

بررسی دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم و ویتامین D در مبتلایان به سرطان پستان

دکتر اکرم کوشکی^۱، رویا اکبرزاده^{۲*}

۱. دکترای تخصصی علوم تغذیه، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. مربی گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۳/۱۷

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان ها در زنان می باشد. از آنجا که تغذیه، یکی از عوامل مؤثر در ابتلاء به این بیماری می باشد و عوامل غذایی نقش بالقوه در بروز سرطان پستان دارند، مطالعه حاضر با هدف بررسی دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم، ویتامین D و خطر ابتلاء به سرطان پستان انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۱۲۵ زن مبتلا به سرطان پستان در شهرستان سبزوار انجام شد. پرسشنامه مربوط به اطلاعات فردی و بسامد خوراک نیمه کمی مشتمل بر ۱۶۰ نوع از اقلام غذایی، توسط پرسشگر مجرب تکمیل شد. اطلاعات غذایی به دست آمده با استفاده از نرم افزار Nutritoni (نسخه ۴) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون غیر پارامتریک کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم و ویتامین D در زنان مورد مطالعه، کمتر از مقادیر استاندارد دریافت غذایی بود ($p < 0/05$). همچنین درصد ابتلاء به سرطان پستان در افرادی که دریافت بالاتری از کلسیم، ویتامین D و فرآورده های لبنی در رژیم غذایی روزانه خود داشتند، نسبت به افرادی که دریافت پایین تری داشتند، کمتر بود.

نتیجه گیری: دریافت فرآورده های لبنی، ویتامین D و کلسیم، خطر ابتلاء به سرطان پستان را در زنان کاهش می دهد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، فرآورده های لبنی، کلسیم، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: رویا اکبرزاده؛ دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۱۷۳۲۶۴۱؛ پست الکترونیک: Roakbarzadeh53@gmail.com

مقدمه

سرطان پستان با بیش از یک میلیون مورد جدید در هر سال، شایع ترین سرطان در بین زنان می باشد (۱). این سرطان در ایران، بالاترین رتبه را در بین سرطان های شایع به خود اختصاص داده است؛ به گونه ای که ۲۱/۴٪ از کل تومورها در زنان، تومورهای سرطان پستان می باشد (۲) و بیش از ۹-۸٪ زنان، یک بار در طول زندگی خود سرطان پستان را تجربه می کنند (۳). بر اساس آمارهای به دست آمده، سرطان پستان مقام پنجم را در بین کل سرطان ها در ایران داراست (۴). این بیماری در صورت تشخیص زود هنگام، یکی از قابل علاج ترین سرطان ها به شمار می رود (۵). از آنجایی که تغذیه، یکی از عوامل مؤثر در بروز سرطان پستان می باشد، برخی مطالعات پیشنهاد می کنند که با اصلاح برخی متغیرها در رژیم غذایی مانند انرژی دریافتی، مقدار و نوع چربی مصرفی، کربوهیدرات ها و پروتئین های دریافتی می توان بروز سرطان ها را تا ۳۰٪ کاهش داد (۶)، اما اینکه کاهش یا افزایش کدام مواد غذایی یا مواد مغذی، باعث کاهش خطر ابتلاء به سرطان پستان می شود، هنوز دقیقاً مشخص نیست (۷).

مطالعات مختلف حاکی از آن است که فرآورده های لبنی، اثرات متفاوتی روی خطر ابتلاء به سرطان پستان دارند، زیرا حاوی هر دو نوع ترکیبات محافظ و مخرب هستند. بطوری که بعضی از تحقیقات، کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان را در ارتباط با مصرف فرآورده های لبنی ذکر کرده اند و در بعضی مطالعات اثری دیده نشده است. فرآورده های لبنی، منبع مهمی از کلسیم و ویتامین D می باشند که از نظر متابولیسمی به هم مرتبط هستند و با فاکتورهای غذایی که ممکن است از طریق برخی مکانیسم ها بر روی سرطان زایی پستان تأثیر بگذارند، ارتباط قوی دارند. کلسیم و ویتامین D، اثرات مستقیمی روی تکثیر و تمایز سلولی سلول های مختلف سرطانی دارند (۸، ۹). در نمونه های حیوانی، کلسیم، تکثیر سلولی القاء شده توسط چربی را با حفظ غلظت داخل سلولی کلسیم کاهش می دهد (۱۰). ویتامین D نیز از طریق گیرنده های ویتامین D که سنتز فاکتور تنظیم کننده و نسخه برداری هسته ای را

در چرخه سلولی بر عهده دارند، عمل می کند (۸، ۱۱). گیرنده های ویتامین D، با ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول که می تواند در بافت پستانی مستقیماً از ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول سنتز شود، باند می گردد. ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، ترجیحاً تمایز سلولی را در تومورهای حاوی گیرنده های استروژن مثبت (ER^+)^۱ القاء نموده و در تومورها، گیرنده استروژن منفی (ER^-) را کاهش می دهد (۱۲). از دیگر مکانیسم های بالقوه ویتامین D، متوقف کردن فعالیت میتوزی انسولین و فاکتور رشد شبه انسولینی $IGF-1$ و القاء بیان ژن $BRCA_1$ و فعال سازی نسخه برداری می باشد (۱۳).

همچنین فرآورده های لبنی، غنی از اسیدلینولئیک کنژوگه CLA ^۴ می باشند که خواص ضد سرطانی دارد (۱۴). از طرف دیگر فرآورده های لبنی حاوی هورمون ها و فاکتورهای رشد و اسیدهای چرب اشباع و ترانس متعددی هستند که پیشرفت سرطان را در پستان، کولون و پروستات افزایش می دهند (۱۵، ۱۶). با توجه به شیوع روزافزون سرطان پستان در ایران و عدم وجود مطالعات کافی در مورد قطعیت تأثیر فرآورده های لبنی بر خطر ابتلاء به سرطان پستان، مطالعه حاضر با هدف بررسی دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم و ویتامین D و خطر ابتلاء به سرطان، در زنان مبتلا به سرطان پستان در سبزوار انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۱۲۵ زن مبتلا به سرطان پستان در شهرستان سبزوار انجام شد. نمونه گیری به روش سرشماری انجام شد که توسط رابطین بهداشتی مراجعه کننده به درب منازل و همچنین مرکز ثبت آمار و سرطان شهرستان سبزوار انجام گرفت. روش کار بدین صورت بود که پس از کسب مجوز از دانشگاه علوم پزشکی شهرستان سبزوار و با همکاری مرکز مبارزه با بیماری های وزارت

¹ Estrogen Receptor Positive

² Insulin-like Growth Factor-1

³ Breast Cancer Type 1

⁴ Congugated Linoleic Acid

استفاده از نرم افزار Nutritioni (نسخه ۴) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون غیر پارامتریک کای دو انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرستان سبزوار تأیید شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر، میانگین شاخص توده بدنی بیماران مورد مطالعه $22/5 \pm 5/7$ کیلوگرم بر متر مربع و میانگین سنی زنان $50/7 \pm 1$ سال، کمترین سن واحد های پژوهش ۲۸ سال و بیش ترین آن ها ۸۶ سال بود. سن اولین قاعدگی آن ها $12/2 \pm 1/6$ سال و میانگین سن یائسگی $46/4 \pm 4/7$ سال بود. ۷۴ درصد زنان ساکن شهرستان سبزوار بودند. از نظر میزان تحصیلات بیش ترین فراوانی با $43/4$ درصد مربوط به سطح سواد در حد ابتدایی بود و $4/2$ درصد آن ها تحصیلات دانشگاهی داشتند. بیش ترین ابتلا در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال با فراوانی $35/5$ در صد گزارش گردید اما بیش ترین میزان شیوع در گروه سنی ۶۹-۶۰ ساله بود. میانگین دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم و ویتامین D در جدول ۱ آمده است.

بهداشت، برای رابطین فعال تحت پوشش تمام مراکز بهداشتی - درمانی، جلسه توجیهی برگزار شد و اهداف طرح برای آن ها توجیه گردید. تشخیص ابتلاء به سرطان پستان توسط پزشکان متخصص و با استفاده از تکنیک های پاتولوژی، ماموگرافی و سونوگرافی انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه شامل: ابتلاء افراد به سرطان پستان در ۱۰ سال اخیر (از ابتدای سال ۱۳۸۰ تا پایان سال ۱۳۸۹) بود که تمام افراد از نظر میزان پیشرفت و گرید سرطان پستان همسان سازی شدند. افراد با داشتن رژیم غذایی خاص، مصرف مکمل های غذایی طی یک سال اخیر، سابقه هر گونه هورمون درمانی و مصرف دارو های دیگری غیر از دارو های ویژه سرطان، از مطالعه خارج شدند. پس از کسب رضایت نامه کتبی از افراد، پرسشنامه مربوط به اطلاعات فردی و پرسشنامه استاندارد بسامد خوراک نیمه کمی مشتمل بر ۱۶۰ اقلام غذایی که روایی و پایایی آن به اثبات رسیده است، توسط پرسشگر مجرب تکمیل شد. داده های تن سنجی شامل قد و وزن بود که وزن با استفاده از ترازوی فنری و با دقت ۱۰۰ گرم و قد افراد با متر نواری با دقت ۰/۵ سانتی متر با حداقل پوشش و بدون کفش اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی افراد با استفاده از فرمول وزن تقسیم بر قد به توان دو (برحسب متر) محاسبه شد. اطلاعات غذایی به دست آمده بر اساس مقادیر استاندارد دریافتی در کراوس و با

جدول ۱- میانگین دریافت ویتامین D، کلسیم و فرآورده های لبنی در مبتلایان به سرطان پستان

میانگین \pm انحراف معیار	ماده مغذی
110 ± 126	ویتامین واحد در روز
$800/94 \pm 427/37$	کلسیم میلی گرم در روز
$1/44 \pm 1/19$	فرآورده های لبنی (سروینگ در روز)

همچنین در این مطالعه، درصد ابتلاء به سرطان پستان در افرادی که دریافت بالاتری از کلسیم، ویتامین D و فرآورده های لبنی در رژیم غذایی روزانه خود داشتند، نسبت به افرادی که دریافت پایین تری داشتند، کمتر بود (جدول ۲).

ارزیابی دریافت غذایی بیماران نشان داد که دریافت فرآورده های لبنی، کلسیم و ویتامین D در زنان مورد مطالعه کمتر از مقادیر استاندارد دریافت غذایی می باشد ($p < 0/05$).

جدول ۲- توزیع فراوانی کلسیم، ویتامین D و فرآورده های لبنی در مبتلایان به سرطان پستان

ماده مغذی	مبتلایان به سرطان (تعداد)	مبتلایان به سرطان (درصد)	سطح معنی داری
کلسیم دریافتی (میلی گرم در روز)	۶۱	٪۴۸/۸	p=۰/۰۰۰۱
	۵۲	٪۴۱/۶	p=۰/۰۰۰۱
	۱۲	٪۹/۶	p=۰/۰۰۰۱
ویتامین D دریافتی (واحد در روز)	۹۶	٪۷۶/۸	p=۰/۰۰۰۱
	۲۸	٪۲۲/۴	p=۰/۰۰۰۱
	۱	٪۰/۸	p=۰/۰۰۰۱
فرآورده های لبنی کم چرب (سروینگ در روز)	۶۱	٪۷۵/۲	p=۰/۰۰۰۱
	۲۰	٪۱۶	p=۰/۰۰۰۱
	۱۱	٪۸/۸	p=۰/۰۰۰۱

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که درصد ابتلاء به سرطان در افرادی که روزانه بیش از ۲ واحد لبنیات کم چرب مصرف می کنند، کمتر از افرادی است که میزان مصرف فرآورده های لبنی آن ها کمتر از ۲ واحد در روز است که با نتایج مطالعه مک کالوگ و همکاران (۲۰۰۵) همخوانی داشت. مطالعه مک کالوگ که بر روی ۲۸۵۵ نفر که از جمعیت ۶۸۵۶۷ زن یائسه انتخاب شده بودند، نشان داد که مصرف ۲ واحد یا بیشتر از فرآورده های لبنی ارتباط معکوسی با ابتلاء به سرطان پستان دارد (۱۷). همچنین مطالعه میسر و همکاران (۲۰۰۰) و شین و همکاران (۲۰۰۲) نشان داد که مصرف فرآورده های لبنی کم چرب، خطر ابتلاء به سرطان پستان را کاهش می دهد (۱۸، ۱۹) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه کوهورت که توسط وورپیس و همکاران انجام شده است، مصرف شیر و فرآورده های لبنی کم چرب به مقدار یک واحد در روز، با خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنان یائسه ارتباطی نداشت (۲۰). مطالعه حاضر همچنین نشان داد مصرف کلسیم غذایی در مقادیر بیش از ۱۰۰۰ میلی گرم، با خطر ابتلاء به سرطان پستان ارتباط معکوس و معنی داری دارد. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه سلامت پرستاران^۱ که بر روی ۸۸۶۹۱ زن که ۳۴۸۲ نفر آن ها به سرطان پستان مبتلا بودند، همخوانی داشت. در

مطالعه مذکور محققان نشان دادند که دریافت بیش از ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم در مقایسه با ۵۰۰ میلی گرم کلسیم یا کمتر از آن در روز، خطر ابتلاء به سرطان پستان را در زنان یائسه به طور معنی داری (۳۳٪) کاهش می دهد (۱۹).

نتایج مطالعه سلامت زنان^۲ بر روی ۱۰۵۷۸ زن غیر یائسه که ۲۷۶ نفر آن ها مورد بررسی قرار گرفتند و ۲۰۹۰۹ زن یائسه که ۷۴۳ نفر آن ها مورد بررسی قرار گرفتند، نشان داد که بین دریافت کلسیم و ابتلاء به سرطان پستان در زنان غیر یائسه ارتباط معکوسی بین بالاترین سطح دریافت کلسیم (بیشتر یا مساوی ۱۳۶۶ میلی گرم در روز در مقایسه با پایین ترین مقدار دریافت کلسیم (کمتر از ۶۱۷ میلی گرم در روز وجود دارد (۲۱).

در مطالعه کوهورت تغذیه و پیشگیری از سرطان انجام شده بر روی ۶۸۵۶۷ زن یائسه که ۲۸۵۵ نفر آن ها مورد بررسی قرار گرفتند، خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنانی که بالاترین دریافت کلسیم (بیشتر از ۱۲۵۰ میلی گرم) را داشتند، ۲۰٪ کمتر از زنانی بود که کمترین کلسیم (کمتر یا مساوی از ۵۰۰ میلی گرم) را دریافت می کردند (۱۷). اما در مطالعه لارسون و همکاران (۲۰۰۹) پس از ۱۷/۴ سال بررسی بر روی ۲۹۵۲ زن مبتلا به سرطان پستان، ارتباطی بین مقادیر مختلف کلسیم غذایی دریافتی و خطر سرطان پستان

¹ Nurse's Health Study

² Women's Healthy Study

مشاهده نشد (۲۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

در مطالعه حاضر دریافت ویتامین D در مقادیر بیش از ۱۰۰ واحد در روز با خطر ابتلاء به سرطان پستان ارتباط معکوس و معنی داری داشت که با نتایج مطالعه تونسن و همکاران (۲۰۰۵) و ولش و همکاران (۲۰۰۳) که بیان کردند ویتامین D از رشد تومورهای پستانی جلوگیری می کند، همخوانی داشت (۲۳،۲۴). مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در سال ۲۰۰۹ توسط یین و همکاران نیز نشان دادند که مدت زمان قرار گرفتن در معرض نور خورشید نیز نقش بالقوه در بروز سرطان پستان دارد که ممکن است به دلیل جذب بیشتر ویتامین D باشد و البته نیاز به مطالعات بیشتری در آینده دارد. بر اساس بررسی های انجام شده، سرطان پستان در زنان سفید پوست ساکن در مناطقی که نور خورشید آن ها در زمستان کم و دارای زمستان طولانی هستند، بیش تر از سایر مناطق است (۲۵). در مطالعه حاضر، زنان مبتلا به سرطان پستان به طور متوسط روزانه ۰/۵ ساعت در معرض خورشید قرار می گرفتند. طبیعی است که بخشی از ویتامین D مورد نیاز روزانه خود را از این طریق تأمین می کردند. اما این یافته توسط مطالعه سلامت پرستاران تأیید نشد (۲۶). شین و همکاران (۲۰۰۲) نیز در مطالعه خود (بر روی ۸۲۷ زن غیر یائسه، ۲۳۴۵ زن یائسه و ۳۱۰ زن با وضعیت

منوپوز نامشخص انجام شد) که ۳۱۰ نفر آن ها به سرطان پستان مبتلا بودند، ارتباطی بین ویتامین D دریافتی و خطر ابتلاء به سرطان مشاهده نکرد (۱۹). مک کالوگ و همکاران (۲۰۰۵) بیان کردند که ویتامین D دریافتی، به طور معکوس با تومورهای پستانی حاوی گیرنده استروژنی مثبت مرتبط است و نقش حفاظتی ویتامین D را در کاهش سرطان های پستانی با گیرنده استروژنی می داند (۱۷).

این مطالعه در سال های ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۳ بر روی ۶۸۵۶۷ نفر انجام شده است و فقط شامل زنانی می شود که منوپوز بوده اند و نیاز به مطالعات بیشتری در مورد تومورهای پستانی است که دارای گیرنده های استروژنی مثبت می باشند (۱۷).

نتیجه گیری

دریافت فرآورده های لبنی، ویتامین D و کلسیم، خطر ابتلاء به سرطان پستان را در زنان کاهش می دهد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونین پژوهشی، بهداشتی و درمانی دانشگاه علوم پزشکی شهرستان سبزوار و بیماران شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. McPerson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer- epidemiology, risk factors and genetics. BMJ 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
2. Eftekhari MH, Moradi M. [Assessment of energy and macronutrients intake in breast cancer patients] [Article in Persian]. J Babol Univ Med Sci 2009;11(3):60-6.
3. Gairad B, Mathelin C, Schaffer P, Brelles JP. [Breast cancer: epidemiology, risk factors, screening] [Article in French]. Rev Prat 1988 Jan 1;48(1):21-7.
4. Nazemi L. Role of nutrition in prevention of prostate cancer. 5th Iranian Nutrition Congress. Iran ,Tehran 1999:404. [in Persian].
5. Moatamed N, Hadi N, Talei A. [Some risk factors of breast cancer in women more than 35 years old in Shiraz] [Article in Persian]. J Zanjan Univ Med Sci 2004;12:25-33.
6. Cannon G. Translating science into improved health. Forum Nutr 2003;56:186-7.
7. McEligot AJ, Largent J, Ziogas A, Peel D, Anton-Culver H. Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. Nutr Cancer 2006;55(2):132-40.
8. Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review J Am Coll Nutr 1999 Oct;18(5 Suppl):392S-397S.
9. Martinez ME, Willet WC. Calcium , Vitamin D and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998 Feb;7(2):163-8.

10. Jacobcen EA, James KA, Newmark HL, Carell KK. Effects of dietary fat, calcium and VitaminD on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12- dimethyl benz anthracene in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1989 Nov 15;49(22):6300-3.
11. Colston K, Welsh J. Vitamin D and breast cancer. In: Feldman D. *Vitamin D*. Stanford:Academic Press;2005:1663-77.
12. Lowe LC, Guy M, Mansi JL, Peckitt C, Bliss J, Wilson RG, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer* 2005 May;41(8):1164-9.
13. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, Parks, Koeffler HP. The anti-proliferative effects of 1alpha, 25(OH)2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Oncogene* 2000 Oct 19;19(44):5091-7.
14. IP C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW. Mammary cancer prevention by confugated dienic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 1991 Nov 15;51(22):6118-24.
15. Grosvenor CE, Picciano MF, Baumrucker CR. Hormones and growth factors in milk. *Endocr Rev* 1993 Dec;14(6):710-28.
16. Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-1, estrogen and bGH hypothesis. *Med Hypothesis* 1997 Jun;48(6):453-61.
17. McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, et al. Dairy, calcium and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Dec;14(12):2898-904.
18. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2000 Feb;31(1):78-85.
19. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, WU K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium and Vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002 Sep 4;94(17):1301-11.
20. Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbdnm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002 Oct;76(4):873-82.
21. Lin J, Mansen JE, Lee M, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and Vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med* 2007 May 28;167(10):1050-9.
22. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Long-term dietary calcium intake and breast cancer risk in a prospective cohort of women. *Am J Clin Nutr* 2009 Jan;89(1):277-82.
23. Townsend K, Banwell CM, Guy M, Colston KW, Mansi JL, Stewart PM, et al. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue. *Clin Cancer Res* 2005 May;11(9):3579-86.
24. Welsh J, Wietzke JA, Zincer GM, Smyczek S, Romu S, Tribble E, et al. Impact of the Vitamin D3 receptor on growth-regulatory pathways in mammary gland and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003 Dec;83(1-5):85-92.
25. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010 Aug;46(12):2196-205.
26. Laden F, Spiegelman D, Neas LM, Colditz GA, Hankinson SE, Mansen JE, et al. Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort of U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1997 Sep 17;89(18):1373-8.