



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020
 Axa prioritară: Incluziunea socială și combaterea sărăciei
 Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
 Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”
 Contract: POCU 91/4/8/106781

SA 1.3 Modul on-line

August 2019

Factori de protecție pentru cancerul hepatic – consumul de cafea

Conf. Dr. Amanda Rădulescu

Există numeroase studii care demonstrează că dieta este puternic asociată cu cancerul și bolile cardiovasculare. Dieta sănătoasă reduce riscul anumitor cancere dar încă nu există o definiție a dietei sănătoase. Modele diferite de diete interacționează cu factorii de risc individuali și de mediu asociindu-se cu risc redus sau crescut de cancer hepatic (Koumbi 2017). Există dovezi asupra factorilor protectori pentru cancerul hepatic printre care consumul de cafea asociat cu numeroase alte efecte benefice (Koumbi 2017, World Cancer Research 2015, Poole 2017).

	Dieta, activitatea fizică și hepatocarcinomul		
		Reduc riscul	Cresc riscul
Dovezi puternice	Convingătoare		Aflatoxinele Alcoolul Obezitatea
	Probabile	Cafeaua	

Tabel 1. Dieta, activitatea fizică și riscul de hepatocarcinom (Koumbi 2017,).

Cafeaua este consumată pe întregul mapamond, aduce momente de relaxare și are efect stimulent prin conținutul de cafeină. S-au efectuat numeroase studii care au evaluat efectele pe termen lung ale consumului de cafea. Boabele prăjite de cafea conțin peste 1000 componente cu efect antioxidant, antiinflamator, antifibrotic și antineoplazic. Componentele cheie sunt: cafeina, acidul clorogenic, diterpenii și cafestolul. Metamorfoza boabelor de cafea de la culegere, prăjire, metode de preparare, aduce diverse combinații de compuși prezenți în

băutura finală. Ca și pentru mulți alți agenți etiologici există o interacțiune cu gazda care include genotipul și microbiota intestinală ceea ce conferă compușilor cafelei particularități de biodisponibilitate și de efect (Fujiwara 2018, Poole 2017, Kennedy 2017).

Numeroase studii au evaluat observațional și mai puțin intervențional efectul cafelei asupra mortalității de toate cauzele, a cancerelor, bolilor cardiovasculare, metabolice, neurologice, musculo-scheletale, hepatice și siguranța în cursul sarcinii.

Poole et al. au efectuat o recenzie a meta-analizelor publicate (umbrella review) asupra numeroaselor efecte ale consumului de cafea. Studiile originale incluse în meta-analize au fost observaționale (cohortă, caz-martor) și intervenționale (trialuri clinice randomizate) și au fost preluate din PubMed, Embase, CINAHL și Cochrane Database of Systematic Reviews. Recenzia tip umbrelă (umbrella review) a inclus numai meta-analize având în evaluare studii originale asupra persoanelor sănătoase sau bolnave, fără discriminare etnică sau de gen iar consumul de cafea a fost definit de numărul de cești de cafea/zi, cu includerea tuturor tipurilor de efecte evaluate în studiile originale (studiile incluse în două meta-analize au fost preluate în analiza sintetică o singură dată). Recenzia a inclus 201 meta-analize pentru studiile observaționale cu 67 de efecte evaluate și 17 meta-analize pentru trialuri clinice randomizate. Au fost analizate cele mai importante 10 efecte benefice și respectiv 10 efecte negative ale consumului de cafea crescut versus scăzut.











Outcome	No of events /total	Follow-up range (years)	Risk estimate (95% CI)	Estimate (95% CI)
10 most harmful				
Acute leukaemia in childhood ⁸⁷	2453/4975	NA		1.57* (1.16 to 2.11)
Lung cancer ⁴⁶	540/84 984	10-23		1.56* (1.12 to 2.17)
Pregnancy loss ²³	12 311/155 831	NA		1.46* (1.06 to 1.99)
Rheumatoid arthritis ^{74,75}	764/132 677	11-20		1.31 (0.97 to 1.77)
Low birth weight ⁸²	2133/42 036	NA		1.31* (1.03 to 1.67)
Lymphoma ³⁹	209/89 897	6-12		1.23 (0.75 to 2.02)
Laryngeal cancer ⁵⁹	2596/NP	NP		1.22 (0.92 to 1.62)
1st trimester preterm birth ⁸³	NP	NA		1.22*† (1.00 to 1.49)
3rd trimester preterm birth ⁸³	NP	NA		1.22*† (0.95 to 1.57)
Oral cleft malformation ⁸⁵	627/56 953	2		1.21* (0.92 to 1.59)

Figura 1– Efecte negative ale consumului de cafea (consum crescut față de consum scăzut) (Poole 2017)

Așa cum reiese din graficul și datele de mai sus reiese că cele mai importante efecte negative asociate consumului crescut de cafea sunt prezente în cursul sarcinii: pierderea sarcinii, naștere prematură, nou-născut cu greutate mică la naștere, leucemia acută în copilărie. Cancerul pulmonar nu pare să fie asociat cu consumul de cafea în studiile care au făcut ajustarea la factorul de confuzie reprezentat de fumat.

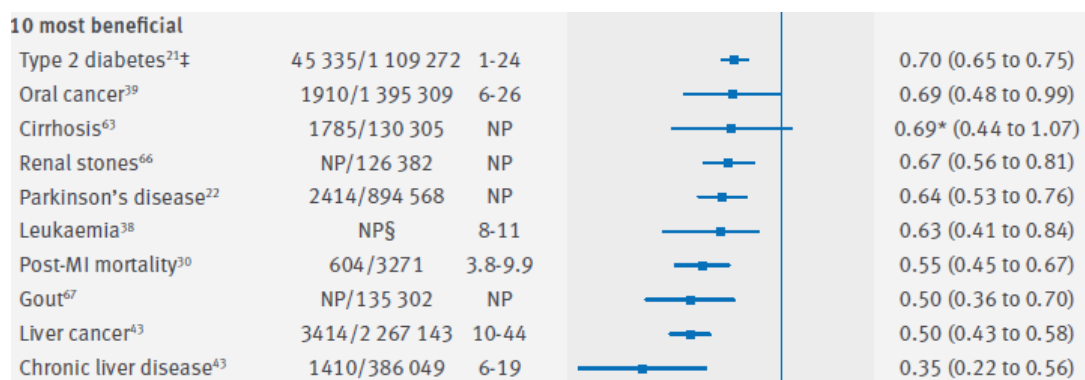


Figura 2 – Efecte benefice ale consumului de cafea (consum crescut față de consum scăzut) (Poole 2017)

Așa cum reiese din graficul și datele de mai sus, consumul crescut de cafea este factor de protecție pentru bolile cronice de ficat (inclusiv cancerul hepatic), cancerul oral, diabetul zaharat tip 2, infarctul miocardic recurent. De remarcat numărul foarte mare de subiecți și durata studiilor prospective pentru efectul cafelei asupra cancerului hepatic. Se mențin efectele benefice pentru boala cronică de ficat și cancerul hepatic și în comparația privind orice consum de cafea față de absența consumului (Figura 3).

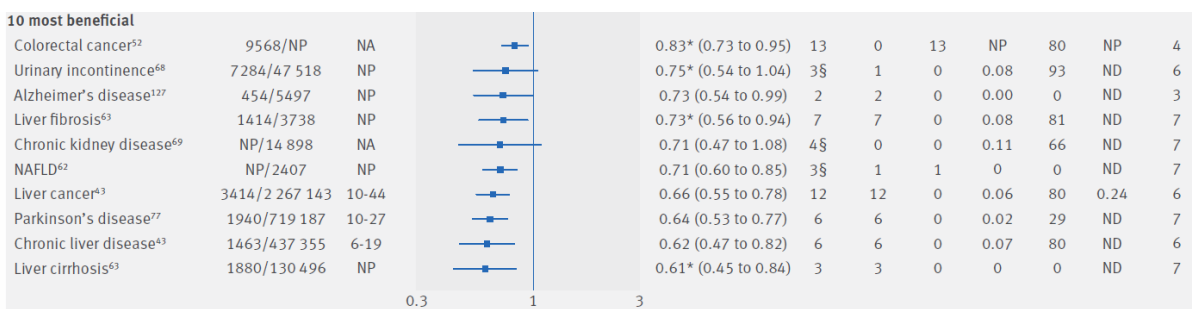


Figura 3 – Efecte benefice ale consumului de cafea (orice consum de cafea față de absența consumului) (Poole 2017).



În meta-analiza lui Yu et al. incidența cancerelor a fost mai mică la consumatorii de cafea (nivel crescut) față de consumul redus (riscul relativ 0,82, 95%, CI 0,74-0,89) și orice consum față de nici un consum (0,87; 0,82-0,92) (You 2011). Cancerelor pentru care s-a demonstrat cel mai puternic efect protector și prezența gradientului biologic (doză-efect) au fost cancerul de prostată, cancerul oral, leucemia și cancerul hepatic. Orice categorie de consum de cafea față de nici un consum a fost asociată cu risc mai mic de fibroză hepatică (OR 0,73; 0,56-0,94), risc de ciroză hepatică cu 39% mai mic (RR 0,61, 0,45-0,84). Pentru ciroza hepatică riscul a fost mai mic comparând consumul crescut față de consumul scăzut de cafea și s-a demonstrat un efect aditiv benefic pentru o ceașcă suplimentară zilnic (RR 0,69, 0,44-1,07) și respectiv (RR 0,83; 0,78-0,88). Efectul benefic cel mai exprimat a fost pentru consumul de cafea și bolile hepatice inclusiv cancerul hepatic (Yu 2011). Într-o altă meta-analiză Kennedy et al. au evaluat efectul cafelei și a celei decafeinate asupra cancerului hepatic. Meta-analiza a preluat studii din Web of Science, PubMed și Embase cu includerea a 18 studii de tip cohortă și 8 studii caz-martor incluzând peste 2.200.000 de participanți și 2905 cazuri de cancer hepatic și respectiv 1825 cazuri și 4652 martori. Autorii au stratificat participanții dependent de existența sau absența bolii cronice de ficat și de alți modificatori ai efectului: infecția cu VHB sau VHC, diabetul zaharat tip 2. Scopul meta-analizei a fost de a evalua relația inversă consum de cafea-cancer hepatic ca etapă preliminară pentru efectuarea unor trialuri clinic randomizate care să stabilească nivelul protector de consum de cafea pentru cancerul hepatic. Consumul zilnic a încă 2 cești de cafea s-a dovedit asociat cu 35% reducere a riscului relativ de cancer hepatic (RR 0,65; 95% CI 0,59-0,72). Același efect protector a fost demonstrat în studiile care au avut ca participanți persoane cu boală cronică de ficat, unii cu ciroză hepatică. Această observație poate fi semnificativă pentru protecția cancerului hepatic la pacienți cu ciroză hepatică. Riscul absolut de ciroză hepatică ar putea fi redus la jumătate prin consumul a 5 cești pe zi comparativ cu nici un consum (Kennedy 2016, 2017).

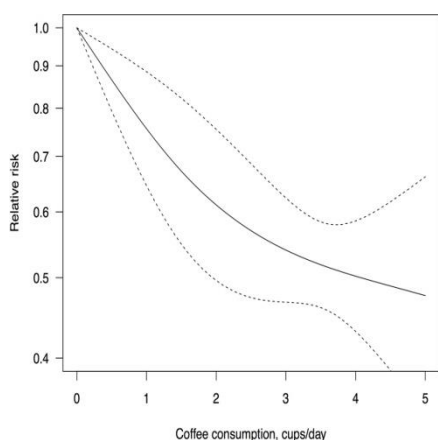


Figura 4. Reducerea riscului relativ de cancer hepatic dependent de numărul de cafele pe zi (Kennedy 2017).

Recenzia sistematică și meta-analiza au demonstrat că la un consum de cafea cu încă 2 cești de cafea pe zi riscul de cancer hepatic scade cu 27% (RR 0,73; 95% CI 0,63-0,85) pentru cafea și cu 14% (RR 0,86; 95% CI 0,74 -1,00) pentru cafeaua decafeinată. Consumul de cafea decafeinată poate fi o opțiune pentru cei care nu consumă cafea chiar dacă reducerea riscului relativ este mai mică. Meta-analiza este convingătoare prin numărul mare de participanți de toate tipurile (demografic, persoane cu sau fără factori de risc pentru cancer hepatic), analiza multivariată, calculul riscului relativ global și dependent de doză. Autorii nu au identificat modificarea efectului dependent de existența bolii cronice hepatice la inițierea studiului și etiologia hepatocarcinomului cu mențiunea unui număr mic de studii care au inclus toate datele necesare. Toate studiile au ajustat efectul dependent de factorul de confuzie reprezentat de alcool dar nu toate au ajustat efectul pentru diabetul zaharat, indicele de masa corporală și infecțiile cu VHB și VHC. Limita recunoscută a acestei meta-analize este dată de includerea studiilor observaționale, reprezentativitatea studiilor cu participanți din spitale ceea ce ar putea fi diferit de semnificația asocierii cauzale la persoanele din comunitate. Expunerea a fost probabil supraestimată la cazuri în unele studii caz-martor pornind de la percepția că orice consum de cafea ar putea fi riscant. De asemenea, nu a fost omogen studiat efectul, pentru unele studii fiind ciroza hepatică iar pentru altele cancerul hepatic. Stabilirea pragului protector de consum a fost dificilă, autorii au apreciat că pragul de protecție este cel de 4 cafele pe zi. La aceasta se adaugă heterogenitatea înregistrării expunerii și diferențele în tipul



de cafea dependent de preparare (filtru sau fiartă). Există plauzibilitate în aprecierea efectului protector al cafelei față de boală cronică hepatică și cancerul hepatic: cafeina reduce proliferarea celulară, cafestolul crește metabolismul hepatocelular cu eliminarea carcinogenilor, polifenolii au efect antioxidant și de inhibare a replicării virale (Kennedy 2016, 2017).

În concluzie, conform criteriilor GRADE, consumul de cafea ca factor de protecție pentru cancerul hepatic rămâne la nivelul foarte scăzut al calității dovezilor. Studii intervenționale – trialuri clinice randomizate - sunt necesare pentru evaluarea protecției conferite de consumul de cafea la pacienți cu boală cronică de ficat (Kennedy 2016, 2017, Poole 2017).

Bibliografie

1. Lemonica Koumbi. Dietary factors can protect against liver cancer development. *World J Hepatol* 2017 January 28; 9(3): 119-125. ISSN 1948-5182 (online).
2. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. 2015. Available at: wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf.
4. Fujiwara N, Friedman S, Goossens N, and Yujin Hoshida. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*. 2018; 68(3): 526–549. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.016.
10. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017;359:j5024. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5024>.
11. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:562-74. doi:10.1111/apt.13523
12. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739. doi:10.1136/bmjopen-2016-013739.
13. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011;11:96. doi:10.1186/1471-2407-11-96.



