

Higher Intake of Dietary Fiber, but not Fruits or Vegetables Is Associated with Lower Risk of Pancreatic Cancer: A Large Prospective Study

Zeinab Ghorbani ^{1,2}, Azita Hekmatdoost ³, Hossein Poustchi ⁴, Akram Pourshams ⁵, Akbar Fazeltabar Malekshah ², Maryam Sharafkhah ², Reza Malekzadeh ^{6*}

¹ MSc, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Researcher, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Associate Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background:

Pancreatic cancer (PC) is classed as the 7th leading cause of cancer-related death in the world. Previous evidence indicates that hyperglycemia, insulin resistance, diabetes, and obesity are implicated in pancreatic carcinogenesis. Thus, evaluation of the dietary intakes in the etiology of PC can be useful to identify the risk factors of the disease.

Materials and Methods:

We examined the association between total intake of fruits, vegetables, and dietary fiber and the risk of PC in 50,045 participants aged 40-75 years within the Golestan Cohort Study. Dietary data were collected using a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire, which was administered at baseline. Cox proportional hazards models were used to estimate multivariate hazard ratio with 95% confidence interval.

Results:

During 383,630 person-years of follow-up and after excluding the participants with incomplete baseline information, a total of 48,676 adults were evaluated. Until October 30, 2014, 54 cases of PC were confirmed based on the exact cause of death using ICD10 criteria. After considering all potential confounding factors, there was only a statistically significant inverse association between the risk of PC for the highest tertile of daily fiber intake compared with the lowest tertile (HR=0.41; 95% CI= 0.15-1.05; P for trend= 0.05). However, the relationship between fruits and vegetables and PC risk was not statistically significant.

Conclusion:

In summary, based on the findings of this study, increased dietary fiber may reduce the risk of PC. This result highlights the importance of a diet rich in fiber in order to prevent PC progression. Finally, given the limited number of studies in this field and inconclusive results, there is still a need for new prospective studies with long follow-up.

Keywords: Cohort studies, Pancreatic cancer, Nutrition, Fruits, Vegetables, Fiber

please cite this paper as:

Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Poustchi H, Pourshams A, Fazeltabar Malekshah A, Sharafkhah M, Malekzadeh R. Higher Intake of Dietary Fiber, but not Fruits or Vegetables Is Associated with Lower Risk of Pancreatic Cancer: A Large Prospective Study. *Govaresh* 2017;22:17-27.

*Corresponding author:

Reza Malekzadeh, MD.

Digestive Diseases Research Institute, Tehran

University of Medical Sciences,

Shariati Hospital, N. Kargar St., Tehran 14117, Iran

Telefax: + 98 21 82415400

E-mail: malek@ams.ac.ir

Received: 08 Dec. 2016

Edited: 15 Mar. 2017

Accepted: 16 Mar. 2017

بررسی ارتباط دریافت میوه ها، سبزیجات و فیبر رژیمی با بیماری سرطان پانکراس

در قالب مطالعه کوهورت استان گلستان

زینب قربانی^۱، آریتا حکمت دوست^۲، حسین پوستچی^۳، اکرم پورشمس^۴، اکبر فاضل تبار ملکشاه^۵،
مریم شرفخواه^۶، رضا ملک زاده*

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ دانشیار، گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۴ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۵ استاد، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۶ استاد، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

سرطان پانکراس به عنوان هفتمین علت مرگ در اثر سرطان در دنیا مطرح شده است. دیابت، هایپرگلیسمی، مقاومت انسولینی و چاقی از عوامل خطر مطرح شده در ابتلا به این سرطان می باشند. این مسئله می تواند به عنوان یکی از دلایل اهمیت بالای تعیین نقش تغذیه در اتیولوژی ابتلا به آن باشد.

روش بررسی:

مطالعه حاضر در قالب فاز اول مطالعه کوهورت آینده نگر استان گلستان بر روی ۵۰۴۵ نفر فرد ۴۰ تا ۷۵ ساله و با هدف بررسی ارتباط دریافت میوه ها، سبزیجات و فیبر رژیمی با خطر ابتلا به سرطان پانکراس صورت گرفت. میزان دریافت های غذایی در شروع مطالعه با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی معتبر بررسی شد. جهت گزارش نسبت خطر (HR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI ۹۵٪) از Cox Regression استفاده شد.

یافته ها:

پس از ۳۸۳۳۶۰ شخص-سال پیگیری و حذف افراد با اطلاعات پایه ناقص، ۴۸۶۷۶ فرد مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۴ مورد فوت از افراد مبتلا به سرطان پانکراس تا تاریخ ۸ آبان ۱۳۹۳ بر اساس معیار ICD10 تأیید شدند. بعد از تعدیل مدل رگرسیونی برای متغیرهای مخدوشگر رابطه معنی داری بین دریافت میوه ها و سبزیجات با خطر ابتلا به سرطان پانکراس مشاهده نشد. در مورد فیبر رژیمی غذایی در مدل رگرسیونی مذکور، افرادی که در بالاترین سهک دریافت فیبر قرار داشتند، نسبت به افرادی که در پایین ترین سهک دریافت قرار داشتند به میزان ۵۹٪ کمتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پانکراس بودند. (HR = ۰/۴۱, P for trend = ۰/۰۵, ۹۵٪ CI = ۰/۱۵-۱/۰۵)

نتیجه گیری:

بر اساس یافته های حاصل از این مطالعه می توان گفت که افزایش دریافت فیبر رژیمی می تواند موجب کاهش خطر ابتلا به سرطان پانکراس شود. این نتایج اهمیت تبعیت از یک رژیم غذایی غنی از فیبر را در پیشگیری از سرطان پانکراس روشن می سازد. به طور کلی، با توجه به تعداد کم پژوهش های انجام گرفته در این زمینه و همچنین نتایج ضد و نقیض بدست آمده از آنها، نیاز به انجام مطالعات آینده نگر با مدت زمان پیگیری بیشتری وجود دارد.

کلید واژه: سرطان پانکراس، کوهورت، تغذیه، میوه، سبزی، فیبر

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۶/ ۱۷-۲۷

زمینه و هدف:

سرطان پانکراس (PC) (pancreatic cancer)، به علت اینکه به طور تقریبی سالانه عامل بیش از ۳۳۰۰۰۰ مرگ و میر می باشد، به عنوان یکی از کشنده ترین سرطان ها و هفتمین علت مرگ در اثر سرطان در سطح جهان شناخته شده است. (۲۱) به دلیل این که سرطان پانکراس به سرعت پیشروی می کند سلول های سرطانی اغلب به بافت های اطراف، غدد لنفاوی لوزالمعده و کبد گسترش می یابند (۳) اکثر درمان های آن نیز تاثیر چندانی روی بقای افراد مبتلا ندارند. در نتیجه اغلب بیماران پیش آگهی کمی دارند به طوری که بقای بیماران مبتلا

*نویسنده مسئول: رضا ملک زاده

تهران - خیابان کارگر شمالی - بیمارستان شریعتی،

پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: malek@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۱۸

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۲۶

به عنوان گروه مورد و سایر جمعیت شرکت کننده در مطالعه کوهورت به عنوان گروه کنترل مطرح می باشند. معیارهای ورود به مطالعه برای افراد گروه مورد و شاهد شامل موارد زیر می باشد: موجود بودن اطلاعات کامل دموگرافیکی مورد نیاز در مطالعه، اطلاعات تن سنجی و دریافت های غذایی افراد مورد مطالعه در بانک اطلاعاتی مطالعه کوهورت، دریافت انرژی روزانه در محدوده بین ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ کیلوکالری (محدوده قابل قبول) و قرار گرفتن در محدوده ۱۵ تا ۵۰ کیلوگرم بر مترمربع BMI. در مورد افراد گروه مورد معیارهای ورود علاوه بر این موارد شامل تشخیص ابتلا به PC حداقل دو سال بعد از شرکت در مطالعه نیز می باشد. همچنین معیارهای عدم ورود به مطالعه برای این گروه شامل سابقه ابتلا به سایر سرطان ها و متاستاز در اثر ابتلا به نوع دیگری از سرطان و عدم تایید پاتولوژی ابتلا به سرطان پانکراس بوده است.

پیگیری افراد مورد مطالعه

از آنجایی که دسترسی به ۹۸٪ افراد از طریق تلفن امکان پذیر بود اولین روش پیگیری دراز مدت افراد استفاده از تماس های تلفنی هر دوازده ماه یکبار در نظر گرفته شد. در صورت فوت فرد ابتدا در مورد علت مرگ از اطرافیان سوال می شود و در صورت ذکر علت مشخصی برای فوت، همان علت ثبت می شود. در غیر این صورت اگر بیمار قبل از مرگ در بیمارستان بستری شده باشد یا به پزشک و درمانگاه مراجعه کرده باشد از کلیه مدارک و پرونده های آن تصویر برداری می شود تا دو پزشک متخصص از طریق مدارک موجود علت مرگ را مشخص کنند. (۱۴) در صورت زنده بودن فرد نیز هرگونه بستری، ابتلا به بیماری های مزمن و یا تمایل به مهاجرت در آینده نزدیک ثبت می گردد.

ارزیابی دریافت های غذایی

پرسشنامه بسامد خوراک^۱ (FFQ) نیمه کمی مورد استفاده در مطالعه حاضر شامل ۱۱۶ آیتم غذایی که به طور اختصاصی برای مطالعه کوهورت گلستان و جمعیت شمال شرق ایران طراحی گردیده و در فاز پایلوت مطالعه روایی و اعتبار آن با استفاده از FFQ ۴ و ۱۲ یادآمد ۲۴ ساعته و اندازه گیری های بیوشیمیایی سنجیده شده بود، می باشد. (۱۷) این پرسشنامه ها توسط کارشناسان تغذیه آموزش دیده و از طریق مصاحبه رو در رو با افراد تکمیل شد. از افراد خواسته شد تا بسامد یا بار مصرف هر یک از مواد غذایی را با توجه به واحد اندازه استاندارد آن در FFQ طی یک سال گذشته گزارش کنند. در این پرسشنامه بر حسب نوع ماده غذایی، بسامد مصرف آن در روز، هفته، ماه یا سال سوال شد. مقادیر و سهم های دریافتی گزارش شده با استفاده از ضرایب تبدیل پخته و خام به گرم تبدیل شدند و برای هر فرد گرم آن ماده غذایی مصرفی بدست آمد. به دلیل این که جدول ترکیبات غذایی ایرانی ناکامل و محدود بود (۱۸)، محتوای انرژی و ریزمغذی های دریافتی با استفاده از نرم افزار Nutritionist IV, Version ۳,۵,۲ و جدول ترکیبات غذایی USDA (FCT) (۱۹) که در مورد غذاهای ایرانی به روزرسانی گردیده بودند محاسبه شد. در مواردی که اقلام غذایی در این نرم افزارها موجود

1. Food frequency questionnaire (FFQ)

به سرطان پانکراس بسیار پایین می باشد و کمتر از ۵ درصد بیماران بقای بیش از ۵ سال دارند همچنین چالش اصلی در پیشگیری اولیه این بیماری اتیولوژی نامشخص آن و عدم وجود فاکتورهای خطر اثبات شده است. (۳، ۴) به علت تنوع بسیار بالای جغرافیایی در شیوع سرطان پانکراس، به نظر می رسد فاکتورهای سبک زندگی از عوامل بسیار مهم مرتبط با اتیولوژی این بدخیمی باشند. (۵) از مهم ترین فاکتورهای خطر مطرح شده در مطالعات مختلف می توان به استعمال سیگار و تنباکو (۲، ۶-۸)، نوشیدن مقادیر بالای الکل (۲، ۶، ۷)، پانکراتیت مزمن (۱۰-۸)، فاکتورهای ژنتیکی و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان (بخصوص سرطان پانکراس) (۷، ۸، ۱۱)، چاقی و بافت چربی بالا (۲، ۱۲)، شاخص توده بدنی (BMI) (۶-۸)، دیابت ملیتوس (۲، ۶، ۷)، هایپر گلیسمی و هایپرانسولینمی (احتمالا از طریق اثر تحریکی انسولین روی تکثیر سلولی) (۹، ۱۰)، افزایش سطوح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) (۱۳)، فعالیت بدنی پایین (۳)، افزایش سن و پیری (۶) می باشند.

با بررسی عوامل خطر مطرح شده برای PC می توان نتیجه گرفت که افزایش فعالیت بدنی و اصلاح عادات غذایی می توانند از طریق تعدیل انسولین و قند خون و تاثیر روی چاقی و BMI در کاهش خطر ابتلا به سرطان پانکراس مؤثر باشند. هر چند که تاکنون چند مطالعه در کشورهای توسعه یافته و دیگر کشورهای با شیوع بالای سرطان پانکراس به منظور بررسی تاثیر گروه های غذایی مختلف و نوع رژیم غذایی افراد روی خطر ابتلا به سرطان پانکراس صورت گرفته، اما نتایج نیز در بسیاری از موارد ضد و نقیض بوده است و هنوز تاثیر دقیق فاکتورهای رژیمی مثل فیبر رژیمی، میوه ها و سبزیجات در اتیولوژی ایجاد سرطان پانکراس به طور کامل مشخص نشده و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. با توجه به این که تاکنون مطالعه ای به این منظور در ایران صورت نگرفته است و این مطالعه اولین مطالعه بررسی فاکتورهای رژیمی در افراد مبتلا به سرطان پانکراس در ایران می باشد، طراحی و اجرای آن می تواند در تعیین نقش تغذیه در ابتلا به این سرطان کننده بسیار مؤثر باشد.

روش بررسی :

افراد مورد مطالعه

مطالعه کوهورت استان گلستان به طور کامل در مقالات قبلی شرح داده شده است. (۱۶-۱۴) به صورت خلاصه، به دلیل شیوع بالای سرطان سلول های سنگفرشی مری در این استان پژوهشگران مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران مطالعه کوهورت آینده نگری را به مدت ۱۴ سال بر روی ۵۰۰۰۰ نفر از افراد ۴۰ تا ۷۵ ساله ساکن مناطق یاد شده جهت بررسی عوامل مداخله کننده ژنتیکی، تغذیه ای، بهداشتی و محیطی مؤثر بر ابتلا به انواع سرطان ها و به خصوص سرطان مری به اجرا درآوردند. در نهایت جمعا ۵۰۴۵ نفر مراجعه کردند که ۴۲٪ مرد (۲۱۲۴۱ نفر) و ۵۸٪ زن (۲۸۸۰۴ نفر) بودند. میانگین سنی افراد مراجعه کننده ۵۲/۱۲±۹/۱ سال و ۲۲/۹٪ از آنها شهری و ۷۶/۱٪ روستایی بودند. نمونه مورد بررسی در مطالعه حاضر شامل کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه کوهورت گلستان که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده اند می باشد. افرادی که در آنها تشخیص سرطان پانکراس داده شده باشد

نمود (نظیر نان لواش، بربری، تافتون و سنگگ) از جدول ترکیبات غذایی ایرانی استفاده شد. (۱۸)

ارزیابی متغیرهای جمعیتی، وضعیت سلامتی، تن سنجی و فعالیت بدنی

در این مطالعه، پس از بررسی کامل بودن اطلاعات دموگرافیکی افراد مبتلا به سرطان پانکراس در مطالعه کوهورت گلستان، اطلاعات مربوط به متغیرهای جمعیتی (سن، جنس و وضعیت تاهل)، اقتصادی - اجتماعی (میزان تحصیلات و وضعیت شغلی)، تن سنجی (وزن، قد، نمایه توده بدن، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن و چاقی شکمی)، سابقه ابتلا به دیابت، استعمال دخانیات، و میزان فعالیت بدنی بر اساس پرسشنامه سبک زندگی مورد استفاده در مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. (۱۴) فعالیت بدنی در نهایت به فاکتور MET hr یا معادل متابولیکی (ساعت در روز) تبدیل گردید.

تجزیه تحلیل آماری

توزیع نرمال متغیرها در دو گروه با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و توزیع متغیرهای دموگرافیک و محدودشگرهای کیفی در دو گروه با استفاده از آزمون Chi Square و متغیرها و محدودشگرهای کمی با استفاده از Independent sample t-test در مورد داده های نرمال و Mann-witney U test در مورد داده های غیرنرمال انجام گرفت. در مورد متغیرهای پیوسته میانگین \pm انحراف معیار و در مورد متغیرهای طبقه ای تعداد (و درصد) گزارش گردید. تمامی دریافت های رژیمی به صورت گرم در روز گزارش شد و افراد مورد مطالعه از نظر میوه ها، سبزیجات و فیبر رژیمی دریافتی در سهک ها طبقه بندی شدند. سهک اول به عنوان مرجع در نظر گرفته شد و مقادیر P for trend از طریق محاسبه میانه هر سهک گزارش گردید.

جهت گزارش نسبت خطر یا Hazard Ratio (HR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ یا ۹۵٪ confidence interval (CI) از مدل های رگرسیون Cox (Proportional-Hazards Regression) استفاده شد. جهت تعدیل اثر محدودشگرهای مختلف، HR و CI ۰/۹۵ در سه مدل مختلف رگرسیونی گزارش گردید. مدل اول رگرسیون Cox، برای متغیر سن در هنگام ورود به مطالعه (به شکل پیوسته) و مدل دوم علاوه بر آن برای دریافت انرژی کل (کیلوکالری) تعدیل گردید. در نهایت مدل نهایی تعدیل شده برای متغیرهای مذکور، سابقه ابتلا به دیابت (بلی / خیر)، سیگار (متغیر پیوسته؛ پاکت-سال)، تحصیلات (متغیر طبقه بندی شده؛ بیسواد، پنجم ابتدایی، سوم راهنمایی، دیپلم، دانشگاهی)، مصرف اپیوم (متغیر طبقه بندی شده؛ مصرف اپیوم به مدت حداقل ۶ ماه در طول زندگی)، شاخص توده بدنی (BMI؛ kg/m^2 متغیر پیوسته)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR؛ سانتی متر متغیر پیوسته)، قومیت (متغیر طبقه بندی شده؛ ترکمن، غیر ترکمن)، جنسیت (متغیر طبقه بندی شده؛ مرد، زن)، معادل متابولیکی (MET؛ ساعت در روز متغیر پیوسته)، سطح رفاه (متغیر طبقه بندی شده؛ چارک ۱ تا ۴)، منطقه مسکونی (متغیر طبقه بندی شده؛

شهری، روستایی) بود. مدت زمان پیگیری به عنوان متغیر زمان در رگرسیون Cox در نظر گرفته شد و برای هر فرد مورد مطالعه از زمان ورود به مطالعه (اولین مصاحبه) تا زمان مرگ، عدم امکان تماس یا پیگیری، تشخیص بیماری سرطان پانکراس و یا پایان زمان پیگیری (۳۰ اکتبر ۲۰۱۴) - هر کدام که در مورد فرد زودتر ثبت شده بود - محاسبه گردید. تمامی تست های آماری مورد استفاده دو دنباله ای یا (two-sided) بوده و مقادیر p-values کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (SPSS Inc., ۲۰۱۱) (SPSS version ۱۹) نسخه ۱۹ صورت گرفت.

یافته ها:

در ابتدای تجزیه تحلیل آماری بررسی ارتباط دریافت میوه ها، سبزیجات و فیبر رژیمی، افرادی که بر اساس گزارش های ثبت سرطان در ابتدای مطالعه مبتلا به انواع سرطان های شایع بودند (۱۴۷ نفر)، افرادی که اطلاعات رژیمی و محدودشگری ناقص داشتند (۹۳۲ نفر)، افرادی که براساس میزان گزارش دریافت انرژی کم یا بیش گزارش دهی داشتند (۱۸۲ نفر) از مطالعه حذف گردیدند. محدوده غیر قابل قبول دریافت انرژی به صورت کمتر از ۵۰۰ کیلوکالری در روز و بیشتر از ۵۰۰۰ کیلوکالری در روز در نظر گرفته شد. در نهایت افرادی که در محدوده BMI کمتر از ۱۵ یا بیشتر از ۵۰ کیلوگرم قرار داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند (۱۰۸ نفر). جمعیت کوهورت نهایی مورد مطالعه که مورد آنالیز آماری قرار گرفتند شامل ۴۸۶۷۶ فرد (۲۰۶۸۳ مرد و ۲۷۹۹۳ زن) بود.

جدول ۱ مشخصات دموگرافیک و وضعیت ابتلا به دیابت جمعیت زیرمجموعه کوهورت و افراد گروه مورد را نشان می دهد. مطالعه بر روی ۵۴ مورد مبتلا به سرطان پانکراس و ۴۸۶۲۲ جمعیت زیرمجموعه کوهورت انجام شد. میانگین سنی افراد جمعیت زیرمجموعه کوهورت 52 ± 9 و افراد مورد 59 ± 9 بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ($P-value = 0/00$). درصد افراد مصرف کننده اپیوم نیز در دو گروه مذکور به ترتیب $29/6\%$ و $16/9\%$ بود. بر همین اساس تعداد افراد مصرف کننده اپیوم به طرز معنی داری در گروه مورد بالاتر از جمعیت زیرمجموعه کوهورت بوده است ($P-value = 0/00$). همچنین تعداد افراد سیگاری طرز معنی داری در گروه مورد بالاتر از جمعیت زیرمجموعه کوهورت بوده است ($P-value = 0/01$). میزان پاکت-سال سیگار مصرفی گروه مبتلا به سرطان پانکراس به طرز معنی داری بالاتر بود ($P-value = 0/00$). همچنین میانگین و انحراف معیار BMI و وزن جمعیت زیرمجموعه کوهورت به طرز معنی داری بالاتر از افراد گروه مورد بود ($P-value > 0/01$). در حالی که مقایسه این دو گروه نشان داد که فعالیت بدنی گروه مورد به طرز معنی داری کمتر از افراد زیرمجموعه کوهورت بود ($P-value = 0/00$) (جدول ۱).

جدول ۲، نسبت شانس و فاصله اطمینان برای دریافت گروه میوه ها و سبزیجات و فیبر رژیمی با خطر ابتلا به PC را نشان می دهد. بعد از آنالیز داده ها، رابطه ی معنی داری بین دریافت میوه ها، آمیوه ها، سبزیجات و ریسک PC یافت نشد. در مورد فیبر رژیمی غذایی، خطر ابتلا به سرطان

جدول ۱: مشخصه های دموگرافیک و توزیع متغیرهای مخدوش کننده در ابتدای ورود به مطالعه

مشخصه	سایر افراد مورد مطالعه (جمعیت کوهورت)	افراد مبتلا به سرطان پانکراس	p-value
محل سکونت			
روستا	۳۸۷۴۲ (۷۹/۷)	۴۰ (۷۴/۱)	.۳۰
شهر	۹۸۸۰ (۲۰/۳)	۱۴ (۲۵/۹)	
جنسیت			
زن	۲۷۹۶۷ (۵۷/۵)	۲۶ (۴۸/۱)	.۱۶
مرد	۲۰۶۵۵ (۴۲/۵)	۲۸ (۵۱/۹)	
قومیت			
ترکمن	۳۶۰۰۵ (۷۴/۱)	۴۴ (۸۱/۵)	.۲۱
غیرترکمن	۱۲۶۱۷ (۲۵/۹)	۱۰ (۱۸/۵)	
تحصیلات			
بیسواد	۳۴۰۵۶ (۷۰/۰)	۴۲ (۷۷/۸)	.۴۴
پنجم دبستان	۸۲۴۴ (۱۷/۰)	۸ (۱۴/۸)	
سوم راهنمایی	۲۲۰۱ (۴/۵)	۰ (۰/۰)	
دیپلم	۳۰۸۰ (۶/۳)	۴ (۷/۴)	
تحصیلات دانشگاهی	۱۰۴۱ (۲/۱)	۰ (۰/۰)	
وضعیت اقتصادی (Wealth Score)			
چارک اول	۱۳۲۷۸ (۲۷/۳)	۲۰ (۳۷/۰)	.۲۵
چارک دوم	۱۱۳۶۴ (۲۳/۴)	۹ (۱۶/۷)	
چارک سوم	۱۱۸۲۵ (۲۴/۳)	۱۵ (۲۷/۸)	
چارک چهارم	۱۲۱۵۵ (۲۵/۰)	۱۰ (۱۸/۵)	
وضعیت ابتلا به دیابت			
خیر	۴۵۲۴۹ (۹۳/۱)	۵۳ (۹۸/۱)	.۱۸
بلی	۳۳۷۳ (۶/۹)	۱ (۱/۹)	
مصرف ایپوم			
خیر	۴۰۴۰۶ (۸۳/۱)	۳۸ (۷۰/۴)	.۰۱
بلی	۸۲۱۶ (۱۶/۹)	۱۶ (۲۹/۶)	
مصرف سیگار			
خیر	۴۰۲۲۴ (۸۲/۷)	۳۶ (۶۶/۷)	.۰۰
بلی	۸۳۹۸ (۱۷/۳)	۱۸ (۳۳/۳)	
میزان مصرف سیگار (پاکت-سال)	۲/۹۴ ± ۱۰/۰۷	۷/۲۰ ± ۱۳/۶۰	.۰۰
سن ورود به مطالعه	۵۲ ± ۹	۵۹ ± ۹	.۰۰
وزن (کیلوگرم)	۶۸ ± ۱۵	۶۳ ± ۱۵	.۰۱
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۶۹ ± ۵/۳۹	۲۴/۷۷ ± ۴/۷۱	.۰۰
WHR (متر)	۱ ± ۰	۱ ± ۰	.۶۰
MET (ساعت در روز)	۲۹ ± ۱۲	۲۶ ± ۸	.۰۰

برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون من ویتنی یا تی استفاده شده است، برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مربع کای یا فیشر استفاده شده است، برای تمام متغیرهای کمی، مقادیر به صورت میانگین (انحراف معیار) گزارش شده است.

جدول ۲: نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای دریافت میوه و سبزی و فیبر رژیمی به عنوان عوامل خطر ابتلا به PC

متغیر	سپهک اول	سپهک دوم	سپهک سوم	P-for trend
گروه میوه و آبیوه دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۱۰۹/۹۴(۰/۰-۱۴۳/۳۲)	۱۷۲/۲۶(۱۴۳/۳۲-۲۰۴/۶۷)	۲۵۳/۸۹(۲۰۴/۶۸-۱۴۶۰/۹۴)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۳/۱۶۲۰۱	۱۴/۱۶۲۱۰	۱۷/۱۶۲۱۱	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۶۱۰۹	۱۲۷۳۷۳	۱۳۰۱۴۹	
مدل اول (CI) HR ^a	۱/۰۰	۰/۶۶(۰/۳۴-۱/۳۰)	۰/۷۷(۰/۴۱-۱/۴۵)	۰/۴۴
مدل دوم (CI) HR ^b	۱/۰۰	۰/۷۲(۰/۳۶-۱/۴۳)	۰/۹۰(۰/۴۵-۱/۸۱)	۰/۷۹
مدل سوم (CI) HR ^c	۱/۰۰	۰/۷۵(۰/۳۷-۱/۴۹)	۱/۰۳(۰/۵۰-۲/۱۲)	۰/۹۲
گروه سبزی دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۵۳/۹۶(۰/۰-۸۵/۳۳)	۱۱۸/۲۵(۸۵/۳۳-۱۶۱/۱۹)	۲۳۶/۲۳(۱۶۱/۱۹-۲۴۰/۲۷۰)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۹/۱۶۱۹۵	۱۰/۱۶۲۱۵	۱۵/۱۶۲۱۲	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۶۲۳۸	۱۲۵۸۳۷	۱۳۳۵۴۴	
مدل اول (CI) HR ^a	۱/۰۰	۰/۳۷(۰/۱۸-۰/۷۷)	۰/۵۵(۰/۲۹-۱/۰۴)	۰/۰۹
مدل دوم (CI) HR ^b	۱/۰۰	۰/۳۹(۰/۱۸-۰/۸۱)	۰/۶۰(۰/۳۰-۱/۱۹)	۰/۱۸
مدل سوم (CI) HR ^c	۱/۰۰	۰/۳۷(۰/۱۷-۰/۷۸)	۰/۵۷(۰/۲۷-۱/۱۸)	۰/۱۸
کل فیبر دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۱۵/۹۷(۱/۹۵-۱۹/۵۵)	۲۲/۴۸(۱۹/۵۵-۲۵/۱۰)	۲۸/۷۴(۲۵/۱۰-۹۲/۸۹)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۸/۱۶۱۹۶	۱۵/۱۶۲۰۹	۱۱/۱۶۲۱۷	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۴۸۱۱	۱۲۷۰۱۷	۱۳۱۸۰۳	
مدل اول (CI) HR ^a	۱/۰۰	۰/۶۱(۰/۳۲-۱/۱۵)	۰/۴۵(۰/۲۲-۰/۹۲)	۰/۰۲
مدل دوم (CI) HR ^b	۱/۰۰	۰/۵۵(۰/۲۷-۱/۰۲)	۰/۳۶(۰/۱۳-۰/۹۹)	۰/۰۳
مدل سوم (CI) HR ^c	۱/۰۰	۰/۵۸(۰/۲۸-۱/۰۲)	۰/۴۱(۰/۱۵-۱/۰۴)	۰/۰۵

a رگرسیون Cox تعدیل شده برای متغیر سن در هنگام ورود به مطالعه (متغیر پیوسته: سال) و دریافت انرژی کل (متغیر پیوسته: کیلوکالری)؛
 b رگرسیون Cox تعدیل شده برای متغیرهای سن در هنگام ورود به مطالعه (متغیر پیوسته: سال)، دریافت انرژی کل (متغیر پیوسته: کیلوکالری)، سابقه ابتلا به دیابت (بلی/خیر)، سیگار (متغیر پیوسته؛
 c رگرسیون Cox تعدیل شده برای متغیرهای سن در هنگام ورود به مطالعه (متغیر پیوسته: سال)، مصرف اپیوم (متغیر طبقه بندی شده؛ مصرف اپیوم به مدت حداقل ۶ ماه در طول زندگی)، شاخص توده بدنی (BMI؛
 پاکت-سال)، تحصیلات (بیسواد، پنجم ابتدایی، سوم راهنمایی، دیپلم، دانشگاهی)، مصرف اپیوم (متغیر طبقه بندی شده؛ مصرف اپیوم به مدت حداقل ۶ ماه در طول زندگی)، شاخص توده بدنی (BMI؛
 kg/m² متغیر پیوسته)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR؛ متغیر پیوسته: سانتیمتر)، قومیت (؛ ترکمن، غیر ترکمن)، جنسیت (مرد، زن)، معادل متابولیکی (MET؛ متغیر پیوسته: ساعت در روز)،
 سطح رفاه (چارک ۱ تا ۴)، منطقه مسکونی (شهری، روستایی)

بحث:

فیبر دریافتی

آنالیزهای آماری انجام شده روی ارتباط دریافت فیبر با ریسک ابتلا به این سرطان نشان داده است که مصرف فیبر رژیمی می تواند به طرز معنی داری در کاهش خطر ابتلا به سرطان پانکراس موثر باشد. نقش حمایت کنندگی دریافت کل فیبر رژیمی در کاهش ریسک سرطان پانکراس در بیشتر مطالعات مورد-شاهدی مشاهده شده است (۲۶-۲۰)، اما در یک مطالعه مورد کوهورت که جهت بررسی همین رابطه انجام شده است، رابطه ای بین دریافت فیبر و ابتلا به PC مشاهده نشده است (۲۷) در مطالعه مورد-شاهدی صورت گرفته در یک جمعیت ایتالیایی فیبر

پانکراس در مدل رگرسیونی تعدیل شده اول و دوم برای افرادی که در بالاترین سهک دریافت فیبر قرار داشتند، نسبت به افرادی که در پایین ترین سهک دریافت قرار داشتند و میانگین دریافت فیبرشان ۲۸/۷۴ گرم در روز بوده است به ترتیب ۰/۴۵ (۰/۲۲-۰/۹۲) و ۰/۳۶ (۰/۱۳-۰/۹۹) بوده است (P for trend = ۰/۰۲، P for trend = ۰/۰۳، به ترتیب). در حالی که شدت معنی داری این رابطه پس از در نظر گرفتن تمامی متغیرهای مخدوشگر در مدل نهایی اندکی کاهش یافت. CI = ۰/۱۵-۱/۰۵، ۰/۰۵، HR = ۰/۴۱، P for trend = ۰/۰۵) و بر این اساس افراد با سهک سوم نسبت به افراد در سهک اول دریافت به میزان ۵۹٪ کمتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پانکراس بودند.

اثرات حمایتی فیبر رژیمی در برابر چاقی و دیابت نوع ۲ تا حد زیادی مربوط به افزایش حس سیری است که به دلیل زیاد شدن تعداد دفعات جویدن، کاهش کالری دریافتی در هر وعده و در نهایت کاهش جذب ماکرونوترینت ها است. این مکانیسم بر اساس توانایی فیبر محلول رژیمی در تشکیل محلول ویسکوزی است که موجب طولانی شدن مدت زمان تخلیه معده و به دنبال آن مهار انتقال گلوکز، تری گلیسیرید و کلسترول در طول روده و در نتیجه کاهش سطح خونی گلوکز و اسیدهای چرب می شود. به طور کلی، متابولیسم کربوهیدرات ها به طرز موثری تحت تاثیر میزان فیبر دریافتی قرار می گیرد. (۳۶) از سوی دیگر، فیبر نامحلول موجب بهبود حساسیت به انسولین می شود، اما مکانیسم دقیق این عملکرد تقریباً میهم و نامشخص است. (۴۶ و ۴۷). احتمالاً هم فیبر محلول و هم فیبر نامحلول، در تنظیم هورمون های دخیل در تنظیم قند خون و تنظیم عملکرد انسولین مانند پلی پپتید انسولین تروپیک وابسته به گلوکز و پپتید-۱ شبه گلوگاکون که موجب تحریک ترشح انسولین، بهبود تحمل گلوکز و تاخیر در تخلیه معده می شوند، موثر باشند (۳۶، ۴۸، ۴۹)

از طرف دیگر، تاثیر تعدیل کنندگی فیبر رژیمی بر سیستم ایمنی از طریق تغییر در سطوح سرمی فاکتورهای التهابی کلیدی مانند CRP و $TNF-\alpha$ بوسیله اصلاح فلور میکروبی روده نیز از دیگر مکانیسم های مطرح شده برای عملکرد حمایت کنندگی فیبر در بهبود وضعیت التهابی ایجاد شده در بیماری های مزمن و سرطان هاست. (۳۶). علاوه بر آن، بر طبق مطالعات قبلی ریسک ابتلا به PC با سابقه ابتلا به دیابت و مقاومت انسولینی و اختلال در عملکرد انسولین مرتبط است. (۵۰) از سوی دیگر اغلب گروه های غذایی با فیبر بالا (مانند میوه ها و سبزیجات) حاوی ترکیبات آنتی اکسیدانی نیز می باشند که موجب ارتقا عملکردهای ضدسرطانی فیبر و اثر حمایتی آن در مقابل ریسک PC می شوند. به این مفهوم که بسیاری از اثرات این ترکیبات و فیبر به شکل سینرژیک بروز پیدا می کند. هم چنین، فیبرهای رژیمی با کاهش زمان ترانزیت روده ای مواد غذایی و اتصال به ترکیبات بالقوه شیمیایی در لومن موجب کاهش اثر کارسینوژنیک این ترکیبات می شوند. یکی دیگر از دلایل احتمالی تاثیرات مثبت فیبر دریافتی در کاهش ریسک PC نیز می تواند مربوط به این مسئله باشد که افرادی که رژیم های غذایی حاوی فیبر بالایی را دنبال می کنند به طور کلی سبک زندگی سالم تری نیز دارند که به خودی خود روی کاهش ریسک سرطان بسیار موثر است. (۴۵)

میوه و سبزی دریافتی

در مطالعه حاضر، بعد از آنالیز داده ها، رابطه ی معنی داری بین دریافت میوه ها، آمیوه ها، سبزیجات و ریسک PC در هیچ از مدل های رگرسیونی یافت نشد. براساس نتایج حاصل از آنالیز مروری سیستماتیک که بر روی ۵ مطالعه کوهورت آینده نگر در زمینه بررسی ارتباط بین دریافت کل میوه و سبزیجات و ریسک ابتلا به PC انجام گرفته است، بین دریافت

دریافتی با منشا میوه ها و سبزیجات مرتبط با کاهش خطر ابتلا به PC مرتبط بوده است در حالی که فیبر دریافتی با منشا غلات کامل چنین رابطه ای را نشان نداده است. (۲۶)

بر اساس مطالعات انجام شده در زمینه تعیین اتیولوژی کارسینوژنز پانکراس، هایپرانسولینمی (۲۸)، سندرم متابولیک (۲۹) و دیابت (۳۲-۳۰) از مهم ترین فاکتورها و بیماری های مرتبط با این سرطان شناخته شده اند. حتی در دو مطالعه گزارش گردیده است که دریافت متفورمین به عنوان درمانی برای دیابت در کاهش خطر ابتلا به این سرطان موثر بوده است. (۳۳ و ۳۴) در مطالعه ی کوهورت آینده نگر که توسط ولپین^۱ و همکاران بر روی افراد مورد مطالعه در ۵ کوهورت بزرگ در آمریکا با هدف بررسی ارتباط مارکهای گلیسمی، مقاومت به انسولین محیطی و عملکرد مختل شده سلول های بتا از طریق اندازه گیری HbA_{1c} در گردش پیش از تشخیص، انسولین، پرو انسولین و نسبت آنها با کارسینوژنز پانکراس انجام گرفته بود، نشان داده شد که مارکهای در گردش مقاومت انسولینی محیطی به جای هایپر گلیسمی و یا اختلال عملکرد سلول های بتا پانکراسی به صورت مستقل با ریسک ابتلا به سرطان پانکراس مرتبط هستند. این یافته ها ارتباط بین چاقی، دیابت نوع ۲ و سرطان پانکراس را روشن کرده و پیشنهاد می کند که تصحیح مقاومت به انسولین، می تواند به عنوان یک استراتژی پیشگیرانه در کارسینوژنز پانکراس به کار گرفته شود. (۳۵)

بنابر مطالعات گسترده ای که تاکنون در زمینه ارتباط بین دریافت فیبر رژیمی با انواع بیماری های مزمن انجام گرفته است، فیبر می تواند با مکانیسم های مختلفی از جمله کاهش هضم و جذب ماکرونوترینت ها و کاهش مدت زمان تماس ترکیبات کارسینوژن با لومن روده ای موجب کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی عروقی، انواع سرطان ها از جمله سرطان کولون، کولورکتال و سینه شود. (۳۹-۳۶) به علاوه، سازمان غذا و داروی آمریکا اثرات حمایت کنندگی فیبر رژیمی را در پیشگیری از سرطان و بیماری های احتقانی قلب (CHD) پذیرفته است. (۴۰ و ۴۱) مکانیسم دقیق عملکرد حمایتی فیبر در کاهش خطر سرطان ها هنوز به طور کامل روشن نشده است. از جدیدترین مکانیسم های پیشنهادی در مطالعات اخیر، تغییر در فلور باکتریایی روده ای می باشد که موجب بهبود متابولیسم میزبان از راه های مختلف مانند بهبود دکانژوگه شدن اسید صفراوی و تولید اسید های چرب کوتاه زنجیر و تعدیل ترکیبات بیواکتیو التهابی می گردد. (۳۶) از جمله تاثیرات مفید رژیم های غنی از فیبر بر متابولیسم انسولین از طریق اصلاح و تعدیل مسیرهای هورمونی مرتبط با کارسینوژنز سرطان پانکراس مانند فاکتورهای رشد شبه انسولینی مانند IGF-I می باشد. IGF-I به عنوان یکی از عوامل موثر بر کارسینوژنز در مراحل مختلف پیشروی سرطان شناسایی شده است. (۴۵-۴۲) یکی از مکانیسم های احتمالی اثر حمایت کنندگی فیبر رژیمی در مقابل ریسک سرطان، کاهش بار گلیسمی و بهبود حساسیت به انسولین است. (۴۵)

1. Wolpin

این گروه های غذایی و ریسک این سرطان رابطه معنی داری وجود ندارد. (۵۱) بررسی نتایج سایر مطالعاتی نیز در ارتباط با این موضوع انجام شده و در این متآنالیز مورد بررسی قرار نگرفته بودند نیز نتیجه مشابه ای را بدست می دهد. (۵۲-۵۴) در مطالعه مروری سیستماتیک کمی دیگری نیز که در همین زمینه انجام شد، نتیجه نهایی حاکی از آن بود که افزایش دریافت مرکبات بر اساس نتایج حاصل از مطالعات مورد-شاهدی می تواند موجب کاهش خطر ابتلا به این سرطان شود اما در مطالعات کوهورت چنین نتیجه ای تأیید نشده است. (۶۱-۵۴) از بین ۱۲ مطالعه کوهورت آینده نگر انجام شده در همین زمینه (۲۷ و ۴۰ و ۶۶-۶۰)، تنها ۲ مطالعه اثرات حمایت کنندگی میوه ها و سبزیجات دریافتی را در مقابل سرطان پانکراس گزارش کرده اند. این مطالعات شامل مطالعه ای در ژاپن که این اثرات را در مردان مورد بررسی (و نه در زنان) تأیید کرده است (۶۶) و مطالعه ای بر روی زنان سوئدی که این رابطه را تنها با افزایش مصرف سبزیجات خانواده کلم نشان داده است. (۶۲) در مطالعه کوهورت چند قومیتی (MEC) گزارش شد که بین افزایش دریافت میوه با بالا رفتن خطر ابتلا به PC ارتباط مستقیم معنی داری وجود دارد و این معنی داری در بین افراد سیگاری بسیار بیشتر می شود. اگرچه، در مورد مرکبات این رابطه تأیید نشد. از سوی دیگر، ارتباط معنی داری نیز بین کل مصرف سبزیجات و ریسک PC مشاهده نشد. تنها در افراد سیگاری افزایش مصرف سبزیجات برگ تیره موجب کاهش ریسک این سرطان شد و نیز در گروه افراد چاق افزایش دریافت سبزیجات به طور کلی ریسک سرطان را کاهش داد. (۶۷) همچنین، در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان داده شد که افزایش دریافت سبزیجات سرخ شده موجب افزایش ریسک ابتلا به این سرطان می شود. (۶۸) در مورد مصرف آبمیوه ها نتایج متفاوتی در زمینه تأثیر بر سرطان پانکراس گزارش شده اند. تعدادی از مطالعات نشان داده اند که افزایش دریافت این زیرگروه از میوه ها موجب کاهش ریسک ابتلا به PC (۴۱ و ۶۳) و در تعدادی نیز هیچ رابطه معنی داری را در رابطه با این ریسک نشان داده نشده است. (۵۴ و ۶۹ و ۷۰) در مطالعه حاضر، همانند مطالعات مذکور رابطه معنی داری بین دریافت میوه ها و سبزیجات و ریسک سرطان پانکراس مشاهده نشده است.

به دلیل این که در اکثریت مطالعات مورد-شاهدی انجام شده در این زمینه وجود اثر حمایت کنندگی دریافت این گروه های غذایی در مقابل خطر ابتلا به این سرطان تأیید شده است (۷۱)، به طور کلی، می توان گفت که علت متناقض بودن نتایج حاصل از مطالعات مورد-شاهدی با نتایج حاصل از مطالعات کوهورت ممکن است با موضوع احتمال بالاتر رخ دادن انواع سوگرایی ها در مطالعات مورد-شاهدی مرتبط باشد. از رایج ترین انواع سوگرایی های مشاهده شده در این مطالعات می توان به سوگرایی یادآمد اشاره کرد. بر همین اساس میزان ریسک ممکن است خیلی بیشتر یا کمتر از میزان واقعی آن تخمین زده شود. از سوی دیگر، به دلیل اینکه اطلاعات دریافتیهای رژیمی بعد از ابتلا به بیماری و تشخیص آن از افراد مورد مطالعه جمع آوری می گردد، سوگرایی انتخاب

از دیگر سوگرایی های رایج در این مطالعات می باشد. این نوع سوگرایی ممکن است به علت اینکه سرطان پانکراس بسیار کشنده است و اکثریت بیماران مبتلا به فاصله کمی پس از تشخیص فوت می کنند، ممکن است به جز سوگرایی انتخاب مسئله طبقه بندی نادرست افتراقی بیماری هم اتفاق بیفتد. سوگرایی اطلاعات (برای مثال اشتباه و نقص در جمع آوری دریافت های رژیمی افراد مورد مطالعه) از دیگر موارد سوگرایی های رایج مطالعات مورد-شاهدی می باشد. زیرا بر اساس دلائل مذکور در بسیاری از این مطالعات امکان مصاحبه مستقیم با خود فرد مبتلا به سرطان وجود نداشته و برای جمع آوری اطلاعات از خویشاوندان، نزدیکان و سایر اعضای خانواده ایشان استفاده می شود.

در انتها، تنها مسئله ای که باقی می ماند احتمال وجود متغیرهای مخدوشگر باقی مانده و دیگر توضیحات غیر علیتی است. این مطالعه در یک جمعیت مسن تر از ۴۰ سال (یعنی در یک جمعیت میانسال و پیر) در یک منطقه در معرض خطر بالا برای ابتلا به سرطان انجام شده است، بنابراین ضرورتاً نمی توان نتایج حاصل از آن را به جمعیت های دیگر تعمیم داد. اگرچه، در سایر مطالعات مشابه انجام شده در کشورهای توسعه یافته و غربی نیز نتایج کاملاً مشابهی گزارش شده است.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می توان به این موضوع اشاره کرد که این اولین بار است که یک مطالعه کوهورت آینده نگر مبتنی بر جامعه با جمعیت تحت پوشش بالای بیست هزار نفر و مدت پیگیری بالای ۱۰ سال در آسیای غربی و مرکزی انجام می شود. علی رغم وسعت جمعیت تحت پوشش، مرحله پیگیری جمع آوری اطلاعات سرطان های مشاهده شده و علل رخداد مرگ با کیفیت بالا انجام شده و میزان عدم دستیابی به افراد (loss to follow up) بسیار ناچیز بوده که این نیز از نقاط قوت مطالعه به شمار می رود. (۱۴، ۱۵)

نتیجه گیری :

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر، رابطه معنی داری بین ابتلا به سرطان پانکراس و دریافت میوه ها و سبزیجات مشاهده نشد. به طور کلی، با توجه به محدود بودن مطالعات در این زمینه و همچنین ضد و نقیض بودن مشاهدات هنوز ابهامات زیادی در زمینه دریافت های رژیمی از گروه های مختلف غذایی و وجود دارد. در مورد دریافت فیبر رژیمی، نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که افزایش فیبر دریافتی می تواند در کاهش ریسک ابتلا به سرطان پانکراس موثر باشد. در نتیجه، یافته های به دست آمده در مطالعه حاضر بر اهمیت انتخاب رژیم غذایی با محتوای فیبر بالا به منظور پیشگیری از بیماری سرطان پانکراس تأکید می کند.

REFERENCES:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-61.
3. Zhang J, Dhakal IB, Gross MD, Lang NP, Kadlubar FF, Harnack LJ, et al. Physical activity, diet, and pancreatic cancer: a population-based, case-control study in Minnesota. *Nutr Cancer* 2009;61:457-65.
4. van Boeckel PG, Boshuizen HC, Siersema PD, Vrieling A, Kunst AE, Ye W, et al. No association between educational level and pancreatic cancer incidence in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol* 2010;34:696-701.
5. Rohrmann S, Linseisen J, Nothlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjonneland A, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:617-24.
6. Pandol S, Gukovskaya A, Edderkaoui M, Dawson D, Eibl G, and Lugea A. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27 Suppl 2:127-34.
7. Hart AR, Kennedy H, and Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:275-82.
8. Anderson LN, Cotterchio M, and Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2009;20:825-34.
9. Bosetti C, Bravi F, Turati F, Edefonti V, Polese J, Decarli A, et al. Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol* 2013;23:124-8.
10. Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, Silverman DT, Subar AF, Park Y, et al. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:431-40.
11. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillmoe KD, Swanson GM, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1830-7.
12. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A, et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:586-97.
13. Grote VA, Rohrmann S, Nieters A, Dossus L, Tjonneland A, Halkjaer J, et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia* 2011;54:3037-46.
14. Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, Islami F, Nouraei M, Sadjadi AR, et al. Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of oesophageal cancer in northern Iran. *Int J Epidemiol* 2010;39:52-9.
15. Jafari E, Pourshams A, Khademi H, Sadjadi AR, Fazeltabar-Malekshah A, Gouglani G, et al. First Phase Report of the Golestan Cohort Study; A Prospective study of Cancers and Chronic Diseases Risk Factors in 50,000 Inhabitants of North Eastern of Iran. *Govaresh* 2009;14:7-14.
16. Ghorbani Z, Pourshams A, Fazeltabar Malekshah A, Sharafkhan M, Poustchi H, and Hekmatdoost A. Major Dietary Protein Sources in Relation to Pancreatic Cancer: a Large Prospective Study. *Arch Iran Med* 2016;19:248-56.
17. Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Nouraei M, Gouglani G, et al. Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24 h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:971-7.
18. Azar M, Sarkisian E, Food Composition Table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute, and Shahid Beheshti University Press 1980.
19. Food and Nutrition Information Center and 2009. US Department of Agriculture: Food composition table (FCT).
20. Howe GR, Jain M, and Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: Results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer* 1990;45:604-8.
21. Howe GR, Ghadirian P, de Mesquita HBB, Zatonski WA, Baghurst PA, Miller AB, et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the search programme. *Int J Cancer* 1992;51:365-72.
22. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh C-c, Karakatsani A, Trichopoulos A, Toupadaki N, et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control* 1993;4:383-9.
23. Ji BT, Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, Dai Q, Wacholder S, et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:885-93.
24. Chan JM, Wang F, and Holly EA. Whole Grains and Risk of Pancreatic Cancer in a Large Population-based Case-Control Study in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 2007;166:1174-85.
25. Zhang XG, Xu P, Liu Q, Yu CH, Zhang Y, Chen SH, et al. Effect of tea polyphenol on cytokine gene expression in rats with alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:268-72.
26. Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A, Negri E, Dal Maso L, Polese J, et al. Fiber intake and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol* 2012;23:264-8.
27. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, and Albanes D. Prospective Study of Diet and Pancreatic Cancer in Male Smokers. *Am J Epidemiol* 2002;155:783-92.
28. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of ep-

- idemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:63-70.
29. Rosato V, Tavani A, Bosetti C, Pelucchi C, Talamini R, Polesel J, et al. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism* 2011;60:1372-8.
 30. Luo J, Chlebowski R, Liu S, McGlynn K, Parekh N, White D, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancers among postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2013;24:577-85.
 31. Pandey A, Forte V, Abdallah M, Alickaj A, Mahmud S, Asad S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Minerva endocrinologica* 2011;36:187-209.
 32. Chiou WK, Hwang JS, Hsu KH, and Lin JD. Diabetes mellitus increased mortality rates more in gender-specific than in nongender-specific cancer patients: a retrospective study of 149,491 patients. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:701643.
 33. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, and Meier CR. Use of Antidiabetic Agents and the Risk of Pancreatic Cancer: A Case-Control Analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:620-6.
 34. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *The Oncologist* 2012;17:813-22.
 35. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, et al. Hyperglycemia, Insulin Resistance, Impaired Pancreatic β -Cell Function, and Risk of Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1027-35.
 36. Kaczmarczyk MM, Miller MJ, and Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism* 2012;61:1058-66.
 37. Deschasaux M, Zelek L, Pouchieu C, His M, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between dietary fiber intake and breast cancer risk. *PLoS One* 2013;8:e79718.
 38. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:1394-402.
 39. Bordonaro M, Lazarova DL, and Sartorelli AC. Butyrate and Wnt signaling: a possible solution to the puzzle of dietary fiber and colon cancer risk? *Cell Cycle* 2008;7:1178-83.
 40. Khan MM, Goto R, Kobayashi K, Suzumura S, Nagata Y, Sonoda T, et al. Dietary habits and cancer mortality among middle aged and older Japanese living in hokkaido, Japan by cancer site and sex. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:58-65.
 41. Chan JM, Wang F, and Holly EA. Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2093-7.
 42. Hallfrisch J, Facn, and Behall KM. Mechanisms of the effects of grains on insulin and glucose responses. *J Am Coll Nutr* 2000;19:320S-5.
 43. Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, and Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2006;83:275-83.
 44. Heinen MM, Verhage BA, Lumey L, Brants HA, Goldbohm RA, and van den Brandt PA. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:970-7.
 45. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, and La Vecchia C. Selected Aspects of Mediterranean Diet and Cancer Risk. *Nutr Cancer* 2009;61:756-66.
 46. Raninen K, Lappi J, Mykkanen H, and Poutanen K. Dietary fiber type reflects physiological functionality: comparison of grain fiber, inulin, and polydextrose. *Nutr Rev* 2011;69:9-21.
 47. Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C, Holst JJ, Namsolleck P, Ristow M, et al. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia* 2005;48:2343-53.
 48. Naslund E, Bogefors J, Skogar S, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol* 1999;277:R910-6.
 49. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients* 2010;2:1266-89.
 50. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, and Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994;70:950-3.
 51. Paluszkiwicz P, Smolinska K, Debinska I, and Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2012;36:60-7.
 52. Shigihara M, Obara T, Nagai M, Sugawara Y, Watanabe T, Kakizaki M, et al. Consumption of fruits, vegetables, and seaweeds (sea vegetables) and pancreatic cancer risk: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Epidemiol* 2014;38:129-36.
 53. Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, and van den Brandt PA. Intake of vegetables, fruits, carotenoids and vitamins C and E and pancreatic cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* 2012;130:147-58.
 54. Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjønneland A, et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009;124:1926-34.
 55. Bae JM, Lee EJ, and Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009;38:168-74.
 56. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, and Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002;155:783-92.
 57. Zheng W, McLaughlin J, Gridley G, Bjelke E, Schuman L, Silverman D, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4:477-82.
 58. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, and Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-23.
 59. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer:

- a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:347-53.
60. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, and Kolonel LN. Vegetable intake and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007;165:138-47.
 61. 61. Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, and Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer* 1994;58:46-9.
 62. Larsson SC, Hakansson N, Naslund I, Bergkvist L, and Wolk A. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:301-5.
 63. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Yagyu K, Obata Y, Inaba Y, et al. Dietary habits and pancreatic cancer risk in a cohort of middle-aged and elderly Japanese. *Nutr Cancer* 2006;56:40-9.
 64. Isaksson B, Jonsson F, Pedersen NL, Larsson J, Feychting M, and Permert J. Lifestyle factors and pancreatic cancer risk: A cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2002 0;98:480-2.
 65. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, and Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 2003;88:689-94.
 66. Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *Int J Epidemiol* 2003;32:257-62.
 67. Nothlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, and Kolonel LN. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1495-501.
 68. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Zinab HE, Farrokhzad S, Rahimi R, Malekzadeh R, et al. Dietary food groups intake and cooking methods associations with pancreatic cancer: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2015;34:225-32.
 69. Mueller NT, Odegaard A, Anderson K, Yuan JM, Gross M, Koh WP, et al. Soft drink and juice consumption and risk of pancreatic cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:447-55.
 70. De Mesquita HBB, Maisonneuve P, Runia S, and Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: A population-based case-control study in the Netherlands. *Int J Cancer* 1991;48:540-9.
 71. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJ, Kendall CW, and La Vecchia C. Glycemic index in chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1049-71.