



Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft

Kopp, Tine Iskov; Vogel, Ulla; Dragsted, Lars Ove; Tjønneland, Anne; Ravn-Haren, Gitte

Published in:
Miljø og Sundhed

Publication date:
2017

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Document license:
[Ikke-specificeret](#)

Citation for published version (APA):
Kopp, T. I., Vogel, U., Dragsted, L. O., Tjønneland, A., & Ravn-Haren, G. (2017). Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft. *Miljø og Sundhed*, 23(1), 19-25.

Genetisk bestemte forskelle i antioxidant enzymaktivitet er ikke associeret med risiko for brystkræft.

Af *Tine Iskov Kopp*^{1,2,3}, *Ulla Vogel*⁴, *Lars Ove Dragsted*⁵, *Anne Tjonneland*², *Gitte Ravn-Haren*³

Brystkræft er den mest almindelige form for kræft blandt kvinder i Danmark, og antallet af nye tilfælde er steget gennem de sidste 50 år. Det har været foreslået, at antioxidanter beskytter mod brystkræft. I dette studie har vi undersøgt, om genetisk bestemt variation i antioxidative enzymer beskytter mod brystkræft i et dansk kohortestudie.

Introduktion

De eneste veletablerede risikofaktorer for brystkræft er associeret med øget eksponering for østrogener (1) og indtag af alkohol (2). Både østrogener og alkohol kan forårsage oxidativt stress (3), hvilket også har været sat i forbindelse med udvikling af kræft - inklusiv brystkræft (4). Oxidativt stress skyldes en ubalance mellem dannelse af reaktive oxygen specier (ROS) og det antioxidative forsvar. Det har været foreslået, at antioxidanter beskytter mod brystkræft (5). Antioxidantforsvaret er et komplekst system, bestående af et netværk af enzymer, der spiller sammen - heriblandt glutathionreduktase (GR), superoxiddismutase (SOD) og catalase (CAT). Brystkræft kan skyldes oxidative skader kombineret med manglende evne hos antioxidanterne til at beskytte brystvævet (4). Rygning og indtagelse af alkohol er kilder til ROS, hvorimod frugt og grønt er rige på antioxidanter. Herudover har

flere studier vist, at øget indtag af frugt og grønt kan påvirke det enzymatiske antioxidative forsvar og øge enzymaktiviteten (6,7). Disse kost- og livsstilsfaktorer kan påvirke risikoen for at udvikle brystkræft ved at ændre niveauet af oxidativt stress, således at alkohol og rygning øger risikoen, mens indtag af frugt og grønt nedsætter risikoen. Men hvor metaanalyser ikke har været i stand til at vise evidens for en omvendt association mellem indtag af frugt og grønt og brystkræftisiko på den ene side, og en positiv association mellem rygning og brystkræftisiko på den anden side, har gen-miljø studier vist interaktioner mellem rygning, alkohol, og frugt- og grøntindtag og polymorfier i antioxidantgener i forhold til brystkræftisiko (8). Det vil altså sige, at genetisk betingede variationer i enzymaktivitet, som påvirker oxidativt stress, kunne ændre sammenhængen mellem antioxidanter fra bl.a. kosten eller udefrakommende kilder til ROS og risiko for brystkræft, og dermed forklare noget af den inkonsistens, der ses i resultaterne fra disse studier. Ved hjælp af prospektive kohorte studier kan man undersøge, om en lav enzymaktivitet er en årsag eller konsekvens af en sygdom, og man kan også undersøge, om kost- og livsstilsfaktorer interagerer med enzymernes aktivitet i forhold til risiko for sygdom.

Funktionelle enkelt-nukleotid-polymorfier (SNP) kan påvirke enzymaktiviteter og resultere i ændret antioxidantforsvar og derved påvirke sygdomsrisiko og helbred. Vi har tidligere fundet sammenhæng mellem funktionelle polymorfier i *GPX1* og *GPX4* gener, enzymernes aktivitet i erythrocytter, hormonterapi og brystkræftisiko i den danske "Kost, Kræft og Helbred" (KKH) kohorte (9,10). I dette studie har vi udvidet disse fund med

¹ Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Region Hovedstaden

² Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

³ Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet

⁴ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

⁵ Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet

polymorfier i generne *SOD1*, *CAT* og *GSR*, der koder for antioxidative enzymer; vi har desuden undersøgt gen-miljø interaktioner mellem polymorfierne, enzymaktiviteterne og indtaget af frugt, grønt og alkohol samt rygning i forhold til risiko for brystkræft.

Metode og materialer

KKH-kohorten er en dansk prospektiv kohorte, som består af 57.053 deltagere, der har svaret på detaljerede spørgsmål om kost og livsstil og fået taget blodprøver tilbage i midten af halvfemserne (11). Fra blodprøverne er DNA ekstraheret og genotyperet, og der er målt enzymaktivitet i erythrocytter. Deltagerne blev fulgt for brystkræftdiagnose fra de indgik i kohorten indtil datoen for diagnose, død, emigration eller indtil 27. april 2006. I alt 945

kvinder blev diagnosticeret med brystkræft i opfølgingsperioden. For hvert tilfælde af brystkræft blev én kontrolperson udvalgt. Kontrollen var kræftfri frem til diagnosedatoen og var endvidere matchet på alder, brug af hormonerapi samt postmenopausal status ved indgang i kohorten. Pga. manglende data på enten genotype eller mulig confounding blev den endelige studiepopulation på 703 par. Tid-til-event analyser blev udregnet som en matchet logistisk regression med alder som underliggende tidsakse, hvilket gav incidensrate-ratioer (IRR) for sammenhæng mellem genotype og brystkræftisiko. Lineær regression blev brugt til analyserne med association mellem kost- og livsstilsfaktorer, genotyper og enzymaktivitetsmålinger.

Tabel 1: Baseline karakteristika for studiedeltagere i KKH og sammenhæng med udvalgte demografiske og andre kendte risikofaktorer for brystkræft.

Variable	Cases		Kontroller		IRR ^a (95 % CI)
	n (%)	Median (5-95 %)	n (%)	Median (5-95 %)	
Kvinder	703 (100)		703 (100)		
Alder ved inklusion, år		57 (51-64)		57 (51-64)	
Uddannelse					
Kort	206 (29)		250 (36)		1.0 (ref.)
Middel	353 (50)		313 (45)		1.19 (0.92-1.54)
Lang	144 (20)		122 (17)		1.27 (0.90-1.78)
Body mass index, kg/m ²		25 (20-34)		25 (20-34)	1.02 (0.97-1.08) ^b
Nulliparær	104 (15)		82 (12)		1.02 (0.65-1.58) ^c
Antal fødsler		2 (1-4)		2 (1-4)	0.92 (0.79-1.05)
Alder ved første fødsel, år		24 (18-31)		23 (18-32)	1.06 (0.91-1.24) ^d
Brug af hormonerapi, år ^e		6 (0.5-20)		5 (0.5-20)	1.00 (0.87-1.15) ^f
Afholdende kvinder	18 (3)		22 (3)		0.92 (0.47-1.79) ^g
Alkohol indtag, g/dag		11 (1-43)		9 (1-40)	1.11 (1.03-1.20) ^h
Nuværende rygere	241 (34)		264 (38)		0.93 (0.73-1.19)
Total frugt og grønt indtag, g/dag		361 (118-785)		349 (108-819)	1.02 (0.97-1.08) ⁱ
Benign bryst sygdom	139 (20)		88 (13)		1.64 (1.22-2.20)

Værdierne er udtrykt som medianer (5 og 95 percentiler) eller som fraktioner (%). IRR, incidensrate-ratio.

^a Risikoestimeret for brystkræft er gensidigt justeret.

^b Risikoestimat per ekstra 2 kg/m².

^c Risikoen er estimeret for ingen *versus* én fødsel ved 35 år.

^d Risikoen er estimeret per ekstra 5 år.

^e Blandt ”brugere af hormonerapi.

^f Risikoen er estimeret per ekstra 5 års brug af hormonerapi.

^g Risikoen for afholdende kvinder sammenlignet med 10 g øget indtag af alkohol per dag.

^h Blandt kvinder, der drikker alkohol, er risiko estimeret for hver 10 g øget indtag af alkohol per dag.

ⁱ Risikoen er estimeret for hvert ekstra indtag af 100 g frugt og grønt per dag.

Tabel 2: IRR for brystkræft i forhold til de undersøgte polymorfier per 10 gram alkohol per dag blandt kvinder, der indtager alkohol.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>n_{case}</i> (%) (<i>n</i> =664)	<i>n_{kontrol}</i> (%) (<i>n</i> =664)	<i>IRR^b</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>IRR^c</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>P-værdi^d</i>
<i>CAT</i>	rs1001179					
	GG	382 (58)	388 (58)	1.16 (1.05-1.27)	1.15 (1.04-1.26)	0.43
	GA+AA	282 (42)	276 (42)	1.09 (0.96-1.24)	1.07 (0.94-1.22)	
<i>CAT</i>	rs12270780					
	GG	375 (56)	384 (58)	1.12 (1.02-1.23)	1.11 (1.00-1.22)	0.77
	GA+AA	289 (44)	280 (42)	1.15 (1.02-1.30)	1.13 (1.00-1.28)	
<i>CAT</i>	rs769217					
	CC	430 (65)	434 (65)	1.17 (1.06-1.29)	1.15 (1.04-1.27)	0.34
	CT+TT	234 (35)	230 (35)	1.08 (0.96-1.21)	1.07 (0.95-1.20)	
<i>GSR</i>	rs1002149					
	GG	456 (69)	424 (64)	1.06 (0.97-1.17)	1.05 (0.96-1.16)	0.048
	GT+TT	208 (31)	240 (36)	1.27 (1.12-1.45)	1.24 (1.09-1.42)	
<i>SODI</i>	rs202445					
	AA	436 (66)	463 (70)	1.15 (1.06-1.26)	1.14 (1.04-1.25)	0.42
	AG+GG	228 (34)	201 (30)	1.08 (0.94-1.24)	1.06 (0.92-1.23)	

IRR, incidensrate-ratio. CI, konfidensinterval.

^a 39 case-kontrol par blev ekskluderet fra denne analyse da én deltager (eller begge) i et case-kontrol par var afholdskvinde(r).

^b Rå.

^c Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.

^d P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer.

Tabel 3: IRR for brystkræft i forhold til de undersøgte polymorfier per 100 gram frugt- og grøntindtag per dag.

<i>Gen</i>	<i>SNP</i>	<i>n_{case}</i> (%) (<i>n</i> =703)	<i>n_{kontrol}</i> (%) (<i>n</i> =703)	<i>IRR^a</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>IRR^b</i> (95 % <i>CI</i>)	<i>P-værdi^c</i>
<i>CAT</i>	rs1001179					
	GG	408 (58)	409 (58)	1.00 (0.93-1.07)	1.00 (0.93-1.07)	0.32
	GA+AA	295 (42)	294 (42)	1.05 (0.98-1.13)	1.05 (0.98-1.13)	
<i>CAT</i>	rs12270780					
	GG	393 (56)	405 (58)	1.02 (0.95-1.08)	1.01 (0.94-1.07)	0.33
	GA+AA	310 (44)	298 (42)	1.04 (0.97-1.12)	1.06 (0.98-1.14)	
<i>CAT</i>	rs769217					
	CC	454 (65)	460 (65)	1.05 (0.99-1.11)	1.05 (0.99-1.12)	0.22
	CT+TT	249 (35)	243 (35)	0.99 (0.91-1.07)	0.98 (0.90-1.07)	
<i>GSR</i>	rs1002149					
	GG	480 (68)	452 (64)	1.01 (0.95-1.07)	1.01 (0.95-1.07)	0.21
	GT+TT	223 (32)	251 (36)	1.06 (0.98-1.15)	1.07 (0.99-1.16)	
<i>SODI</i>	rs202445					
	AA	460 (65)	490 (70)	0.99 (0.93-1.05)	0.98 (0.93-1.05)	0.016
	AG+GG	243 (35)	213 (33)	1.13 (1.03-1.24)	1.13 (1.03-1.25)	

IRR, incidensrate-ratio. CI, konfidensinterval.

^a Rå.

^b Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.

^c P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer.

Tabel 4: IRR for brystkræft for de undersøgte polymorfier og ryge status (muværende ryger/ikke-ryger)

Gen	SNP	Ikke-rygere n _{case} /n _{control}	Rygere n _{case} /n _{control}	Ikke-rygere IRR ^a (95 % CI)	Rygere IRR ^a (95 % CI)	Ikke-rygere IRR ^b (95 % CI)	Rygere IRR ^b (95 % CI)	P-værdi ^c
CAT	rs1001179							
	GG	264/279	144/130	1.00 (ref.)	1.19 (0.89-1.61)	1.00 (ref.)	1.26 (0.92-1.73)	
	GA+AA	198/160	97/134	1.35 (1.03-1.77)	0.78 (0.56-1.07)	1.41 (1.07-1.87)	0.83 (0.59-1.17)	0.0015
CAT	rs12270780							
	GG	258/251	135/154	1.00 (ref.)	0.86 (0.64-1.15)	1.00 (ref.)	0.89 (0.65-1.21)	
	GA+AA	204/188	106/110	1.04 (0.80-1.35)	0.93 (0.66-1.30)	1.02 (0.78-1.33)	0.96 (0.67-1.36)	0.80
CAT	rs769217							
	CC	306/281	148/179	1.00 (ref.)	0.75 (0.57-1.00)	1.00 (ref.)	0.80 (0.59-1.08)	
	CT+TT	156/158	93/85	0.91 (0.69-1.20)	1.01 (0.73-1.41)	0.93 (0.70-1.24)	1.05 (0.74-1.50)	0.14
GSR	rs1002149							
	GG	322/288	158/164	1.00 (ref.)	0.84 (0.63-1.11)	1.00 (ref.)	0.87 (0.65-1.17)	
	GT+TT	140/151	83/100	0.81 (0.61-1.07)	0.76 (0.54-1.06)	0.82 (0.61-1.10)	0.81 (0.57-1.16)	0.61
SOD1	rs202445							
	AA	314/306	146/184	1.00 (ref.)	0.80 (0.61-1.04)	1.00 (ref.)	0.84 (0.63-1.12)	
	AG+GG	148/133	95/80	1.10 (0.83-1.46)	1.16 (0.81-1.66)	1.14 (0.85-1.53)	1.24 (0.85-1.81)	0.29

IRR^a, incidensrate-ratio, CI, konfidensinterval.^aR².^b Justeret for paritet (ingen fødsler/har født), uddannelseslængde (lav, middel, lang), varighed af hormonterapi (år), tidligere benign brystsygdom og BMI (kg/m²) ved tidspunktet for indgang i kohorten.^cP-værdi for interaktion for de justerede risikoeffimer.

Tabel 5: Sammenhæng mellem de undersøgte polymorfier og erythrocyt enzym aktiviteter.

Gen	SNP	Ændring i enzymaktivitetmålt i U/g Hb (95 % CI)		
		Case (n=386)	Kontrol (n=357)	Alle (n=743)
CAT	rs1001179			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GA	-1.40 (-1.50;0.99)	-1.79 (-2.23;-1.36)	-1.59 (-1.89;-1.30)
	AA	-3.13 (-3.91;-2.35)	-2.94 (-3.85;-2.03)	-3.05 (-3.64;-2.45)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CAT	rs12270780			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GA	1.05 (0.62;1.47)	0.93 (0.46;1.40)	0.99 (0.67;1.30)
	AA	1.82 (1.04;2.59)	1.64 (0.47;2.81)	1.75 (1.10;2.40)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
CAT	rs769217			
	CC	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	CT	-0.35 (-0.79;0.10)	-0.89 (-1.39;-0.40)	-0.60 (-0.93;-0.26)
	TT	-0.50 (-1.63;0.62)	-1.35 (-2.72;0.03)	-0.86 (-1.74;0.01)
	<i>P</i> -værdi ^a	0.25	0.0007	0.0007
GSR	rs1002149			
	GG	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	GT	1.69 (1.44;1.95)	2.14 (1.85;2.42)	1.90 (1.71;2.09)
	TT	4.25 (3.49;5.02)	3.83 (3.09;4.56)	4.02 (3.49;4.55)
	<i>P</i> -værdi ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001
SODI	rs202445			
	AA	0 (ref.)	0 (ref.)	0 (ref.)
	AG	-3.17 (-31.90;25.56)	7.99 (-22.05;38.03)	2.16 (-18.60;22.92)
	GG	8.90 (-61.96;79.76)	87.71 (12.86;162.56)	46.70 (-4.75;98.16)
	<i>P</i> -værdi ^a	0.94	0.071	0.21

I denne analyse er kun individer med manglende værdier for genotype og mulige confoundere ekskluderet uden at tage hensyn til det matchede case-kontrol sæt.

^a *P*-værdi for trend.

Tabel 6. Ændring i CAT enzym aktivitet i U/g Hb i forhold til haplotype kombination.

Haplotype combination	GGC	AGC	<i>P</i> -værdi ^a	GAC	<i>P</i> -værdi ^a	GGT	<i>P</i> -værdi ^a
GGC	0 (ref.)	-1.8	<0.0001	0.3	0.25	-1.0	0.0004
AGC		-3.3	<0.0001	-1.3	<0.0001	-2.7	<0.0001
GAC				0.1	0.68	-0.9	0.0030
GGT						-1.6	<0.0001

^a *P*-værdi for sammenligning af vildtype haplotypen (G-rs1001179A , G-rs12270780A, C-rs769217T). Variant alleller står med fed skrift.

Resultater og diskussion

Baseline karakteristika for studiedeltagere i KKH-kohorten er illustreret i tabel 1. Ingen af polymorfierne var associeret med brystkræft. Til gengæld fandt vi interaktion mellem flere af polymorfierne og henholdsvis frugt- og grøntindtag, alkoholindtag og rygning, så der var en ændret risiko for at udvikle brystkræft, afhængigt af hvilken genotype de havde, og hvor meget frugt/grønt eller alkohol de indtog samt om de var rygere eller ikke-rygere (tabel 2, 3 og 4). Bærere af T-allelet af *GSR/rs1002149* polymorfien havde en 24 % øget risiko for brystkræft for hver genstand de drak om dagen, hvorimod bærere af vildtypen (den oprindelige genotype, som de fleste i befolkningen bærer) ikke var i risiko for alkoholrelateret brystkræft ($P_{\text{int}}=0.048$) (tabel 2). For *SOD1/rs202445* polymorfien havde bærere af G-allelet en 13 % øget risiko for brystkræft for hver 100 gram indtag af frugt/grønt per dag, mens bærere af vildtypen ikke var i risiko ved frugt/grønt indtag ($P_{\text{int}}=0.016$) (tabel 3). Rygestatus (nuværende ryger versus ikke-ryger) interagerede med *CAT/rs101179* polymorfien, således at bærere af A-allelet, der ikke røg, havde en 41 % øget risiko for brystkræft sammenlignet med ikke-rygende bærere af vildtypen ($P_{\text{int}}=0.0015$) (tabel 4).

SOD, CAT og GR enzymaktiviteterne blev målt for en subgruppe af kohorten – i alt 434 brystkræfttilfælde og 434 raske kontroller. Alle polymorfierne, bortset fra *SOD1/rs202445*, var stærkt associeret med enzymaktivitet ($P \leq 0.0001$ for *CAT/rs1001179*, *CAT/rs12270780* og *GSR/rs1002149* og $P=0.0007$ for *CAT/rs769217* (kun blandt raske kontroller)) (tabel 5), men der var kun svag interaktion mellem miljøfaktorerne og polymorfierne i forhold til enzymaktivitet. En haplotypeanalyse af *CAT* polymorfierne – dvs. en analyse, hvor man undersøger en gruppe af polymorfier i det samme gen (her *CAT*) – viste, at polymorfien *CAT/rs1001179* havde den stærkeste effekt på *CAT*-enzymaktiviteten (tabel 6).

Resultaterne fra dette studie tyder på, at hverken enzymaktivitet målt ved indgang i kohorten eller genetisk bestemt variation i enzymaktivitet er associeret med risiko for brystkræft. Der er to mulige forklaringer på dette; enten er antioxidativ aktivitet ikke involveret i udvikling af brystkræft eller også er effekterne af de genetisk bestemte variationer små i forhold til effekterne af de målte livsstilsfaktorer. Vi fandt dog ingen sammenhæng mellem rygning eller indtag af alkohol, frugt eller grønt og enzymaktiviteterne. Derfor må de genetisk betingede ændringer i enzymaktiviteterne være større end effekten fra de kost- og livsstilsfaktorer vi har undersøgt her. Vores resultater synes derfor at vise, at de her undersøgte enzymer ikke er afgørende faktorer for udvikling af brystkræft.

De fire polymorfier, som var stærkt associeret med enzymaktiviteter, er meget velegnede kandidater til fremtidige studier indenfor molekylær kræftforskning, hvor det antioxidative forsvar kunne have en vigtig betydning.

Yderligere oplysninger:

Tine Iskov Kopp

TINKOP@rkkp.dk

Denne artikel er baseret på resultater accepteret for publikation i *Oncotarget*: “*Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study*”

Referencer

1. Dumitrescu RG, Cotarla I. *Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005?* J Cell Mol Med 2005;9(1):208-21.
2. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La VC. *Alcohol consumption and cancer risk.* Nutr Cancer 2011;63(7):983-90.
3. Castro GD, Castro JA. *Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives.* World J Clin Oncol 2014;5(4):713-29.

-
4. Ambrosone CB. *Oxidants and antioxidants in breast cancer*. Antioxid Redox Signal 2000;2(4):903-17.
 5. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. *Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat 2012 Jul;134(2):479-93.
 6. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, et al. *The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers*. Am J Clin Nutr 2004 Jun;79(6):1060-72.
 7. Nielsen SE, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Sandström B, et al. *Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects*. Br J Nutr 1999 Jun;81(6):447-55.
 8. Nowell SA, Ahn J, Ambrosone CB. *Gene-nutrient interactions in cancer etiology*. Nutr Rev 2004 Nov;62(11):427-38.
 9. Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, et al. *Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study*. Carcinogenesis 2006; 27(4):820-5.
 10. Meplan C, Dragsted LO, Ravn-Haren G, Tjønneland A, Vogel U, Hesketh J, et al. *Association between Polymorphisms in Glutathione Peroxidase and Selenoprotein P Genes, Glutathione Peroxidase Activity, HRT Use and Breast Cancer Risk*. PLoS One 2013 Sep 10;8(9):e73316.
 11. Tjønneland A, Olsen A, Boll K, Stripp C, Christensen J, Engholm G, et al. *Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: a population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark*. Scand J Public Health 2007;35(4): 432-41.
-