

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد شاهرود
دانشکده علوم پزشکی، گروه پزشکی
پایان نامه برای دریافت درجه دکترای حرفه ای

عنوان:

بررسی رابطه کمبود ویتامین D و سرطان پستان در بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر سیده فاطمه امیر خلیلی

نگارش:

فاطمه دارائی

تابستان ۹۲



Islamic Azad University
Shahroud Branch
Faculty of Medical - Department Of Medicine
M.D Thesis On Medical

Subject :

The Relationship Between Vitamin D Deficiency and Breast
Cancer in Imam Hossein Hospital of Shahroud

Supervisor:

Dr. S.F Amir Khalili

By:

Fatemeh Daraei

Summer 2013

تقدیم به استاد ارجمند سرکار خانم دکتر امیر خلیلی
که خالصانه علم و تجربه خود را در اختیار من
قرار داده و روشنگر راهم در تنظیم پایان نامه
بوده است.

تقدیم به پدر بزرگوارم

پدری که لحظه لحظه زندگی و تحصیل را به بهای به
تن سپردن تمام خستگی ها به او مدیونم. بر محضرش
سر تعظیم فرود آورده و دستان پر از محبتش را می
بوسم ، پدر مهربانم بر تو قسم که بی تو هیچ خواهم
بود.

تقدیم به مادر مهربانم

مادری که با فداکاری و از خودگذشتگی ، رنج و
سختی راه را برایم آسان نمود. عشق را بر آستان
مادرم که راه زندگی را بر من آموخت.
تقدیم به برادر و خواهر عزیزم که خاطرات شیرین
کودکیم سرشار از حضور سبز آنهاست.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	
فصل اول : کلیات	
۱-۱ مقدمه	۱
۲-۱ بیان مساله	۲
۳-۱ ویتامین د	۳
۱-۳-۱ مقدار ویتامین D در بدن	۵
۲-۳-۱ اثرات کمبود ویتامین D	۶
۳-۳-۱ میزان نور افتاب برای سنتز ویتامین D	۶
۴-۳-۱ نقش ویتامین D در کاهش سرطان	۷
۵-۳-۱ مکانیسم تاثیر ویتامین D در کاهش سرطان	۸
۶-۳-۱ اثرات ویتامین D در کاهش سرطان پستان	۹
۷-۳-۱ نقش ویتامین D در سیستم ایمنی	۱۰
۴-۱ اهداف پژوهش	۱۲
۱-۴-۱ هدف اصلی	۱۲
۲-۴-۱ اهداف جزئی	۱۲
۳-۴-۱ اهداف کاربردی	۱۳
۵-۱ فرضیه ها	۱۳

فصل دوم : مروري بر مقالات

۱۵	۱-۲ پیشینه تحقیق
----	------------------------

فصل سوم : روش کار

۱۸	۱-۳ روش کار
۱۸	۲-۳ زمینه پژوهش
۱۹	۳-۳ سوالات پژوهش
۱۹	۴-۳ نوع پژوهش
۱۹	۵-۳ جامعه پژوهش
۱۹	۶-۳ نمونه پژوهش
۲۰	۷-۳ محیط پژوهش
۲۰	۸-۳ روش جمع آوری اطلاعات
۲۰	۹-۳ روش تجزیه و تحلیل داده ها
۲۱	۱۰-۳ ملاحظات اخلاقی
۲۱	۱۱-۳ محدودیت های قابل طرح در پژوهش

فصل چهارم: یافته ها

۲۳	۱-۴ اطلاعات دموگرافیک
۲۳	۲-۴ محاسبات آماری
۲۴	۳-۴ جداول
۲۵	۴-۴ نمودارها

فصل پنجم : بحث و پیشنهادات

۴۲	۱-۵ بحث
۴۴	۲-۵ نتیجه گیری
۴۵	۳-۵ پیشنهادات
۴۷	منابع
۵۲	چکیده انگلیسی

فهرست جداول و نمودار ها

جداول

- توزیع فراوانی بیماران بر حسب گروه ها ۲۴
- توزیع فراوانی بیماران بر اساس گروه سنی ۲۴
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین سنی ۲۵
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین اندکس توده بدنی ۲۵
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب محل سکونت ۲۶
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب تحصیلات ۲۶
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب وضعیت تاهل ۲۷
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سن اولین قاعدگی ۲۷
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سن اولین بارداری ۲۸
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب تعداد زایمان ۲۸
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین سن یائسگی ۲۹
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین زمان شیردهی ۲۹
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه تماس با اشعه ۳۰
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه مصرف قرص های جلوگیری ۳۰
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه مصرف الکل ۳۱
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه مصرف غذای چرب ۳۱
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه بیماری کلیوی ۳۲
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه بیماری کبدی ۳۲
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه بیماری گوارشی ۳۳
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب سابقه مصرف ویتامین د ۳۳
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین مقدار ویتامین د ۳۴
- توزیع فراوانی بیماران بر حسب مقادیر ویتامین د ۳۴

نمودار ها

- ۳۵ توزیع فراوانی بیماران بر اساس محل سکونت
- ۳۶ توزیع فراوانی بیماران بر حسب گروه سنی
- ۳۷ توزیع فراوانی بیماران بر حسب وضعیت تاهل
- ۳۸ توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین سن یائسگی
- ۳۹ توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین زمان شیردهی
- ۴۰ توزیع فراوانی بیماران بر حسب میانگین ویتامین D

چکیده

سابقه و هدف: کانسر پستان یکی از شایع ترین سرطان های زنان میباشد. این سرطان در افراد میانسال شایع تر بوده و عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند. برخی از مواد غذایی مثل ویتامین D میتوانند نقش محافظتی در مقابل ایجاد سرطان پستان داشته باشند. از آنجاییکه این ارتباط در سطح شهرستان شاهرود در دسترس نیست، بر آن شدیم تا با بررسی سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به کانسر پستان، در مطالعه فوق ارتباط احتمالی این موضوع را بررسی نماییم.

مواد و روش ها: این مطالعه بصورت مورد - شاهدی و بر روی ۳۰ نفر از بیماران، ۱۵ نفر مبتلا به سرطان پستان (گروه مورد) و ۱۵ نفر مبتلا به هموروئید (گروه شاهد) مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود انجام شده است. در ابتدا تمام بیماران معاینه شده و پرسشنامه ای که از عوامل و ریسک فاکتور محیطی سوال شده بود، تکمیل گردید و سپس از تمام بیماران سنجش سطح ویتامین D به روش استاندارد به عمل آمد. سپس داده ها وارد رایانه شده و با نرم افزار آماری spss نگارش ۱۶ و آزمونهای مرتبط، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته و نتایج دو گروه با هم مقایسه شدند. در این مطالعه ($p < 0/05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در این طرح ۳۰ بیمار که در دو گروه ۱۵ نفره مورد (مبتلا به سرطان پستان) و ۱۵ نفره شاهد (مبتلا به هموروئید) تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی شرکت کنندگان در طرح $47/14 \pm 11/26$ سال در گروه مورد و $48/23 \pm 13/47$ سال در گروه شاهد بود که تفاوت معنی داری با هم نداشتند. فراوانترین گروه سنی بیماران در دو گروه، گروه ۴۰-۴۹ سال بود. از نظر بررسی ریسک فاکتورها مورد مطالعه، محل سکونت ($p < 0.04$)، میانگین سنی یائسگی ($p < 0.03$)، میانگین زمان شیردهی ($p < 0.01$)، سابقه مصرف قرص های پیشگیری ($p < 0.03$)، سابقه غذای پرچرب ($p < 0.02$) و میانگین مقدار ویتامین D ($p < 0.01$) رابطه معنی داری وجود داشته ولی با سایر متغیرها، رابطه معنی داری بدست نیامد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه فوق ارتباط معنی دار بین نقش حفاظتی ویتامین D در بروز کانسر پستان را نشان داد ولی با توجه به حجم نمونه کم لازم است این نتیجه با مطالعات وسیع تر و در مراکز دیگر تائید گردد.

واژه های کلیدی: کانسر پستان، عوامل پیشگیری کننده، ویتامین D

فصل اول :

کلیات

۱-۱ مقدمه

سرطان پستان حدود يك سوم از تمامی سرطان ها را در زنان تشکیل می دهد. دومین سرطان شایع بعد از سرطان ریه و شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است (۱). سرطان پستان شایع ترین بدخیمی زنان در سراسر دنیا بوده و بروز سرطان پستان در زنان ایرانی رو به افزایش است. بر طبق مطالعات انجام شده در خصوص کانسر پستان در ایران ، نسبت مردان به زنان مبتلا ۰/۲ درصد بود و ۳۶ درصد از سن مبتلایان به این سرطان زیر ۴۵ سال می باشد (۱-۲). میزان ابتلا به سرطان پستان در ایران از هر ۳۵ نفر يك نفر است و این در حالی است که میزان ابتلا به سرطان پستان در آمریکا يك نفر از هر ۸ نفر ، در کشور های اروپایی يك نفر از هر ۱۲ نفر است . میانگین سن بروز سرطان پستان در ایران ۴۹ سال است . مجموع مطالعات نشان داده که بیش از ۴۰ درصد از مبتلایان به کانسر پستان، سن کمتر از ۴۰ سال داشته و میانگین سنی آنان کم تر از سایر کشور ها بوده است. شیوع سرطان پستان در ایران به میزان ۲۰ مورد جدید در هر ۱۰۰۰۰۰ زن در سال است که برابر ۷۵۰۰۰ مورد جدید در هر سال میباشد (۳). بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پستان به علت پیشرفت بیماری در زمان تشخیص در مدت کوتاهی فوت می کنند . انجمن ملی سرطان آمریکا پیش بینی می کند که در میان زنان زیر ۴۰ سال در این کشور از هر ۲۲۵ نفر يك نفر، در میان زنان زیر ۶۰ سال از هر ۲۲ نفر يك نفر و از بین زنان زیر ۸۰ سال از هر ۱۰ نفر يك نفر به این بیماری مبتلا خواهند شد (۴). ریسک فاکتور های شناخته شده سرطان پستان شامل افزایش سن، سابقه فامیلی سرطان پستان، عوامل ژنتیکی ، رژیم غذایی، نحوه زندگی در جوامع توسعه یافته ، چاقی، مصرف سیگار و الکل، عوامل تولید مثل و هورمونی، مصرف قرص های ضد بارداری، منارک زودرس، منوپوز دیررس، سن بالا در اولین زایمان، عدم سابقه زایمان، سابقه سرطان يك طرفه پستان ، برخی از بدخیمی های دیگر از قبیل کارسینوماي تخمدان و آندومتر میباشد (۷-۵). یکی از ریسک فاکتورها که بحث زیادی در خصوص تاثیر و اهمیت آن در بروز و شدت یافتن سرطان پستان وجود دارد کمبود ویتامین D بوده که در مطالعات متعدد انجام شده نتایج مختلفی بدست آمده است (۸-۳). هدف کلی از این پژوهش بررسی میزان ویتامین D در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه آن با بیماران مبتلا به همورونید به عنوان گروه شاهد در

بیمارستان امام حسین(ع) شاهرود بوده تا با این نتایج بتوان مشخص نمود که آیا ارتباطی بین کمبود ویتامین D و بروز بیشتر کانسر پستان وجود دارد یا خیر.

۱-۲ بیان مسئله

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان می‌باشد. بیماران مبتلا به سرطان پستان که دارای میزان کمتری از ویتامین D باشند، نسبت به بیماران که مقدار کافی این ماده مغذی دارند، با احتمال بیشتری می‌میرند یا دچار انتشار بیماری می‌شوند(۹). ویتامین D یا ویتامین نور آفتاب، دارای خواص ضدسرطان است. تابیدن پرتوهای ماوراءبنفش نور خورشید باعث ساختن ویتامین D در آن می‌شود، اما تابش بیش از حد نور خورشید به پوست خطر آسیب آن را بالا می‌برد. با وجود این که ویتامین D در برخی از غذاها و مکمل‌های غذایی وجود دارد، اغلب آنها حاوی بهترین شکل این ویتامین یعنی D3 نبوده و تاثیر کمی بر میزان خونی این ماده مغذی دارند(۱۰). بر اساس مطالعات متعدد انجام شده بخصوص مطالعات جامع انجام شده در کانادا در خصوص تاثیر کمبود ویتامین D در بروز کانسر پستان مشخص شد که افرادی که دارای کمبود ویتامین D در خون بودند، تقریباً دوبرابر با احتمال بیشتر دچار عود سرطان پستان یا انتشار آن در ده سال بعدی شده و با احتمال ۷۳ درصد بیشتر به علت این بیماری درگذشته بودند(۱۱).

کارشناسان در مورد اینکه چه مقدار ویتامین D مورد نیاز بوده و بهترین راه دریافت آن چیست، اختلاف نظر دارند. مصرف بیش از حد این ویتامین ممکن است زیانبار باشد. پژوهشگران همچنین مطمئن نیستند که آیا مصرف بیشتر ویتامین D می‌تواند به فردی که از قبل در او تشخیص سرطان داده شده است، کمک کننده باشد و یا نه. به عبارتی هنوز در مورد این که آیا جبران کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌تواند پیامد بیماری را در آنها تغییر دهد یا نه اطمینان قطعی وجود ندارد(۱۲). پژوهش‌های بسیاری نشان داده اند که ویتامین D ممکن است از سرطان پروستات، پستان و به خصوص سرطان روده بزرگ پیشگیری کند. در بررسی‌های آزمایشگاهی و بر روی حیوانات نشان داده‌اند که ویتامین D از رشد غیرطبیعی سلولی جلوگیری کرده و از تشکیل عروق خونی که تومورها را تغذیه می‌کنند مانع می‌شود و بسیاری از خواص ضد سرطان دیگر را نیز دارد(۱۳).

شواهد دیگری هم در مورد نقش ضدسرطان ویتامین D وجود دارد، مثلاً در افرادی که در نواحی شمالی جهان زندگی می‌کنند، میزان بالاتری از سرطان نسبت به افرادی دیده می‌شود که نزدیک به خط استوا زندگی می‌کنند که احتمالاً به خاطر میزان کمتر نور آفتاب و ویتامین D

دریافتی در این مناطق است. ویتامین D در ماهی آزاد و سایر ماهی‌های روغنی یافت شده و غنی‌سازی شیر هم با آن انجام می‌شود (۱۵-۱۳).

تعریف واژه ها

جهت رسیدن به اهداف پژوهش لازم و ضروری است که در این تحقیق سرطان پستان که به شدت روی آن تأکید شده و تمامی بحث نگارنده روی آن متمرکز است مورد بحث و بررسی و شناسایی بیشتر قرار گیرد. چارچوب پنداشتی این پژوهش معطوف به شناخت مفهوم توده مربوطه، علائم، تستهای تشخیصی، ریسک فاکتورها و درمان آن می‌باشد که ذیلاً به طور مفصل بحث خواهد شد.

۱-۳ ویتامین D

ویتامین D به معنای دقیق کلمه ویتامین نیست و نامی است که به گروهی از پیش‌سازهای هورمون‌های محلول در چربی داده‌اند (پیش‌سازهای هورمون‌ها یا prohormones معمولاً خودشان فعالیت هورمونی اندکی دارند). دو شکل عمده ویتامین D که در بدن انسان اهمیت دارد عبارتند از ویتامین D2 یا ارگوکلسیفرول و ویتامین D3 یا کوله کلسیفرول (۱۶-۱۷). گیاهان به‌طور طبیعی ویتامین D2 را تولید کرده و ویتامین D3 به‌طور طبیعی توسط بدن به هنگامی ساخته می‌شود که پوست در معرض نور فرابنفش (مخصوصاً تابش UVB) موجود در پرتوهای آفتاب قرار می‌گیرد. ویتامین D2 و ویتامین D3 به‌صورت تجاری هم تولید می‌شوند. فرم فعال ویتامین D در بدن، یعنی 1,25 dihydroxy Vitamin D یا کلسیتریول، از ویتامین D2 یا ویتامین D3 ساخته می‌شود. برای ساخته شدن این فرم فعال، ویتامین D2 و D3 در کبد تغییر می‌یابند تا 25 hydroxy Vitamin D تولید شود، که این ماده از طریق خون به کلیه‌ها رسیده و در آنجا باز هم تغییر نموده و به صورت 1,25 dihydroxy Vitamin D در می‌آید (۱۸).

ویتامین D در تعدادی فرآیندها، از جمله فرآیندهای زیر شرکت داشته که این فرآیندها برای داشتن سلامت کامل لازم می‌باشند:

- ۱- به افزایش قدرت عضلات و عملکرد ایمنی کمک می‌کند.
- ۲- به کاهش دادن التهاب کمک می‌کند.
- ۳- باعث پیشبرد جذب کلسیم از روده کوچک می‌شود.

۴- به حفظ سطوح کافی کلسیم و فسفات کمک می‌کند، که این دو ماده برای تشکیل، معدنی‌سازی (یعنی)

نشان دادن مواد معدنی برای افزایش قدرت و تراکم)، رشد، و مرمت استخوان‌ها لازم می‌باشند (۲۰-۱۹).

اکثر افراد از طریق قرار گرفتن در معرض نور آفتاب، ویتامین D مورد نیاز خود را دریافت می‌کنند. ویتامین D را می‌توان از رژیم غذایی هم به دست آورد، اما تعداد معدودی از مواد غذایی به طور طبیعی حاوی ویتامین D هستند. این مواد غذایی شامل ماهیان پرچرب، روغن کبد ماهی و تخم مرغ می‌باشند. مقادیر کمتری ویتامین D در گوشت و پنیر وجود دارد. اکثر ویتامین D موجود در مواد غذایی از غذای غنی شده مانند شیر، آب میوه، ماست، نان و غلات به دست می‌آید. ویتامین D را می‌توان با مصرف مکمل‌های غذایی هم به دست آورد. غذاهای غنی شده و مکمل‌های غذایی معمولاً دارای ویتامین D2 یا ویتامین D3 می‌باشند. ویتامین D موجود در بدن هر شخص معمولاً با اندازه‌گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در سرم خون او بررسی می‌شود (۲۱-۲۳).

۱-۳-۱ مقدار ویتامین D لازم برای بدن

معمولاً، اگر سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم خون کمتر از ۱۵ نانوگرم در میلی‌لیتر (ng/mL) باشد، که معادل ۳۷.۵ نانومول در لیتر (nmol/L) است، می‌گویند میزان آن برای حفظ سلامت استخوان و متابولیسم (سوخت و ساز) نرمال کلسیم بدن شخص سالم، کافی نمی‌باشد (۲۴). اما برخی از کارشناسان می‌گویند که ممکن است این مقدار کمتر از میزان لازم باشد. در رهنمودهای غذایی سال ۲۰۰۵ برای آمریکایی‌ها گفته شده است که امکان دارد سطح بهینه به ۸۰ nmol/L برسد. اگر سطح این ماده در سرم خون کمتر از ۱۱ ng/ml (27.5 nmol/L) باشد، با کمبود ویتامین D در طفل (کودک از هنگام تولد تا دو سالگی)، نوزاد (بچه ۲ تا ۴ هفته ای) و کودکان کم سن و سال سازگاری دارد (۲۵).

احتمال اینکه مردم ویتامین D کافی دریافت نکنند از احتمال اینکه ویتامین D دریافتی آنها بسیار زیاد باشد بیشتر است. اما امکان دارد مصرف بسیار زیاد هر ماده مغذی، از جمله ویتامین D، باعث مسمومیت شود. اگر کسی بسیار زیاد در معرض نور آفتاب قرار گیرد، به مسمومیت ناشی از ویتامین D دچار نمی‌شود (۲۶).

۱-۳-۲ اثرات کمبود ویتامین D

ممکن است کمبود ویتامین D به سوخت و ساز طبیعی استخوان صدمه زده و به بیماری‌های زیر منتهی شود:

- ۱- راشیتیس: این بیماری در اثر معدنی شدن ناکافی استخوان ایجاد می‌شود.
- ۲- نرمی استخوان (استئومالاسی) که راشیتیس در بزرگسالان است.
- ۳- پوکی استخوان یا استئوپوروز (استخوان‌های ضعیف و متخلخل) (۲۷-۲۸).

۱-۳-۳ میزان کافی نور آفتاب برای سنتز ویتامین D

گرچه با خوردن مواد غذایی مقداری ویتامین D به بدن می‌رسد، بیشترین قسمت ویتامین D موجود در بدن پس از قرار گرفتن در معرض نور آفتاب تولید می‌شود. با وجود فواید شناخته شده ویتامین D و فواید بالقوه آن، خطر سرطان پوست با افزایش مدت قرار گرفتن در معرض نور آفتاب بیشتر می‌شود (۲۸). درکل، اکثر کارشناسان اعتقاد دارند به هنگامی که سطح UV متوسط یا بیشتر از میزان متوسط است، حفاظت از پوست باید ادامه یابد. برخی از محققان اظهار نموده‌اند که اگر مردم هر روز برای مدتی کوتاه در معرض UV قرار گیرند، تضمین می‌شود بدن آنها ویتامین D کافی را تولید خواهد کرد، اما امکان دارد تعداد زیادی از متغیرها (مانند رنگ پوست، عرض جغرافیایی و فصل سال) بر تولید ویتامین D تأثیر گذارد، چنین توصیه‌هایی بحث برانگیز بوده است. کارشناسان دیگر مصرف مکمل‌های دارای ویتامین D را توصیه می‌کنند تا از بروز مشکل افزایش خطر سرطان پوست اجتناب شود (۲۹).

۱-۳-۴ نقش ویتامین D در کاهش دادن خطر سرطان

در تعداد زیادی از مطالعات علمی نقش احتمالی ویتامین D در پیشگیری سرطان پستان بررسی شده است. اولین نتایج از مطالعات همه‌گیرشناسی بنام مطالعات همبستگی جغرافیایی به‌دست آمد (۳۰). در این مطالعات، بین سطح قرار گرفتن در معرض نور آفتاب در ناحیه جغرافیایی خاص و میزان یا نرخ بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان‌های خاص در آن ناحیه رابطه‌ای معکوس به‌دست آمد و مشخص شد در افرادی که در عرض‌های جغرافیایی جنوبی زندگی می‌کنند نرخ بروز و مرگ و میر ناشی از این سرطان‌ها کمتر از افرادی است که ساکن نواحی واقع در عرض‌های جغرافیایی شمالی می‌باشند. چون نور خورشید و قرار گرفتن در معرض UV برای تولید ویتامین D3 لازم است، محققان این فرضیه را ارائه دادند که تغییر در سطح ویتامین D روابط مشاهده شده را توجیه می‌کند (۳۱). در مطالعات آزمایشگاهی مربوط به اثرات درمان سرطان با ویتامین D هم شواهدی در ارتباط با نقش احتمالی ویتامین D به‌عنوان حفاظت

کننده در برابر سرطان به دست آمد. در این مطالعات، ویتامین D باعث پیشبرد (راه اندازی) تمایز و مرگ (Apoptosis) یا مرگ برنامه ریزی شده سلولی) سلول های سرطانی می شد، و فرآیند تکثیر سلول های سرطانی را کند می ساخت (۳۲). آزمایشات بالینی تصادفی سازی شده ای که برای بررسی اثرات مصرف ویتامین D طراحی کرده بودند حاکی از آن است که امکان دارد مصرف مقدار بیشتر ویتامین D خطر سرطان را کاهش دهد. در یکی از این مطالعات تقریباً ۱۲۰۰ زن یائسه سالم شرکت داشتند و به مدت چهار سال هر روز مکمل کلسیم (۱۴۰۰ یا ۱۵۰۰ میلی گرم) و ویتامین یا ۱۰۰۰ IU ویتامین D، که دوز نسبتاً بالایی است، یا یک دارونما مصرف کردند (۳۲-۳۳). در زنانی که مکمل ها را دریافت می کردند، کل موارد بروز سرطان ۶۰٪ کمتر بود؛ اما این مطالعه شامل گروهی نبود که تنها ویتامین D دریافت کنند. علاوه بر آن، پیامد اصلی این مطالعه موارد بروز شکستگی استخوان بود؛ یعنی اینکه این مطالعه برای اندازه گیری موارد بروز سرطان طراحی نشده بود، که این امر امکان نتیجه گیری درباره تأثیر ویتامین D بر خطر سرطان را محدود می سازد. در تعدادی از مطالعات مشاهده ای این مسئله بررسی شده است که آیا در افرادی که سطح ویتامین D بدن آنها بالاتر است، یا مقدار بیشتری ویتامین D مصرف می کنند، خطر سرطان های خاص، مخصوصاً سرطان پستان، کمتر است (۳۴). از این مطالعات نتایج متناقضی به دست آمده است که محتمل ترین دلیل آن چالش های موجود در انجام مطالعات مشاهده ای درباره رژیم غذایی می باشد. اطلاعات مربوط به مصرف مواد غذایی از طریق به کارگیری پرسش نامه های دفعات مصرف مواد غذایی، سوابق مرتبط با رژیم غذایی یا مصاحبه با شرکت کنندگان به دست می آید. در این مصاحبه ها از شرکت کنندگان خواسته می شود اطلاعات مربوط به مواد غذایی که مصرف کرده اند را به یاد آورند. امکان دارد اطلاعاتی که به این نحو جمع آوری می شود دقیق نباشد (۳۵). علاوه بر آن، تنها در این اواخر پایگاه داده ای جامع ترکیب مواد غذایی عرضه شده در ایالات متحده که شامل مقدار ویتامین D موجود در مواد غذایی می باشد در دسترس قرار گرفته است. دیگر اجزای موجود در رژیم غذایی یا تراز انرژی هم ممکن است ساخت و ساز ویتامین D را تغییر دهد. با اندازه گیری سطح ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D در خون برای تعیین وضع ویتامین D در بدن، از برخی از محدودیت های ارزیابی مصرف ویتامین D در رژیم غذایی اجتناب می شود. اما سطح ویتامین D خون بر حسب نژاد، فصل و احتمالاً بر طبق فعالیت ژن های تغییر می کند که فرآورده های آنها در انتقال و سوخت و ساز ویتامین D درگیر می باشند (۳۶). این تغییرات تفسیر نمودن مطالعاتی را پیچیده تر می سازد که در آنها غلظت ویتامین D در سرم را در یک لحظه زمانی واحد اندازه می گیرند و آخر اینکه به دلیل برهم کنش های پیچیده زیستی بین ویتامین D و کلسیم، جداسازی اثرات آنها از

هم مشکل است. برای درک کامل اثرات ویتامین D بر سرطان و دیگر نتایج بهداشتی، لازم است آزمایشات تصادفی‌سازی شده جدیدی صورت گیرد (۳۵-۳۶).

۱-۳-۵ مکانسیم تاثیر ویتامین D در کاهش سرطان

مکانسیم‌های احتمالی تغییر خطر سرطان توسط ویتامین D کاملاً مشخص نمی‌باشد. ویتامین D از طریق متصل شدن به گیرنده ویتامین (VDR) یا vitamin D receptor بر سلول‌ها تأثیر می‌گذارد. گیرنده ویتامین D یکی از تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری ژن است که در هسته سلول یافت می‌شود. گیرنده ویتامین D که به ویتامین D متصل می‌شود، کمپلکسی حاصل می‌شود که بیان یا تظاهر ژن‌های خاصی را فعال می‌سازد. در بین تعداد زیادی از ژن‌هایی که توسط ویتامین D تنظیم می‌شوند، ژن‌هایی هستند که پروتئین‌های کالیندین و TPRV6 را تولید می‌کنند، که هر دو پروتئین در جذب کلسیم توسط سلول‌های روده درگیر هستند. یکی دیگر از ژن‌هایی که توسط ویتامین D تنظیم می‌شود، CYP3A4 است که فرآورده پروتئینی آن از اسید صفرا به نام اسیدلیتوکولیک (LCA یا Lithocholic Acid) سم‌زدایی می‌کند (۳۳-۳۶). گمان می‌رود LCA به DNA سلول‌های روده صدمه می‌زند و احتمالاً باعث پیشبرد (راه اندازی) سرطان زایی روده بزرگ (Colon Carcinogenesis) می‌شود. امکان دارد تحریک تولید یک آنزیم سم‌زدا توسط ویتامین D توجیه کننده نقش محافظت کننده آن بر علیه سرطان پستان باشد (۳۷). این امکان وجود دارد که اگر خود گیرنده ویتامین D مطالعه شود آگاهی بیشتری از مکانسیم‌هایی به دست آید که ویتامین D از طریق آنها احتمالاً خطر سرطان را تغییر می‌دهد. تعداد زیادی از واریانت‌های (تغییر یافته‌های) ژن VDR شناسایی شده است که می‌دانیم برخی از آنها ساختار یا عملکرد پروتئین VDR را تغییر می‌دهند. برخی از این واریانت‌ها را به خطر سرطان‌های خاص، از جمله سرطان‌های پستان و مثانه و ملانوم، ربط داده‌اند. رابطه بین واریانت‌های VDR و خطر سرطان بر حسب مکان قرار گرفتن سرطان متفاوت است و به نظر می‌آید با عوامل محیطی، مانند رژیم غذایی و قرار گرفتن در معرض نور آفتاب، تغییر می‌کند (۳۷-۳۸).

۱-۳-۶ اثرات ویتامین D در کاهش دادن خطر سرطان پستان

در مطالعات همه‌گیرشناسی مربوط به ارتباط بین ویتامین D و خطر سرطان پستان، نتایج متناقضی به دست آمده است. گرچه چند مطالعه به عمل آمده حاکی از آن است که بین مصرف ویتامین D و خطر سرطان پستان رابطه معکوسی وجود دارد، در مطالعات دیگر هیچ ارتباطی

حتی ارتباط مثبتی مشاهده نشده است (یعنی اینکه افرادی که مقدار بیشتری ویتامین D مصرف می‌کردند با بالاتر بودن خطر این سرطان مواجه بودند). در یک تحلیل جامع از ۶ مطالعه که در آنها رابطه بین مصرف ویتامین D و خطر سرطان پستان بررسی شده بود، هیچ رابطه‌ای به دست نیامد (۳۹). اما در اکثر زنانی که در این مطالعات شرکت داشتند میزان مصرف ویتامین D نسبتاً پایین بود و هنگامی که تحلیل به زنانی محدود شد که بیشترین مقدار ویتامین D را مصرف می‌کردند (بیشتر از ۱۰ μg یا ۴۰۰ IU در روز)، خطر سرطان پستان در آنها کمتر از زنانی بود که کمترین مقدار از ویتامین D را مصرف می‌نمودند (معمولاً کمتر از ۱.۲۵ μg یا ۵۰ IU در روز) (۳۸-۳۹).

۱-۳-۷ نقش ویتامین D در سیستم ایمنی

ویتامین D یکی از مواد بسیار اساسی در تشکیل، نوسازی و حفظ استحکام استخوانهاست که نقش اساسی آن از سالها پیش مشخص شده است. بهترین کار شناخته شده ویتامین D تامین هموستاز کلسیم و فسفر می‌باشد. اگرچه تا دو دهه پیش تصویری از ارتباط ویتامین D و سیستم ایمنی وجود نداشت، بررسی‌های روبه افزایش سالهای اخیر نشان از گستردگی نقش این ویتامین در سیستم ایمنی است. گیرنده‌های ویتامین D به تعداد فراوان در لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها و بیشتر از همه در سلول‌های ایمنی غیربالغ تیموس و لنفوسیت‌های CD8+T بالغ وجود دارند (۴۰). لنفوسیت‌های CD4+T نیز حاوی مقادیر کم اما مهمی از گیرنده‌های ویتامین D می‌باشند. اشکال مختلف ویتامین D با توانایی پیشگیری و یا سرکوب بیماری‌های اتوایمونی در مدل‌های حیوانی می‌تواند نقش سرکوب سیستم ایمنی را باز کنند. در همین رابطه نتایج بررسی‌ها نشانگر آن است که ۱ و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 می‌تواند از پیدایش انسفالومیلیت اتوایمونی تجربی، آرتریت روماتوئید، لوپوس ارتیماتوز سیستمیک، دیابت نوع یک و بیماری‌های التهابی روده بزرگ جلوگیری نموده و یا تظاهرات آنها را سرکوب نماید (۴۱). مکانیسم احتمالی این تأثیرات سرکوبگرانه در قبال بیماری‌های اتوایمونی نیز پیشنهاد شده است به این ترتیب که ویتامین D سبب تولید اینترلوکین -۴ و فاکتور رشد تغییر شکل داده شده (TGFB-1) می‌شود که اینها موجب سرکوب فعالیت‌های التهابی سلول T می‌گردند. البته در همه موارد بالا لازمه این فعالیت هورمونی ویتامین D تغذیه حیوان با میزان کلسیم طبیعی و یا بالاتر از میزان طبیعی می‌باشد. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که سطح خونی متابولیت فعال کلسیتریول در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، پستان، کولون، کلیه، رکتوم، پانکراس، پوست و مثانه کاهش می‌یابد (۴۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که ویتامین D می‌تواند سبب کاهش خطر سرطان پستان شود و استفاده از آنالوگ‌های ویتامین D علاوه بر درمان‌های رایج ممکن است سبب تحول درمان این بیماران شود. در برخی مطالعات نشان داده شده است که افزایش غلظت کلسیتریول سبب کاهش میزان وقوع و مرگ و میر ناشی از سرطان پستان می‌شود و در پیشگیری و درمان سرطان پستان نقش دارد. ویتامین D به عنوان مکمل ممکن است موجب کاهش درد ناشی از متاستاز استخوانی سرطان پستان شده و قدرت عضلانی را در این بیماران بهبود می‌دهد و کیفیت زندگی آنها را بهتر می‌کند (۴۳). همچنین مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین کمبود ویتامین D و خطر فعالیت سرطان پستان نشان می‌دهند و تعدادی از محققین معتقدند که ویتامین D و آنالوگ‌های آن ممکن است سبب مهار رشد سلول‌ها در سرطان پستان شوند. مطالعه دیگری نیز نشان می‌دهد که سرطان تخمدان به درمان با ۱ و ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D پاسخ می‌دهد و

شاید بتوان در آینده آن را جایگزین شیمی درمانی نمود. کاربرد ویتامین D و دیگر آنالوگهای آن در درمان سرطان پوست و لوسمی ها نیز در دست بررسی است. اثرات جلوگیری کننده از رشد و تکثیر فرم فعال ویتامین D از سویی به علت سیگنالهای محرک رشد و از سویی دیگر به دلیل تقویت سیگنالهای مهار کننده رشد سلولی است که سبب تغییر در تنظیم کننده های سیکل سلولی مانند P21 و P27 و همچنین مرگ برنامه ریزی شده سلول می شود (۴۴). لازم به ذکر است که از آنجایی که اثرات درمانی کلیستریول می تواند منجر به هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری شود، آنالوگهای جدیدی از ویتامین D ساخته شده است که اثرات تنظیم کننده رشد و فعالیت ضد سرطان آن به حداکثر برسد ولی اثر هیپرکلسمیک آن خیلی کم باشد. در این آنالوگها سعی شده است که خاصیت اتصال DBP کاهش یابد (۴۵-۴۴). از این آنالوگها می توان Calcipotriol را نام برد که به فرم کرم موضعی است. بررسی های گروه تحقیقاتی موسسه گوستا و روسی روی هزار زن و اندازه گیری میزان ویتامین D خونی آنها نشان داد بالا بودن میزان ویتامین D در بدن افراد می تواند تا ۲۵ درصد از احتمال ابتلا به سرطان پستان بکاهد (۴۶). تابیدن پرتوهای ماوراءبنفش نور خورشید باعث ساختن ویتامین D در آن شده اما تابش بیش از حد نور خورشید به پوست خطر سرطان پوست را بالا می برد. با وجود این که ویتامین D در برخی از غذاها و مکمل های غذایی وجود دارد، اغلب آنها حاوی بهترین شکل این ویتامین یعنی D3 نبوده و تاثیر کمی بر میزان خونی این ماده مغذی دارند. بر اساس مطالعات دانشمندان، زنانی که دچار کمبود ویتامین D هستند، بیش از زنانی که به میزان کافی از ذخایر این ویتامین برخوردارند، در برابر سرطان پستان آسیب پذیر بوده و خطر مرگ و میر در آنها بالاتر است (۴۷). جالب است بدانید که اگر روزانه ۱۰۰۰ واحد ویتامین D برای مدت طولانی مصرف شود، می تواند ۱۰ تا ۲۵ نانومول در لیتر، بر میزان ویتامین D خون بیفزاید چراکه چند ماه طول می کشد تا میزان ویتامین D خون بالا رود. البته آزمایشگاه، خود ویتامین D را نمی سنجد و متابولیتهی از ویتامین D که 25(OH)D3 نام دارد را اندازه گیری می کند زیرا ویتامین D در بافت چربی ذخیره شده و قابل اندازه گیری نیست (۴۸-۴۷).

۴-۱ اهداف پژوهش:

مطالعات متعددی در خصوص بررسی ریسک فاکتورهای دخیل در سرطان پستان در بیماران با مشکل توده پستان صورت گرفته که نتایج حاصله همخوانی مناسبی با هم ندارند. لذا به منظور بررسی و تعیین مشکل فوق، این تحقیق در بیمارستان امام حسین (ع) شهرستان شاهرود صورت گرفته است.