۲۸:۱۹	۱	(۰/۰۸-۱/۹)
فعالیت فیزیکی	۶۸:۲۸	۰/۷۳	(۰/۲۹-۲/۲۲)
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۸۰:۴۲	۰/۴	(۰/۰۱-۰/۴۲)*
	۴۵:۱۹	۱	(۰/۰۰۲-۰/۱۳)*
	۵۱:۱۸	۰/۸	
	۲:۱۶	۱	
	۴۵:۲۴	۰/۰۷	
	۴۹:۲۷	۰/۰۱	

\* تفاوت در سطح  $P < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۳- شاخص‌های آماری فولات و B12 در جمعیت مورد بررسی و نسبت‌های شانسی خام و تعدیل شده، و فاصله‌ی اطمینان %۹۵ برای سرطان سلول‌های سنگفرشی مری در وضعیت‌های متفاوت دریافت فولات و B12

وضعیت دریافت	انحراف معیار		میانگین	میان‌ه
	میان‌ه >	میان‌ه ≤		
فولات (میکروگرم در روز)				
کل جمعیت	۱۲۳/۴	۳۲۷/۵	۳۱۲/۶	
مورد: شاهد	۱۰۰ : ۱۰۲	۳۸۱/۵ : ۲۲۹/۴	۳۹۹/۳ : ۲۱۱/۸	
مدل خام	۱			۶۳ : ۵
مدل †	*			۰/۰۵ (۰/۰۲-۰/۱۳) †
مدل ‡	*			۰/۰۳ (۰/۰۰-۰/۱۲) †
مدل §	*			۰/۰۳ (۰/۰۰-۰/۱۱) †
مدل ¶	*			۰/۰۳ (۰/۰۰-۰/۱۲) †
B12 (میکروگرم در روز)				
کل جمعیت	۷/۲	۹/۲۶	۶/۹	
مورد: شاهد	۵/۷ : ۹/۴	۸/۷ : ۱۰/۳	۶/۶ : ۷/۱	
مدل خام	۱			۴۱ : ۲۵
مدل †	*			۱/۳۰ (۰/۶۴-۲/۶۲)
مدل ‡	*			۱/۴۷ (۰/۶۴-۳/۳۲)
مدل §	*			۱/۱۷ (۰/۴۹-۲/۷۰)
مدل ¶	*			۱/۱۴ (۰/۴۸-۲/۷۲)

\* گروه رفرنس، † تفاوت در سطح  $P < 0.01$  معنی‌دار می‌باشد، ‡ در این مدل اثر فعالیت بدنی و نمایه‌ی توده‌ی بدن تعدیل شده است، § در این مدل علاوه بر تمام متغیرهای یاد شده، اثر سابقه‌ی استعمال دخانیات و سطح تحصیلات نیز تعدیل شده است، ¶ در این مدل علاوه بر فعالیت بدنی و نمایه‌ی توده‌ی بدن، سابقه‌ی علائم رفلاکس مری - معدی نیز تعدیل شده است.

جدول ۴- نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪، بررسی اثر کمبود توام فولات و B12 بر خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری

نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪)			
دریافت B12	دریافت فولات	مدل خام	مدل ۱*
میانۀ <sup>†</sup>	میانۀ <sup>‡</sup>	۱ (رفرانس)	۱/۰۰ (رفرانس)
میانۀ ≥	میانۀ ≥	۰/۰۳ (۰-۰/۲۶) <sup>§</sup>	۰/۰۲ (۰-۰/۲۷) <sup>§</sup>
میانۀ <	میانۀ <	۱ (رفرانس)	۱ (رفرانس)
میانۀ ≥	میانۀ ≥	۰/۰۳ (۰-۰/۱۲) <sup>§</sup>	۰/۰۲ (۰-۰/۱۴) <sup>§</sup>

\* در این مدل اثر فعالیت بدنی، نمایه‌ی توده‌ی بدن، علایم ریفلاکس مری - معده، سابقه‌ی استعمال دخانیات و سطح تحصیلات تعدیل شده است. † میانۀ دریافت B12: ۶/۹ (میکروگرم در روز)، ‡ میانۀ دریافت فولات: ۳۱۲/۶ (میکروگرم در روز)، § تفاوت در سطح  $P < 0.01$  معنی‌دار می‌باشد.

## بحث

مطالعه‌ی مورد - شاهده‌ی حاضر که با هدف یافتن ارتباط ویتامین B12 و فولات دریافتی از رژیم غذایی و خطر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری در استان کردستان انجام شد، تنها دریافت پایین فولات در رژیم غذایی را به عنوان عامل خطر سرطان مری پیشنهاد نمود (نسبت شانس تعدیل شده ۰/۰۳ و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: ۰/۰۰۸ تا ۰/۱۲).

تخمین زده می‌شود هر سال نزدیک به ۵۸۰۰ نفر ایرانی در اثر سرطان مری فوت می‌کنند.<sup>۲</sup> در طی سال‌های اخیر سرطان سلول‌های سنگفرشی مری در ایران افزایش چشمگیری داشته است. از ۳۰-۴۰٪ انواع سرطان می‌توان با اجرای سبک زندگی سالم و راهکارهای تغذیه‌ای جلوگیری کرد.<sup>۲۰</sup> یکی از مهم‌ترین راهکارهای موسسه‌ی بین المللی سرطان NCI برای پیشگیری از بروز سرطان، مصرف میوه و سبزیجات است.<sup>۲۰</sup> زیرا پژوهش‌ها نشان داده‌اند کمبود دریافت میوه و سبزی منجر به بروز کمبود فولات در بدن می‌گردد.<sup>۱۵</sup> فولات در سوخت و ساز DNA در سنتز پورین و پریمیدین به عنوان دهنده‌ی گروه متیل نقش دارد و کمبود فولات موجب اختلال در نوسازی، بازسازی و متیلاسیون برخی ژن‌ها می‌گردد.<sup>۲۱</sup> هیپومتیلاسیون DNA خطر سرطان مری را ۱/۶ برابر می‌کند.<sup>۲۲</sup> فولات، همچنین موجب پلی‌مرفیسم‌های مرتبط با بروز سرطان مری مانند MTHFR677C>T یا A222V (rs1801133) می‌گردد که این پلی‌مورفیسم‌ها سبب مستعد شدن فرد برای بروز سرطان مری می‌گردد.<sup>۲۳</sup> حتی برخی از پژوهش‌ها اثر الکل و تنباکو را بر سرطان مری به سبب نقش آن‌ها در کمبود فیزیولوژی

فولات می‌دانند، زیرا موجب کاهش جذب فولات در لوله‌ی گوارش و کاهش فعالیت برخی از آنزیم‌های موثر در سوخت و ساز واحدهای تک کربنه می‌شوند.<sup>۱۰</sup> همسو با یافته‌های پژوهش کنونی، پژوهش‌گران دیگر نیز ارتباط معکوس بین فولات رژیم و خطر بروز سرطان مری را گزارش نموده‌اند.<sup>۲۴</sup> این رابطه، همچنین در پژوهشی از استرالیا،<sup>۱۴</sup> اروگوئه،<sup>۷،۱۳</sup> و غرب واشینگتون<sup>۹</sup> نیز گزارش شده است. همچنین برخی پژوهش‌گران که در پی یافتن ارتباط فولات سرم و سرطان مری بوده‌اند نیز این ارتباط معکوس را مشاهده نموده‌اند.<sup>۱۵،۲۵،۲۶</sup> همچنین این رابطه‌ی معکوس توسط یک متآنالیز نیز با نسبت شانس ۰/۶۶ و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪: ۰/۵۳ تا ۰/۸۳ گزارش شده است.<sup>۲۷</sup> با این وجود تمام پژوهش‌های انجام شده در این زمینه از وجود چنین رابطه‌ای حمایت نمی‌کنند.<sup>۱۶،۲۸،۲۹</sup> شواهد موجود در زمینه‌ی اثر B12 بر خطر سرطان مری بسیار محدودتر است. در بیشتر موارد همسو با یافته‌های پژوهش حاضر،<sup>۲۵،۲۶،۲۹</sup> و برخی متناقض<sup>۹</sup> با یافته‌های پژوهش حاضر است. در نظر گرفتن فولات و B12 به عنوان متغیر فرعی،<sup>۲۹</sup> اطمینان از FFQ بکار گرفته شده،<sup>۲۴</sup> بررسی سرطان‌های نواحی مختلف مری، تعدیل انرژی و در نهایت مخدوش‌گر باقیمانده، می‌تواند اختلاف بین پژوهش‌گران را تا حدودی توجیه کند.

در ارزیابی یافته‌های پژوهش حاضر نمی‌توان از برخی محدودیت‌های موجود چشم‌پوشی نمود. به عنوان نمونه از داده‌های مقطعی و به صورت گذشته‌نگر بهره گرفته شد، بنابراین احتمال سوگیری در یادآوری را نمی‌توان نادیده گرفت. با وجود تعدیل بسیاری از عوامل مخدوش‌گر در این

یافته‌های پژوهش حاضر از افزایش دریافت فولات و نه B12، در رابطه با کاهش خطر سرطان مری حمایت می‌کند، بنابراین توصیه می‌شود دریافت منابع غذایی دارای فولات در رژیم غذایی افراد افزایش یابد، نه اینکه از مکمل‌های دارویی استفاده شود، زیرا برخی از شواهد حاکی از افزایش خطر سرطان مری با مصرف مکمل‌های دارای فولات می‌باشد.<sup>۲۰</sup>

سپاسگزاری: این مقاله بر مبنای داده‌های به دست آمده از پروژه‌ی تحقیقاتی مصوب انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور نگارش شده است، نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از موسسه یاد شده و همچنین تمام افراد شرکت کننده در این پروژه تشکر و قدردانی نمایند.

زمینه، این احتمال که یافته‌های به دست آمده در اثر شانس یا عوامل مخدوش‌گر باقی‌مانده ایجاد شده را نمی‌توان نادیده گرفت. همچنین روایی و پایایی پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک به کار رفته در این پژوهش در استان کردستان و به طور اختصاصی برای سرطان مری تعیین نشده بود. از نکات قوت این پژوهش می‌توان به حجم نمونه‌ی مناسب، اختصاصی بودن نوع سرطان، تعدیل انرژی برای ویتامین‌های مورد بررسی، انتخاب بیماران که بیشینه ۶ ماه از تشخیص بیماری در آنها گذشته باشد - که سبب کاهش خطای یادآوری می‌شود - اشاره نمود. انجام پژوهش‌های کشوری آینده‌نگر به منظور افزایش قدرت یافته‌های به دست آمده و کشف روابط علت و معلولی پیشنهاد می‌شود.

## References

- 1- WHO Fact sheets: cancer, editor. WHO Consultation. Geneva. WHO; 2011.
- 2- Kollarova H, Machova L, Horakova D, Janoutova G, Janout V. Epidemiology of esophageal cancer--an overview article. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2007; 151: 17-20.
- 3- Malekzadeh R, Semnani S, Sajadi A. Esophageal squamous cell cancer in Iran. Gastroenterology 2009; 13: 25-34. [Farsi]
- 4- Szumilo J. Epidemiology and risk factors of the esophageal squamous cell carcinoma. Pol Merkur Lekarski 2009; 26: 82-5.
- 5- Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. Arch Iran Med 2007; 10: 70-82.
- 6- Hajizadeh B, Rashidkhani B, Rad AH, Moasheri SM, Saboori H. Dietary patterns and risk of oesophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. Public Health Nutr 2010; 13: 1107-12.
- 7- De Stefani E, Ronco AL, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Correa P, et al. Nutrient intake and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. Nutr Cancer 2006; 56: 149-57.
- 8- Fung TT, Spiegelman D, Egan KM, Giovannucci E, Hunter DJ, Willett WC. Vitamin and carotenoid intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. Int J Cancer 2003; 103: 110-5.
- 9- Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 1055-62.
- 10- Kane MA. The role of folates in squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Detect Prev 2005; 29: 46-53.
- 11- Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 1632-42.
- 12- Larsson SC, Hakansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 407-13.
- 13- Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Acosta G, Mendilaharsu M, et al. Dietary folate intake and the risk of 11 types of cancer: a case-control study in Uruguay. Ann Oncol 2011; 22: 444-51.
- 14- Ibiebele TI, Hughes MC, Pandeya N, Zhao Z, Montgomery G, Hayward N, et al. High Intake of Folate from food sources is associated with reduced risk of esophageal cancer in an Australian population. J Nutr 2011; 141: 274-83.
- 15- Suzuki T, Matsuo K, Hasegawa Y, Hiraki A, Wakai K, Hirose K, et al. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: case-control study. Cancer Sci 2007; 98: 1439-46.
- 16- Bollschweiler E, Wolfgarten E, Nowroth T, Rosendahl U, Monig SP, Holscher AH. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 575-80.
- 17- 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: 654-62.
- 18- Ghaffarpour M, Houshiar-Rad A, Kianfar H. The manual for household measures, cooking yields factors and edible portion of foods. Tehran: Keshaverzi Press; 1999. [Farsi]
- 19- Kelishadi R, Rabie K, Khosravi A, Famori F, Sadeghi M, Rohafza H. Assessment of Physical Activity of Adolescents in Isfahan. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences 2001; 3: 27-33. [Farsi]
- 20- Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. Acta Biomed 2006; 77: 118-23.
- 21- Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. Salud Publica Mex 2009; 51 Suppl 2: S172-80.

- 22- Hsiung DT, Marsit CJ, Houseman EA, Eddy K, Furniss CS, McClean MD, et al. Global DNA methylation level in whole blood as a biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 108-14.
- 23- Umar M, Upadhyay R, Khurana R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B. Evaluation of MTHFR677C>T polymorphism in prediction and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in a northern Indian population. *Nutr Cancer* 2010; 62: 743-9.
- 24- Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Talamini R, Franceschi S, et al. Folate intake and squamous-cell carcinoma of the oesophagus in Italian and Swiss men. *Ann Oncol* 2006; 17: 521-5.
- 25- Almadori G, Bussu F, Galli J, Cadoni G, Zappacosta B, Persichilli S, et al. Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. *Cancer* 2005; 103: 284-92.
- 26- Piyathilake CJ, Johanning GL, Macaluso M, Whiteside M, Oelschlager DK, Heimbürger DC, et al. Localized folate and vitamin B-12 deficiency in squamous cell lung cancer is associated with global DNA hypomethylation. *Nutr Cancer* 2000; 37: 99-107.
- 27- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1271-83.
- 28- Fulmer AK, Mauldin GE, Mauldin GN. Evaluation of plasma folate and homocysteine concentrations in cats with and without oral squamous cell carcinoma. *Vet Comp Oncol* 2008; 6: 248-56.
- 29- Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Zambon P, Talamini R, Ruol A, et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Int J Cancer* 2000; 86: 626-31.
- 30- Ibiebele TI, Hughes MC, Pandeya N, Zhao Z, Montgomery G, Hayward N, et al. High intake of folate from food sources is associated with reduced risk of esophageal cancer in an Australian population. *J Nutr* 2011; 141: 274-83.



Original Article

## Folate and Vitamin B12 Intake and Risk of Squamous-cell Carcinoma of the Esophagus

Hajizadeh B<sup>1</sup>, Mirzaeian S<sup>1</sup>, Rashidkhani B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition and Food Technology, <sup>2</sup>Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Tehran, I.R. Iran

e-mail: b\_rashidkhani@sbmu.ac.ir

Received: 06/02/2011 Accepted: 14/06/2011

### Abstract

**Introduction:** Esophageal cancer is one of the most common cancers in Iran and has a high mortality rate. The aim of this study was to assess the association between folate and vitamin B12 intake and risk of squamous-cell carcinoma of the esophagus cancer. **Materials and Methods:** In this case-control study, cases (n=47) were patients diagnosed with squamous-cell carcinoma of the esophagus (SCCE) in main hospital Kurdistan and controls (matched with cases by age and sex) were patients with acute non-cancer diseases at the same hospitals (n=96). Demographic data and physical activity were collected using questionnaires. A semi-quantitative food frequency questionnaire used for nutritional information and folate and vitamin B12 intake were calculated with Nutritionst IV (N4). **Results:** Thirty eight percent of cases and 40% of controls were males. Mean age of cases and controls were 58±18 and 58±17 years respectively. Mean folate intake among cases was 152.1 µg/day, which was less than in the controls. After adjustment for confounders, folate intake was inversely related with SCCE (OR=0.03, 95% CI 0.00, 0.12). The association between vitamin B<sub>12</sub> intake and SCCE was not significant (p=0.46). **Conclusion:** Folate intake was inversely related with SCCE: however, there was not a significant association between vitamin B<sub>12</sub> intake and SCCE.

**Keywords:** Squamous-cell carcinoma, Esophagus, Folate, B12, Food intake