

# Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки

И.Н. Григорьева✉

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

## Аннотация

В статье дается обзор метаанализов, исследующих потребление алкоголя и безалкогольных (кофе, чай, молочных продуктов) напитков в отношении риска рака поджелудочной железы – РПЖ (PubMed, 1995–2019 гг.). Повышенный риск РПЖ был связан с высоким потреблением алкоголя. Повышенный риск употребления алкоголя не объясняется наличием в анамнезе панкреатита, курения табака или диабета. Легкое и умеренное потребление алкоголя может снизить риск РПЖ, вероятно, из-за снижения уровня инсулина, что приводит к снижению риска РПЖ. Взаимосвязь между алкоголем и РПЖ была сильнее у мужчин, чем у женщин. Некоторые метаанализы показали, что небольшое количество кофе может снизить риск РПЖ, а большое количество – повысить риск РПЖ. Другие метаанализы не подтвердили какую-либо связь между риском РПЖ и потреблением кофе или чая. Один метаанализ показал прямую связь риска РПЖ с потреблением молочных продуктов, но большинство исследований не выявило такой связи. Считается, что питание связано с риском РПЖ, но степень риска из-за структуры потребления напитков (доза, длительность, образцы алкоголя, кофе, чай, молочных продуктов) до сих пор не ясна.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, метаанализы, риск, алкоголь, кофе, чай, молочные продукты

**Для цитирования:** Григорьева И.Н. Риск рака поджелудочной железы: алкогольные и неалкогольные напитки. Терапевтический архив. 2022;94(2):265–270. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201375

REVIEW

## Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages

Irina N. Grigor'eva✉

Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

## Abstract

This article provides an overview of the metaanalyses (PubMed, 1995–2019) of alcohol and non-alcoholic (coffee, tea, dairy products) beverage consumption in relation to risk of pancreatic cancer – PC (PubMed, 1995–2019). Increased the PC risk was associated with high alcohol intake. The increased risk for heavy drinking did not explained by residual confounding by history of pancreatitis or tobacco smoking or diabetes. Light-moderate alcohol intake may reduced the PC risk, probably due to the fasting insulin levels decrement, which leads to the diminished the PC risk. The association between alcohol and the PC was stronger in men than in women. Some metaanalyses demonstrated that a small amount of coffee may reduce PC risk, and a large amount – to increase PC risk. Another meta-analyses have not confirmed any association between the PC risk and coffee or tea consumption. One meta-analysis revealed a direct association of the PC risk with the dairy products consumption, but most research showed no such connection. Nutrition is considered to be associated with the PC risk, but the degree of risk due to structure of beverages consumption (dose, duration, alcohol, coffee, tea, dairy products pattern) is still not clear.

**Keywords:** pancreatic cancer, meta-analysis, risk, alcohol, coffee, tea, dairy products

**For citation:** Grigor'eva IN. Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):265–270. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201375

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является высокоагрессивным раком и занимает 12-е место по распространенности рака с 338 тыс. новых случаев и 7-й самой частой причиной смерти от рака в мире, повлекшей за собой 331 тыс. смертей у обоих полов в 2012 г. [1]. В разных регионах мира РПЖ встречается нечасто. По данным GLOBOCAN (2012 г.), уровень заболеваемости, стандартизированный по возрасту, наиболее высок в Северной Америке (7,4/100 тыс.), средний – в Европе (6–7,3/100 тыс.), Океании (>6/100 тыс.) и самый низкий – в Южной и Центральной Азии и большей части Африки (1,0/100 тыс.) [1].

У РПЖ многофакторная этиология – табак, алкоголь, группа крови, ожирение [2], отсутствие физической актив-

ности, диабет [3], питание, семейный анамнез, генетика, инфекция (*Helicobacter pylori*, вирус гепатита С), панкреатит и др. [4].

Электронный поиск литературы выполнен в PubMed (предоставленном Национальной медицинской библиотекой), Web of Science и Google Scholar, чтобы определить приемлемые работы, написанные на английском языке, опубликованные до 15 сентября 2019 г., где были исследованы связи между РПЖ и алкоголем и безалкогольными напитками. Мы используем следующие ключевые слова или фразы: «dietary pattern», или «eating pattern», или «food pattern», или «diet», или «alcohol drinking», или «alcohol consumption», или «coffee», или «coffee consumption», или «coffee intake»,

## Информация об авторе / Information about the author

✉Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики». Тел.: +7(913)752-07-02; e-mail: igrigorieva@ngs.ru; ORCID: 0000-0003-0069-7744

✉Irina N. Grigor'eva. E-mail: igrigorieva@ngs.ru; ORCID: 0000-0003-0069-7744

или «tea», или «tea consumption», или «tea intake», или «dairy consumption», или «dairy intake», или «pancreatic cancer», или «pancreatic neoplasm», или «pancreatic carcinoma». Кроме того, мы провели поиск в списках литературных ссылок найденных статей, чтобы определить дальнейшие исследования.

Влияние потребления алкоголя на риск возникновения РПЖ может варьировать в зависимости от типа потребляемого алкоголя, дозы алкоголя, этнической принадлежности и т.д. Механизмы, посредством которых потребление алкоголя оказывает канцерогенное влияние на ПЖ, различны и не до конца понятны. Международное агентство по исследованию рака (IARC) определило этанол и его основной метаболит ацетальдегид в качестве канцерогена для людей [5]. Механизмы, лежащие в основе алкоголь-индуцированного рака, включают: генотоксическое действие ацетальдегида, изменения в метилировании ДНК, сверхэкспрессию факторов роста и их рецепторов [6], окислительное повреждение ДНК и нарушение регуляции пролиферации и апоптоза [7], клеточный стресс, повышение концентрации эстрогенов [8], дефицит питательных веществ, например изменение метаболизма фолатов [9], нарушение иммунного надзора [6] и воспаление [10]. Воспалительная реакция в ткани ПЖ, вероятно, является ключевым канцерогенным эффектом потребления алкоголя в больших количествах [11].

S. Valean и соавт. (2018 г.) анализируют временную динамику РПЖ в Румынии с точки зрения уровней смертности (1980–2012 гг.), показателей заболеваемости (2008–2012 гг.) и данных о потреблении алкоголя (1961–2010 гг.) [12]. Авторы показали тенденцию к увеличению смертности от РПЖ у обоих полов между 1980 и 2012 г. (с 5,50‰ в 1980 г. до 9,30‰ в 2012 г. у мужчин и с 2,92 до 5,10‰ у женщин соответственно), а также тенденцию к увеличению стандартизированного по возрасту показателя смертности, выраженного в числе случаев смерти на 100 тыс. населения для РПЖ у женщин (с 5,20 в 2008 г. до 5,90 в 2012 г.). Потребление алкоголя на душу населения (литров чистого алкоголя в год) увеличилось за тот же период в среднем с 5,0 в 1961 г. до 14,4 в 2008–2010 гг. Авторы считают, что РПЖ связан с повышенным потреблением алкоголя.

Гетерогенность оценивали с использованием Q-теста и статистики I-квадрата [13]. Значение  $p$  Q-критерия  $>0,10$  или  $I^2 < 50\%$  указывало на отсутствие гетерогенности между исследованиями, и для расчета pooled odds ratios, т.е. отношений шансов (ОШ), объединенных из нескольких исследований (оОШ) использовалась модель с фиксированными эффектами. Если значение  $p$  Q-критерия  $\leq 0,10$  или  $I^2 \geq 50\%$  указывало на высокую степень неоднородности среди исследований, то для метаанализа использовалась модель случайных эффектов [13].

Международный метаанализ воздействия алкоголя на возникновение РПЖ дал противоречивые результаты. Метаанализ Y. Wang и соавт. (2016 г.) включал 19 проспективных исследований (21 когорта), в которых представлены данные 4 211 129 человек [14]. Повышенный риск РПЖ был связан с высоким потреблением алкоголя (относительный риск – ОР 1,15; 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,25,  $p=0,001$ ). Но потребление алкоголя в низкой или средней степени достоверно не было связано с риском РПЖ ( $p>0,05$ ). Между исследованиями гетерогенность была низкой для легкого ( $I^2=0,0\%$ ), среднего ( $I^2=0,0\%$ ) и высокого потребления алкоголя ( $I^2=14,5\%$ ).

В метаанализе (5 исследований «случай-контроль», в которые вошли 3997 пациентов, в том числе 1612 пациентов с РПЖ в китайской популяции) Y. Li и соавт. (2011 г.)

не обнаружили значимой связи между потреблением алкоголя и риском РПЖ (оОШ 1,15, 99% ДИ 0,97–1,37,  $p=0,04$ ;  $p=0,10$ ,  $I^2>50\%$ ) на основании уровня значимости  $p<0,01$  [15]. Но анализ в подгруппах выявил, что потребление алкоголя было значительным фактором риска для РПЖ среди китайских мужчин (оОШ 1,71, 99% ДИ 1,32–2,20,  $p<0,00001$ ). Отмечались связи между риском РПЖ и алкоголизмом в «Проспективном исследовании China Kadoorie Biobank», для которого был отобран 512 891 взрослый (688 случаев РПЖ) из 10 различных областей в течение 2004–2008 гг. [16]. По сравнению с трезвенниками мужчины, которые выпивали  $<140$ , 140–280 или 280–420 г алкоголя в неделю, имели незначительный 10% избыточный риск РПЖ [отношение рисков – HR 1,12 (0,81–1,55), 1,09 (0,78–1,53) и 1,14 (0,76–1,70)], тогда как у мужчин, которые выпивали  $\geq 420$  г в неделю, риск был на ~70% выше (HR 1,69, 1,21–2,37,  $p$  для тренда равен 0,007). Умеренное употребление алкоголя (т.е.  $<280$  г в неделю) не было связано с риском РПЖ (HR 1,09, 0,86–1,39). Дополнительная коррекция на диабет не изменила связи между алкоголем и риском РПЖ [16]. Согласно метаанализу P. Maisonneuve и соавт. (2015 г.), алкоголь не входит в список основных факторов риска, связанных с РПЖ [17].

В двух крупных проспективных когортных исследованиях мужчин и женщин, живущих в Соединенных Штатах, риск РПЖ не повышался с ростом дозы потребляемого алкоголя [18]. В метаанализе, включающем 827 случаев нейроэндокринных опухолей ПЖ и 2407 лиц группы контроля, показано, что алкоголь может быть фактором риска для нейроэндокринных опухолей ПЖ: скорректированное оОШ 1,09 (95% ДИ 0,64–1,85;  $p=0,75$ ;  $I^2=85,2\%$ ) для любого потребления алкоголя, ОШ 2,72 (95% ДИ 1,25–5,91;  $p=0,01$ ;  $I^2=57,8\%$ ) для злоупотребления алкоголем, но в метаанализе наблюдалась значительная гетерогенность –  $I^2>50\%$  [19].

V. Bagnardi и соавт. (2001 г.) выполнили поиск эпидемиологической литературы с 1966 по 2000 г.: в метаанализе, включавшем 17 исследований (2524 случая РПЖ), не выявлено значимой связи между алкоголем и РПЖ: объединенный ОР (оОР) 0,98 (95% ДИ 0,90–1,05), связанный с потреблением алкоголя в дозе 25 г в день, оОР 1,05 (95% ДИ 0,93–1,18), связанный с потреблением алкоголя 50 г алкоголя в день, оОР 1,18 (95% ДИ 0,94–1,49), связанный с потреблением алкоголя 100 г алкоголя в день [20]. Тест на неоднородность  $p<0,05$ . V. Bagnardi и соавт. (2015 г.) в последнем метаанализе 39 исследований, опубликованных в период с 1956 по 2012 г., в том числе 27 326 случаев РПЖ из общего числа 486 538 случаев рака, установили, что потребление алкоголя в значительной степени было связано с повышенным риском РПЖ (ОР 1,19, 95% ДИ 1,11–1,28,  $I^2=0$ ) [21]. Эту однонаправленную ассоциацию потребления алкоголя с повышенным риском РПЖ подтверждали в разных исследованиях. Связь между алкоголем и РПЖ была сильнее у мужчин, чем у женщин. Влияние алкоголизма (heavy drinkers) на риск РПЖ было статистически значимым только у мужчин (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27,  $I^2=0$ ), а не у женщин (ОР 1,17; 95% ДИ 0,98–1,40,  $I^2=2$ ). Авторы не нашли существенных доказательств риска РПЖ для легкого и умеренного потребления алкоголя у обоих полов [21]. Легкое умеренное потребление алкоголя может снизить риск РПЖ, вероятно, из-за того, что умеренное потребление снижает уровень инсулина натощак, что связано с уменьшением риска РПЖ [22].

В отношении дозы алкоголя S. Gupta и соавт. (2010 г.) сообщали, что сильное (heavy) потребление алкоголя было

связано с РПЖ среди мужчин и может быть обусловлено дозой, продолжительностью и характером потребления алкоголя, включая пьянство [23]. Эта точка зрения согласуется с результатами метаанализа I. Tgamacere и соавт. (2010 г.), изучавших отношения дозы к риску [13 457 случаев в когортных ( $n=11$ ) и исследованиях «случай-контроль» ( $n=21$ ), опубликованных до 2009 г.] [24]. Объединенный ОР для  $<3$  «drinks» в день составил 0,92 (95% ДИ 0,86–0,97,  $p$  для гетерогенности 0,06) и оОР 1,22 (95% ДИ 1,12–1,34) для  $\geq 3$  «drinks» в день (стандартная доза алкоголя, которая в английском языке носит название «drinks», включает от 13,7 г до 20 г чистого алкоголя; «drinks» рассчитывают для водки, вина, пива и т.д.). Гетерогенности между исследованиями не наблюдалось. Повышенный риск РПЖ для пьянства, по-видимому, не объясняется такими конфаундерами, как наличие в анамнезе панкреатита или табакокурения [24]. Метаанализ 32 исследований показал, что высокие показатели потребления алкоголя ( $\geq 3$  «drinks» в день) были связаны с заметным увеличением ОР (ОР 1,22) для РПЖ [25].

В объединенном анализе первичных данных из 14 проспективных когортных исследований [26] обнаружена положительная связь с риском РПЖ для дозы приема алкоголя (объединенный многовариантный ОР 1,22; 95% ДИ 1,03–1,45 при сравнении  $\geq 30$  и 0 г алкоголя в день;  $p$  для гетерогенности между исследованиями равен 0,80). Считается, что потребление алкоголя связано с повышенным риском РПЖ, но степень риска из-за структуры потребления все еще не ясна.

Стиль и количество потребляемого алкоголя в разных странах различны. Например, в мусульманских странах на Ближнем Востоке и в Западной Азии связь между алкоголем и риском для РПЖ не обнаружена [27].

Многочисленные метаболические эффекты алкоголя могут действовать совместно с другими факторами риска (диетическими, экологическими и генетическими), что приводит к развитию РПЖ [28].

**Потребление кофе** было связано со снижением риска возникновения нескольких хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, болезнь Паркинсона, заболевания печени и некоторые опухоли [29]. Получены противоположные результаты о связи между риском РПЖ и потреблением кофе в целом [30–32]. Один метаанализ показал положительную связь между потреблением кофе и риском РПЖ в Китае [31], другой метаанализ в Китае – отрицательную связь [32]. Сообщалось о зависимости «доза–реакция» между кофе и риском РПЖ в виде U-образной кривой [33]. J. Dong и соавт. (2011 г.) в метаанализе заключают, что существует обратная ассоциация между потреблением кофе и риском РПЖ: суммарный ОР РПЖ был равен 0,82 (95% ДИ 0,69–0,95,  $Q=21,88$ ,  $p=0,057$ ,  $I^2=40,6\%$ ) для пьющих кофе в обычном количестве, ОР 0,86 (0,76–0,96,  $Q=16,12$ ,  $p=0,186$ ,  $I^2=25,6\%$ ) для тех, кто пьет кофе от низкого до умеренного количества, и ОР 0,68 (0,51–0,84,  $Q=7,82$ ,  $p=0,729$ ,  $I^2=0\%$ ) для тех, кто пьет много кофе, по сравнению с теми, кто не пил или редко пил кофе [29]. Метаанализ H. Rap и соавт. (2016 г.) также указал, что высокое потребление кофе связано с пониженным риском РПЖ (ОР для самого высокого и самого низкого потребления кофе равен 0,75, 95% ДИ 0,63–0,86), но наблюдалась существенная гетерогенность результатов ( $I^2=37,8\%$ ,  $p$  для гетерогенности равен 0,045) [32].

S. Bidel и соавт. (2013 г.) не обнаружили существенной связи между потреблением кофе и риском РПЖ в финском проспективном когортном исследовании: скор-

ректированное с учетом нескольких факторов HR заболеваемости РПЖ для  $\geq 10$  чашек кофе в день по сравнению с непьющими было равным 0,82 (95% ДИ 0,38–1,76;  $p$  для тренда 0,95) [34]. В проспективном исследовании US NIH-AARP Diet and Health Study (2015 г.) не показано связи между риском РПЖ и потреблением кофе: по сравнению с тем, кто никогда не пил кофе, HR (95% ДИ), скорректированное с учетом истории курения табака, составило 1,05 (0,85–1,30), 1,06 (0,86–1,31), 1,03 (0,85–1,25), 1,00 (0,79–1,25) и 1,24 (0,93–1,65) для  $<1$ , 1, 2–3, 4–5 и  $\geq 6$  чашек в день соответственно,  $p$  для тренда 0,46 [35]. Метаанализ результатов проспективного исследования «Миллион женщин», проведенного в Великобритании, показал, что статистически значимая связь между потреблением кофе и риском РПЖ незначительна или отсутствует у курильщиков и никогда не курящих, суммарный ОР 1,00, 95% ДИ 0,86–1,17, для  $\geq 2$  по сравнению с отсутствием потребления кофе [36].

В некоторых исследованиях отдельно исследовались ассоциации кофе с кофеином и кофе без кофеина [18, 35, 37, 38]. В метаанализе, проведенном в США, доказано, что потребление кофе не связано с повышенным риском РПЖ в когорте или после объединения результатов (объединенный ОР 0,62; 95% ДИ 0,27–1,43) для более 3 чашек кофе в день против непьющих кофе; не выявлено статистически значимых ассоциаций потребления кофе без кофеина или общего кофеина [18]. В проспективном исследовании диеты и здоровья NIH-AARP в США наблюдаемое отсутствие связи было одинаковым для всех исследованных слоев (пол, статус курения, кофеина и распространенность диабета) и не наблюдалась связь между потреблением кофе и РПЖ [35].

В рамках Европейского проспективного исследования в области питания и онкологических заболеваний (EPIC) ни общее потребление кофе (HR 1,03; 95% ДИ 0,83–1,27; высокое потребление против низкого потребления), ни потребление кофе без кофеина (HR 1,12; 95% ДИ 0,76–1,63; высокое потребление против низкого потребления) не связаны с риском развития РПЖ [37]. Умеренно низкое потребление кофе с кофеином связано с повышенным риском РПЖ (HR 1,33; 95% ДИ 1,02–1,74) по сравнению с низким потреблением [37]. В то же время авторы могут недооценивать риск РПЖ, так как не были исследованы ассоциации с точки зрения анатомической локализации и гистологического типа РПЖ. Например, в исследовании EPIC потребление кофе с кофеином и без не связано с общим риском рака желудка. Тем не менее общее потребление кофе и кофе с кофеином может быть связано с повышенным риском рака кардиального отдела желудка [39]. Связи между кофе и риском рака могут значительно различаться у разных типов рака. Метаанализы доказали, что потребление кофе не связано с риском развития рака яичников [40], но связано с уменьшением риска рака ротовой полости, глотки, печени, толстой кишки, простаты, эндометрия и меланомы и повышенным риском рака легких [41].

В итальянском метаанализе (2012 г.), основанном на 37 исследованиях «случай-контроль» и 17 когортных исследованиях, приводятся количественные доказательства того, что потребление кофе незначительно связано с риском РПЖ, даже при высоких потреблении оОР составил 1,08 (95% ДИ 0,94–1,25) [38]. Но предыдущее итальянское многоцентровое исследование (1995 г.), проведенное итальянской исследовательской группой по раку ПЖ в 14 итальянских центрах, показало, что между кофе и риском РПЖ может существовать причинно-следственная связь

«доза–эффект»: было доказано, что потребление более 3 чашек кофе на душу населения в день значительно увеличивает риск РПЖ (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,53–4,18,  $p < 0,001$ ) [42].

Данные о типе приготовления кофе и дозозависимом влиянии кофе на риск РПЖ также неоднородны. N. Vhoorathy и соавт. (2013 г.) не наблюдали дифференцированного ответа на дозу кофе [37]. Однако в метаанализе «доза–ответ» (2019 г.), в котором участвовали 959 992 человека и 3831 случай РПЖ (13 когортных исследований), определено, что увеличение риска РПЖ связано с потреблением кофе в зависимости от дозы: риск РПЖ увеличивался на 5,87% (оОР 1,06, 95% ДИ 1,05–1,07) с увеличением потребления на одну чашку в день [43]. Анализ «доза–ответ» в другом метаанализе (2016 г.), со статистически умеренной неоднородностью ( $I^2=47,9\%$ ,  $p=0,008$ ), обнаружил, что в Китае увеличение потребления кофе на одну чашку было связано с увеличением риска РПЖ на 1% [31]. Эти исследования дали противоречивые результаты.

Тип приготовления кофе (т.е. фильтрованный или сваренный) может влиять на концентрацию и типы компонентов, присутствующих в чашке кофе, и может иметь отношение к риску РПЖ [44]. В проспективном когортном исследовании использовались данные 193 439 участников из «Норвежского исследования рака у женщин» и «Исследования здоровья и заболеваний Северной Швеции» [45]. Потребители кофе с высокой степенью фильтрации ( $\geq 4$  стаканов в день) имели мультивариантный скорректированный HR 0,74 РПЖ (95% ДИ 0,57–0,95) по сравнению с потребителями кофе легкой фильтрации ( $\leq 1$  стакана в день) [45]. Авторы предполагают, что увеличение потребления фильтрованного кофе может снизить риск РПЖ.

Эти данные указывают на то, что потребление кофе кажется в целом безопасным при обычных уровнях потребления [46]. Но высокое потребление кофе по сравнению с низким может иметь неблагоприятные последствия для риска РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить потенциальные основные механизмы, с помощью которых потребление кофе может снизить риск развития РПЖ.

Показано, что **полифенолы зеленого чая** обладают антимутагенными, антигенотоксическими и антиканцерогенными свойствами [47]. Данные эпидемиологических исследований потребления чая и рака пищеварительной системы противоречивы: в метаанализе риска рака пищевода [48], метаанализе риска рака желудка [49], метаанализе риска рака печени [50] продемонстрирован благоприятный эффект зеленого чая в отношении риска рака, но метаанализ риска потребления чая и всех видов рака не подтвердил связь между чаем и раком [51]. Высокое потребление чая не оказало существенного влияния на риск развития РПЖ [52]. Увеличение потребления зеленого чая более 2 чашек в день (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,85–1,06) не было связано с риском РПЖ (метаанализ имеет значительную гетерогенность:  $p=0,04$ ,  $I^2=56,9\%$ ) [53]. Некоторые метаанализы не выявили связи между потреблением чая и риском РПЖ [37, 38, 54, 55].

Различия между результатами могут объясняться несколькими причинами. Могут быть некоторые различия в приготовлении чая (в Китае чай обрабатывают сухим обжигом, в Японии – с использованием пара), более низкие или более высокие дозы полифенолов чая, недооценка конфаундеров (курение, питательные вещества и т.д.). K. Boehm и соавт. (2009 г.) полагают, что для профилактики рака с помощью зеленого чая необходимо принимать 3–5 чашек в день (до 1200 мл в день, обеспечивая минимум

250 мг в день катехинов) [56]. Несмотря на положительные результаты некоторых метаанализов [49–51], все же в больших исследованиях совокупные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что потребление зеленого чая не связано с РПЖ.

**Молоко и другие молочные продукты (МП)** могут обладать про- и антиканцерогенными свойствами: потребление молочной пищи может повышать концентрацию в крови некоторых гормонов, инсулина и инсулиноподобных факторов роста, которые положительно связаны с риском развития РПЖ [57]. В «Health-AARP Diet and Health Study» наблюдалась статистически значимая положительная связь риска РПЖ с потреблением МП в квинтилях (I–V): коэффициенты риска, специфичные для различных исследований (MVHR) 1,19 (95% ДИ 1,01–1,42,  $p$  для тренда 0,004) [58]. В «Объединенном проекте проспективных исследований диеты и рака (Объединенный проект)» не обнаружена связь между общим потреблением МП и риском РПЖ: MVHR 0,98, 95% ДИ 0,82–1,18 при сравнении  $\geq 500$  г в день с потреблением 1–69,9 г в день [59]. Между исследованиями отсутствовала гетерогенность ( $I^2=0$ ). Тем не менее варианты (или ошибки?) в диетических измерениях из-за использования только одноразовой оценки диеты могли бы привести к большей ложной классификации обычного потребления, чем если бы использовались множественные оценки в течение всего периода наблюдения. Все МП имеют различное количество лактозы, вероятно, необходимо учитывать общее содержание потребляемой лактозы, но не только отдельные компоненты молока (кальций, витамин D, незаменимые жирные кислоты, моно-, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д.). Результаты исследований связи между МП и риском РПЖ противоречивы.

## Заключение

Все дизайны эпидемиологических исследований подвержены ограничениям и систематическим ошибкам, включая систематическую ошибку в отзыве, социальные систематические ошибки выборки («selection bias»), отклика («recall bias»), предвзятости публикаций («publication bias»), которые влияют на интерпретацию полученных результатов [60]. Выявленная неправильная классификация потребления напитков, различия диеты между пациентами и контрольной группой, а также поправки к различным факторам могут способствовать необъективным оценкам риска. Например, стандартные объемы кофейных чашек различаются в Европе, Японии и США.

Наконец, данные о роли питания в РПЖ все еще ограничены, особенно для незападных групп населения, и ожидается, что разработка универсального подхода к исследованиям диеты обеспечит прочную основу для будущих исследований. Хотя РПЖ часто считают недостаточно исследованным заболеванием и не существует эффективного метода скрининга, лучший способ снизить заболеваемость и смертность от РПЖ – это эффективная первичная профилактика. Необходимо продолжить выявление модифицируемых факторов риска РПЖ и устранение их канцерогенных эффектов.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АА-АА-А17-117112850280-2.

**Funding source.** The work was carried out according to the State task within the framework of the budget topic No. AAA-A-17-117112850280-2.

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
МП – молочные продукты  
ОР (RR) – относительный риск  
оОР – объединенный относительный риск  
оОШ – объединенное отношение шансов

ОШ – отношение шансов  
ПЖ – поджелудочная железа  
РПЖ – рак поджелудочной железы  
HR – отношение рисков

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. DOI:10.1002/ijc.29210
2. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;9:4-10 [Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS, Tov NL. Pancreatitis, pancreatic cancer and obesity: hypothesis and facts. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2014;9:4-10 (in Russian)].
3. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):555-67. DOI:10.1016/j.jand.2017.07.005
4. Романова Т.И., Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:103-109 [Romanova TI, Grigor'eva IN, Efimova OV. Cancer of the pancreas. Some of the molecular and genetic mechanisms of carcinogenesis as a target for therapy. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya*. 2017;2:103-9 (in Russian)].
5. Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res*. 2015; 37(2):311-22.
6. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP. Alcoholic beverages and carbonated soft drinks: consumption and gastrointestinal cancer risks. *Cancer Treat Res*. 2014;159:97-120. DOI:10.1007/978-3-642-38007-5\_7
7. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):40-52. DOI:10.1002/mc.20786
8. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):599-612. DOI:10.1038/nrc2191
9. Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption – association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J*. 2009;276(8):2175-91. DOI:10.1111/j.1742-4658.2009.06959.x
10. Huang X, Li X, Ma Q, et al. Chronic alcohol exposure exacerbates inflammation and triggers pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through PI3K/Akt/IKK. *Int J Mol Med*. 2015;35(3):653-63. DOI:10.3892/ijmm.2014.2055
11. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387-92.
12. Valean S, Chira R, Dumitrascu D. Epidemiological trends in digestive cancers in Romania, 1955-2012, compared to alcohol consumption. Correlation or coincidence? *Clujul Med*. 2018;91(4):376-86. DOI:10.15386/cjmed-1067
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414):557-60. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557
14. Wang YT, Gou YW, Jin WW, et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212. DOI:10.1186/s12885-016-2241-1
15. Li Y, Yang H, Cao J. Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(4):e18776. DOI:10.1371/journal.pone.0018776
16. Pang Y, Holmes MV, Guo Y, et al. Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people. *Cancer Med*. 2018;7(1):229-39. DOI:10.1002/cam4.1261
17. Massoneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98. DOI:10.1093/ije/dyu240
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):429-37.
19. Haugvik SP, Hedenström P, Korsæth E, et al. Diabetes, smoking, alcohol use, and family history of cancer as risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):133-42. DOI:10.1159/000375164
20. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;85(11):1700-05. DOI:10.1054/bjoc.2001.2140
21. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93. DOI:10.1038/bjc.2014.579
22. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels: The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:909-16. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009050
23. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1047-59. DOI:10.1007/s10552-010-9533-6
24. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474-86. DOI:10.1002/ijc.24936
25. Welsch T, Kleeff J, Seitz HK, et al. Update on pancreatic cancer and alcohol-associated risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):S69-75.
26. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):765-76. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0880
27. Pourhoseingholi MA, Ashtari S, Hajizadeh N, et al. Systematic review of pancreatic cancer epidemiology in Asia-Pacific Region: major patterns in GLOBOCAN 2012. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(4):245-257.
28. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules*. 2017;7(3):E61. DOI:10.3390/biom7030061
29. Dong J, Zou J, Yu XF. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2011;17(9):1204-10. DOI:10.3748/wjg.v17.i9.1204

30. Grigorieva IN. Pancreatic cancer risk factors: a summary review of meta-analytical and prospective cohort studies. Coffee and tea consumption. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;3:93-96.
31. Nie K, Xing Z, Huang W, et al. Coffee intake and risk of pancreatic cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Minerva Med*. 2016;107(4):270-8.
32. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):253-9. DOI:10.12669/pjms.321.8761
33. Nishi M, Ohba S, Hirata K, Miyake H. Dose-response Relationship Between Coffee and the Risk of Pancreas Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1996;26(1):42-8. DOI:10.1093/oxfordjournals.jjco.a023177
34. Bidel S, Hu G, Jousilahti P, et al. Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer – a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(7):1651-9. DOI:10.1002/ijc.27773
35. Guertin KA, Freedman ND, Loftfield E, et al. A prospective study of coffee intake and pancreatic cancer: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2015;113(7):1081-85. DOI:10.1038/bjc.2015.235
36. Zhou CD, Kuan AS, Reeves GK, et al. Coffee and pancreatic cancer risk among never-smokers in the UK prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1484-92. DOI:10.1002/ijc.31994
37. Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CS, Dik VK, et al. Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1486-92. DOI:10.1016/j.cgh.2013.05.029
38. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(2):311-8. DOI:10.1093/annonc/mdr331
39. Sanikini H, Dik VK, Siersema PD, et al. Total, caffeinated and decaffeinated coffee and tea intake and gastric cancer risk: results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E720-30. DOI:10.1002/ijc.29223
40. Berretta M, Micek A, Lafranconi A, et al. Coffee consumption is not associated with ovarian cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9(29):20807-815. DOI:10.18632/oncotarget.24829
41. Wang A, Wang S, Zhu C, et al. Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. *Sci Rep*. 2016;6:33711. DOI:10.1038/srep33711
42. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas*. 1995;11(3):223-9. DOI:10.1097/00006676-199510000-00002
43. Li TD, Yang HW, Wang P, et al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(5):519-21. DOI:10.1080/09637486.2018.1551337
44. Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, et al. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(10):1533-44. DOI:10.1007/s10552-010-9582-x
45. Lukic M, Nilsson LM, Skeie G, et al. Coffee consumption and risk of rare cancers in Scandinavian countries. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(3):287-302. DOI:10.1007/s10654-018-0369-9
46. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;359:j5024. DOI:10.1136/bmj.j5024
47. Takada M, Nakamura Y, Koizumi T, et al. Suppression of human pancreatic carcinoma cell growth and invasion by epigallocatechin-3-gallate. *Pancreas*. 2002;25:45-8. DOI:10.1097/00006676-200207000-00012
48. Zheng JS, Yang J, Fu YQ, et al. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):1-16. DOI:10.1080/01635581.2013.741762
49. Kang H, Rha SY, Oh KW, Nam CM. Green tea consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2010;32:e2010001. DOI:10.4178/epih/e2010001
50. Huang YQ, Lu X, Min H, et al. Green tea and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations. *Nutrition*. 2016;32(1):3-8. DOI:10.1016/j.nut.2015.05.021
51. Tang J, Zheng JS, Fang L, et al. Tea consumption and mortality of all cancers, CVD and all causes: a meta-analysis of eighteen prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2015;114(5):673-83. DOI:10.1017/S0007114515002329
52. Zhang YF, Xu Q, Lu J, et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(4):353-62. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000094
53. Zeng JL, Li ZH, Wang ZC, Zhang HL. Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutrients*. 2014;6(11):4640-50. DOI:10.3390/nu6114640
54. Chang B, Sang L, Wang Y, et al. Consumption of tea and risk for pancreatic cancer: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer*. 2014;66(7):1109-23. DOI:10.1080/01635581.2014.951730
55. Chen K, Zhang Q, Peng M, et al. Relationship between tea consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on prospective cohort studies and case-control studies. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(5):353-60. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000033
56. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3. DOI:10.1002/14651858.CD005004
57. Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J Cancer*. 2004;110:584-8. DOI:10.1002/ijc.20147
58. Thiébaud AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(14):1001-111. DOI:10.1093/jnci/djp168
59. Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol*. 2014; 25(6):1106-15. DOI:10.1093/annonc/mdu019
60. Lu PY, Shu L, Shen SS, et al. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(1):38. DOI:10.3390/nu9010038

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2020



OMNIDOCTOR.RU