

# The Association between Dietary Carbohydrate Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Large Prospective Study

Zeinab Ghorbani <sup>1,6</sup>, Azita Hekmatdoost <sup>2</sup>, Hossein Poustchi <sup>3</sup>, Akram Pourshams <sup>4</sup>, Akbar Fazeltabar Malekshah <sup>1</sup>, Maryam Sharafkhah <sup>1</sup>, Reza Malekzadeh <sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Researcher, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Associate Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

<sup>6</sup> PhD Student, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

## ABSTRACT

### Background:

Pancreatic cancer (PC) is ranked as the 7th leading cause of cancer death worldwide and is one of the most deadly cancers. Several lines of evidence indicate that insulin resistance, diabetes, and obesity are implicated in its carcinogenesis.

### Materials and Methods:

We examined the association between the consumption of carbohydrate foods and risk of PC in 50,045 participants (21,241 men and 28,804 women aged 40 to 75 years) of the Golestan Cohort Study in northeastern Iran. Dietary data were collected using a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire. Cox proportional hazards models were used to estimate multivariate hazard ratio with 95% confidence interval.

### Results:

During 8.5 years (383,630 person-years) of follow-up and after excluding participants with incomplete data, a total of 48,676 adults (20,683 men and 27,993 women) were studied. Until October 30, 2014, 54 cases of pancreatic cancer were confirmed by a medical team, based on the medical records and the exact cause of death according to ICD10 criteria. After adjusting for age, total energy intake, history of diabetes, smoking status, education, opium consumption, body mass index, waist to hip ratio, ethnicity, sex, the metabolic equivalent of task (MET), residential area, and socioeconomic status, we did not observe any statistically significant relationship between consumption of total carbohydrate and carbohydrate foods including whole grains, refined grains, sugars, and potatoes and risk of PC.

### Conclusion:

Based on the results of the present study, dietary intake of total carbohydrate as well as various carbohydrate food sources had no significant association with the risk of PC. Finally, given the limited number of studies in this field and their inconclusive results, there is still a need for new prospective studies with long follow-up.

**Keywords:** Cohort studies, pancreatic cancer, diet, carbohydrate

*please cite this paper as:*

Ghorbani Z, Poustchi H, Pourshams A, Fazeltabar Malekshah A, Sharafkhah M, Hekmatdoost A, Malekzadeh R. The Association between Dietary Carbohydrate Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Large Prospective Study. *Govaresh* 2016;21:167-175.

### \*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  
Email: malek@ams.ac.ir

Received: 31 Jul. 2016

Edited: 04 Sep. 2016

Accepted: 05 Sep. 2016

## بررسی ارتباط دریافت منابع غذایی کربوهیدراتی با خطر ابتلا به سرطان پانکراس در قالب مطالعه کوهورت استان گلستان

زینب قربانی<sup>۱</sup>، آریتا حکمت دوست<sup>۲</sup>، حسین پوستچی<sup>۳</sup>، اکرم پورشمس<sup>۴</sup>، اکبر فاضل تبار ملکشاها<sup>۱</sup>، مریم شرفخواه<sup>۱</sup>، رضا ملک زاده<sup>۵\*</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> 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  
<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۵</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماری های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۶</sup> دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

سرطان پانکراس به عنوان هفتمین علت مرگ در اثر سرطان در دنیا و یکی از کشنده ترین سرطان ها مطرح شده است. دیابت، مقاومت انسولینی و چاقی از عوامل خطر مطرح شده در ابتلا به این سرطان می باشند.

#### روش بررسی:

مطالعه حاضر در قالب فاز اول مطالعه کوهورت آینده نگر استان گلستان بر روی ۵۰۰۴۵ فرد (۲۱۲۴۱ مرد و ۲۸۸۰۴ زن) ۴۰ تا ۷۵ با پیگیری ده ساله انجام گرفت. دریافت گروه های غذایی مختلف، درشت مغذیها و انرژی با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی بررسی شد. جهت گزارش نسبت خطر (HR)<sup>۱</sup> با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) از Cox Proportional-Hazards Regression استفاده شد.

#### یافته ها:

پس از ۸/۵ سال (۳۸۳۶۳۰ شخص-سال) پیگیری و حذف افراد با اطلاعات اولیه ناقص، ۴۸۶۷۶ فرد (۲۰۶۸۳ مرد و ۲۷۹۹۳ زن) مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۵۴ مورد مبتلا به سرطان پانکراس تا تاریخ ۳۰ اکتبر ۲۰۱۴ بر اساس معیار ICD۱۰ تأیید شدند. بعد از تعدیل مدل رگرسیونی برای متغیرهای سن، دریافت انرژی کل، دیابت، سیگار، تحصیلات، مصرف اپیوم، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به دور باسن، قومیت، جنسیت، فعالیت بدنی، سطح رفاه و منطقه مسکونی رابطه معنی داری بین دریافت منابع کربوهیدرات رژیمی (غلات کامل و تصفیه شده، قندهای ساده، سبب زمینی ریسک ابتلا به سرطان پانکراس مشاهده نشد.

#### نتیجه گیری:

در مطالعه حاضر مصرف کربوهیدرات کل و منابع غذایی کربوهیدراتی در رژیم غذایی رابطه معنی داری با ریسک ابتلا به سرطان پانکراس نداشته است. به طور کلی، با توجه به محدودیت های مطالعه حاضر و محدود بودن مطالعات در این زمینه پیشنهاد می شود مطالعات کوهورت آینده نگر دیگری با حجم نمونه و مدت زمان پیگیری بالاتری به جهت شناسایی عوامل موثر بر ریسک ابتلا به سرطان پانکراس انجام شوند.

**کلیدواژه:** سرطان پانکراس، کوهورت، تغذیه، کربوهیدرات، منابع غذایی کربوهیدراتی

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۵/ ۱۶۷-۱۷۵

<sup>۱</sup> Hazard ratio

#### زمینه و هدف:

سرطان پانکراس (PC)<sup>۱</sup>، با توجه به شیوع روز افزون آن در چند دهه اخیر و 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. (۱، ۲) اغلب بیماران مبتلا به این سرطان پیش آگهی کمی دارند به طوری که بقای بیماران مبتلا به سرطان پانکراس بسیار پایین می باشد و کمتر از ۵ درصد بیماران بقای بیش از ۵ سال دارند. (۳، ۴) چالش اصلی در پیشگیری اولیه این بیماری اتیولوژی نامشخص آن و عدم وجود فاکتورهای خطر

<sup>۱</sup> Pancreatic cancer

#### \*نویسنده مسئول: رضا ملک زاده

تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی،

پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: malek@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۱۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۶/۱۴

تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۱۵

که ۲۱۲۴۱ نفر مرد (۴۲٪) و ۲۸۸۰۴ نفر زن (۵۸٪) بودند. میانگین سنی افراد مراجعه کننده ۵۲/۱۲±۹/۱ سال و ۲۳/۹٪ از آنها شهری و ۷۶/۱٪ روستایی بودند.

نمونه مورد مطالعه شامل کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه کوهورت گلستان که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده و معیارهای عدم ورود به مطالعه را نداشته باشند می باشد. افرادی که در آنها تشخیص سرطان پانکراس داده شده باشد 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، پرسشنامه بسامد خوراک 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 دارا بودن BMI در محدوده ۱۵ تا ۵۰ کیلوگرم بر مترمربع. 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 می باشد.

#### 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. اگر فرد فوت شده باشد ابتدا در مورد علت مرگ از اطرافیان سؤال می شود اگر علت مشخصی برای آن ذکر شد همان علت ثبت می شود. و اگر علت مشخصی برای مرگ فرد بیان نشود و 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 نمایند. (۱۷) در صورت زنده بودن فرد هرگونه بستری، رخداد بیماریهای مزمن و یا تمایل به مهاجرت در آینده نزدیک ثبت می گردد.

#### ارزیابی دریافت های غذایی

پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی مورد استفاده شامل ۱۱۶ آیتام غذایی بود که به طور اختصاصی برای مطالعه کوهورت گلستان و جمعیت شمال شرق ایران طراحی گردیده و در فاز pilot مطالعه روایی و اعتبار آن با استفاده از ۴ FFQ و ۱۲ یادآمد ۲۴ ساعته و اندازه گیری های بیوشیمیایی سنجیده شده بود. (۲۰) این پرسشنامه ها توسط کارشناسان تغذیه آموزش دیده و از طریق مصاحبه فردی با افراد مورد مطالعه 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

اثبات شده است، به همین دلیل، تنها روش مورد اطمینان در برخورد با این بیماری، مسئله ی پیشگیری، تعیین عوامل ایجاد کننده بیماری (به خصوص عوامل قابل اصلاح) و شناسایی گروه های در معرض خطر می باشد. (۸-۵) 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. (۹) از مهم ترین فاکتورهای خطر مطرح شده در مطالعات مختلف می توان به استعمال سیگار و تنباکو (۲، ۱۲-۱۰)، نوشیدن مقادیر بالای الکل (۲، ۱۰، ۱۱)، پانکراتیت مزمن (۵، ۶، ۱۲)، فاکتورهای ژنتیکی و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان (به خصوص سرطان پانکراس) (۱۳-۱۱)، چاقی و بافت چربی بالا (۲، ۱۴)، شاخص توده بدنی (BMI) (۱۲-۱۰)، دیابت شیرین (۲، ۱۰، ۱۱)، هایپر گلیسمی و هایپرانسولینمی (احتمالاً از طریق اثر تحریکی انسولین روی تکثیر سلولی) (۵، ۶)، افزایش سطوح HbA1c (۱۵)، فعالیت بدنی پایین (۳)، افزایش سن و پیری (۱۰) می باشند.

بنابراین از نظر بیولوژیکی این احتمال وجود دارد که فعالیت بدنی و رژیم غذایی از طریق تعدیل انسولین و قند خون، تاثیر روی چاقی و BMI<sup>۱</sup> روی ریسک 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 کربوهیدرات ها و منابع غذایی حاوی آنها در اتیولوژی ایجاد سرطان پانکراس به طور کامل مشخص نشده و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. (۳، ۱۶)

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 کشنده بسیار مؤثر باشد.

#### روش بررسی :

#### افراد مورد مطالعه

شرح تفصیلی مطالعه کوهورت استان گلستان به طور کامل در مقالات دیگری انجام شده است. (۱۹-۱۷) به طور خلاصه، به دلیل شیوع بالای سرطان سلول های سنگفرشی مری در استان گلستان پژوهشگران مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تصمیم گرفتند 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 درآورند. در روستاها تمام افراد و در شهر گنبد به طور تصادفی به روش خوشه گیری سیستماتیک بر اساس شماره خانوار، انتخاب شدند. جمعاً ۵۰۴۵ نفر مراجعه کردند

<sup>2</sup> Food frequency questionnaire (FFQ)

<sup>1</sup> Body mass index

رگرسیون گزارش گردید. در مدل اول رگرسیون Cox، برای متغیر سن در هنگام ورود به مطالعه (به شکل پیوسته) تعدیل شد. در مدل دوم برای متغیرهای سن در هنگام ورود به مطالعه (به شکل پیوسته) و دریافت انرژی کل (کیلوکالری) تعدیل گردید. و در نهایت مدل نهایی با fully adjusted cox models تعدیل شده برای متغیرهای سن در هنگام ورود به مطالعه (به شکل پیوسته)، دریافت انرژی کل (کیلوکالری)، 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؛ سانتیمتر 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 یا Follow up time که به عنوان متغیر زمان در رگرسیون Cox در نظر گرفته شد 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.

#### یافته ها :

جهت انجام آنالیزهای نهایی پس از خارج کردن افرادی که بر اساس گزارش های ثبت سرطان در منطقه در ابتدای مطالعه مبتلا به انواع سرطان های شایع بودند (۱۴۷ نفر)، و افرادی که اطلاعات رژیمی و آنترپومتری ناقص داشتند و یا این که داده های مربوط به متغیرهای مخدوش گر ایشان (برای مثال متغیرهای دموگرافیک، سابقه دیابت، استفاده از اپیوم و سیگار و سطح تحصیلات) کامل نبود (۹۳۲ نفر)، افرادی که براساس میزان گزارش دریافت انرژی کم یا بیش گزارش دهی داشتند (۱۸۲ نفر) نیز 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 محدوده شاخص توده بدنی ایشان کمتر از ۱۵ یا بیشتر از ۵۰ کیلوگرم بر متر مربع بود از مطالعه کنار گذاشته شدند (۱۰۸ نفر). جمعیت کوهورت نهایی مورد مطالعه که مود آنالیز آماری قرار گرفتند شامل ۴۸۶۷۶ فرد (۲۰۶۸۳ مرد و ۲۷۹۹۳ زن) بود.

مشخصات دموگرافیک، وضعیت مصرف سیگار و اپیوم و مشخصات آنترپومتری جمعیت مورد مطالعه و توزیع متغیرهای مخدوش کننده در ابتدای شروع مطالعه (Baseline) جدول ۱ مشخصات دموگرافیک و وضعیت ابتلا به دیابت جمعیت زیرمجموعه کوهورت و افراد گروه مورد را نشان می دهد. مطالعه بر روی

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 اینکه جدول ترکیبات غذایی ایرانی ناکامل و محدود بود (۲۱)، محتوای انرژی و ریزمغذی های دریافتی با استفاده از نرم افزار، Nutritionist IV, Version 3.5.2 و جدول ترکیبات غذایی (FCT) USDA (۲۱) که در مورد غذاهای ایرانی به روزرسانی گردیده بودند محاسبه شد. در مواردی که اقلام غذایی در این نرم افزارها موجود نبود (نظیر نان لواش، بربری، تافتون و سنگگ) از جدول ترکیبات غذایی ایرانی استفاده شد. (۲۱)

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

در مطالعه حاضر، 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 بررسی قرار گرفت. (۱۷) فعالیت بدنی در نهایت به فاکتور MET hr یا معادل متابولیکی<sup>۱</sup> (ساعت در روز) تبدیل گردید

#### تجزیه تحلیل آماری

تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (SPSS Inc Spss ۱۹)، نسخه ۱۹ صورت گرفت. متغیرهای مورد بررسی در ابتدای ورود به مطالعه (متغیرهای دموگرافیک، وضعیت سلامتی، شاخص های آنترپومتری و مصرف سیگار و اپیوم) در ابتدا مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع نرمال متغیرها در دو گروه با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و توزیع متغیرهای دموگرافیک و مخدوشگرهای کیفی در دو گروه با استفاده از آزمون Chi Square و متغیرها و مخدوشگرهای 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 کربوهیدرات و منابع غذایی کربوهیدراتی دریافتی به سهک (بر اساس توزیع دریافت های غذایی در کل جمعیت کوهورت) تقسیم بندی شدند. سهک اول به عنوان مرجع یا Reference در نظر گرفته شد و HR گزارش شده برای دیگر سهک ها نسبت به آن سنجیده شد. مقادیر P for trend از طریق محاسبه میانه هر سهک گزارش گردید.

جهت گزارش نسبت خطر (HR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ یا (CI) confidence interval ۹۵٪ از مدل های رگرسیون Cox (Proportional-Hazards Regression) استفاده شد. جهت تعدیل اثر مخدوشگرهای مختلف، HR و CI ۹۵٪ در سه مدل مختلف

<sup>1</sup> Metabolic equivalent of task

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

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

۵۴ مورد و ۴۸۶۲۲ جمعیت زیرمجموعه کوهورت انجام شد. درصد بالایی از جمعیت مورد مطالعه را افراد روستایی و افراد با قومیت ترکمن تشکیل داده اند و تفاوت معنی داری از توزیع این متغیرها در بین دو گروه مورد و کوهورت مشاهده نگردید. ۳۸۷۸۲ فرد مورد مطالعه (۳۸۷۴۲ جمعیت زیرمجموعه کوهورت و ۴۰ مورد) ساکن روستا بوده و تعداد ۳۶۰۴۹ فرد (۳۶۰۰۵ جمعیت زیرمجموعه کوهورت و ۴۴ مورد) ترکمن بوده اند. از نظر توزیع متغیرهای جنسیت، تحصیلات، شاخص وضعیت اقتصادی (wealth score) و وضعیت ابتلا به دیابت نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. میانگین سنی افراد جمعیت زیرمجموعه کوهورت  $52 \pm 9$  و افراد مورد  $59 \pm 9$  بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $P\text{-value} = 0/00$ ). 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 ( $P\text{-value} = 0/00$ ). میزان پاکت-سال سیگار مصرفی هم در بین گروه مورد به طرز معنی داری بالاتر بود ( $P\text{-value} = 0/00$ ).

همچنین مقایسه میانگین‌ها نشان داد که نمایه توده بدن افراد جمعیت زیرمجموعه کوهورت به طرز معنی داری بالاتر از گروه مورد بود ( $P\text{-value} > 0/01$ ). اما فعالیت بدنی گروه مورد به طرز معنی داری کمتر بود ( $P\text{-value} = 0/00$ ).

جدول ۲ رابطه بین دریافت انواع منابع کربوهیدراتی رژیم غذایی را با ریسک ابتلا به PC را نشان می‌دهد. آنالیز داده‌ها در مدل های رگرسیونی تعدیل شده برای متغیرهای مخدوشگر رابطه معنی داری بین کل کربوهیدرات دریافتی، دریافت غلات کامل، غلات تصفیه شده، قندهای ساده و سبب زمینی و ریسک ابتلا به PC نشان نداد.

#### بحث :

در مطالعه حاضر، مصرف کربوهیدرات کل، قندهای ساده دریافتی، غلات کامل و غلات تصفیه شده رابطه معنی داری با ریسک ابتلا به سرطان پانکراس نداشته است. نتیجه گیری مطالعات اپیدمیولوژیکی که تاکنون به بررسی ارتباط دریافت کربوهیدرات کل با خطر ابتلا به سرطان پانکراس پرداخته اند تقریباً متناقض بوده است و نتیجه روشن و کلی به دست نداده اند. مطالعه مورد-شاهدی (۲۳) به علاوه مطالعه کوهورتی که بر روی مردان سیگاری در فنلاند صورت گرفته رابطه معکوسی را گزارش کرده اند (۲۴). سایر مطالعات، شامل ۵ مطالعه بزرگ کوهورت با حجم نمونه بالا رابطه ی معنی داری را بین دریافت کربوهیدرات و ریسک PC نشان ندادند. (۲۵-۲۹)

از سوی دیگر، از ۶ مطالعه کوهورت آینده نگری که در زمینه بررسی تاثیر شاخص گلیسمی و بارگلیسمی در بر ریسک ابتلا به این سرطان انجام گرفته اند، تقریباً تمامی مطالعات به صورت همسو رابطه ای را مشاهده نکرده اند. (۲۵-۳۰)

در چهار مطالعه مورد-شاهدی که به بررسی رابطه بین دریافت منابع

بر اساس نتایج حاصل از سه مطالعه که در زمینه دریافت غلات و ریسک ابتلا به PC طراحی شده اند، دریافت نان سفید و غلات تصفیه شده به صورت مثبتی با ریسک ابتلا به این سرطان ارتباط داشته است (۳۵-۳۷). ممکن است یکی از علل اصلی موثر بر عدم مشاهده رابطه بین دریافت این گروه های غذایی و سرطان پانکراس در مطالعه حاضر و تفاوت نتایج حاصل از این مطالعه به مطالعات ذکر شده مربوط پایین تر بودن میانگین و میانه دریافت این منابع کربوهیدراتی در جمعیت مورد مطالعه ما نسبت به ۳ مطالعه مذکور باشد. (۳۵-۳۷)

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که مصرف گروه غلات کامل با کاهش خطر ابتلا به PC مرتبط است اما این رابطه از لحاظ آماری معنی دار نبود. ارتباط بین دریافت غلات کامل و ریسک PC بر اساس نتایج حاصل از مطالعات انجام گرفته در این زمینه، ضد و نقیص بوده است، به طوری که بر اساس نتایج حاصل از یک مطالعه مورد-شاهدی افزایش دریافت غلات کامل به طرز معکوسی با ریسک ابتلا به PC ارتباط داشته (۳۸) در حالی که این رابطه در دو مطالعه مورد-شاهدی و کوهورت دیگر تأیید نشده است. (۳۹، ۴۰)

علت عدم موفقیت این مطالعه در مشاهده یک رابطه مثبت معنی دار در صورتی که این رابطه واقعا وجود داشت می تواند تا حدی مربوط به محدودیت های مطالعه حاضر باشد. اولاً، به دلیل اینکه ممکن است خطای اندازه گیری تصادفی در ارزیابی دریافت های رژیمی با استفاده از FFQ و بر مبنای گزارش دهی خود فرد در مطالعه رخ داده باشد و روی تخمین صحیح میزان خطر واقعی تاثیر گذاشته باشد. دوماً، احتمال وجود متغیرهای مخدوشگر باقی مانده residual confounding 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



جدول ۲: نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای کل کربوهیدرات دریافتی و منابع غذایی کربوهیدراتی به عنوان عوامل خطر ابتلا به PC

متغیر	سهک اول	سهک دوم	سهک سوم	P-for trend
کل کربوهیدرات دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۲۱۹/۱۵(۲۹۰۹-۲۶۷/۱۶)	۳۰۳/۴۶(۲۶۷/۱۶-۳۳۷/۸۱)	۳۸۷/۸۸(۳۳۷/۸۳-۹۶۱/۸۱)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۷/۱۶۱۹۷	۱۱/۱۶۲۱۳	۱۶/۱۶۲۱۲	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۴۲۹۲	۱۲۷۳۳۵	۱۳۲۰۰۴	
مدل اول (CI) HR <sup>a</sup>	۱/۰۰	۰/۴۷(۰/۲۳-۰/۹۵)	۰/۶۹(۰/۳۷-۱/۳۰)	۰/۱۹
مدل دوم (CI) HR <sup>b</sup>	۱/۰۰	۰/۵۲(۰/۲۳-۱/۱۷)	۰/۸۵(۰/۳۰-۲/۴۲)	۰/۶۴
مدل سوم (CI) HR <sup>c</sup>	۱/۰۰	۰/۴۷(۰/۲۱-۱/۰۸)	۰/۷۰(۰/۲۴-۲/۰۲)	۰/۴۲
گروه غلات کامل دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۱۹۳/۶۰(۰/۰۰-۲۷۳/۰۰)	۳۲۰/۰۰(۲۷۳/۱۴-۴۰۰/۰۰)	۴۷۳/۶۰(۴۰۰/۰۰-۵۴۴/۰۰)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۶/۱۶۲۰۳	۱۶/۱۷۹۷۵	۱۲/۱۴۴۴۴	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۷۴۱۱	۱۴۱۲۲۸	۱۱۴۹۹۱	
مدل اول (CI) HR <sup>a</sup>	۱/۰۰	۰/۶۱(۰/۳۲-۱/۱۴)	۰/۵۷(۰/۲۹-۱/۱۴)	۰/۰۹
مدل دوم (CI) HR <sup>b</sup>	۱/۰۰	۰/۶۴(۰/۳۳-۱/۲۴)	۰/۶۳(۰/۲۸-۱/۴۲)	۰/۲۴
مدل سوم (CI) HR <sup>c</sup>	۱/۰۰	۰/۶۴(۰/۳۲-۱/۲۷)	۰/۶۶(۰/۲۸-۱/۵۴)	۰/۳۱
گروه غلات تصفیه شده دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۳۷/۴۱(۰/۰۰-۵۵/۵۵)	۷۳/۵۵(۵۵/۵۵-۹۷/۰۰)	۱۳۱/۸۸(۹۷/۰۰-۱۳۱۲/۵۰)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۲/۱۶۲۰۳	۲۱/۱۶۲۰۲	۱۱/۱۶۲۱۶	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۴۸۹۷	۱۲۸۴۹۴	۱۳۰۲۳۱	
مدل اول (CI) HR <sup>a</sup>	۱/۰۰	۱/۰۰(۰/۶۰-۲/۰۱)	۰/۶۲(۰/۲۹-۱/۲۹)	۰/۱۹
مدل دوم (CI) HR <sup>b</sup>	۱/۰۰	۱/۱۷(۰/۶۳-۲/۱۸)	۰/۷۰(۰/۳۳-۱/۵۱)	۰/۳۵
مدل سوم (CI) HR <sup>c</sup>	۱/۰۰	۱/۰۸(۰/۵۷-۲/۰۴)	۰/۶۶(۰/۲۹-۱/۴۶)	۰/۲۹
گروه قندهای ساده دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۶۶/۱۵(۷/۱۲-۸۱/۲۱)	۹۴/۸۱(۸۱/۲۱-۱۱۰/۶۷)	۱۳۵/۳۶(۱۱۰/۶۷-۶۶۵/۴۴)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۲۵/۱۶۱۹۹	۱۴/۱۶۲۱۰	۱۵/۱۶۲۱۳	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۳۱۸۴	۱۲۷۸۳۴	۱۳۲۶۱۳	
مدل اول (CI) HR <sup>a</sup>	۱/۰۰	۰/۶۴(۰/۳۳-۱/۲۳)	۰/۶۷(۰/۳۵-۱/۲۹)	۰/۲۴
مدل دوم (CI) HR <sup>b</sup>	۱/۰۰	۰/۷۰(۰/۳۴-۱/۴۴)	۰/۸۱(۰/۳۳-۱/۹۵)	۰/۶۷
مدل سوم (CI) HR <sup>c</sup>	۱/۰۰	۰/۶۰(۰/۲۹-۱/۲۶)	۰/۵۹(۰/۲۴-۱/۴۵)	۰/۲۸
سبب زمیننی دریافتی				
میان (حداکثر-حداقل)	۲۴/۳۴(۰-۴۲/۲۹)	۵۷/۱۴(۴۲/۲۹-۷۳/۹۵)	۹۹/۲۴(۷۳/۹۶-۷۵۶/۶۵)	
تعداد افراد مورد/جمعیت کوهورت	۱۶/۱۶۲۱۱	۲۲/۱۶۲۰۰	۱۶/۱۶۲۰۷	
مجموع شخص-سال پیگیری	۱۲۸۵۳۳	۱۲۶۸۶۹	۱۲۸۱۹۳	
مدل اول (CI) HR <sup>a</sup>	۱/۰۰	۱/۵۲(۰/۷۹-۲/۹۰)	۱/۰۴(۰/۵۲-۲/۰۹)	۰/۹۷
مدل دوم (CI) HR <sup>b</sup>	۱/۰۰	۱/۶۲(۰/۸۴-۳/۱۰)	۱/۱۹(۰/۵۸-۲/۴۶)	۰/۶۷
مدل سوم (CI) HR <sup>c</sup>	۱/۰۰	۱/۵۸(۰/۸۱-۳/۰۶)	۱/۱۴(۰/۵۴-۲/۴۰)	۰/۷۸

a رگرسیون Cox تعدیل شده برای متغیر سن در هنگام ورود به مطالعه (متغیر پیوسته:سال)

b رگرسیون Cox تعدیل شده برای متغیرهای سن در هنگام ورود به مطالعه (متغیر پیوسته:سال) و دریافت انرژی کل (متغیر پیوسته:کیلوکالری)

c 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 (بله/خیر)، سیگار (متغیر پیوسته: پاکت-سال)، تحصیلات (پسواد، 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)  $\text{kg/m}^2$  (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)

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. (۱۷، ۱۸)

#### نتیجه گیری :

در مطالعه حاضر مصرف کربوهیدرات کل، قندهای ساده دریافتی، غلات کامل و غلات تصفیه شده رابطه معنی داری با ریسک ابتلا به سرطان پانکراس نداشته است. 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 رژیم از گروه های مختلف غذایی وجود دارد. از آنجایی که در منطقه خاورمیانه و کشور ایران تاکنون مطالعه ای در خصوص دریافت های رژیمی افراد مبتلا به سرطان پانکراس صورت نگرفته و مطالعه حاضر اولین مطالعه در این زمینه بود پیشنهاد می شود مناطق با ریسک بالای ابتلا به این بیماری بر اساس آمارهای منطقه ای و کشوری شناسایی شده و ضمن بررسی عوامل ژنتیکی ابتلا به این سرطان، مطالعات کوهورت آینده نگر با حجم نمونه و مدت زمان پیگیری بالا به جهت شناسایی عوامل موثر بر ریسک ابتلا به سرطان پانکراس طراحی و اجرا شوند.

مطالعات مشابه انجام شده در کشورهای توسعه یافته و غربی نیز نتایج کاملاً مشابهی گزارش شده است.

هم چنین داده های مربوط به اطلاعات تغذیه ای تنها در ابتدای مطالعه جمع آوری شده و در دوره پیگیری تکرار نگردیده است. به همین دلیل ممکن است تاثیرگذاری دریافت های رژیمی جمع آوری شده روی کارسینوژنز پانکراسی به علت کوتاه بودن مدت زمان پیگیری و از سوی دیگر تنها با یک بار جمع آوری اطلاعات رژیمی به طور کامل روشن نشود. بنابراین، ما نمی توانیم این احتمال را رد کنیم که با افزایش مدت زمان پیگیری ممکن است نتایج متفاوتی بدست آید. از طرف دیگر همانند دیگر مطالعات کوهورت، مهم ترین نقطه ضعف این نوع مطالعات این است که تعداد بیمار کمتری را نسبت به مطالعات مورد-شاهدی بررسی می کنند. در مطالعه حاضر نیز با وجود اینکه به طور میانگین افراد ۸/۵ سال مورد پیگیری قرار گرفتند در نهایت تعداد افراد گروه مورد که مورد بررسی قرار گرفتند بسیار کمتر از مطالعات مورد-شاهدی بود. 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

#### 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;136:359-86.
2. Yadav D and 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;61:457-86.
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. Bosetti C, Bravi F, Turati F, Edefonti V, Polesel J, Decarli A, et al. Nutrient-based dietary patterns and pancreatic cancer risk. *Ann Epidemiol* 2013;23:124-8.
6. 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.
7. Cappellani A, Cavallaro A, Di Vita M, Zanghi A, Piccolo G, Lo Menzo E, et al. Diet and pancreatic cancer: many questions with few certainties. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:192-206.
8. Bao Y, Hu FB, Giovannucci EL, Wolpin BM, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Nut consumption and risk of pancreatic cancer in women. *Br J Cancer* 2013;109:2911-6.
9. 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.
10. Pandolfi 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.
11. Hart AR, Kennedy H, and Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:275-82.
12. 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.
13. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillmoie 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
  17. 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.
  18. Jafari E, Pourshams A, Khademi H, Sadjadi A, 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.
  19. 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.
  20. Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Nouraei M, Goglan 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.
  21. Azar M, Sarkisian E, Food Composition Table of Iran. Tehran: National Nutrition and Food Research Institute, and Shahid Beheshti University Press 1980.
  22. Food and Nutrition Information Center and 2009. US Department of Agriculture: Food composition table (FCT).
  23. Durbec JP, Chevillotte G, Bidart JM, Berthezene P, and Sarles H. Diet, alcohol, tobacco and risk of cancer of the pancreas: a case-control study. *Br J Cancer* 1983;47:463-70.
  24. 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.
  25. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, and Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1293-300.
  26. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, and Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 2005;16:431-6.
  27. Patel AV, McCullough ML, Pavluck AL, Jacobs EJ, Thun MJ, and Calle EE. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to pancreatic cancer risk in a large US cohort. *Cancer Causes Control* 2007;18:287-94.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Johnson KJ, Anderson KE, Harnack L, Hong CP, and Folsom AR. No association between dietary glycemic index or load and pancreatic cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1574-5.
  31. 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.
  32. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1710-9.
  33. Bueno de Mesquita HB, Moerman CJ, Runia S, and Maisonneuve P. Are energy and energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas? *Int J Cancer* 1990;46:435-44.
  34. 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.
  35. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, and Schuman LM. A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. *Am J Public Health* 1989;79:1016-9.
  36. Raymond L, Infante F, Tuyns AJ, Voirol M, and Lowenfels AB. Diet and cancer of the pancreas. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:488-92.
  37. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985;55:460-7.
  38. Vecchia CL, Chatenoud L, Negri E, and Franceschi S. Wholegrain cereals and cancer in Italy. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003;62:45-49.
  39. 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.
  40. 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. *Annals of Oncology* 2012;23:264-8.