

دریافت اسید فولیک و خطر سرطان پستان: مقاله‌ی مروری

حدیث سوری نژاد^۱، الهام ادیب مقدم^۱، زمزم پاک‌نهاد^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان تهاجمی در زنان و نیز شایع‌ترین دلیل مرگ ناشی از سرطان است و ۲۵/۲ درصد از تمام سرطان‌های تازه تشخیص داده شده در سراسر جهان را شامل می‌شود. این بیماری، چند عاملی است و علاوه بر وضعیت محیطی و ارثی، وضعیت تغذیه و عوامل غذایی از جمله فولات، ویتامین‌های B₆ و B₁₂ و الکل نیز ممکن است با آن مرتبط باشند.

روش‌ها: در این مطالعه، با استفاده از موتورهای جستجو شامل PubMed، Proquest، Scopus، Science direct و Web of Science، بر اساس کلید واژه‌های Breast Neoplasms، Breast cancer، Folic acid، Vitamin B₉، مطالعات مورد-شاهدی (۱۳ مطالعه)، هم‌گروهی (۱۰ مطالعه) و ۱ مطالعه‌ی Case series طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۱۸ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: با بررسی مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد که رژیم غذایی غنی از فولات، با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه نیست. اثر حفاظتی فولات بر سرطان پستان متناقض است و احتمال می‌رود مصرف فولات منجر به پیش‌گیری از سرطان پستان در سنین قبل از یائسگی شود و به طور عمده بر روی نوع گیرنده‌ی منفی این تأثیر را اعمال خواهد کرد. با این وجود، تفاوت در حجم نمونه، منطقه‌ی انجام مطالعه، طراحی مطالعه و روش‌های ارزیابی، ممکن است باعث ناهم‌گونی در نتایج مطالعات شده باشد.

نتیجه‌گیری: ارتباط بین فولات و سرطان پستان همواره مبهم بوده است و نیازمند مطالعات بیشتر و در نظر گرفتن وضعیت یائسگی و گیرنده‌ی هورمونی است تا به نتایج شفاف‌تری در این زمینه دست یابیم.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، نئوپلاسم پستان، اسید فولیک، ویتامین B₉

ارجاع: سوری نژاد حدیث، ادیب مقدم الهام، پاک‌نهاد زمزم. دریافت اسید فولیک و خطر سرطان پستان: مقاله‌ی مروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۰): ۱۲۶۰-۱۲۴۸

۱۰-۵ درصد از تمام موارد سرطان پستان، ناشی از علل ژنتیکی است؛ در حالی که ۹۵-۹۰ درصد بقیه، به عوامل محیطی و سبک زندگی مانند انتخاب‌های تغذیه‌ای مربوط می‌شود (۷، ۵).

سرطان پستان، یک بیماری چند عاملی است و عوامل خطر شناخته شده که با افزایش خطر سرطان پستان همراه هستند، شامل جهش‌های ژنتیک، چاقی، وضعیت و تاریخچه‌ی قاعدگی، تاریخچه‌ی بارداری و سبک زندگی می‌باشند (۱۱-۱۰). علاوه بر وضعیت محیطی و ارثی، وضعیت تغذیه و عوامل غذایی از جمله فولات، ویتامین‌های B₆ و B₁₂ و الکل نیز ممکن است با سرطان پستان مرتبط باشند (۱۴-۱۲)، اما به استثنای الکل، نقش سایر عوامل تغذیه‌ای به

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان تهاجمی در زنان و نیز شایع‌ترین دلیل مرگ ناشی از سرطان است (۱) و ۲۵/۲ درصد از تمام سرطان‌های تازه تشخیص داده شده در سراسر جهان را شامل می‌شود؛ به طوری که از هر ۸ زن در جهان، یک زن به سرطان پستان مبتلا می‌گردد (۶-۲). سالانه، ۱۷۰۰۰۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده می‌شوند که ۵۱۵۰۰۰ نفر از آنان می‌میرند. در ایران، از هر ۱۰۰۰۰۰ زن، ۱۲۰ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند و هر سال ۸۰۰۰ مورد جدید تشخیص داده می‌شود (۸-۷). حدود ۶۱۰۰۰ مورد سرطان پستان در سال ۲۰۱۶ تشخیص داده شده است (۹).

۱- دانشجوی دکتری، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- استاد، گروه تغذیه‌ی بالینی و علوم غذایی، دانشکده‌ی علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: adibme921@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: الهام ادیب مقدم

مرگ‌های ناشی از سرطان پیش‌گیری کند (۳)، بنابراین، یکی از عناصر ضروری پزشکی مدرن، انجام تحقیقاتی با هدف افزایش کارایی پیش‌گیری با تمرکز بر پیش‌گیری اولیه و تعدیل عوامل خطر جهت تشخیص زودهنگام بیماری است (۵). نقش دریافت فولات در پیش‌گیری از سرطان پستان در مطالعات متعددی بررسی شده است (۲۴-۲۳، ۱۴). با توجه به نتایج متناقضی که در مطالعات مختلف در زمینه ارتباط دریافت فولات و سرطان پستان گزارش شده بود، در مطالعه‌ی مروری حاضر، به بررسی مطالعات مورد-شاهدی و هم‌گروهی انجام گرفته در محدوده‌ی زمانی سال‌های ۲۰۱۷-۲۰۰۷ پرداخته شد.

روش‌ها

در این مطالعه، با استفاده از موتورهای جستجو شامل PubMed، Scopus، Proquest، Science direct و Web of science و بر اساس کلید واژه‌های Breast Neoplasms، Breast cancer، Vitamin B₉ و Folic acid مطالعات مورد-شاهدی (۱۳ مطالعه) و هم‌گروهی (۱۰ مطالعه) و ۱ مطالعه‌ی Case series طی سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۷ مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱).

یافته‌ها

مطالعات هم‌گروهی: Egnell و همکاران، مطالعه‌ای از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر با هدف بررسی ارتباط دریافت ویتامین‌های گروه B (از طریق تغذیه، مکمل و به صورت کلی) با خطر سرطان پستان بر روی ۲۷۸۵۳ زن ۴۵ ساله و بیشتر در فرانسه انجام دادند. میانگین مدت پی‌گیری افراد ۴/۲ سال بود. اطلاعات تغذیه‌ای هر ۶ ماه و توسط یادآور خوراکی ۲۴ ساعته جمع‌آوری شد. مصرف مکمل‌ها با استفاده از پرسش‌نامه‌ی اختصاصی مکمل‌های تغذیه‌ای به مدت ۱۲ ماه ارزیابی شد. در طول انجام مطالعه، ۴۶۲ مورد بروز سرطان پستان مشاهده شد. هیچ ارتباطی بین ویتامین B₉ و خطر سرطان پستان مشاهده نشد (۲۵).

Kim و همکاران، مطالعه‌ای از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر بر روی ۱۶۴ زن ناقل جهش ژنی BRCA1/2 در کانادا انجام دادند. در این زنان، سطوح پلاسمایی فولات، پریدوکسفال ۵ فسفاتاز (Pyridoxal phosphate یا PLP) و ویتامین B₁₂، اندازه‌گیری شد. دیده شد که سطوح پلاسمایی بالاتر فولات، ارتباط معنی‌داری با خطر بالاتر سرطان پستان دارد؛ در حالی که سطوح ویتامین B₁₂ و PLP ارتباطی با سرطان پستان نداشت. این مطالعه، نشان داد که افزایش سطح فولات پلاسمای، ممکن است خطر سرطان پستان را در زنان مبتلا به جهش BRCA1/2 افزایش دهد (۲۶).

عنوان عوامل خطر سرطان پستان به خوبی اثبات نشده است (۲). در نتیجه، شناسایی مواد غذایی که خطر سرطان پستان را افزایش یا کاهش می‌دهند، اهمیت زیادی دارند (۱۴). از آنجایی که فولات نقش اساسی در متابولیسم تک‌کربنه‌ی DNA دارد، به عنوان یک عامل خطر تغذیه‌ای محتمل برای سرطان شناخته می‌شود (۲).

فولات، یکی از انواع ویتامین‌های گروه B و محلول در آب است که به مقدار زیادی در سبزیجات دارای برگ تیره، حبوبات، میوه‌ها و جگر یافت می‌شود و به عنوان کوآنزیم و دهنده‌ی گروه متیل در متابولیسم تک‌کربنه‌ها شرکت می‌کند و به دلیل نقش حیاتی آن در واکنش‌های میتواسیون، سنتز نوکلئوتیدها، تکثیر و ترمیم DNA در ایتولوژی سرطان پستان نقش دارد (۱۶-۱۴) و اختلال در هر کدام از این فرایندها، می‌تواند خطر سرطان پستان را افزایش دهد (۱۷-۱۶). نقش فولات در فرایند کارسینوزن پیچیده است و احتمال می‌رود بر اساس مقدار آن، هم در پیش‌گیری و هم در رشد سرطان دخالت داشته باشد (۱۸). با این وجود، ارتباط بین فولات و سرطان پستان بسیار مبهم می‌باشد (۲). به دلیل اهمیت این فرایندها در رشد و تکامل سلولی، دریافت مقادیر پایین و بالای فولات بر پیشرفت سرطان مورد بررسی قرار گرفته است (۱۹). از طرفی، نتایج تحقیقات انجام گرفته در زمینه‌ی دریافت فولات و خطر سرطان پستان محدود می‌باشند و نتایج قاطعی ندارند (۲۰).

بر اساس شواهد آزمایشگاهی، سطوح پایین فولات منجر به آسیب به DNA و تعدیل اپیزنتیک میتواسیون آن می‌گردد (۲). کمبود فولات از طریق دو مکانیسم در پیشرفت سرطان نقش دارد. یکی کاهش سنتز S آدنوزیل متیونین (یا SAM) که منجر به اختلال در میتواسیون DNA می‌شود و دیگری، کاهش سنتز پیریمیدین تیمیدیلات که منجر به اتصال اشتباه اوراسیل به DNA می‌گردد. مکانیسم احتمالی سوم نیز نقص در سنتز پورین و در نتیجه، تغییرات ناشی از آن در DNA می‌باشد (۱۶). اگر چه مشخص شده است که فولات و دیگر مواد غذایی حاوی گروه متیل در حفظ یکپارچگی ژنوم و تنظیم ژنی نقش مهمی دارند، نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد ارتباط فولات و خطر سرطان پستان متفاوت است. برخی نشان دهنده‌ی اثر حفاظتی، برخی به عنوان افزایش‌دهنده‌ی خطر و برخی عدم تأثیر را نشان می‌دهند (۲۱، ۱۹، ۱۷، ۱۴).

مطالعات مورد-شاهدی، ارتباط معکوسی را بین دریافت فولات و سرطان پستان نشان داده‌اند؛ در حالی که مطالعات آینده‌نگر هیچ ارتباطی را بین این دو نشان نداده‌اند (۲۲-۲۱). از طرفی، ارتباط دریافت فولات و خطر سرطان پستان، ممکن است با توجه به وضعیت گیرنده‌ی هورمونی توده‌ی پستانی متفاوت باشد (۲۲). با توجه به این که رژیم غذایی مناسب می‌تواند از حدود یک سوم تمام

جدول ۱. مقالات بررسی شده در مطالعه‌ی مروری حاضر

ردیف	سال	منبع	طراحی مطالعه	محل انجام مطالعه	توضیح مطالعه	ارزیابی فولیک اسید در بافتی	نتایج
۱	۲۰۱۸	Jihene و همکاران (۲۹)	مورد-شاهد	تونس	۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۳۵ زن سالم	-	سطوح پلاسمایی ویتامین B ₁₂ ، فولات و هموسیستین در بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. میزان هموسیستین، ویتامین B ₁₂ و فولات در زنان مبتلا به سرطان به میزان معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. در این مطالعه، هیپرهومیوسیستیمی با افزایش خطر سرطان پستان پیشرفته‌تر ارتباط داشت. رژیم غذایی غنی از ویتامین‌های گروه B مانند اسید فولیک با کاهش خطر سرطان پستان همراه است.
۲	۲۰۱۸	فریدانی و همکاران (۳۰)	مورد-شاهد	ایران	۱۳۴ زن ایرانی مبتلا به سرطان پستان تازه تشخیص داده شده و ۲۶۷ زن ایرانی سالم	پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراک ۱۶۸ موردی	هیچ ارتباطی بین ویتامین B ₁₂ و خطر سرطان پستان مشاهده نشد.
۳	۲۰۱۷	Engell و همکاران (۲۵)	هم‌گروهی آینده‌نگر	فرانسه	۲۷۸۵۳ زن ۴۵ ساله و بیشتر در فرانسه	یادآور خوراک ۲۴ ساعته هر ۶ ماه و پرسش‌نامه‌ی اختصاصی مکمل‌های تغذیه‌ای به مدت ۱۲ ماه	در این زنان، سطوح پلاسمایی فولات، پریدوکسال (Pyridoxal phosphatase یا PLP) و ویتامین B ₁₂ ، اندازه‌گیری شد. مشاهده شد که سطوح پلاسمایی بالاتر فولات، ارتباط معنی داری با خطر بالاتر سرطان پستان دارد؛ در حالی که سطوح ویتامین B ₁₂ و PLP ارتباطی با سرطان پستان نداشت. این مطالعه نشان داد که افزایش سطح فولات پلاسما، ممکن است خطر سرطان پستان را در زنان مبتلا به جهش BRCA1/2 افزایش دهد.
۴	۲۰۱۶	Kim و همکاران (۲۶)	هم‌گروهی آینده‌نگر	کانادا	۱۶۴ زن ناقل جهش ژنی BRCA1/2	-	این مطالعه، نشان دهنده‌ی اثر حفاظتی ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم تک کربنها مانند فولات بر سرطان پستان بود. علاوه بر این، فولات نقش پیش‌گیرنده در مقابل سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و گیرنده‌ی پروژسترون مثبت و نیز Human epidermal growth factor receptor 2- (HER2-) دارد.
۵	۲۰۱۵	Cancarini و همکاران (۲۷)	هم‌گروهی آینده‌نگر	ایتالیا	۱۰۷۸۶ زن ۶۹-۳۵ ساله	پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراک ۱۰۷ موردی	غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B ₁₂ ارتباط معنی داری با خطر سرطان پستان با توجه به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی نداشت.
۶	۲۰۱۶	Matejcic و همکاران (۳۱)	مورد-شاهد لانه گزیده	استرالیا و ویکتوریا (اروپا)	۲۴۹۱ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۵۲۱ زن در گروه شاهد	پرسش‌نامه‌ی معتبر تاریخچه‌ی تغذیه‌ای خاص کشور و پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی	احتمال می‌رود دریافت میزان بالاتر فولات با کاهش خطر سرطان پستان گیرنده‌ی هورمونی منفی در زنان غیر یائسه همراه باشد.
۷	۲۰۱۴	de Batlle و همکاران (۲۴)	هم‌گروهی آینده‌نگر	اروپا	۲۷۶۹۹۳ زن ۳۵ تا ۷۰	پرسش‌نامه‌ی تغذیه‌ای خاص کشور یا پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی	دریافت فولات طبیعی موجود در مواد غذایی، ارتباط معکوسی با خطر سرطان پستان دارد و این ارتباط، بسته به نژاد، وضعیت یانگی و گیرنده‌ی هورمونی، ممکن است متفاوت باشد.
۸	۲۰۱۴	Gong و همکاران (۱۴)	مورد-شاهد مبتنی بر بیمارستان و جمعیت	نیویورک و نیوجرسی	۱۵۸۲ زن آفریقایی-آمریکایی (۷۴۹ مورد و ۸۳۳ شاهد) و ۱۴۳۴ زن اروپایی-آمریکایی (۷۴۴ مورد و ۶۹۰ شاهد)	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۱۲۵ موردی	بین پلی‌مورفیسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکناز TT۶۷، دریافت فولات و ویتامین B ₆ با خطر سرطان پستان ارتباط آماری معنی داری دیده شد. همچنین، بین پلی‌مورفیسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکناز TT۶۷ و دریافت فولات با خطر سرطان پستان تداخل آماری معنی داری مشاهده گردید.
۹	۲۰۱۴	Weiwei و همکاران (۲۳)	مورد-شاهد مبتنی بر بیمارستان	چین	۲۹۶ مورد و ۳۰۶ شاهد	۶۲ اصطلاح غذایی	در این مطالعه، فولات ناشتای پلاسما، کوبالامین، PLP و هموسیستین نام نیز اندازه‌گیری شد. میزان پلاسمایی ناشتای فولات و کوبالامین، به میزان معنی داری با میزان دریافتی این مواد که از طریق پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک محاسبه شد، ارتباط داشت.
۱۰	۲۰۱۴	پرویزناه و همکاران (۳۲)	Case series آینده‌نگر	ایران	زن ایرانی ۶۹-۳۰ ساله‌ی مبتلا به سرطان اولیه‌ی پستان	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۱۳۶ موردی	هیچ ارتباطی بین دریافت فولات با خطر سرطان پستان مشاهده نشد.
۱۱	۲۰۱۳	Bassett و همکاران (۲۸)	هم‌گروهی آینده‌نگر	ویکتوریا	۲۰۷۵۶ زن شامل ۹۳۶ مورد بروز سرطان پستان	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۱۲۱ موردی	

جدول ۱. مقالات بررسی شده در مطالعه‌ی مروری حاضر (ادامه)

ردیف	سال	منبع	طراحی مطالعه	محل انجام مطالعه	توضیح مطالعه	ارزیابی فولیک اسید دریافتی	نتایج
۱۲	۲۰۱۳	Yang و همکاران (۱۵)	مورد- شاهد مبتنی بر جمعیت چند مرکزی	اسپانیا	۲۳۲۵ زن مبتلا به مراحل اولیه‌ی سرطان پستان و ۲۵۲۵ زن سالم	پرسش‌نامه‌ی تاریخیچه‌ی مواد غذایی	دریافت بالاتر فولات ارتباط مرزی با کاهش خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی دارد.
۱۳	۲۰۱۲	Tavani و همکاران (۱۸)	مورد- شاهد مبتنی بر جمعیت چند مرکزی	ایتالیا و سوئد	۳۰۲۴ مورد سرطان پستان و ۳۳۹۲ شاهد	پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی (Food frequency questionnaire یا FFQ)	طبق نتایج این مطالعه، یک رابطه‌ی معکوس معنی‌دار با خطر سرطان پستان وجود دارد و نسبت شانس برای افزایش ۱۰۰ میکروگرم در روز فولات خوراکی ۰/۸۷ برای این نوع سرطان می‌باشد.
۱۴	۲۰۱۱	Shrubsole و همکاران (۲۱)	هم گروهی مبتنی بر جمعیت	چین	۷۴۹۴۲ زن چینی ۷۰-۴۰ ساله	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک و نیز یادآور خوراک ۲۴ ساعته	نتایج این مطالعه، نشان داد که دریافت بالای فولات، با خطر پایین‌تر سرطان پستان در زنان غیر یائسه و به احتمال زیاد از نوع گیرنده‌ی استروژن و پروژسترون منفی همراه بود.
۱۵	۲۰۱۱	Ho و همکاران (۳۳)	مورد- شاهد مبتنی بر بیمارستان	چین	۴۳۸ مورد و ۴۳۸ شاهد ۷۰-۲۵ ساله‌ی چینی	پرسش‌نامه‌ی معتبر بسامد خوراک ۸۱ موردی	دریافت فولات و ویتامین B ₆ ، ارتباط معکوسی با خطر سرطان پستان دارد و این ارتباط معکوس، به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی یا پروژسترونی ربطی ندارد.
۱۶	۲۰۱۰	Stevens و همکاران (۱۹)	هم گروهی آینده‌نگر	امریکا	۷۰۶۵۶ زن یائسه که از این بین، ۳۸۹۸ زن در طول ۵ سال پی‌گیری به سرطان پستان مبتلا شدند.	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک یک سال گذشته	نتایج این مطالعه، نشان داد که احتمال می‌رود دریافت فولات غذایی با خطر سرطان پستان یائسگی ارتباط مثبتی داشته باشد، اما ارتباط دز- پاسخ مشاهده نشد.
۱۷	۲۰۱۰	Ericson و همکاران (۳۴)	مورد- شاهد لانه گزیده	سوئد	۲۰۴ مورد و ۴۰۸ شاهد	پرسش‌نامه‌ی عوامل تغذیه‌ای، مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای و وعده‌های غذایی در طول هفته و همچنین، یک مصاحبه در مورد تاریخیچه‌ی غذایی	در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی فولات و زیر گروه‌های سرطان پستان از نظر نوع گیرنده‌ی استروژنی مشاهده نشد.
۱۸	۲۰۰۹	Gao و همکاران (۳۵)	مورد- شاهد مبتنی بر جمعیت	چین	۶۶۹ مورد و ۶۸۲ شاهد	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک	ارتباط معکوس و معنی‌داری بین دریافت فولات و خطر سرطان پستان مشاهده شد.
۱۹	۲۰۰۹	Ma و همکاران (۳۶)	مورد- شاهد مبتنی بر جمعیت	ژاپن	۳۸۸ جفت مورد و شاهد	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک	دریافت فولات، ویتامین B ₂ ، B ₆ ، B ₁₂ ، پلی‌مورفسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز یا ژن سازنده‌ی متیونین با خطر سرطان پستان ارتباط معنی‌داری نداشت.
۲۰	۲۰۰۹	Ma و همکاران (۳۷)	مورد- شاهد مبتنی بر بیمارستان	برزیل	۴۸۵ زن برزیلی	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۱۱۸ موردی یک سال گذشته	نتایج این مطالعه نشان داد که نه دریافت فولات، ویتامین B ₆ و B ₁₂ و نه پلی‌مورفسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز ارتباط مستقلی با سرطان پستان نداشت؛ هر چند در زنانی که ژنوتیپ MTR2756GG داشتند، خطر افزایش یافته بود.
۲۱	۲۰۰۸	Lin و همکاران (۳۸)	مورد- شاهد لانه گزیده	ایالات متحده	۸۴۸ زن مبتلا به سرطان تهاجمی پستان و ۸۴۸ زن سالم که از بین ۲۸۳۴۵ زن شرکت کننده در مطالعه‌ی سلامت زنان انتخاب شدند.	غلظت خونی فولات، PLP فرم فعال اصلی ویتامین B ₆ و ویتامین B ₁₂ و پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک یک سال گذشته	ویتامین‌های گروه B شامل فولات، ویتامین B ₆ و ویتامین B ₁₂ ، کاهش اندکی در خطر پیشرفت سرطان پستان ایجاد کرده و یا به کلی، هیچ کاهش را سبب نمی‌شوند.
۲۲	۲۰۰۸	Maruti و همکاران (۱۷)	هم گروهی	واشنگتن	۳۵۰۲۳ زن یائسه	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک یک سال گذشته	دریافت ۱۰ ساله‌ی فولات با کاهش نسبی خطر سرطان پستان به خصوص نوع گیرنده‌ی استروژن منفی ارتباط معنی‌داری دارد.
۲۳	۲۰۰۸	Larsson و همکاران (۲۲)	هم گروهی آینده‌نگر	سوئد	۶۱۴۳۳ زن	پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۶ و ۱۲ ماه گذشته	دریافت فولات با خطر کلی سرطان پستان ارتباطی ندارد، اما با خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت/ پروژسترون منفی ارتباط معکوسی دارد و با وضعیت یائسگی نیز ارتباطی ندارد.
۲۴	۲۰۰۷	Ericson و همکاران (۱۶)	هم گروهی آینده‌نگر	سوئد	۱۱۶۹۹ زن	پرسش‌نامه‌ی تاریخیچه‌ی غذایی تعدیل شده	دریافت بالاتر فولات، خطر سرطان پستان تهاجمی دوران یائسگی را کاهش می‌دهد.

دریافت تغذیه‌ای با استفاده از پرسش‌نامه‌ی ۱۲۱ موردی بسامد غذایی اندازه‌گیری شد. میانگین دریافت روزانه‌ی ۵ ماده‌ی غذایی (ریبوفلاون یا ویتامین B₂، ویتامین B₆، فولات یا ویتامین B₉، ویتامین B₁₂ و متیونین) از ضرب تعداد دفعات روزانه‌ی هر ماده‌ی غذایی در میانگین ترکیب تغذیه‌ای یک سهم با توجه به جنسیت به دست آمد. دریافت فولات تنها شامل مواد غذایی طبیعی حاوی آن بود. تمامی تجزیه و تحلیل‌ها از نظر نژاد، وضعیت یائسگی، سن منارک، پاریتی و شیردهی، مصرف قرص‌های خوراکی پیش‌گیری از بارداری، هورمون‌درمانی، نمره‌ی فعالیت فیزیکی، مصرف الکل، سیگار، تحصیلات و نمایه‌ی توده‌ی بدنی تعدیل شدند. در مورد دریافت فولات، در چارک دوم در مقایسه با چارک اول، $0/80$ (۰/۹۶-۰/۶۶) کاهش خطر مشاهده شد، اما در مورد چارک‌های دیگر، ارتباطی مشاهده نگردید. بین متیونین یا فولات و سایر ویتامین‌های گروه B با خطر کلی سرطان پستان، ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد، اما تداخل حد مرزی بین فولات و متیونین مشاهده گردید ($P = 0/070$). به طور کلی، در این مطالعه هیچ ارتباطی بین دریافت فولات با خطر سرطان پستان مشاهده نشد (۲۸).

مطالعه‌ی بررسی ارتباط دریافت ویتامین‌های گروه B و متیونین و خطر سرطان پستان در زنان چینی، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی مبتنی بر جمعیت بود که بر روی ۷۴۹۴۲ زن چینی ۷۰-۴۰ ساله توسط Shrubsole و همکاران انجام شد. ابزار مورد استفاده در این پژوهش، پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک و نیز یادآور خوراک ۲۴ ساعته بود. در ابتدا، با تک‌تک افراد شرکت‌کننده با استفاده از پرسش‌نامه‌ی ساختار یافته مصاحبه انجام شد و از هر شرکت‌کننده در مورد تعداد دفعات خوردن یک ماده‌ی غذایی (روزانه، ماهانه، هفتگی، سالانه یا هرگز) و مقدار خورده شده پرسیده شد. برای تخمین دریافت سطح روزانه‌ی مواد غذایی، از جدول ترکیب غذایی چینی استفاده شد. وزن، قد، نشسته و ایستاده، دور شکم و باسن اندازه‌گیری گردید. وضعیت نوع گیرنده‌ی سرطان پستان (استروژنی یا پروژسترونی) با استفاده از داده‌های ثبت شده‌ی بیمارستانی یا شناسایی بافتی نمونه‌های جمع‌آوری شده مشخص گردید. میانگین طول مدت پی‌گیری این هم‌گروهی، ۹/۲ سال بود. در نهایت، اطلاعات ۷۲۸۶۱ زن که شامل ۷۱۸ مورد سرطان پستان بود، تجزیه و تحلیل شد. به طور کلی و نیز در زنان یائسه، دریافت تغذیه‌ای فولات با خطر سرطان پستان ارتباطی نداشت؛ در حالی که در زنان غیر یائسه، دریافت بالاتر فولات با ۴۰ درصد کاهش در خطر سرطان پستان به احتمال زیاد از نوع گیرنده‌ی استروژن و پروژسترون منفی همراه بود $CI = 0/34-0/99$ (۲۱). $HR = 0/58$ درصد، ۹۵

بزرگ‌ترین مطالعه‌ی هم‌گروهی انجام شده در زمینه‌ی ارتباط

Cancrini و همکاران، مطالعه‌ی از نوع هم‌گروهی در ایتالیا (ORDET) بر روی ۱۰۷۸۶ زن ۶۹-۳۵ سال انجام دادند. در مدت ۱۶/۵ سال پی‌گیری، ۳۹۱ مورد سرطان پستان تشخیص داده شد. دریافت ویتامین‌های گروه B از طریق پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراک ۱۰۷ موردی ارزیابی شد. میزان بالاتر فولات، ارتباط معنی‌داری با خطر پایین‌تر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و گیرنده‌ی پروژسترون مثبت داشت. همچنین، مقادیر بالاتر فولات، با خطر پایین‌تر بیماری 2-Human epidermal growth factor receptor (HER2-) ارتباط داشت. به طور کلی، نتایج این مطالعه، نشان دهنده‌ی اثر حفاظتی ویتامین‌های مؤثر در متابولیسم تک کربنه‌ها مانند فولات بر سرطان پستان بود. علاوه بر این، فولات نقش پیش‌گیرنده در مقابل سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و گیرنده‌ی پروژسترون مثبت و نیز HER2- دارد (۲۷).

de Batlle و همکاران، مطالعه‌ی از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) بر روی ۳۷۶۹۹۳ زن ۷۰-۳۵ ساله از ده کشور اروپایی با میانگین طول مدت پی‌گیری ۱۱/۵ سال انجام دادند. در طول مدت پی‌گیری، ۱۱۵۷۵ زن مبتلا به سرطان تشخیص داده شدند. دریافت فولات غذایی از طریق پرسش‌نامه‌ی تغذیه‌ای خاص کشور یا پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی ارزیابی شد. ارتباط معکوس لب مرزی بین فولات غذایی و خطر سرطان پستان مشاهده شد $P_{trend} = 0/037$ ، $CI = 0/83-1/01$ یا CI ۹۵ درصد، $HR_{Q5-Q1} = 0/92$. در زنان غیر یائسه، ارتباط آماری معنی‌داری در کاهش خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی $P_{trend} = 0/042$ ، $CI = 0/45-0/96$ ، $HR_{Q5-Q1} = 0/66$ درصد، ۹۵ درصد، $CI = 0/51-0/97$ ، $P_{trend} = 0/021$ ، پروژسترون منفی $HR_{Q5-Q1} = 0/70$ مشاهده شد، اما هیچ ارتباطی در زنان یائسه مشاهده نگردید. نتایج این مطالعه، نشان داد که احتمال می‌رود دریافت میزان بالاتر فولات، با کاهش خطر سرطان پستان گیرنده‌ی هورمونی منفی در زنان غیر یائسه همراه باشد (۲۴).

مطالعه‌ی هم‌گروهی مشارکتی ملبورانس (MCCS) که یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر بر روی ۴۱۵۱۴ نفر (۲۴۴۶۹ زن ۸۰-۲۷ ساله) بود، توسط Bassett و همکاران در استرالیا و ویکتوریا انجام شد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین دریافت ویتامین‌های گروه B و متیونین و خطر سرطان پستان بود. پی‌گیری به مدت ۱۶/۳ سال ادامه یافت و در مجموع، داده‌های ۲۰۷۵۶ زن که شامل ۹۳۶ مورد بروز سرطان پستان بود، جهت تجزیه و تحلیل میزان کلی سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. فقط زنان مبتلا به سرطان تهاجمی اولیه‌ی پستان به عنوان مورد در نظر گرفته شدند.

پی گیری، ۲۹۵۲ مورد سرطان پستان تهاجمی تشخیص داده شد. نتایج این مطالعه از ارتباط دریافت فولات با خطر سرطان پستان حمایت نکرد، اما نشان داد که دریافت فولات با خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت/ پروژسترون منفی، ارتباط معکوسی دارد ($P = 0/010$ ، $RR = 0/79$ درصد، $95\% CI = 0/59-1/07$) که ربطی به وضعیت یائسگی ندارد و ممکن است یافته‌ای تصادفی باشد (۲۲).

Ericson و همکاران، مطالعه‌ای از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر در سوئد با هدف بررسی ارتباط دریافت فولات و خطر سرطان پستان در یائسگی بر روی ۱۱۶۹۹ زن ۵۰ ساله و بالاتر انجام دادند. میانگین طول مدت پی‌گیری ۹/۵ سال بود. ابزار بررسی دریافت تغذیه‌ای، تاریخچه‌ی غذایی تعدیل شده بود. در پایان پی‌گیری، ۳۹۲ مورد سرطان پستان تهاجمی رخ داده بود. بروز سرطان پستان مهاجم در گروهی که بالاترین میزان دریافت فولات را داشتند، کاهش یافته بود ($P = 0/020$ ، $RR = 0/35-0/90$ ، $95\% CI = 0/56$ یا Hazard ratio یا HR). نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت بالاتر فولات، خطر سرطان پستان تهاجمی دوران یائسگی را کاهش می‌دهد (۱۶).

در بین مطالعات هم‌گروهی بررسی شده، ۴ مطالعه به عدم تأثیر نقش فولات در سرطان پستان، ۴ مطالعه به نقش حفاظتی فولات در کاهش خطر سرطان پستان و به طور عمده در زنان غیر یائسه اشاره کرده‌اند و یک مطالعه نیز به عدم تأثیر فولات بر سرطان پستان در زنان یائسه و تأثیر پیش‌گیرنده‌ی فولات در زن غیر یائسه و یک مطالعه نیز به افزایش خطر سرطان پستان با افزایش میزان سرمی فولات اشاره کرده است. در بین مطالعاتی که نقش پیش‌گیرنده‌ی فولات را بر سرطان‌های پستان گیرنده‌ی هورمونی بررسی کرده بودند، اغلب نشان دهنده‌ی کاهش خطر سرطان‌های پستانی گیرنده‌ی هورمونی منفی بوده‌اند. در نتیجه، نتایج مطالعات هنوز متناقض می‌باشد و نیازمند مطالعات بیشتر است که تأثیر وضعیت هورمونی و یائسگی افراد را نیز بررسی کند.

مطالعات مورد-شاهد: Jihene و همکاران، مطالعه‌ای از نوع مورد-شاهد و بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۳۵ زن سالم انجام دادند. سطوح پلاسمایی ویتامین B_{12} ، فولات و هموسیستین در بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. میزان هموسیستین، ویتامین B_{12} و فولات در زنان مبتلا به سرطان به میزان معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. در این مطالعه، هیپرهومیوسیستمی با افزایش خطر سرطان پستان پیشرفته‌تر ارتباط داشت (۲۹).

در مطالعه‌ی فریدانی و همکاران، ۱۳۴ زن ایرانی مبتلا به سرطان پستان تازه تشخیص داده شده و ۲۶۷ زن ایرانی سالم مورد بررسی قرار گرفتند. جهت ارزیابی دریافت مواد غذایی، از پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراک ۱۶۸ موردی استفاده شد و الگوهای تغذیه‌ای این

فولات با خطر سرطان پستان، مطالعه‌ی Stevens و همکاران بود که بر روی ۷۰۶۵۶ زن یائسه در امریکا انجام شد. اطلاعات تغذیه‌ای با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک سال گذشته و از سال ۱۹۹۲ جمع‌آوری شد. در مدت ۱۴ سال پی‌گیری، ۳۸۹۸ زن به سرطان پستان مبتلا شدند. در این مطالعه، ارتباط دریافت فولات رژیم غذایی (فولات موجود در غذاها به علاوه‌ی غذاهای غنی شده با فولیک اسید) و فولات کلی (فولات غذایی، غذاهای غنی شده با فولیک اسید و مکمل فولیک اسید) و چندین ماده‌ی دیگر با سرطان پستان در زنان یائسه بررسی شد. نتایج نشان داد که میزان بالاتر دریافت فولات با خطر بالاتر سرطان پستان (۱۲ درصد بیشتر) مرتبط است ($1/12 =$ خطر نسبی (Relative risk یا RR)، $RR = 1/01-1/24$ ، $CI = 95\%$ درصد)، اما این ارتباط معنی‌دار نبود ($P = 0/150$). همچنین، ارتباطی بین دریافت کلی فولات و خطر سرطان پستان وجود نداشت. احتمال می‌رود که دریافت فولات غذایی با خطر سرطان پستان در زنان یائسه ارتباط مثبتی داشته باشد، اما در این مطالعه، ارتباط دز-پاسخ مشاهده نشد (۱۹).

Maruti و همکاران، مطالعه‌ای از نوع هم‌گروهی با هدف بررسی ارتباط دریافت فولات با خطر سرطان پستان، بر روی ۳۵۰۲۳ زن یائسه ۵۰-۷۶ ساله در واشنگتن انجام دادند. به منظور بررسی مصرف فولات، از پرسش‌نامه‌ی نیمه کمی بسامد خوراک سال گذشته استفاده شد. در مدت ۵ سال در ۷۴۳ نفر از آنان، سرطان پستان تشخیص داده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت ۱۰ ساله‌ی فولات با کاهش نسبی خطر سرطان پستان ارتباط معنی‌داری داشت ($P = 0/050$ ، $95\% CI = 0/61-0/99$ ، $P = 0/78$ (RR = ۰/۷۸) و این ارتباط در مورد سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی نسبت به مثبت پررنگ‌تر بود ($P = 0/020$ ، $CI = 0/18-0/80$ ، $P = 95\%$ درصد، $RR = 0/38$)، اما بین فولات و اندازه‌ی تومور پستانی ارتباطی دیده نشد ($P = 0/570$) و مصرف جاری فولات، ارتباطی با خطر سرطان پستان نداشت. نتایج این مطالعه، نشان داد که دریافت مقادیر بالای فولات بر خلاف سایر مطالعات اپیدمیولوژیک، خطر سرطان پستان را افزایش نمی‌دهد؛ حتی مصرف طولانی مدت فولات اثر حفاظتی بر سرطان پستان به خصوص نوع گیرنده‌ی استروژن منفی دارد (۱۷).

Larsson و همکاران، مطالعه‌ای از نوع هم‌گروهی آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت و با عنوان بررسی ارتباط بین دریافت فولات و سرطان پستان با توجه به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی و پروژسترونی در سوئد بر روی ۶۱۴۳۳ زن انجام دادند. اطلاعات تغذیه‌ای با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۶ ماه گذشته در ابتدای مطالعه و ۱ سال اخیر در انتهای مطالعه ارزیابی شد. در طول ۱۷/۴ سال

زنان مورد بررسی قرار گرفت. پس از به دست آمدن الگوهای غذایی، در زنانی که غذای آنان غنی از ویتامین‌های گروه B مانند اسید فولیک، فیبر و مواد معدنی بود، خطر سرطان پستان کمتر بود (۳۰).

Matejic و همکاران، مطالعه‌ای از نوع مورد- شاهد لانه گزیده و با هدف بررسی ارتباط بین نشانگرهای زیستی فولات و ویتامین B₁₂ و خطر سرطان پستان در زنان اروپایی انجام دادند. اطلاعات تغذیه‌ای با استفاده از پرسش‌نامه‌ی معتبر تاریخچه‌ی تغذیه‌ای خاص کشور و پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی ارزیابی شد. غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B₁₂ در ۲۴۹۱ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۵۲۱ زن در گروه شاهد اندازه‌گیری گردید. غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B₁₂ ارتباط معنی‌داری با خطر سرطان پستان با توجه به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی نداشت (۳۱).

Gong و همکاران، مطالعه‌ی مورد- شاهد مبتنی بر بیمارستان و جمعیت با هدف بررسی ارتباط دریافت فولات غذایی، ویتامین B₆ و B₁₂ و متیونین با خطر سرطان پستان در زنان آفریقایی- آمریکایی و اروپایی- آمریکایی با توجه به وضعیت یائسگی و وضعیت گیرنده‌ی استروژنی بر روی ۱۵۸۲ زن آفریقایی- آمریکایی (۷۴۹ مورد) و ۱۴۳۴ زن اروپایی- آمریکایی (۷۴۴ مورد) انجام دادند. داده‌های این مطالعه، بر گرفته از داده‌های مطالعه‌ی مورد- شاهدی دایره‌ی سلامت زنان بود. جهت ارزیابی اطلاعات تغذیه‌ای، از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک استفاده شد. در زنان آفریقایی- آمریکایی ارتباط معکوسی بین دریافت فولات غذایی در زنان یائسه (P_{trend} 4th Vs 1st quartiles = ۰/۰۶۰، OR یا Odd ratio = ۰/۵۷، CI = ۰/۳۳-۱/۰۰ و تومور گیرنده‌ی استروژن مثبت (P_{trend} 4th Vs 1st quartiles = ۰/۰۳۰، OR = ۰/۳۶-۰/۹۳، CI = ۰/۳۶-۰/۹۳) مشاهده شد. در حالی که در زنان اروپایی- آمریکایی، ارتباط مثبتی با دریافت فولات صنایعی (P_{trend} 4th Vs 1st quartiles = ۰/۰۳۰، CI = ۱/۰۶-۲/۲۱، OR = ۱/۵۳، CI = ۱/۵۳-۱/۰۰) دیده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت فولات طبیعی موجود در مواد غذایی، ارتباط معکوسی با خطر سرطان پستان دارد و این ارتباط، بسته به نژاد، وضعیت یائسگی و گیرنده‌ی هورمونی ممکن است متفاوت باشد (۱۴).

Weiwei و همکاران، مطالعه‌ای از نوع مورد- شاهد جهت تعیین ارتباط بین دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂ و متیونین تروئیدروفولات ردوکتاز و ژنوتیپ Methionine synthase (MTR) با خطر سرطان پستان انجام دادند. این مطالعه بر روی ۲۹۶ مورد سرطان پستان تازه تشخیص داده شده که به تأیید هیستولوژیک رسیده بودند و ۳۰۶ فرد شاهد انجام گرفت. دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂ هر کدام با استفاده از پرسش‌نامه محاسبه شد. ژنوتیپ متیلن تراهیدروفولات ردوکتاز و پلی مورفیسم MTR، با

استفاده از روش واکسای و اکسنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction یا PCR) انجام شد. مواردی که سرطان پستان داشتند، مصرف فولات (P = ۰/۰۰۸، t = ۲/۴۲) و ویتامین B₆ (P = ۰/۰۰۲، t = ۲/۹۴) بالاتری داشتند. در افرادی که دریافت فولات آن‌ها کمتر از ۴۵۰ میکروگرم در روز بود، ژن متیلن تراهیدروفولات ردوکتاز TT۶۷۷ با خطر بالاتر سرطان پستان همراه بود (P = ۰/۰۲۰، CI = ۱/۰۹-۵/۸۲، OR = ۲/۴۵، درصد). در این مطالعه، دریافت بالاتر فولات و ویتامین B₆ و ژنوتیپ متیلن تراهیدروفولات ردوکتاز TT۶۷۷ با افزایش خطر سرطان پستان مرتبط بود. علاوه بر این، تداخل معنی‌داری بین متیلن تراهیدروفولات ردوکتاز TT۶۷۷ و دریافت فولات بر خطر سرطان پستان مشاهده شد (۲۳).

پروژه‌ی همکاران، مطالعه‌ی Case series آینده‌نگری بر روی ۱۴۹ زن ایرانی ۶۹-۳۰ ساله مبتلا به سرطان اولیه‌ی پستان انجام دادند. در این مطالعه، از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ۱۳۶ موردی استفاده شد. فولات ناشتای پلاسما، کوبالامین، PLP و هموسیستین تام نیز اندازه‌گیری شد. میزان پلاسمایی ناشتای فولات و کوبالامین به میزان معنی‌داری با میزان دریافتی این مواد که از طریق پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک محاسبه شد، ارتباط داشت (۳۲).

در مطالعه‌ی مورد- شاهد مبتنی بر جمعیت چند مرکزی Yang و همکاران، که با هدف بررسی ارتباط دریافت فولات رژیم غذایی، ویتامین‌های گروه B و متیونین با خطر سرطان پستان در زنان اسپانیایی و غیر اسپانیایی انجام شد، ۲۳۲۵ زن مبتلا به مراحل اولیه‌ی سرطان پستان (درجا یا تهاجمی) در گروه مورد و ۲۵۲۵ زن سالم نیز در گروه شاهد قرار گرفتند. طول مدت پی‌گیری ۶ سال بود. دریافت تغذیه‌ای، فعالیت فیزیکی و مواجهات دیگر از طریق مصاحبه ارزیابی شد. مصرف فولات از طریق پرسش‌نامه‌ی تاریخچه‌ی مواد غذایی جهت ارزیابی تناوب غذایی به صورت روزانه، هفتگی و ماهانه بررسی شد. در حالی که هیچ ارتباطی بین سرطان پستان به صورت کلی وجود نداشت؛ بالاترین چارک مصرف فولات ارتباط مرزی و معکوسی با سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی (P = ۰/۰۷۰، OR = ۰/۲۵-۱/۰۰، CI = ۰/۲۵-۱/۰۰) به خصوص در زنان یائسه (P = ۰/۰۱۰، CI = ۰/۱۱-۰/۷۱، OR = ۰/۲۸، CI = ۰/۲۸-۰/۷۱) داشت؛ در حالی که با سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و زنان غیر یائسه، هیچ ارتباطی نداشت. نتایج این مطالعه، شواهد ضعیفی از اثر حفاظتی فولات بر سرطان پستان را ارائه داد. همچنین، نشان داد که دریافت بالاتر فولات، ارتباط مرزی با کاهش خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی دارد (۱۵).

Tavani و همکاران، مجموعه‌ای از بررسی‌های مورد- شاهدی با

مورد، دو شاهد از نظر سن (± 3 ماه) و تاریخ گرفتن نمونه‌ی خون (± 1 ماه) همسان شدند. در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی فولات و زیر گروه‌های سرطان پستان از نظر نوع گیرنده‌ی استروژنی مشاهده نشد. غلظت پلاسمایی فولات، ارتباط مثبتی با خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژنی β^- داشت ($P = 0/001$)، اما با خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژنی β^+ ارتباطی نداشت. غلظت پلاسمایی فولات، ارتباط مثبتی با خطر سرطان پستان گیرنده‌ی استروژنی $\alpha^+\beta^-$ داشت ($P = 0/007$). غلظت پلاسمایی فولات، ارتباط معنی‌داری با خطر کلی سرطان پستان گیرنده‌ی استروژنی α^+ یا α^- نداشت. ارتباط معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی فولات و سرطان پستان گیرنده‌ی استروژنی β^+ ، α^+ و α^- مشاهده نشد (۳۴).

Gao و همکاران، برای ارزیابی ارتباط بین دریافت فولات غذایی و پلی مورفیسم‌های متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (یا MTHFR) با خطر سرطان پستان مطالعه‌ای از نوع مورد-شاهد مبتنی بر جمعیت بر روی ۶۶۹ مورد و ۶۸۲ شاهد در چین انجام دادند. جهت ارزیابی دریافت فولات از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراکی استفاده شد. ارتباط معکوس و معنی‌داری بین دریافت فولات و خطر سرطان پستان مشاهده شد ($OR = 0/700$ درصد، $95\% CI = 0/53-0/92$). نتایج این مطالعه، نشان داد که دریافت فولات غذایی با کاهش خطر سرطان پستان ارتباط دارد (۳۵).

مطالعه‌ی مورد-شاهد مبتنی بر جمعیت با هدف بررسی تأثیر دریافت فولات، ویتامین B_2 ، B_6 ، B_{12} و پلی مورفیسم‌های ژنتیکی مربوط به آنزیم در خطر سرطان پستان توسط Ma و همکاران در ژاپن بر روی ۳۸۸ جفت بیمار ۷۴-۲۰ ساله‌ی مبتلا به سرطان پستان مهاجم که به تازگی و از طریق هیستوپاتولوژیک اثبات شده بود، انجام شد. موارد از ۴ بیمارستان در ژاپن انتخاب شدند. گروه شاهد، در این مطالعه افرادی بودند که از نظر سنی (با محدوده‌ی ۳ سال) و منطقه‌ی سکونت با افراد گروه مورد همسان شدند و به منظور بررسی طبی (Check up) به ۲ تا ۴ بیمارستانی که افراد گروه مورد از آن انتخاب شده بودند، مراجعه کرده بودند و اثبات شده بود که مبتلا به سرطان پستان نیستند. به منظور بررسی دریافت فولات و سایر ویتامین‌های گروه B، از پرسش‌نامه‌ی معتبر بسامد خوراکی استفاده شد. دریافت روزانه‌ی مواد غذایی از طریق تجدید نظر پنجم جدول استاندارد ترکیب غذای ژاپن محاسبه شد. دریافت فولات، ویتامین B_2 ، B_6 ، B_{12} ، پلی مورفیسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز یا ژن سازنده‌ی متیونین با خطر سرطان پستان ارتباط معنی‌داری نداشت. در واکاوی‌های طبقه‌بندی شده بر اساس وضعیت یائسگی، تفاوت قابل توجهی بین زنان یائسه و غیر یائسه مشاهده نشد. همچنین، بین دریافت تغذیه‌ای و خطر زیر گروه‌های هورمونی سرطان پستان نیز

هدف تعیین ارتباط بین دریافت فولات خطر چندین سرطان مهم (مری، کولورکتال، پانکراس، پستان، رحم، تخمدان، معده، پروستات و کلیه) انجام دادند. این مطالعه، بر اساس شبکه‌ای از مطالعات مورد-شاهد کنترل شده در ایتالیا و سوئیس انجام شده است. نسبت شانسی برای مصرف فولات در رژیم غذایی با استفاده از مدل‌های رگرسیون چندگانه‌ی لجستیک محاسبه شد. در این بررسی، ۳۰۳۴ مورد سرطان پستان و ۳۳۹۲ شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. طبق نتایج این مطالعه، یک رابطه‌ی معکوس معنی‌دار با خطر سرطان پستان وجود داشت و OR برای افزایش ۱۰۰ میکروگرم در روز فولات خوراکی ۰/۸۷ برای این نوع سرطان بود (۱۸).

مطالعه‌ای از نوع مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان با هدف بررسی ارتباط دریافت فولات، ویتامین B_6 ، B_{12} و متیونین و خطر سرطان پستان با توجه به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی و پروژسترونی بر روی ۴۳۸ مورد و ۴۳۸ شاهد که از نظر سن با محدوده‌ی ۵ سال همسان شده و ساکن چین بودند، توسط Zhang و همکاران انجام شد. موارد شامل زنان ۷۰-۲۵ ساله‌ی ساکن چین که سرطان پستان در آن‌ها از نظر بافت‌شناسی و حداکثر ۳ ماه قبل از مصاحبه تشخیص داده شده بود، انجام گرفت. وضعیت گیرنده‌ی استروژنی یا پروژسترونی از داده‌های ثبت شده در پرونده‌های پزشکی بیماران به دست آمد. اطلاعات تغذیه‌ای توسط پرسش‌نامه‌ی معتبر بسامد خوراکی ۸۱ موردی و از طریق مصاحبه‌ی چهره به چهره به دست آمد و دریافت تغذیه‌ای روزانه با استفاده از جدول ترکیب غذایی چینی تخمین زده شد. ارتباط آماری معکوس و معنی‌داری بین دریافت فولات و خطر سرطان پستان در تمامی زیر گروه‌های استروژنی و پروژسترونی مشاهده شد ($P < 0/001$ ، $OR = 0/49-0/21$ ، $95\% CI = 0/32$) که ربطی به وضعیت یائسگی نداشت (۳۳).

مطالعه‌ی مورد-شاهدی لانه‌گزیده از هم‌گروهی Malmö diet و سرطان با هدف بررسی ارتباط بین غلظت پلاسمایی فولات و خطر سرطان پستان در زنان یائسه‌ی بالای ۵۵ سال با توجه به وضعیت گیرنده‌ی استروژنی و در Malmö در جنوب سوئد توسط Ericson و همکاران انجام شد. در این مطالعه، ۲۰۴ مورد بروز سرطان پستان مشاهده شد و اطلاعات در مورد وضعیت گیرنده‌ی استروژنی α و β با استفاده از اطلاعات ایمونوکمیکال (Immunochemical) به دست آمد. پرسش‌نامه‌های مورد استفاده در این مطالعه، شامل پرسش‌نامه‌های وضعیت اجتماعی-اقتصادی، سبک زندگی، عوامل تغذیه‌ای، مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای و وعده‌های غذایی در طول هفته و همچنین، یک مصاحبه در مورد تاریخچه‌ی غذایی بود. نمونه‌ی خون و وضعیت اتروپومتریک نیز ثبت شد. غلظت پلاسمایی فولات در افراد مورد و شاهد (۴۰۸ نفر) اندازه‌گیری شد. برای هر

ارتباط معنی داری مشاهده نشد (۳۶).

Ma و همکاران، مطالعه‌ی مورد-شاهدی با هدف بررسی تأثیر دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂، پلی مورفیسم‌های ژنتیکی مرتبط با آنزیم بر خطر سرطان پستان، بر روی ۴۸۵ زن برزیلی ۷۴-۲۰ ساله‌ی مبتلا به سرطان پستان تازه تشخیص داده شده از طریق هیستولوژیک، که از نظر سنی با گروه شاهد همسان شده بودند و از ۸ بیمارستان در ساوپائولو برزیل انتخاب شدند، انجام دادند. جهت بررسی دریافت انرژی ناشی از دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂، از پرسش‌نامه‌ی معتبر بسامد خوراک ۱۱۸ موردی یک سال گذشته استفاده شد. دریافت روزانه‌ی مواد غذایی با استفاده از جدول ترکیب غذایی اداره‌ی کشاورزی ایالت متحده و تجدید نظر پنجم جدول ترکیب غذایی ژاپن محاسبه شد. نتایج این مطالعه، نشان داد که دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂ یا پلی مورفیسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز با سرطان پستان ارتباطی ندارد. هر چند در زنانی که ژنوتیپ MTR2756GG داشتند و نیز در زنان یائسه‌ای که دریافت فولات بالایی داشتند، خطر افزایش یافته بود. همچنین، افزایش معنی داری در خطر سرطان پستان در زنان غیر یائسه با نژاد غیر ژاپنی-برزیلی که دریافت بالای فولات را داشتند، مشاهده گردید (P = ۰/۰۳۷، OR = ۱/۸۹، CI = ۱/۰۶-۳/۳۸). در حالی که این ارتباط، در نژاد ژاپنی-برزیلی مشاهده نشد (۳۷).

Lin و همکاران، مطالعه‌ی ای از نوع مورد-شاهدی لانه گزیده با هدف بررسی ارتباط بین دریافت فولات، ویتامین B₆ و B₁₂ و خطر سرطان پستان بر روی ۸۴۸ زن مبتلا به سرطان تهاجمی پستان و ۸۴۸ زن سالم که از بین ۲۸۳۴۵ زن شرکت کننده در مطالعه‌ی سلامت زنان (کارآزمایی بالینی جهت پیش‌گیری از سرطان و بیماری قلبی) در ایالات متحده‌ی امریکا انتخاب شدند، انجام دادند. در این مطالعه، غلظت خونی فولات، PLP، فرم فعال اصلی ویتامین B₆ و ویتامین B₁₂ در ارتباط با سرطان پستان اندازه‌گیری شد. اطلاعات تغذیه‌ای با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک یک سال اخیر سنجیده شد. غلظت خونی فولات، PLP و ویتامین B₁₂ با خطر سرطان پستان ارتباط نداشت. خطر نسبی سرطان پستان در زنانی که در بالاترین چارک فولات پلاسما قرار داشتند، نسبت به زنانی که در پایین‌ترین چارک بودند، وجود داشت (P = ۰/۲۱۰، CI = ۱/۰۰-۲/۰۲). غلظت بالاتر فولات پلاسما به طور متوسط ۹۵ درصد (RR = ۱/۴۲)، غلظت بالاتر فولات پلاسما به طور متوسط با افزایش خطر سرطان پستان قبل از یائسگی (P = ۰/۰۴۰) و پیشرفت سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و پروژسترون مثبت (P < ۰/۰۶۰) همراه بود. نتایج مطالعه نشان داد که ویتامین‌های گروه B شامل فولات، ویتامین B₆ و B₁₂ کاهش اندکی در خطر پیشرفت سرطان پستان ایجاد کردند و یا به کلی، هیچ کاهش را سبب

نمی‌شوند. مشاهده‌ی ارتباط دریافت فولات با خطر سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی و سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن مثبت و پروژسترون مثبت، غیر منتظره است و به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است (۳۸).

در بین مطالعات مورد-شاهدی مورد بررسی، ۵ مورد نشان دهنده‌ی عدم تأثیر و ۶ مورد نشان دهنده‌ی کاهش خطر سرطان پستان بودند و ۲ مطالعه نیز نشان دهنده‌ی افزایش خطر می‌باشند. با این وجود، اگر به صورت کلی نتایج تمام مطالعات مورد-شاهد و هم‌گروهی مورد بررسی قرار گیرند، تعداد بیشتری از مطالعات نشان دهنده‌ی تأثیر فولات در پیش‌گیری از سرطان پستان هستند. با توجه به نتایج متناقض در مطالعات هم‌گروهی و مورد-شاهد، انجام مطالعات بیشتری در این زمینه و به خصوص بررسی وضعیت گیرنده‌ی هورمونی و وضعیت یائسگی، می‌تواند به شفاف‌تر شدن این موضوع کمک کند.

بحث

مطالعه‌ی مروری حاضر، شامل ۱۰ مطالعه‌ی هم‌گروهی و ۱۳ مطالعه‌ی مورد-شاهد و ۱ مطالعه‌ی Case series می‌باشد که نقش فولات در پیش‌گیری از سرطان پستان را مورد بررسی قرار می‌دهد. نتایج این مطالعه، نشان داد که رژیم غذایی غنی از فولات، با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه نیست. مشابه با مطالعه‌ی مروری حاضر، نتایج سایر مطالعات نیز متناقض بوده است، اما به طور عمده به عدم تأثیر فولات بر سرطان پستان اشاره دارد (۴۰-۳۹، ۲۴-۲۱). این یافته، مشابه نتایج دو متآنالیز قبلی می‌باشد که در آن‌ها، شواهد قابل توجهی به نفع کاهش خطر سرطان پستان با مصرف بیشتر فولات دیده نشد؛ اگر چه در این مطالعات، همانند مطالعه‌ی حاضر، بین نتایج مطالعات هم‌گروهی و مورد-شاهد اختلاف نظر وجود داشت (۴۱، ۳).

در متآنالیز Chen و همکاران، گزارش شد که فولات ممکن است اثرات پیش‌گیرانه‌ی در برابر خطر ابتلا به سرطان پستان، به ویژه در مصرف کنندگان سطوح بالای الکل را داشته باشد. با این حال، دز و زمان مصرف بسیار مهم هستند که شاید به پیچیدگی مسیرهای متابولیسم فولات مرتبط باشد (۳). کمبود مواد مغذی مانند ویتامین‌ها و ریز مغذی‌ها با سرطان پستان ارتباط دارد و فولات، ممکن است در افرادی که سطوح پایینی از آن را دارند، در مقابل سرطان پستان اثر حفاظتی داشته باشد، اما در افرادی که فولات کافی دریافت کرده‌اند، منجر به تومورزایی گردد (۲۳). همان‌گونه که اشاره شد، نتایج مطالعات در مورد اثر حفاظتی فولات بر سرطان پستان، متناقض هستند (۲۳، ۱۴). تناقض بین این مطالعات، ممکن است در اثر نژاد، منبع کنترل نمونه‌ها، حجم نمونه و غیره باشد و هنوز تأیید یافته‌های موجود نیازمند مطالعات بیشتر است (۲۳).

افراد شرکت کننده را در توجیه این قضیه ذکر نمودند. مقدار مصرف مواد غذایی غنی از فولات در مطالعات مختلف متفاوت بوده و ممکن است علت تفاوت‌های مشاهده شده باشد (۴۲).

در نهایت، تفاوت در حجم نمونه، منطقه‌ی انجام مطالعه، طراحی مطالعه و روش‌های ارزیابی، ممکن است باعث ناهمگونی در نتایج مطالعات شده باشد. بنابراین، پیشنهاد انجام مطالعات مداخله‌ای و آینده‌نگر کنترل شده در جوامع مختلف به منظور بررسی اثرات پیش‌گیرانه‌ی فولات در برابر خطرات سرطان پستان داده می‌شود.

با توجه به نتایج مطالعات هم‌گروهی انجام شده، به نظر می‌رسد مصرف فولات منجر به پیش‌گیری از سرطان‌های پستان قبل از یائسگی می‌شود و به طور عمده، بر روی نوع گیرنده‌ی منفی این تأثیر را اعمال خواهد کرد. در حالی که مطالعات مورد-شاهد، به طور عمده به تأثیر پیش‌گیرنده‌ی فولات بر سرطان پستان اشاره دارد. بنا بر نتایج حاصل از این مطالعات، ارتباط بین فولات و سرطان پستان همواره مبهم بوده است و نیازمند مطالعات بیشتر و در نظر گرفتن وضعیت یائسگی و گیرنده‌ی هورمونی است تا نتایج شفاف‌تری در این زمینه حاصل گردد.

تشکر و قدردانی

از کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشکده‌ی پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و زحمات سرکار خانم دکتر زمزم پاکنهاد تشکر و قدردانی می‌گردد.

این حقیقت که یافته‌های اپیدمیولوژیک قادر به اثبات تأثیر فولات بر خطر سرطان پستان نیستند، نشان می‌دهد که عوامل فردی بسیاری با دریافت فولات تداخل دارند (۲۵). به عنوان مثال، ارتباط فولات با وضعیت گیرنده‌ی استروژن سرطان پستان هنوز شناخته نشده است و ممکن است به علت تأثیر متفاوت بر فنوتیپ‌های گیرنده‌ی استروژن باشد (۱۵). این یافته، در مطالعه‌ی حاضر نیز دیده شد. بیشتر مطالعات هم‌گروهی، به نقش حفاظتی فولات در پیش‌گیری از سرطان پستان گیرنده‌ی استروژن منفی تأکید داشتند. این ارتباط، بر اساس این فرضیه است که سطوح فولات منجر به هایپومتیل‌اسیون در سراسر DNA و متیل‌اسیون نا به جا در مناطق پیش‌برنده‌ی جزایر CpG ژن گیرنده‌ی استروژن می‌شود که منجر به خاموش کردن بیان گیرنده می‌گردد. به لحاظ نظری، ارتباط بین مصرف فولات و وضعیت گیرنده‌ی استروژن منفی، ممکن است ناشی از متیل‌اسیون ناحیه‌ی پیش‌برنده‌ی جزیره‌ی CpG برای ژن گیرنده‌ی استروژن باشد (۱۵). اگر چه طبق مطالعه‌ی Tio و همکاران، به نظر نمی‌رسد سرطان پستان با مصرف فولات مرتبط باشد و این یافته، بر اساس وضعیت یائسگی و یا گیرنده‌ی هورمونی متفاوت نیست (۴۲).

همچنین، گزارش‌ها حاکی از این است که عوامل خطر تغذیه‌ای سرطان پستان در زنان یائسه و غیر یائسه متفاوت است (۲۱). شاید کسانی که در پایین‌ترین سطح مصرف فولات هستند، در معرض خطر بالقوه‌ی سرطان سینه پس از یائسگی باشند. اگر چه این یافته، در متآنالیز Tio و همکاران دیده نشد و محققان مصرف بالای فولات در

References

1. Khalighfard S, Rajbi H, Gharakhanlou R, Khalighfard S, Setoudeh V, Alizadeh A. The Effect of 8 Weeks of Interval Aerobic Exercise before and after Induction of Breast Cancer on Serum Level of Irisin and Tumor Growth in Balb/c mice. J Isfahan Med Sch 2018; 35(459): 1775-84. [In Persian].
2. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol 2011; 35(1): 2-10.
3. 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.
4. Kim HJ, Jung S, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC, Cho E. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. Am J Epidemiol 2017; 186(5): 524-31.
5. Kolak A, Kaminska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med 2017; 24(4): 549-53.
6. Hafezi G, Tavssoli M, Hemmati S, Safari F. The Association between CA Polymorphism in src Gene and Risk of Breast Cancer. J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 87-92. [In Persian].
7. Vahid F, Hatami M, Sadeghi M, Ameri F, Faghfoori Z, Davoodi SH. The association between the Index of Nutritional Quality (INQ) and breast cancer and the evaluation of nutrient intake of breast cancer patients: A case-control study. Nutrition 2018; 45: 11-6.
8. Najafi-Dorche S, Tavassoli M, Hemati S, Safari F. The Study of TAAAA Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Breast Cancer. J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 134-43. [In Persian].
9. Sharifi M, Moridnia A. Inducing Apoptosis and Decreases Cell Proliferation in Human Breast Cancer Cells through miR-182-5p Blockage Caused by Locked Nucleic Acid. J Isfahan Med Sch 2017; 35(418): 57-63. [In Persian].
10. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. Breast Cancer Res 2004; 6(5): 213-8.
11. Noroozi M, Rastegari Z, Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors. Iran J Nurs Midwifery Res 2010;

- 15(1): 27-31.
12. Haghghatdoost F, Paknahad Z. Soy Intake and Risk of Breast Cancer. *J Health Syst Res* 2013; 9(5): 449-59. [In Persian].
 13. Liu M, Cui LH, Ma AG, Li N, Piao JM. Lack of effects of dietary folate intake on risk of breast cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(5): 2323-8.
 14. Gong Z, Ambrosone CB, McCann SE, Zirpoli G, Chandran U, Hong CC, et al. Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women. *Int J Cancer* 2014; 134(6): 1422-35.
 15. 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.
 16. Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(2): 434-43.
 17. Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(2): 624-33.
 18. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C, Dal ML, Zucchetto A, Serraino D, et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2737-42.
 19. Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Gapstur SM. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6): 1708-15.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(12): 3444-9.
 23. Weiwei Z, Liping C, Dequan L. Association between dietary intake of folate, vitamin B6, B12 & MTHFR, MTR Genotype and breast cancer risk. *Pak J Med Sci* 2014; 30(1): 106-10.
 24. 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* 2015; 107(1): 367.
 25. Egnell M, Fassier P, Lecuyer L, Zelek L, Vasson MP, Hercberg S, et al. B-Vitamin Intake from Diet and Supplements and Breast Cancer Risk in Middle-Aged Women: Results from the Prospective NutriNet-Sante Cohort. *Nutrients* 2017; 9(5).
 26. Kim SJ, Zuchniak A, Sohn KJ, Lubinski J, Demsky R, Eisen A, et al. Plasma folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 and breast cancer risk in B. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(3): 671-7.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Jihene AB, Balti M, Estambouli N, Zribi A, Haddaoui A. 444 (PB-077) - Plasma homocysteine, folate, vitamin B12 and risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2018; 92: S129.
 30. Fereidani SS, Eini-Zinab H, Heidari Z, Jalali S, Sedaghat F, Rashidkhani B. Nutrient Patterns and Risk of Breast Cancer among Iranian Women: a Case- Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(9): 2619-24.
 31. Matejcic M, de Batlle J, Ricci C, Biessy C, Perrier F, Huybrechts I, et al. Biomarkers of folate and vitamin B12 and breast cancer risk: report from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2017; 140(6): 1246-59.
 32. Pirouzpanah S, Taleban FA, Mehdipour P, Atri M, Hooshyareh-rad A, Sabour S. The biomarker-based validity of a food frequency questionnaire to assess the intake status of folate, pyridoxine and cobalamin among Iranian primary breast cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(3): 316-23.
 33. 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.
 34. Ericson U, Borgquist S, Ivarsson MI, Sonestedt E, Gullberg B, Carlson J, et al. Plasma folate concentrations are positively associated with risk of estrogen receptor beta negative breast cancer in a Swedish nested case control study. *J Nutr* 2010; 140(9): 1661-8.
 35. Gao CM, Tang JH, Cao HX, Ding JH, Wu JZ, Wang J, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and breast cancer risk in Chinese women. *J Hum Genet* 2009; 54(7): 414-8.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson JE, Buring JE, et al. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 734-43.
 39. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. Dietary

- intake of selected B vitamins in relation to risk of major cancers in women. *Br J Cancer* 2008; 99(5): 816-21.
40. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol* 2016; 45(3): 916-28.
41. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(1): 64-76.
42. 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.

Folic Acid Intake and Risk of Breast Cancer

Hadis Sourinejad¹, Elham Adib-Moghaddam², Zamzam Paknahad³

Review Article

Abstract

Background: Breast cancer is the most common invasive cancer in women, and also the most common cause of death from cancer and accounts for 25.2% of all newly diagnosed cancers in the world. Breast cancer is a multifactorial disease, and in addition to hereditary and environmental conditions, nutritional status and nutritional factors such as folate, vitamin B6 and B12, and alcohol may also be related to it.

Methods: In this study, with the use of search engines PubMed, Proquest, Scopus, Science Direct, and Web of Science, and the keywords of breast cancer, breast neoplasms, folic acid and vitamin B9 were searched, on 13 case-control, 10 cohort, and 1 case series studies were found during the years 2007-2018.

Findings: Studies have shown that a diet rich in folate is not associated with a reduced risk of breast cancer. The effect of folate on breast cancer is contradictory; folate consumption may lead to the prevention of breast cancer in the premenopausal age, and would mainly affect the negative receptor type. However, the difference in sample size, study area, study design, and evaluation methods may lead to heterogeneity in the results of the studies.

Conclusion: The relationship between folate and breast cancer is ambiguous, and requires further studies to consider the state of menopause and hormone receptor in order to achieve clearer results in this regard.

Keywords: Breast cancer, Breast Neoplasms, Folic acid, Vitamin B₉

Citation: Sourinejad H, Adib-Moghaddam E, Paknahad Z. **Folic Acid Intake and Risk of Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(500): 1248-60.

1- PhD Candidate, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Clinical Nutrition and Food Sciences, School of Nutrition Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elham Adib Moghaddam, Email: adibme921@gmail.com