

ارتباط سطح سرمی ویتامین D با سرطان پستان و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، Her-2 در شمال ایران

دکتر فاطمه نعمتی*، دکتر سپیده سیادتی**، دکتر معصومه کریمی***، دکتر ثریا خفری****
سکینه کمالی آهنگر****، دکتر شهره عالیان سماک خواه*****، دکتر نوین نیک بخش*****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان پستان یکی از شایعترین سرطان‌ها در زنان سراسر دنیا و ایران است. در حال حاضر بیش از 40000 نفر در ایران به این بیماری مبتلا هستند. مطالعات نشان می‌دهند که شکل فعال ویتامین D به دلیل افزایش تمایز سلولی و مهار پرولیفراسیون می‌تواند در تغییر خطر سرطان نقش داشته باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع تحلیلی و به روش مورد - شاهدهی انجام شد. 150 خانم مبتلا به سرطان پستان به عنوان گروه مورد و 150 خانم غیرمبتلا به سرطان پستان به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. معیار ورود اثبات وجود سرطان پستان در بیماران و رد آن در گروه شاهد بود. نتایج سطح سرمی ویتامین D، به همراه اطلاعات سن و وضعیت تأهل در چک لیست مطالعه وارد شدند. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 23 و آزمون‌های آماری مربع کای، رگرسیون لجستیک و تی تست دو نمونه‌ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تمامی آنالیزهای انجام شده سطح معنی‌داری کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سطح ویتامین D سرم در گروه بیماران $16/37 \pm 11/95$ NG/ML و در گروه شاهد $27/04 \pm 18/49$ NG/ML و اختلاف بین دو گروه معنادار بود ($P < 0/001$). براساس آنالیز رگرسیون لجستیک با کاهش سطح سرمی ویتامین D نسبت شانس ابتلا به بیماری افزایش یافت، بطوری‌که نسبت شانس بیماری در میزان ویتامین D سرم (< 10 NG/ML) نسبت به ($10-30$ NG/ML) $1/93$ برابر ($95\% \text{ CI}: 0/281; 0/954$) و نسبت به (> 30 NG/ML) $6/09$ برابر ($95\% \text{ CI}: 0/075; 0/361$) بود. همچنین سطح سرمی ویتامین D با گیرنده‌های استروژن و پروژسترون سلول‌های سرطانی دارای ارتباط معناداری بود ($P < 0/001$) ولی با گیرنده HER-2 این ارتباط معنادار نبود ($P = 0/195$).

نتیجه‌گیری: براساس این مطالعه بطور معناداری بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای سطوح پایین‌تری از ویتامین D سرمی نسبت به افراد سالم بودند، بنابراین کاهش میزان ویتامین D سرم با افزایش خطر ابتلا به بیماری سرطان پستان ارتباط دارد و می‌تواند یکی از عوامل خطر ابتلا به این بیماری باشد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین D سرم، سرطان پستان، گیرنده‌های استروژن، پروژسترون

نویسنده پاسخگو: دکتر نوین نیک‌بخش

تلفن: 01132256285

E-mail: novinsu@hotmail.com

* پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان فریدون کنار

** پاتولوژیست، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان شهید بهشتی بابل

*** رادیوتراپیست، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان شهید رجایی بابل

**** استادیار گروه آمار زیستی، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی بابل

***** کارشناس ارشد آموزش پرستاری، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

***** دکتری اپیدمیولوژی، گروه آمار زیستی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل

***** دانشیار گروه جراحی قفسه سینه، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان شهید بهشتی بابل

تاریخ وصول: 1397/01/20

تاریخ پذیرش: 1397/03/21

زمینه و هدف

سرطان پستان شایعترین سرطان در زنان سراسر دنیا از جمله ایران و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در بین زنان در آمریکا می باشد. به گزارش وزارت بهداشت ایران در حال حاضر بیش از 40000 نفر در ایران از این بیماری رنج می برند و سالانه بیش از 7000 بیمار به این تعداد افزوده می شود.^{1,2} سن متوسط بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران 10 سال کمتر از سایر کشورهای دنیا می باشد.² بطور کلی می توان عوامل خطر این بیماری را به دو گروه تقسیم کرد:

گروه اول عواملی که قابل تغییر نیستند یا تغییر آنها دشوار است. برخی از این عوامل شامل: سابقه خانوادگی (5 درصد کل موارد سرطان پستان)، تاریخچه قاعدگی، سن بارداری کمتر، سن بیشتر در اولین بارداری و کاهش طول دوره شیردهی می باشند.³

گروه دوم عواملی هستند که بالقوه قابل اصلاح و تغییر می باشند که از جمله آنها می توان به رژیم غذایی، چاقی، فعالیت بدنی، مصرف الکل، سیگار و هورمون درمانی اشاره کرد.⁴⁻⁷

نتایج تحقیقات نشان می دهد که دریافت کم ویتامین D ممکن است خطر سرطان پستان را افزایش دهد، هرچند در مطالعات مختلف تفاوت هایی وجود دارد.³ مطالعات نشان می دهند که شکل فعال ویتامین D به دلیل افزایش تمایز سلولی و مهار پرولیفراسیون را مهار می کند، می تواند در تغییر خطر سرطان نقش داشته باشد.² نتایج به دست آمده از برخی مطالعات، رابطه معکوس دریافت رژیم غذایی و غلظت سرمی ویتامین D را با خطر سرطان پستان تأیید می کند.² در این زمینه تحقیقات زیادی در نقاط مختلف دنیا و در میان جمعیت های مختلف قومی و نژادی انجام گرفته است. نتایج حاصله ضد و نقیض بوده بطوری که نتایج قطعی تاکنون به دست نیامده است. با توجه به اهمیت موضوع و افزایش روزافزون شیوع سرطان پستان و وجود اختلاف نظرها و خلاءهای تحقیقاتی در این زمینه، نظر به اینکه نتایج تحقیق حاضر می تواند فواید احتمالی نظری و عملی زیادی در پیشگیری، تشخیص و احتمالاً درمان این بیماری به همراه داشته باشد، ما را برآن داشت که تحقیق حاضر را برپایه بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D با سرطان پستان و

گیرنده های استروژن و پروژسترون، Her-2 در شمال ایران، انجام دهیم.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش موردی - شاهدی در بیمارستان شهید رجایی بابلسر و آیت الله روحانی بابل طی سال های 96 - 1394 بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت. بیماران فوق جامع آماری این طرح محسوب شده و اطلاعات لازم به صورت شفاهی در زمان مراجعه و تکمیل چک لیست های مربوطه گردآوری شد.

حجم نمونه با استفاده از مطالعات مشابه و فرمول حجم نمونه برای مطالعات موردی - شاهدی، با در نظر گرفتن نسبت مواجهه در گروه مورد و نسبت مواجهه در گروه شاهد، سطح معنی داری 0/05 و توان آزمون 80%، نسبت شاهد به مورد یک به یک تعیین گردید.² حجم نمونه 150 نفر، از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی بابلسر و گروه شاهد به همان تعداد از مراجعین به بیمارستان آیت الله روحانی بابل پس از اطمینان از سالم بودن آنها با انجام معاینات بالینی و در صورت لزوم سونوگرافی و یا ماموگرافی، انتخاب شدند.

معیارهای ورود زنان مبتلا به سرطان پستان که بیماری آنها قبلاً توسط پزشک معالج و انجام آزمایشات پاتوبیولوژی تأیید شده بود و زنان سالم که ساکن و اصلیت آنها نیز متعلق به استان مازندران بوده و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند. معیارهای خروج از مطالعه سابقه درمان کموتراپی و رادیوتراپی در بیماران مورد مطالعه و نیز عدم رضایت بیمار بود. گروه مورد بصورت نمونه گیری در دسترس از میان بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی بابلسر و گروه شاهد نیز به صورت در دسترس و مراجعین غیر مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله روحانی انتخاب گردیدند. جهت کنترل متغیر مخدوشگر سن دو گروه مورد و شاهد از رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده شد تا نسبت شانس محاسبه شده برای ابتلا به بیماری سرطان پستان از نظر متغیر سن تعدیل گردد.

و تحلیل قرار گرفت. در تمامی آنالیزهای انجام شده سطح معنی‌داری کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه سن در دو گروه با هم، در گروه مورد و شاهد به ترتیب $44/07 \pm 7/99$ سال و $40/36 \pm 15/55$ سال بود (در هر دو گروه رده سنی 97-42 سال). هر دو گروه مورد و شاهد به سه دسته از لحاظ سن (> 60 ، $40-60$ ، < 40) دسته‌بندی شدند. نتایج آماری نشان داد که دو گروه از لحاظ سن با یکدیگر دارای اختلاف معناداری بودند ($P = 0/012$)، بر اساس رگرسیون لجستیک متغیر سن تعدیل سازی شد (جدول 1). سایر اطلاعات بصورت جدول در ادامه ارائه می‌گردد.

از هر زن 3 میلی لیتر خون گرفته شد به یک لوله جهت تهیه سرم برای انجام آزمایش بیوشیمیایی منتقل شد. سطح **D (OH) 25** سرم توسط دستگاه و کیت‌های **LIAISON** آلمان با روش ایمنواسی کمی لومینسانس (**Immunoassay Chemiluminescence**) اندازه‌گیری شد. تمام اطلاعات بیمار شامل: محل سکونت، سن، محل تولد، گزارش ایمنوهیستوشیمی (**ER, PR, HER-2**) در قالب چک لیستی ثبت شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری **SPSS** نسخه 23 (**SPSS Inc., Chicago, IL, USA**) استفاده شد. نتایج بر اساس میانگین و انحراف معیار بیان شد. داده‌های جمع آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری مربع کای، رگرسیون لجستیک و تی تست دو نمونه مستقل مورد تجزیه

جدول 1- فراوانی اطلاعات دموگرافیک در دو گروه بیماران سرطان پستان و شاهد

مقدار احتمال*	بیماران (درصد)		گروه شاهد (درصد)		متغیرها
	(تعداد = 150)		(تعداد = 150)		
0/012	48 (32%)	80 (53%)	< 40		سن (سال)
	99 (66%)	52 (34%)	40-60		
	3 (2%)	17 (11%)	> 60		
0/304	144 (96%)	140 (93%)	متأهل		وضعیت تأهل
	6 (4%)	10 (6%)	مجرد		

* $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

جدول 2- فراوانی سطح سرمی ویتامین D در بیماران و گروه شاهد

مقدار احتمال*	سطح ویتامین D (ngr/ml)			متغیر
	≥ 30	10-30	≤ 10	
0/001	18 (12%)	82 (54%)	50 (33%)	مورد
	51 (34%)	74 (49%)	24 (16%)	شاهد

* $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

جدول 3- میانگین سطح سرمی ویتامین D به تفکیک سن بیماران و گروه شاهد

مقدار احتمال *	گروه		متغیر
	شاهد	مورد	
0/001	22/07±14/17	14/16±9/6	< 40
0/001	30/79±19/42	16/87±12/63	40-60
0/608	42/15±23/67	34/86±0/8	> 60

* $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

جدول 4- میزان خطر مستقل عوامل مورد بررسی بر اساس رگرسیون لجستیک

مقدار احتمال *	فاصله اطمینان 95%	نسبت شانس تعدیل یافته	متغیر
---	---	طبقه مرجع	< 10
0/035	0/281 ؛ 0/954	0/517	10-30
< 0/001	0/075 ؛ 0/361	0/164	> 30
---	---	طبقه مرجع	< 40
< 0/001	2/184 ؛ 6/182	3/674	40-60
0/469	0/159 ؛ 2/330	0/610	> 60

* $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

جدول 5- جدول کلی ارتباط بروز گیرنده‌های Her-2، پروژسترون و استروژن با سطح ویتامین D در گروه بیماران

مقدار احتمال *	سطح ویتامین D گروه بیمار Mean ± SD (Median)	نوع و حالت گیرنده
0/195	15/774 ± 11/33 (13/5)	ندارد
	18/258 ± 13/727 (18)	دارد
< 0/001	11/087 ± 5/917 (11/25)	ندارد
	18/038 ± 12/874 (15/45)	دارد
< 0/001	10/978 ± 6/008 (11)	ER (-)
	18/264 ± 12/924 (15/5)	ER (+)

* $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است.

وجود نداشت ($P = 0/195$)، اما ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و گیرنده استروژن و پروژسترون معنادار بود ($P < 0/001$).

بحث

در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D با سرطان پستان و ارتباط بروز رسپتورهای هورمونی سرطان پستان با سطح سرمی ویتامین D سرم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که دریافت کم ویتامین D ممکن است خطر سرطان پستان را افزایش دهد.³ ویتامین D تنظیم کننده طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی مستقل از هم از جمله متابولیسم استخوان و تنظیم چرخه سلولی است.⁸ ویتامین D اثرات ضد سرطانی خود را با واسطه گیرنده گیرنده ویتامین D و رونویسی از ژن‌های هدف مانند (P53, BRCA1 و ...) اعمال می‌کند.⁹ بنابراین بررسی ویتامین D به عنوان یک عامل بالقوه در کاهش ابتلا و نیز درمان سرطان پستان ضروری بنظر می‌رسد.

در این مطالعه که به دلیل شیوع بالای سرطان پستان در ایران و از جمله شمال صورت گرفت سطح سرمی ویتامین D سرم خون دو گروه از زنان شاهد و بیمار مبتلا به سرطان پستان از میان جمعیت زنان مازندران مورد بررسی قرار گرفت.

در مطالعه Saba و همکارانش در سال 2012 که در زنان پاکستانی انجام شد حدود 95/6 درصد زنان مبتلا به سرطان پستان و 77 درصد از زنان سالم کمبود ویتامین D داشتند و سطح ویتامین D سرمی در بیماران سرطان پستان بطور معناداری پایین‌تر از زنان غیر مبتلا به سرطان پستان بود.¹⁰ در مطالعه ما نیز سطح ویتامین D به سه رده کافی (> 30) و ناکافی (10-30) و کمبود (10) تقسیم شد که حدود 88 درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان از لحاظ سطح سرمی ویتامین D در رده کمبود و ناکافی و 75/8 درصد از زنان غیر مبتلا به سرطان پستان در این رده‌ها قرار داشتند اختلاف معکوس معناداری بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشت ($P < 0/001$).

در تحقیق دیگری که توسط Anurupa و همکارانش در سال 2009 در هند بر روی 160 بیمار مبتلا به سرطان پستان و 140 شاهد انجام گرفت، اظهار داشتند که سطح سرمی پایین ویتامین D احتمال ابتلا به سرطان پستان و متاستاز را در هند افزایش می‌دهد که همراستا با یافته‌های ما بود.¹¹

همانطور که در جدول 1 قابل مشاهده می‌باشد سنین بیماران به سه رده زیر 40 سال، 40-60 سال و بالای 60 سال تقسیم‌بندی شد؛ به ترتیب این میزان 48، 99 و 3 نفر بودند. از لحاظ وضعیت تأهل؛ 144 نفر از بیماران و 140 نفر از گروه شاهد متأهل بوده و 6 نفر از بیماران و 10 نفر از گروه شاهد مجرد بودند. اختلاف معناداری از لحاظ تأهل وجود نداشت ($P = 0/304$) از لحاظ سنی اختلاف دو گروه مورد و شاهد معنادار بود ($P = 0/012$).

سطح سرمی ویتامین D به سه رده کمبود (کمتر از 10 ng/ml) و ناکافی (10-30 ng/ml) و کافی (بیشتر از 30 ng/ml) تقسیم‌بندی شد. بر این اساس در گروه مورد 50 نفر دارای ویتامین D سرمی کمتر از 10 ng/ml و 82 نفر دارای ویتامین D سرمی 10-30 ng/ml و 18 نفر دارای ویتامین D بیشتر از 30 ng/ml بودند؛ در گروه شاهد این میزان به ترتیب 24 نفر، 74 نفر و 51 نفر بود. بر این اساس اختلاف معناداری بین دو گروه یافت شد ($P = 0/001$).

در جدول 3 میانگین سطح سرمی ویتامین D به تفکیک رده سنی بین دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف معناداری از این لحاظ در زنان سن < 40 و 40-60 سال یافت شد ($P = 0/001$). در رده سنی > 60 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معناداری وجود نداشت ($P = 0/608$).

در جدول 4 میزان خطر عوامل مستقل در ایجاد بیماری سرطان پستان با استفاده از آنالیز رگرسیون لجستیک با تعدیل عوامل دخیل همچون سن مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس شانس بیماری در افرادی که سطح ویتامین D بین 10-30 است، 0/49 کمتر از افرادی است که سطح ویتامین D کمتر مساوی 10 دارند (95% CI: 0/281; 0/954; $P = 0/035$) و شانس بیماری در افرادی که سطح ویتامین D بیشتر از 30 دارند 0/84 کمتر از افرادی است که سطح ویتامین D کمتر و مساوی 10 دارند (95% CI: 0/075; 0/361; $P = 0/001$).

بر اساس جدول 4 در سن 40-60 سالگی شانس بیماری 3/674 برابر بیشتر از سن کمتر از 40 (95% CI: 2/184; 6/182) و شانس بیماری در سن بیشتر از 60 سال 0/39 کمتر از افرادی است که سن کمتر از 40 سال دارند (95% CI: 0/159; 2/330; $P = 0/001$).

در جدول 5 که بر اساس آزمون تی تست دو نمونه‌ای ارتباط سطح سرمی ویتامین D و بروز گیرنده Her-2، استروژن، پروژسترون مورد بررسی قرار گرفت. ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و گیرنده HER-2

مطالعه Campbell MJ و همکارانش در سال 2000 نشان داد گیرنده‌های ویتامین D، با 1 و 25 دی هیدروکسی کوله کلسیفرول که می‌تواند در بافت پستانی مستقیماً از 25 هیدروکسی کوله کلسیفرول سنتز شود، متصل می‌گردد. 1 و 25 دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، ترجیحاً تمایز سلولی را در تومورهای حاوی گیرنده‌های استروژن مثبت القا نموده و در تومورها گیرنده استروژن منفی را کاهش می‌دهد.¹⁴ در مطالعات ما نیز تومورهای استروژن مثبت در سطوح بالاتری از ویتامین D وجود داشتند ($P < 0/001$).

Kawase و همکارانش در سال 2010 با مطالعه‌ای تحت عنوان: بررسی ارتباط بین دریافت رژیم ویتامین D، کلسیم و ریسک فاکتور سرطان پستان با توجه به وضعیت یائسگی و وضعیت گیرنده در کشور ژاپن، به یافته‌های زیر دست یافتند: رابطه معکوس معنی‌دار بین خطر سرطان پستان با دریافت ویتامین D فقط در زنان غیر یائسه و رابطه معکوس بین خطر سرطان پستان با دریافت کلسیم فقط در زنان یائسه مشاهده شد و هیچ برهم کنشی بین دریافت ویتامین D و کلسیم دریافتی در همه افراد نمونه، زنان غیر یائسه و یا زنان یائسه مشاهده نشد. این نتایج می‌توانند نشان‌دهنده غیروابسته بودن مکانیسم ضدسرطانی این دو ریز مغذی باشند. نتایج این مطالعه همچنین حاکی از این است که در زنان مبتلا به سرطان پستان ER (Estrogen Receptor Positive) و یا PR+/HER2- (Progesteron Positive/Human Epidermal Receptor 2 Negative) رابطه معکوس دریافت ویتامین D و کلسیم با خطر سرطان پستان قوی‌تر است، که این شدت یافتن رابطه در مورد ویتامین D، در زنان مبتلا به سرطان پستان ER+ و یا PR+/HER2- از نظر بیولوژیکی محتمل و قابل تصور است، چرا که مکانیسم ضد سرطانی ویتامین D ممکن است تا حدی با غلظت سرمی هورمون‌های جنسی و بیان گیرنده هورمون‌ها بر روی تومور در ارتباط باشد.¹⁵ برخلاف این مطالعه در یافته‌های ما سرطان پستان ER- و PR- رابطه معکوس معناداری با سطوح ویتامین D داشتند ولی ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و رسپتور HER-2 مشاهده نشد.

تحقیقات ما در رابطه با سن و سرطان پستان نشان داد با افزایش سن احتمال ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد (بطوری که میانگین سنی در زنان سالم 40/366 و $P = 0/01$)

در مطالعه آزمایشگاهی Welsh J در سال 2007 تحت عنوان ویتامین D و پیشگیری از سرطان پستان یافته‌ها حاکی از آن بود که سطح ویتامین D با بروز سرطان پستان رابطه‌ی معکوس دارد. گیرنده ویتامین (VDR) در سلول‌های اپی‌تلیال پستان بیان می‌شود و عقیده بر این است که این ویتامین بطور مستقیم در ترانسفورماسیون غدد تأثیر دارد. این مطالعه نشان داد که لیگاند این گیرنده یعنی همان 1 و 25 Dihydroxy vitamin D اثرات تنظیمی روی رشد منفی سلول‌های اپیتلیال پستانی که در باقی ماندن فنوتیپ‌های مختلف شرکت دارند، اعمال می‌کند. علاوه بر این حذف ژن VDR در موش‌ها تعادل بین پرولیفراسون و آپوپتوز در غدد پستانی را بهم می‌زند که نهایتاً آمادگی برای سرطانی شدن سلول‌ها را بالا می‌برد. همچنین در مطالعه‌ای روی RODENT مکمل رژیمی ویتامین D و درمان طولانی مدت با آگونست صناعی VDR بروز تومور پستانی را کاهش داده است.¹¹ این یافته‌ها همراستا با مطالعات ما بود بطوری که بین دو گروه شاهد و بیمار اختلاف معناداری در سطح سرمی ویتامین D وجود داشت ($P < 0/001$). شانس ابتلا به بیماری در سطوح کافی ویتامین (بیشتر از 30 ng/ml) حدود 0/16 سطح کمبود ویتامین بود.

در مطالعه مورد شاهدی Abbas S و همکارانش در سال 2009 داده‌های آزمایشگاهی و اپیدمیولوژی در مورد سرطان سینه و ویتامین D را با پیشگیری از سرطان سینه ارتباط دادند. در کنار دریافت رژیم غذایی ویتامین D تولید داخلی ویتامین D هم در تعیین سطح سرمی آن نقش دارد. بیش‌تر مطالعات روی دریافت رژیمی ویتامین D تأکید دارند. با این که اثرات متفاوتی از ویتامین D روی سرطان سینه قبل از یائسگی و پس از یائسگی بررسی شده است، ولی این اولین مطالعه‌ای بود که روی ارتباط Hydroxy Vit D 25، به عنوان معیار کلی سطح ویتامین D بدن، با ریسک سرطان سینه صرفاً در افراد پره منوپوز تحقیق کرده است. ارتباط معکوس معناداری بین سطح سرمی Hydroxy Vit D 25 و سرطان سینه مشاهده کردند. این ارتباط در سرطان سینه‌های PR Negative قوی‌تر است.¹³ در مطالعات ما نیز اختلاف معکوس معناداری بین دو گروه مورد و شاهد یافت شد و ارتباط معکوس معناداری بین سطوح ویتامین D در سرطان پستان‌های استروژن منفی و پروژسترون منفی بود که همراستا با مطالعه فوق بود ($P < 0/001$).

در بررسی‌های انجام شده بر ارتباط سطح سرمی ویتامین D و رسپتورهای تومورهای پستانی ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و رسپتور هورمون‌های جنسی وجود داشت بطوری که سرطان پستان PR-، ER- در سطوح پایین‌تری از ویتامین D وجود داشتند ولی ارتباط معناداری بین سطح ویتامین D و رسپتور HER-2 یافت نشد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و تمامی همکاران در بخش جراحی و اتاق عمل در بیمارستان شهید رجایی بابلسر و آیت الله روحانی بابل و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی بابل، تشکر و قدردانی می‌گردد.

در زنان بیمار به 44/073 افزایش می‌یابد. طبق آنالیز رگرسیون لجستیک شانس ابتلا در سنین 40-60 در گروه بیماران 3/674 برابر بیشتر از سنین زیر 40 سال و در سن بیشتر از 60 سال این شانس به 0/39 می‌رسد. سایر مطالعات انجام شده در این زمینه ضمن تأیید نشان می‌دهند که سرطان پستان اگرچه حتی در سنین زیر بیست سال نیز در زنان ظاهر می‌شود، ولی عمدتاً یک بیماری مربوط به سنین بالاتر است و حدود 70 درصد از زنان مبتلا بالای 50 سال دارند.¹⁶

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعه حاضر، کاهش میزان ویتامین D سرم موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری سرطان پستان می‌شود.

Abstract:**The Association between Serum Vitamin D Level with Breast Cancer and ER/PR, Her-2 in North of Iran**

Nemati F. MD^{*}, *Siadati S. MD*^{**}, *Karimi M. MD*^{***}, *Khafri S. MD*^{****}
Kamali Ahangar S. BSC^{*****}, *Alian Samakkhah Sh P.hD*^{*****}, *Nikbakhsh N. MD*^{*****}

(Received: 9 April 2018 Accepted: 11 June 2018)

Introduction & Objective: Breast cancer is one of the most common cancers in women throughout the world including Iran. There are currently more than 40000 women in Iran suffering from the disease. Studies have shown that the active form of vitamin D, increases cell differentiation and inhibits proliferation, can play a role in changing the risk of breast cancer.

Materials & Methods: Present study is analytical and case-control study. In this study 150 women with breast cancer and 150 women without breast cancer as control were investigated. Including criteria was diagnosis of breast cancer in all cases and absence breast cancer in all control group. Serum vitamin D level, age and marital data included in check list. The obtained data were subjected to chi square, logistic regression and two samples t-test by SPSS software version 23. In all analyses $P < 0.05$ were as significant difference.

Results: Mean level of serum vitamin D in case and control groups were 16.73 ± 11.95 and 27.04 ± 18.49 ng/ml, respectively ($P < 0.001$). Based on multivariable analysis of logistic regression, the risk of developing breast cancer increased with a decrease in serum vitamin D levels. At the level of vitamin deficiency ($10 > \text{ng/ml}$), the odds ratio of illness were 1.93 times higher than the inadequate level. (%95 CI: 0.281; 0.954, $P = 0.035$), and the odds ratio of getting the disease were 6.9 times higher than the adequate level of vitamin D (%95 CI: 0.075; 0.361, $P < 0.001$). Also, the serum vitamin D level with estrogen receptors and progesterone receptors was significantly correlated ($P < 0.001$), but there was no significant correlation with HER-2 receptor ($P = 0.195$).

Conclusions: Based on this study, patients with breast cancer had significantly lower levels of serum vitamin D in comparison with healthy women. Therefore, decreases in serum vitamin D levels are associated with an increased risk of breast cancer.

Key Words: Serum Vitamin D, Breast Cancer Disease, Receptor Estrogen, Progesteron

* General Practitioner, Babol University of Medical Sciences, Fereydon Kenar Hospital, Babol, Iran

** Pathologist, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Shahid Beheshti Hospital, Babol, Iran

*** Radiologist, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Shahid Rajaie Hospital, Babol, Iran

**** Assistant Professor of Statistics, Infertility and Health Reproductive Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Shahid Beheshti Hospital, Babol, Iran

***** Clinical Research Development Center, Shahid Beheshti Hospital, Expert, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

***** Epidemiologist, Department of food hygiene and Quality control, faculty of veterinary medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran.

***** Associate Professor of Thoracic Surgery, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Shahid Beheshti Hospital, Babol, Iran

References:

1. Nikbakhsh N, Hashemi S, Lotfabadi R, Siadati S. Types of Pathological Lesions in Breast Cancer in Babol Over 10 Years (2008 – 2017). *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2017; 19(8): 65-8.
2. Jamshidi Naeeni Y, Davoodi H, Esmaeili S. Effects of Vitamin D on risk of breast cancer. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2013; 7(4): 53-62.
3. Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, Knight JA. Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre-and postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; ajcn. 28869.
4. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler GP, Moysich KB. Diet and breast cancer. *Cancer*. 2007; 109(S12): 2712-49.
5. Lee M. M, Lin SS. Dietary fat and breast cancer. *Annual review of nutrition*. 2000; 20(1): 221-48.
6. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(5): 1294-302.
7. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic oncology*. 2009; 114(1): 121-7.
8. Köstner K, Denzer N, Mueller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer research*. 2009; 29(9): 3511-36.
9. Zhang K, Song L. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies. *PLoS One*. 2014; 9(4): e96125.
10. Imtiaz S, Siddiqui N, Raza SA, Loya A, Muhammad A. Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012; 16(3): 409.
11. Chakraborty A, Mishra AK, Soni A, Regina T, Mohil R, Bhatnagar D, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism (s) and breast cancer risk in north Indians. *Cancer detection and prevention*. 2009; 32(5): 386-94.
12. Welsh J. Vitamin D and prevention of breast cancer. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2007; 28(9): 1373-82.
13. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *International journal of cancer*. 2009; 124(1): 250-5.
14. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, Park S, Koeffler HP. The anti-proliferative effects of 1 [alpha], 25 (OH) 2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Oncogene*. 2000; 19(44): 5091.
15. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, et al. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer science*. 2010; 101(5): 1234-40.
16. Zimmerman BT. *Understanding breast cancer genetics*: Univ. Press of Mississippi; 2004.