

مقاله مروری

دریافت ویتامین D، سطوح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۱۶ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۱/۱۰

خلاصه

سرطان معده یک بیماری مزمن با نسبت بالای شیوع و مرگ و میر در سراسر دنیا شناخته می شود. این مطالعه برای مرور سیستماتیک و همچنین متاآنالیز شواهد موجود در مورد ارتباط بین دریافت ویتامین D و سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با خطر ابتلا به سرطان معده انجام شد.

یک جستجوی کامل از مقالات موجود با موضوع ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر سرطان معده در پایگاههای الکترونیکی ISI، Scopus، PubMed/Medline، Ovid، EMBASE و Google scholar تا ماه دسامبر ۲۰۱۲ انجام شد. از ۱۳۲ مقاله یافت شده در جستجوی اولیه، فقط ۷ مقاله ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را گزارش دادند. .. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار Stata ۱۱٫۲ انجام گردید. وجود ناهمگونی بین مطالعات و سوگرایی انتشار نیز مورد تست قرار گرفت.

بر پایه ی اندازه اثر تجمیعی، نسبت شانس ابتلا به سرطان معده در قیاس بالاترین و پائین ترین سطح دریافت ویتامین D (۰/۲۶؛ p: ۱/۲۵، ۰/۹۴، ۱/۰۹ بود؛ همچنین، میزان خطر نسبی ابتلا به سرطان معده در قیاس بالاترین و پائین ترین سطح سرمی ویتامین D (۰/۴۲۹؛ p: ۱/۱۴، ۰/۷۴، ۰/۹۲ بود که هیچ ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده یافت نشد. هیچ شواهدی برای ناهمگونی بین مطالعات وجود نداشت. هیچ شواهدی مبنی بر ارتباط معنادار بین وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده یافت نشد.

کلمات کلیدی: دریافت ویتامین D، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، معده، سرطان

پی نوشت: این مقاله فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ سیدسعید خیاطزاده

^۲ آوات فیضی

^۳ احمد اسماعیل زاده *

۱- دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی،

دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه

و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

اصفهان، ایران

* اصفهان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

دانشکده تغذیه و علوم غذایی، اصفهان، ایران

تلفن: ۷۹۲۲۷۷۶-۳۱۱-۹۸+

email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

مقدمه

سرطان معده یک بیماری مزمن با نسبت بالای شیوع و مرگ و میر در سراسر دنیا شناخته شده و چهارمین سرطان معمول دنیا محسوب می شود [۱]. در ایران نسبت شیوع کلی سرطان معده از ۲/۸ در سال ۲۰۰۰ به ۹/۱ در سال ۲۰۰۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر افزایش یافته است [۲]. دلیل اصلی سرطان معده عفونت باکتریایی هلیکوباکتریپیلوری ذکر شده است؛ همچنین فاکتورهای شیوه زندگی مثل رژیم غذایی می توانند در ایجاد سرطان دخیل باشند. در میان فاکتورهای غذایی، اخیراً توجه گسترده ای به وضعیت ویتامین D شده است. مطالعات متعددی ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را مورد بررسی قرار دادند هر چند که یافته ها متناقض هستند (۳-۷). در حالی که تعدادی از مطالعات یک ارتباط معکوس غیرمعنادار را بین وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده گزارش کردند (۸، ۹). بعضی مطالعات دیگر نشان داده اند که دریافت بالای ویتامین D و شاخص در معرض قرار گیری بالای ویتامین D با خطر ابتلا به سرطان معده مرتبط است. به علاوه، یافته ها از مطالعات مورد-شاهدی و آینده نگر یک ارتباط مثبت بین دریافت غذایی ویتامین D یا سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با خطر ابتلا به سرطان معده را گزارش کردند؛ همچنین افراد مبتلا به سرطان معده، سطح بالاتری از دریافت ویتامین D و سطح سرمی ویتامین D را داشتند (۱۰-۱۴). با وجود این یافته ها، هیچ مقاله مروری سیستماتیک یا متآنالیز در مورد یافته های مربوط به ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده یافت نشد. بنابراین مطالعه حاضر در جهت مرور سیستماتیک و در صورت امکان متآنالیز شواهد موجود درباره ارتباط وضعیت تغذیه ای ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده انجام شد.

این مطالعه برای مرور سیستماتیک و همچنین متآنالیز شواهد موجود در مورد ارتباط بین دریافت ویتامین D و سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با خطر ابتلا به سرطان معده در جمعیت بزرگسال انجام شد.

یک جستجوی کامل از مقالات موجود با موضوع ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر سرطان معده در پایگاههای الکترونیکی ISI، PubMed/MedLine، Ovid، EMBASE و

Google scholar تا ماه دسامبر ۲۰۱۲ انجام شد. دو مولف مقالات منتشر شده تا ماه دسامبر ۲۰۱۲ را با استفاده از کلیدواژه های "vitamin D"، "OH-D-۲۵"، "25-hydroxy vitamin D"، "25-dihydroxy vitamin D"، "cholecalciferol"، "calcitriol"، "calcidiol"، "hydroxy cholecalciferols"، "25-hydroxy vitamin D" همراه با واژگان "gastric"، "stomach"، "cancer"، "tumor"، "tumour"، "carcinoma"، "adeno carcinoma" یا "neoplasm" را مورد جستجو قرار دادند. در پایان نیز فهرست منابع دوباره بررسی شدند تا یک جستجوی کامل انجام شده باشد. هیچ محدودیتی درباره زمان انتشار یا زبان مقاله اتخاذ نشد.

مقالات تکراری حذف شدند. همه عناوین و چکیده های مقالات برای تعیین ارتباط با موضوع مربوطه مرور و بازبینی شدند. اگر در چکیده مقالات گزارشی از ارتباط بین دریافت ویتامین D و یا سطح سرمی آن با خطر ابتلا به سرطان معده وجود داشت متن کامل مقالات نیز مورد مطالعه قرار می گرفت. مقالات انگلیسی و غیر انگلیسی که معیارهای زیر را داشتند به این مطالعه وارد شدند: (۱) مطالعات مورد شاهدهی یا آینده نگر یا pooling project، (۲) مطالعاتی که دریافت ویتامین D و یا سطح سرمی آنرا به عنوان متغیر مواجهه در نظر گرفته بودند، (۳) مطالعاتی که سرطان معده را به عنوان متغیر نتیجه در نظر گرفته بودند، (۴) مطالعاتی که نسبت شانس، خطرات نسبی یا خطر نسبی را به عنوان اندازه اثرشان گزارش کرده بودند. از ۱۳۲ مقاله یافت شده در جستجوی ما، ۷ مقاله معیارهای ورود به این مطالعه را داشتند. دلیل اصلی خروج مقالات از این مطالعه مقالات تکراری و عدم ارتباط مقالات با موضوع مربوطه بود.

دو مولف (سید سعید خیاطزاده و احمد اسماعیل زاده) اطلاعات مربوط به ۷ مقاله یافت شده که شامل نام مولف، زمان انتشار، اندازه نمونه، سن افراد مورد مطالعه، جنسیت، روش های مورد استفاده برای ارزیابی دریافت ویتامین D و یا سطح سرمی آن، نسبت شانس یا خطر نسبی و متغیرهای زمینه ای را استخراج کردند. میانگین، انحراف معیار، محدوده دریافت ویتامین D و یا سطح سرمی آن نیز استخراج شدند. در مورد میزان اثر جنسیت بر

روش جستجو: یک جستجوی کامل در پایگاههای الکترونیکی داده های ISI Web of ، PUBMED/MedLine، Science، Scopus، Ovid و Google scholar انجام شد که در مجموع ۱۳۲ مقاله به دست آمد. تعدادی مقالات بعد از بررسی چکیده ها حذف شدند؛ مطالعاتی که آینده نگر و یا مورد-شاهدی نبودند و یا مطالعاتی که ارتباط بین ویتامین D و خطر سرطان معده را ارزیابی نمی کردند. سرانجام پس از مرور عناوین و چکیده ی مقالات، ۲۰ مقاله جزء مطالعات بالقوه برای ورود به مطالعه ی حاضر تعیین شدند. پس از مرور متن کامل این ۲۰ مقاله، نهایتاً فقط ۷ مقاله وارد مطالعه ی حاضر شدند (۴مقاله در مورد دریافت ویتامین D و خطر سرطان معده و ۳ مقاله در مورد ارتباط غلظت ویتامین D سرم و خطر سرطان معده (۸-۱۴)). جزئیات روش جستجو در نمودار گردشی در شکل یک آورده شده است. اگرچه، فهرست منابع هر مقاله بررسی شد، اما هیچ مطالعه مرتبط دیگری با مطالعه حاضر شناسایی نشد. دیاگرام چگونگی انتخاب مطالعات در شکل ۱ آورده شده است.

خلاصه مطالعاتی که دریافت ویتامین D را ارزیابی کردند

مقالاتی که وارد این مطالعه ی مروری حاضر شدند به ترتیب الفبایی در جدول ۱ خلاصه شدند. ۴ مقاله ارتباط بین دریافت ویتامین D و خطر سرطان معده را گزارش کرده اند (۱۰-۱۴). زمان انتشار این مقالات از ۱۹۹۴ - ۲۰۰۸ بود (۱۰-۱۲). همه ی این مطالعات طراحی مورد-شاهدی داشتند. دو مطالعه در ایتالیا، یک مطالعه در فرانسه و مطالعه دیگر در آمریکا انجام شدند (۱۰-۱۲، ۱۴). یک مطالعه ارتباط دریافت ویتامین D و خطر سرطان معده را به صورت جداگانه برای خطر سرطان کاردیا معده و خطر سرطان معده غیر کاردیا گزارش کرده بود (۱۴). این مقاله دو مطالعه جدا در نظر گرفته شد. اندازه نمونه برای همه ی مطالعات در مجموع شامل ۱۶۵۲ مورد (۹۲ - ۷۲۳ نفر) و ۴۰۶۷ شاهد (۱۲۸ - ۲۰۲۴ نفر) شد. همه ی مطالعات شامل هر دو جنسیت می شدند. محدوده ی سنی در این مقالات بین ۱۹ - ۸۰ سال بود. دو مطالعه دریافت ویتامین D غذایی را با استفاده از پرسشنامه ی تاریخچه ی غذایی ارزیابی کردند و دو مطالعه هم از

نتیجه، از آنالیزهای مربوطه استفاده شد. هیچ مخالفتی بین دو مولف در مورد مقالات مربوطه وجود نداشت.

ارتباط بین دریافت ویتامین D یا سطح سرمی آن با خطر ابتلا به سرطان معده به طور جداگانه ارزیابی شدند. متغیرهای اصلی نتیجه از میزان خطرات نسبی برای ارتباط بین دریافت ویتامین D، سطوح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و سرطان معده سنجیده شدند. برآوردهای اصلی خطرات نسبی یا نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵٪ برای هر مطالعه ارزیابی شدند. روش ژانگ^۱ و یو^۲ برای تصحیح گرایش نسبت های شانس مورد استفاده قرار گرفت (۱۵).

ناهمگونی داخل و بین مطالعات با استفاده از Cochran's Q-statistics انجام شد، تست ناهمگونی برای ارزیابی فرضیه ی صفر مورد استفاده قرار گرفت که همه ی مطالعات با اثر مشابه ارزیابی شدند. اثر ناهمگونی با استفاده از مجذور I معین شد، که این سنجشی از میزان تناقض بین مطالعات مهیا می کند و تعیین می کند که آیا درصد کل تغییرات در طول مطالعات به جای شانس به دلیل ناهمگونی است (۱۶). محدوده ی میزان I^۲ بین ۰ تا ۱۰۰٪ است و میزان I^۲ از ۲۵، ۵۰ و ۷۵٪ به ترتیب به سطح پائین، متوسط و بالا ارجاع داده می شود (۱۵). چون هیچ شاهدهی مبنی بر وجود ناهمگونی یافت نشد، روش اثر ثابت برای محاسبه ی نسبت شانس تجمعی با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. نمودار کیفی، تست همبستگی Begg و mazumdar و تست Egger's برای ارزیابی سوگرایی انتشار مورد استفاده قرار گرفتند (۱۸). اگرچه تست آماری برای تداخل تفاوت معناداری را بین مردان و زنان مشخص نکرد، یک آنالیز زیرگروهی برای تعیین ارتباط جنسیت خاص بین وضعیت ویتامین D و خطر سرطان معده انجام شد. تست آنالیز حساسیت برای تعیین اثر اینکه یک مطالعه یا تعدادی مطالعات خاص چقدر بر نتیجه کلی اثرگذارند، انجام گردید. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار Stata ۱۱،۲ انجام گردید. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

^۱ Zhang

^۲ Yu

گزارش در مطالعه pooling project در شش سطح مختلف ($25 < 37/5 < 25$ ، $50 < 37/5$ ، $50 < 75$ ، $75 < 100$ ، $100 < 150$) نانومول/لیتر) گزارش شد. سطح سرمی $75 < 50$ نانومول/لیتر به عنوان سطح رفرنس در نظر گرفته شد (۸).

دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده: چهار مقاله وجود داشت که ارتباط دریافت ویتامین D رژیم غذایی را با خطر سرطان معده مورد بررسی قرار داده بود، یک مطالعه نسبت شانس را برای خطر ابتلا به سرطان معده کاردیا و سرطان معده غیر کاردیا به صورت جداگانه گزارش کرده بود و به همین دلیل به صورت دو مطالعه جداگانه در نظر گرفته شد. بنابراین ۵ نسبت شانس وضعیت دریافت ویتامین D برای خطر ابتلا به سرطان معده در مطالعه متاآنالیز حاضر وجود داشت. در نتایج مطالعه متاآنالیز هیچ ارتباط معناداری بین دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده گزارش یافت نشد. بر اساس اندازه اثر تجمعی از مدل اثرات تثبیت شده، نسبت شانس (فاصله اطمینان 95%) در قیاس بالاترین و پائین ترین سطح دریافت ویتامین D $1/09$ ($p: 0/26$ ؛ $1/25$ ، $0/94$) بود [شکل ۲]. هیچ شاهدهی مبنی بر ناهمگونی بین مطالعات ($p= 0/33$ ، $I^2 = 13/2\%$) و همچنین سوگرایی انتشار با استفاده از نمودار کیفی (P تست Egger's = $0/35$) وجود نداشت.

سطوح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده: سه مقاله وجود داشت که ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را ارزیابی کرده بودند. هیچ ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده مشاهده نشد. بر اساس اندازه اثر تجمعی از مدل اثرات تثبیت شده، نسبت شانس [فاصله اطمینان 95%] در قیاس بالاترین و پائین ترین سطح سرمی ویتامین D $0/92$ بود ($p= 0/42$ ؛ $1/14$ ، $0/74$) (شکل ۲). هیچ دلیلی مبنی بر ناهمگونی مطالعات ($p= 22/5\%$ ، $I^2 = 22/5\%$) وجود نداشت؛ همچنین نمودار کیفی شکل سوگرایی انتشار را نشان نداد (P تست Egger's = $0/69$). از آنجایی که بعضی از مطالعات نوع جنسیت را در ارتباط وضعیت سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده موثر می دانستند، آنالیزهای جداگانه برای مردان و زنان نیز انجام شد. اندازه اثر تجمعی در قیاس بالاترین و پائین ترین سطح سرمی ویتامین D

پرسشنامه ی بسامد خوراک استفاده کردند ($10-12$ ، 14). یک مطالعه، نسبت شانس را در طول سهک، یک مطالعه در طول پنجک و دو مطالعه در طول چارک دریافت ویتامین D گزارش کردند ($10-12$ ، 14).

خلاصه مطالعاتی که سطوح سرمی ویتامین D را ارزیابی کردند: سه مقاله ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و خطر سرطان معده را ارزیابی کردند (8 ، 9 ، 13). زمان انتشار برای این مقالات بین 2006 و 2010 بود (8 ، 9). یک مطالعه دارای طراحی مورد-شاهدهی لانه گزینی، یک مطالعه دارای طراحی آینده نگر و مطالعه ی دیگر از نوع pooling project شامل ۸ مطالعه آینده نگر بودند. زمان پیگیری برای مطالعه مورد شاهدهی لانه گزینی ۵ سال و برای مطالعه آینده نگر ۱۴ سال بود (9 ، 13). زمان متوسط پیگیری از خون گیری تا زمان تشخیص سرطان در مطالعه ی pooling project از هشت مطالعه ی آینده نگر بین $1/7$ و $11/8$ سال بود [۸]. در مقاله pooling project، هیچ گزارشی از میزان خطر ابتلا به سرطان معده داده نشده بود و همه ی برآوردهای خطر مربوط به ناحیه ی فوقانی دستگاه گوارش می شدند. مطالعه مورد-شاهدهی لانه گزینی شده و مطالعه آینده نگر به ترتیب در کشورهای چین و آمریکا انجام شدند. مطالعه pooling project که مشتمل بر ۸ مطالعه آینده نگر بود که در کشورهای فنلاند، آمریکا، چین انجام شده بودند. یک مطالعه میزان خطر نسبی را برای سرطان معده کاردیا و سرطان معده غیر کاردیا به صورت جداگانه گزارش کرده بود، بنابراین بصورت دو مطالعه جدا از هم در نظر گرفته شد (13). برای هر سه مطالعه در مجموع 79515 نفر وارد مطالعه شده بودند که از این میان 512 نفر به سرطان معده و 1065 نفر به سرطان های ناحیه فوقانی دستگاه گوارش مبتلا شده بودند. همه مطالعات بجز یک مطالعه هر دو جنسیت مرد و زن را شامل می شدند (9). محدوده ی سنی در این مطالعات بین 40 - 75 سال می شد. هر سه مطالعه سطح سرمی 25 - هیدروکسی ویتامین D را به عنوان شاخص وضعیت ویتامین D در نظر گرفته بودند که این شاخص با روش الایزا اندازه گیری شده بود. میزان خطر نسبی برای سرطان معده در طول چارک ها یا پنجک ها گزارش شد (9 - 13). میزان خطر نسبی برای سرطان های ناحیه ی فوقانی دستگاه

مطالعات بسیار کوچک بود. تاریخچه ی غذایی برای ارزیابی وضعیت غذایی افراد مورد استفاده قرار گرفته بود. یک ارتباط مثبت غیر معنادار بین دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده در این مطالعه مورد- شاهدی یافت شده بود (نسبت شانس: ۱/۲۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۰، ۲/۳۷؛ $P=0/61$) (شکل ۲). مطالعه ی مورد- شاهدی دیگر که ارتباط دریافت ریزمغذی های خاص و خطر ابتلا به سرطان معده در میان ۷۲۳ مورد و ۲۰۲۴ شاهد بررسی کرده است که یک ارتباط مثبت بین دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده دیده شده است (نسبت شانس: ۱/۳۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۸۳، ۱/۰۰) [۱۱]. در یک مطالعه ی مورد- شاهدی که در ایتالیا در ۲۳۰ بیمار و ۵۴۷ شاهد انجام شد یک ارتباط مثبت غیرمعنادار یافت شد (نسبت شانس: ۱/۳۳؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۸۰، ۲/۲۱؛ $P=0/67$)؛ نقطه قوت این مطالعه استفاده از یک پرسشنامه بسامد خوراک معتبر برای ارزیابی غذایی ریز مغذی ها و درشت مغذی ها بود [۱۲]. مطالعه ی مورد- شاهدی دیگر که در آمریکا انجام شد، ارتباط دریافت های غذایی و خطر ابتلا به انواع سرطان معده و مری را مورد بررسی قرار داد؛ این مقاله ارتباط بین دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را بصورت جداگانه برای سرطان معده کاردیا و سرطان معده غیر کاردیا را به صورت جداگانه گزارش داده است. در مجموع، ۲۵۵ بیمار مبتلا به سرطان معده کاردیا، ۳۵۲ بیمار مبتلا به سرطان معده غیر کاردیا و ۶۸۷ نفر شاهد در این مطالعه شرکت کرده بودند. نقطه قوت این مطالعه در نظر گیری استفاده از مکمل ویتامین ها بود. در این مطالعه نیز هیچ ارتباط معناداری بین دریافت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده کاردیا (نسبت شانس: ۱/۰۵؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳۶، ۰/۸۱) و سرطان معده غیر کاردیا (نسبت شانس: ۰/۹۲؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۱۶، ۰/۷۲) یافت نشده بود. اگرچه به نظر می رسد دریافت غذایی ویتامین D نمی تواند در ایجاد سرطان معده نقشی داشته باشد؛ ولی با این وجود ارتباط بین دریافت مقادیر بالای ویتامین D و سرطان معده باید با احتیاط تفسیر شود. این نکته را باید در نظر داشت که همه ی مطالعاتی که ارتباط دریافت غذایی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را مورد بررسی قرار داده بودند دارای طراحی مورد- شاهدی بودند.

در مردان ۰/۹۲ بود ($p=0/49$ ، ۱/۱۸، ۰/۷۱) (شکل ۳). برای اطمینان بیشتر، مطالعه مربوط به ارتباط سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان های ناحیه فوقانی دستگاه گوارش حذف شد؛ ولی با وجود حذف این مطالعه هیچ ارتباط معناداری مشاهده نشد (نسبت شانس تجمیعی: ۰/۹۴؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۱/۳۲، ۰/۶۶؛ $P=0/70$) (شکل ۴). هیچ دلیلی مبنی بر ناهمگونی مطالعات در مردان یافت نشد ($P=0/51$ ، $I^2=0\%$). همچنین با استفاده از نمودار کیفی شکل هیچ سوگرایی انتشاری دیده نشد (P تست Egger's = ۰/۳۲). هیچ ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده در زنان دیده نشد (نسبت شانس تجمیعی: ۱/۰۴؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۴۷، ۰/۷۴؛ $P=0/80$). همچنین هیچ دلیلی مبنی بر وجود ناهمگونی و سوگرایی انتشار در مطالعات وجود نداشت ($p=0/77$ ، $I^2=0\%$) (P تست Egger's = ۰/۶۹) (شکل ۵).

در مطالعه ی متآنالیز حاضر، نتایج مقالات منتشر شده درباره ارتباط بین دریافت ویتامین D، سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده خلاصه شده است. در مجموع، هیچ ارتباط معناداری بین وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده یافت نشد. در سال های اخیر، مطالعات متعددی ارتباط بین وضعیت سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان های مختلف را گزارش کرده اند. در این مطالعات ارتباط معکوسی بین وضعیت سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان کولورکتال یافت شده است؛ در حالی که نتایج این ارتباطات برای سرطان سینه مختلف بوده است (۱۹-۲۱). هیچ ارتباطی برای سایر سرطان ها مثل سرطان پروستات یافت نشده است، اما افزایش خطر در رابطه با هم سطوح پائین و هم سطوح بالای سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D گزارش شده است (۲۲، ۲۳).

یک ارتباط مثبت غیرمعنادار بین دریافت غذایی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده در جمعیت بزرگسال یافت شد. چهار مقاله در ارتباط با دریافت غذایی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده در مطالعه ی متآنالیز حاضر گزارش شده اند: (۱) یک مطالعه ی مورد- شاهدی درباره عوامل تغذیه ای و خطر ابتلا به سرطان معده که در ۲۲۰ نفر (۹۲ مورد و ۱۲۸ شاهد) در سال ۱۹۹۴ انجام شد. اندازه نمونه ی این مطالعه در قیاس با سایر

جدول ۱- ویژگی مطالعات بررسی کننده ارتباط بین وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده

محققان	طرحی مطالعه	کشور	محدوده ی سنی	جنسیت	جمعیت کلی مورد مطالعه	موارد بروز و شیوع	متغیر مورد اندازه گیری	روش اندازه گیری	مقایسه	نسبت شانس یا خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
دریافت غذایی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده										
Cornee و همکاران (۱۹۹۴)	مورد-شاهدی	فرانسه	موارد: ۶۶/۶±۱۰/۴ شواهد: ۶۶/۵±۹/۸	مرد/زن	۲۲۰	۹۲	دریافت ویتامین D	تاریخچه غذایی	سهک سوم در قیاس با سهک اول	۱/۲۰ (۰/۶-۲/۳۷)
Veccia و همکاران (۱۹۹۴)	مورد-شاهدی	ایتالیا	۱۹-۷۴	مرد/زن	۲۷۴۷	۷۲۳	دریافت ویتامین D	تاریخچه غذایی	پنجک پنجم در قیاس با پنجک اول	۱/۳۵ (۱/۰۰-۱/۸۳)
Pelucchi و همکاران (۲۰۰۸)	مورد-شاهدی	ایتالیا	۲۲-۸۰	مرد/زن	۷۷۷	۲۳۰	دریافت ویتامین D	پرسشنامه بسامد خوراک	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۳۳ (۰/۸۰-۲/۲۱)
Mayne و همکاران (۲۰۰۱)	مورد-شاهدی	آمری-کا	۳۰-۷۹	مرد/زن	۹۴۲	۲۵۵	دریافت ویتامین D	پرسشنامه بسامد خوراک	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۰۵ (۰/۸۱-۱/۳۶)
Mayne و همکاران (۲۰۰۱)	مورد-شاهدی	آمری-کا	۳۰-۷۹	مرد/زن	۱۰۳۹	۳۵۲	دریافت ویتامین D	پرسشنامه بسامد خوراک	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۰/۹۲ (۰/۷۲-۱/۱۶)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۱۴۳۰	۳۵۳	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۱۱ (۰/۸۰-۱/۵۵)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۱۱۷۷	۸۱	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۱۰ (۰/۶۰-۲/۰۱)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۸۰۱	۲۰۴	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۱۴ (۰/۷۳-۱/۷۷)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۶۶۱	۶۰	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۰/۸۰ (۰/۳۸-۱/۶۷)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۶۳۸	۱۴۹	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۰۹ (۰/۶۴-۱/۸۵)
Chen و همکاران	مورد-شاهدی لانه گزینی شده	چین	۴۰-۶۹	مرد/زن	۵۱۶	۲۱	۲۵- هیدروکسی ویتامین D	الایزا	چارک چهارم در قیاس با چارک اول	۱/۲۹ (۰/۴۶-۳/۲۲)

۰/۵۸ (۰/۲۶-۱/۳۳)	پنجک پنجم در قیاس با پنجک اول	الایزا	-۲۵ هیدروکسی ویتامین D	۷۸	۴۷۸۰۰	مرد	۴۰-۷۵	آمریکا	آینده نگر	Giovanucci و همکاران
سطوح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان های ناحیه ی فوقانی دستگاه گوارش										
۰/۷۷ (۰/۵۵-۱/۰۸)	<۲۵ در قیاس با ۷۵- ۵۰ نانومول/ لیتر	الایزا	-۲۵ هیدروکسی ویتامین D	۱۸۳	۳۸۵	مرد/زن	موارد: ۶۷-۵۵ شواهد: ۶۶-۵۵	آمری کا، فنلاند و چین	Pooling project	Abnet و همکاران
۰/۸۹ (۱/۳۱-۰/۶۱)	<۲۵ در قیاس با ۷۵- ۵۰ نانومول/ لیتر	الایزا	-۲۵ هیدروکسی ویتامین D	۱۷۷	۳۶۷	مرد	موارد: ۶۷-۵۵ شواهد: ۶۶-۵۵	آمریکا، فنلاند و چین	Pooling project	Abnet و همکاران
۰/۸۸ (۰/۴۷-۱/۶۵)	<۲۵ در قیاس با ۷۵- ۵۰ نانومول/ لیتر	الایزا	-۲۵ هیدروکسی ویتامین D	۶۴	۱۲۶	زن	موارد: ۶۷-۵۵ شواهد: ۶۶-۵۵	آمریکا، فنلاند و چین	Pooling project	Abnet و همکاران

ابتلا به سرطان معده کاردیا (خطر نسبی: ۱/۱۱؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۸۰، ۱/۵۵)؛ $p = ۱/۱۱$ و سرطان معده غیر کاردیا (خطر نسبی: ۱/۱۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۶۰، ۲/۰۱)؛ $p = ۰/۳۹$ در مطالعه مورد-شاهدی لانه گزینی شده یافت نشد (۱۳). شیوع پائین سرطان معده در مطالعات ذکر شده در بالا می تواند یک علت ممکن برای عدم یافت ارتباط باشد. با این وجود هیچ ارتباط معناداری بین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان های ناحیه فوقانی دستگاه گوارش (خطر نسبی: ۰/۹۰؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۴، ۰/۶۵) و خطر ابتلا به سرطان معده (خطر نسبی: ۰/۷۷؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۰۸، ۰/۵۵) در مطالعه pooling project یافت نشد [۸]. نقطه قوت این مطالعه ترکیب افراد از جمعیت های مختلف با ویژگی های جغرافیایی و فرهنگی و نژادی گوناگون بود؛ به علاوه استفاده از ۸ مطالعه ی آینده نگر حجم نمونه ی بزرگی را فراهم کرده بود. مانند سایر مطالعات پیشین نقطه ضعف این مطالعه عدم وجود اطلاعات درباره وضعیت عفونت هلیکوباکتر پیلوری در افراد بود. در مجموع با توجه به نتایج مطالعه ی متآنالیز حاضر به نظر می رسد که هیچ ارتباطی بین سطوح پائین سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد؛ با این وجود به نظر می رسد با توجه به محدودیت اطلاعات در این زمینه، مطالعات بیشتری برای دستیابی به یک نتیجه ی قطعی و صریح باید انجام گردد.

یک محدودیت ذاتی مطالعات مورد-شاهدی این است که رژیم غذایی و مکمل هلی مصرف شده به گونه ای دیگر بعد از زمان تشخیص بیماری گزارش شوند. هیچ اطلاعاتی درباره وضعیت عفونت هلیکوباکتر پیلوری در این مطالعات وجود نداشت؛ در حالی که این عفونت نقش خیلی مهمی در ایجاد سرطان معده دارد.

در مطالعه ی متآنالیز حاضر، هیچ ارتباط معنادار آماری برای وضعیت سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده چه در آنالیز کل افراد و چه در آنالیزهای جداگانه یافت نشد. سه مطالعه در این متآنالیز گنجانده شدند: یک مطالعه آینده نگر که در مردان انجام گردید، یک مطالعه مورد-شاهدی لانه گزینی شده و یک مطالعه pooling project (۸، ۹، ۱۳). در مطالعه آینده نگر، بعد از پیگیری افراد برای ۱۴ سال، ۷۸ مورد سرطان معده یافت شد. یک ارتباط معکوس غیر معنادار بین وضعیت سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده در این مطالعه یافت شد (خطر نسبی: ۰/۵۸؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳۳، ۰/۲۶). در این مطالعه یافت شد که افزایش ۲۵ نانومول/لیتر در سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به ترتیب با کاهش ۴۳ و ۴۵ درصدی در شیوع و مرگ و میر سرطان های دستگاه گوارش مرتبط است (۹). هیچ ارتباط معناداری بین وضعیت سرمی ویتامین D و خطر

نتیجه گیری

در مجموع، هیچ دلیلی مبنی بر وجود ارتباط بین وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده وجود نداشت. با این وجود با توجه به محدودیت اطلاعات در این زمینه، مطالعات بیشتری برای دستیابی به یک نتیجه ی قطعی و صریح باید انجام گردد.

تشکر و قدردانی

منابع مالی این طرح توسط مرکز امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین گردید. تمام نویسندگان در امر طرح اولیه، تجزیه و تحلیل آماری داده ها و نگارش مقاله دخیل بوده اند. در امر جستجو و آنالیز داده ها دو تن از نویسندگان دخالت داشته اند. مقاله نهایی به تایید نهایی تمام نویسندگان رسیده است.

چندین نکته نیاز است که در مورد تفسیر نتایج مطالعه متاآنالیز حاضر در نظر گرفته شود. مطالعه مروری و متاآنالیز حاضر به روز ترین بررسی شواهد و دلایل ارتباط وضعیت ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده است. این تنها مطالعه ای است که هم شواهد مربوط به ارتباط دریافت غذایی ویتامین D و سرطان معده و هم شواهد مربوط به ارتباط سطح سرمی ویتامین D و خطر ابتلا به سرطان معده را شامل می شود. اگرچه روش ارزیابی دریافت غذایی ویتامین D در مطالعات ذکر شده تا حدی متفاوت بود، ولی روش ارزیابی سطح سرمی ویتامین D در مطالعات مختلف کاملاً مشابه بود که این ناهمگونی بین مطالعات را کاهش می دهد.

References:

۱. Parkin DM. International variation. *Oncogene* ۲۰۰۴; ۲۳(۳۸): ۶۳۲۹-۶۳۴.
۲. Haidari M, Nikbakht MR, Pasdar Y, et al. Trend analysis of gastric cancer incidence in Iran and its six geographical areas during ۲۰۰۰-۲۰۰۵. *Asian Pac J Cancer Prev* ۲۰۱۲; ۱۳(۷):۳۳۳۵-۳۳۴۱.
۳. Mayne SA, Navarro S. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr* ۲۰۰۲; ۱۳۲(۱۱ Suppl):۳۴۶۷S-۳۴۷۰S.
۴. Roder D. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer* ۲۰۰۲; ۵ Suppl ۱:۵-۱۱.
۵. Nomura A. Stomach cancer. In Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds): *Cancer epidemiology and prevention*, ۲nd ed. New York, NY: *Oxford University Press*; ۱۹۹۶. ۷۰۷-۷۲۴.
۶. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* ۱۹۹۱; ۳۲۵(۱۶):۱۱۲۷-۱۱۳۱.
۷. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* ۱۹۹۵; ۳۳۳(۱): ۳۲-۴۱.
۸. Abnet CC, Chen Y, Chow WH, Gao YT, Helzlsouer KJ, Le Marchand L, et al. Circulating ۲۵-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* ۲۰۱۰; ۱۷۲(۱):۹۴-۱۰۶.
۹. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* ۲۰۰۶; ۹۸(۷):۴۵۱-۴۵۹.
۱۰. Cornée J, Pobel D, Riboli E, Guyader M, Hémon B. A case-control study of gastric cancer and nutritional factors in Marseille, France. *Eur J Epidemiol* ۱۹۹۵; ۱۱(۱):۵۵-۶۵.
۱۱. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ۱۹۹۴; ۳(۵):۳۹۳-۸.

۱۲. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol* ۲۰۰۹; ۲۰(۱):۱۶۰-۱۶۵.
۱۳. Chen W, Dawsey SM, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, et al. Prospective study of serum ۲۵(OH)-vitamin D concentration and risk of oesophageal and gastric cancers. *Br J Cancer* ۲۰۰۷; ۹۷(۱):۱۲۳-۱۲۸.
۱۴. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ۲۰۰۱; ۱۰(۱۰):۱۰۵۵-۱۰۶۲.
۱۵. Lipsey, M. W., and D. B. Wilson. ۲۰۰۱. *Practical Meta-Analysis*. Thousand Oaks, CA: Sage.
۱۶. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* ۲۰۰۲; ۲۱(۱۱):۱۵۳۹-۱۵۵۸.
۱۷. Harris, R. J., M. J. Bradburn, J. J. Deeks, et al. *Metan: fixed- and random-effects meta-analysis*. *Stata J* ۲۰۰۸; ۸: ۳-۲۸.
۱۸. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ* ۲۰۰۷; ۱۷۶(۸):۱۰۹۱-۱۰۹۶.
۱۹. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* ۲۰۰۹; ۱۵(۵):۴۸۹-۴۹۸.
۲۰. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ۲۰۱۲; ۲۱(۹):۱۴۷۹-۱۴۸۸.
۲۱. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* ۲۰۰۶; ۵۲(۶):۴۲۸-۴۳۶.
۲۲. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess* ۲۰۱۱; (۲۰۴):۱-۳۴۱.
۲۳. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* ۲۰۱۱; ۲۹(۲۸):۳۷۷۵-۳۷۸۲.