

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Željka Bilanović

**Utjecaj prehrambenih navika na razvoj
karcinoma debelog crijeva**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Željka Bilanović

**Utjecaj prehrambenih navika na razvoj
karcinoma debelog crijeva**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Jasne Pucarincvetković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

POPIS KRATICA

AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i> (Američki institut za istraživanje raka)
CEA	<i>Carcinoembryonic Antigen</i> (Karcinoembrionalni antigen)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Deoksiribonukleinska kiselina)
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i> (Eurposko prospektivno istraživanje o karcinomu i prehrani)
FFQ	<i>Food-frequency questionnaire</i> (Upitnik o učestalosti potrošnje hrane)
HCA	Heterociklički amini
HLPR	Hrvatska liga protiv raka
HPFS	<i>Health Professionals Follow-up Study</i> (Istraživanje među zdravstvenim profesionalcima)
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
ITM	Indeks tjelesne mase (<i>Body mass index BMI</i>)
MUFA	<i>Monounsaturated fatty acid</i> (Jednostruko nezasićene masne kiseline)
NHS	<i>Nurses' Health Study</i> (Istraživanje među medicinskim sestrama)
NIH-AARP	<i>National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study</i> (Nacionalni institut za zdravlje – Američko udruga umirovljenika istraživanje o prehrani i zdravlju)
NSAR	Nesteroidni antireumatici
PAH	<i>Polycyclic aromatic hydrocarbons</i> (Policiklički aromatski ugljikovodici)
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acid</i> (Višestruko nezasićene masne kiseline)
PV	prehrambena vlakna
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (<i>World Health Organization WHO</i>)
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i> (Svjetski institut za istraživanje karcinoma)
WHI	<i>Women's Health Initiative</i> (Ženska zdravstvena inicijativa)

SADRŽAJ

1. Sažetak	I
2. Sumary	II
3. Uvod	1
4. Epidemiologija karcinoma debelog crijeva.....	1
5. Etiologija i čimbenici rizika	2
6. Klinička slika i dijagnostika	4
7. Liječenje i prognoza	5
8. Prehrambene navike i karcinom debelog crijeva: rizik ili prevencija	6
8.1. Meso, masti i riba	6
8.1.1. Meso	7
8.1.2. Masti.....	9
8.1.3. Riba	10
8.2. Voće i povrće.....	10
8.3. Žitarice.....	12
8.4. Mliječni proizvodi	14
8.5. Kava i čaj.....	15
8.6. Dodaci prehrani	17
9. Alkohol i duhan.....	20
10. Lijekovi	21
11. Tjelesna aktivnost i pretilost	21
12. Zaključak.....	24
13. Zahvala	26
14. Literatura	27
15. Životopis.....	39

1. Sažetak

Utjecaj prehrambenih navika na razvoj karcinoma debelog crijeva

Željka Bilanović

Karcinom debelog crijeva je jedna od najčešćih malignih bolesti u svijetu i predstavlja važan javnozdravstveni problem. Treći je najčešći zloćudni tumor u razvijenim zemljama. Broj novih slučajeva u svijetu procjenjuje se na oko 11 milijuna godišnje, a smrtnih oko 7 milijuna. Hrvatska je zemlja srednje incidencije, ali visokog mortaliteta od karcinoma. Kolorektalni karcinom je treći uzrok smrtnosti u Republici Hrvatskoj. Točan uzrok karcinoma debelog crijeva nije poznat. Čimbenici rizika su dob iznad 40 godina, genetska predispozicija, upalne bolesti crijeva, te okolišni, i to prehrambene navike, pretilost, tjelesna neaktivnost, duhan i alkohol. 30-70 % svih slučajeva karcinoma debelog crijeva može se pripisati prehrani bogatoj crvenim, prerađenim mesom koja je obično siromašna voćem i povrćem. Stoga se preporuča ograničiti unos crvenog mesa, a rijetko konzumiranje suhomesnatih proizvoda.

Za antioksidanase i multivitamine nema saznanja da smanjuju rizik od karcinoma, a neka istraživanja upućuju čak na povećan rizik, pa se ne preporučaju.

Pušenje i unos alkohola iznad 30 g/dan smatra se čimbenikom rizika, te se preporuča izbjegavati pušenje i alkohol ili barem ograničiti dnevni unos alkohola na 1-2 pića za muškarce, odnosno 1 piće za žene.

Opća pretilost i debljina u području struka povećavaju rizik za karcinom debelog crijeva. Preporuča se izbjegavati sjedilački način života, te provoditi umjerenu fizičku aktivnost poput brzog hodanja svaki dan 30 minuta.

Epidemiološke studije čak 85 % karcinoma pripisuju okolišnim čimbenicima. Prema SZO barem jedna trećina svih karcinoma može se spriječiti promjenom ponašanja stoga je bitno poraditi na svom zdravlju. Uklanjanjem promjenjivih rizičnih čimbenika poput nepravilne prehrane i povećanjem tjelesne aktivnosti, može se utjecati na smanjenje rizika obolijevanja.

Ključne riječi: karcinom debelog crijeva, prehrambene navike, rizik, prevencija

2. Summary

The impact of dietary habits on development of colon cancer

Željka Bilanović

Colorectal cancer is one of the most common malignant diseases in the world. Being the third most common malignant disease in developed countries it represents an important public health problem. The number of new cases worldwide is estimated at around 11 million per year, and about 7 million of deaths. Croatia is a country of medium incidence but of higher mortality from it. Colorectal cancer is the third cause of death in the Republic of Croatia. The exact cause of colorectal cancer is not known. Risk factors include: age over 40 years, genetic predisposition, inflammatory bowel disease, and environmental risks, such as dietary habits, obesity, physical inactivity, tobacco and alcohol abuse. 30-70% of all cases of colon cancer can be attributed to a diet rich in red and processed meat, which is usually lacking in fruits and vegetables. It is therefore recommended to limit intake of red meat and rare consumption of meat products. The usage of antioxidants and multivitamins is not proven to reduce the risk of cancer, and some studies even suggest an increased risk, so they are not recommended.

Smoking and alcohol intake above 30 g/day is considered a risk factor, and it is recommended to avoid smoking and alcohol, or at least limit daily alcohol intake to 1-2 drinks for men and one drink for women.

General obesity and obesity in the waist increase the risk of colon cancer. It is recommended to avoid a sedentary lifestyle, and implement moderate physical activity such as brisk walking every day for 30 minutes.

Epidemiological studies 85% of cancers attribute to environmental factors. According to WHO at least one third of all cancers can be prevented by changing behavior and it is important to work on your health. Removing modifiable risk factors such as improper diet and increasing physical activity can affect on to the reduction of risks.

Keywords: colon cancer, dietary habits, risk prevention

3. Uvod

Karcinom debelog crijeva je jedna od najčešćih malignih bolesti u svijetu. Obzirom na porast incidencije i mortaliteta predstavlja važan javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Brojna istraživanja ukazuju na sve veću povezanost načina prehrane i nastanka karcinoma debelog crijeva. Smatra se da je karcinom rezultat djelovanja okolišnih i genetskih čimbenika. Prema podacima iz Hrvatske zdravstvene ankete (HZA) iz 2003. godine 15,9% odrasle populacije (20,2% muškaraca i 12,1 % žena) ima loše prehrambene navike. Najveća prevalencija loših prehrambenih navika utvrđena je u Istočnoj (23,8%) i Središnjoj (23,0%) regiji, a najmanja u priobalnom dijelu Hrvatske (8,6%) i Gradu Zagrebu (8,9%). Prehranu u Hrvatskoj populaciji karakterizira energetska neuravnoteženost, preveliki unos masti i rafiniranih ugljikohidrata i nedovoljna potrošnja voća i povrća, dok u 2010. godini konzumacija voća i povrća kod najvećeg dijela mladih nije zadovoljavala stručne preporuke (Ministarstvo zdravlja 2012).

U zemljama s niskim socio-ekonomskim statusom glavne prehrambene namirnice su voće, povrće, gomolj i žitarice, dok je unos mesa svega oko 15% (Vano et al. 2009). Porastom socio-ekonomskog statusa raste i potrošnja mesa. Obzirom da je incidencija karcinoma debelog crijeva veća u zapadnim zemljama ova bolest se smatra bolešću zapadnog životnog stila. Sve se više koristi termin „westernizacija“ prehrane što karakterizira prehranu bogatu mesom i mastima, a siromašnu voćem, povrćem i vlaknima. Brojnim istraživanjima uočeno je da je incidencija kolorektalnog karcinoma veća u populaciji koja se hrani na ovakav, „zapadnjački“ način.

4. Epidemiologija karcinoma debelog crijeva

Karcinom debelog crijeva je treći najčešće dijagnosticirani zloćudni tumor u razvijenim zemljama, drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma među Amerikancima i vodeći uzrok smrti među nepušačima u SAD-u (Miller et al. 2013). Stopa obolijevanja je viša u razvijenim zemljama. Najviše pogođena područja su SAD, Australija i Sjeverna Europa (Vano et al. 2009). Istraživanja su pokazala kako se stopa incidencije karcinoma debelog crijeva mijenja ovisno o životnom standardu i navikama ljudi, pa tako varira i među pojedinom populacijom. Tako su se niske stope među Japancima znatno povećale selidbom u SAD i tzv. „westernizacijom“ prehrane (Key et al. 2004). Broj novih slučajeva u svijetu procjenjuje se na

oko 11 milijuna godišnje, a smrtnih slučajeva oko 7 milijuna. Projekcije za 2030 godinu predviđaju udvostručenje broja novooboljelih (Vano et al. 2009).

Hrvatska je zemlja srednje incidencije, ali visokog mortaliteta od karcinoma. Karcinom je drugi najvažniji uzrok smrti u Hrvatskoj, iza bolesti srca i krvnih žila. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) Registra za rak za 2011. godinu (2013) ukupan broj novo dijagnosticiranih bolesnika s invazivnim karcinomom bio je 20510 i to 11191 muškaraca i 9319 žena. Stopa incidencije je iznosila 478,7/100000, 541,6/100000 za muškarce i 420,0/100000 za žene, pri čemu je odnos muškaraca i žena bio 55:45.

U Hrvatskoj je 2011. godine od svih karcinoma umrlo 13645 osoba (7865 muškaraca i 5780 žena). Prema broju umrlih karcinom kolona, rektuma i rektosigme u oba spola u Hrvatskoj je na trećem mjestu (kod muškaraca 582/100000, a kod žena 422/100000) (HZJZ 2013).

Pet najčešćih sijela karcinoma čine ukupno 56% novih slučajeva u muškaraca: traheja, bronh i pluća (19%), prostata (15%), kolon (9%), mokraćni mjehur (7%) i rektum, rektosigma i anus i (6%). Pet najčešćih sijela raka u žena: dojka (22%), traheja, bronh i pluća (8%), kolon (8%), tijelo maternice (7%) i jajnik, jajovod i adneksa (5%), čine 50% novih slučajeva karcinoma u žena (HZJZ 2013).

Kolon, rektum, rektosigma i anus zajedno u incidenciji sudjeluju s 15% u muškaraca (1648) i 13% u žena (1172). Kolorektalni karcinom je drugi po učestalosti u oba spola u Hrvatskoj (HZJZ 2013).

Prema navedenim podacima koloerektalni karcinom predstavlja značajan javnozdravstveni problem i izazov za cijeli zdravstveni sustav. Uz rano otkrivanje karcinoma ključnu bi ulogu imala prevencija u smislu zdravstvenog prosvjeđivanja stanovništva i stalne kampanje koje bi promovirale zdravu prehranu i ukazivale na opasnost od karcinoma.

5. Etiologija i čimbenici rizika

Točan uzrok karcinoma debelog crijeva nije poznat (Hadžić et al. 1996; Šobat et al. 2000). Važnu ulogu igraju genetski i okolišni čimbenici. Brojne epidemiološke studije u svijetu ukazuju na povezanost okolišnih čimbenika, osobito prehrane i karcinoma kolorektuma. „Zapadni stil prehrane“ karakterizira se visokokaloričnom hranom i većim sadržajem mesa i masti životinjskog porijekla. Pretpostavlja se da veći udio masti uzrokuje porast anaeroba u

mikroflori crijeva. To doprinosi konverziji normalnih žučnih kiselina u sekundarne i tercijarne koje imaju kancerogeno djelovanje (osobito litoholna kiselina). Kancerogeno djeluju i slobodni radikali koji nastaju metabolizmom masti (Hadžić et al. 1996).

Čimbenici rizika za nastanak karcinoma debelog crijeva su: dob, genetski, obiteljski i okolišni čimbenici.

Dob - iznad 40 godina (HLPR 2014), rizik značajno raste nakon 50 godina (Hadžić et al. 1996). 90% svih karcinoma otkrije se u osoba starijih od 50 godina (HZJZ 2014). Svaka osoba starija od 50 godina nosi 5% rizika da će do 74. godine razviti karcinom debelog crijeva (HLPR 2014)

Genetski čimbenici su: obiteljska polipoza, Gardnerov sindrom (adenomatozni polipi debelog crijeva, tumori mekih tkiva i osteomi) i Turcetov sindrom (tumori mozga praćeni polipozom crijeva), Peutz-Jeghersov sindrom i juvenilna polipoza (rijetko prelaze u karcinom) (Hadžić et al. 1996).

Obiteljski čimbenici su: sindrom obiteljskog kolorektalnog karcinoma ili sindrom hereditarne adenokarcinomatoze, karcinom u obitelji – pojava karcinoma kolona, dojke, ovarija i endometrija u obitelji (Hadžić et al. 1996), bolesti crijeva – ulcerozni kolitis, Chronova bolest, polipi debelog crijeva (HLPR 2014; Šobat et al. 2000; Hadžić et al. 1996)

Okolišni čimbenici su: prehrambene navike, pretilost, tjelesna neaktivnost, duhan i alkohol. Epidemiološke studije čak 85 % karcinoma pripisuju okolišnim čimbenicima (Skjelbred et al. 2007).

Polipi debelog crijeva imaju bitnu ulogu u karcinogenezi debelog crijeva. Razlikujemo non neoplastične i neoplastične polipe. Non neoplastični polipi su: hiperplastični, hamartomi, benigni limfoidni i upalni. Od njih ne nastaje karcinom. Neoplastični su adenomi i to: tubularni, vilozni i tubulovilozni. Ovi polipi imaju tendenciju prelaska u malignitet. Najčešći su tubularni koji imaju umjereni maligni potencijal (Hadžić et al. 1996). Vilozni polipi veći od 2 cm osobito su kancerogeni (Šobat et al. 2000).

Prevenција

Na pojedine čimbenike rizika nije moguće utjecati (dob, nasljedne bolesti), ali uklanjanjem promjenjivih rizičnih čimbenika kao što su nepravilna prehrana i nedostatna tjelesna aktivnost, može se utjecati na smanjenje prekomjerne tjelesne težine (Ministarstvo zdravlja

2012), a time i smanjiti rizik obolijevanja. Na taj način se može prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) prevenirati oko jedna trećina svih karcinoma (SZO 2014).

U svrhu ranog otkrivanja i smanjenja smrtnosti od kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj se provodi Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva. Programom su obuhvaćene sve žene i muškarci u Republici Hrvatskoj u dobi od 50-74 godine. U okviru programa žene i muškarci se pozivaju da provedu testiranje na nevidljivo krvarenje u stolici svake 2-3 godine, a osobe s pozitivnim nalazom se zatim pozivaju na kolonoskopski pregled radi utvrđivanja uzroka krvarenja. Testiranje na nevidljivu krv u stolici je jednostavna pretraga kojom se nanosi uzorak stolice na test kartone. Cilj programa je otkriti karcinom u početnom stadiju te smanjiti smrtnost od karcinoma debelog crijeva za 15% u razdoblju 10-13 godina nakon početka provedbe (HZJZ 2014). Prema podacima HZJZ Osječko Baranjske i Brodsko posavske županije odaziv u ovih šest godina provođenja programa je tek oko 20% (Jurišić et al. 2013; Samardžić et al. 2013) što je vrlo malo obzirom na ozbiljnost ove bolesti. Iz ovog je jasno da populacija u RH nije zdravstveno osviještena i ne shvaća kako im rano otkrivanje ove smrtonosne bolesti spašava život.

U zdravstvenom prosvjećivanju i prevenciji karcinoma kao i drugih kroničnih bolesti bitnu ulogu bi trebala imati primarna zdravstvena zaštita, odnosno timovi liječnika obiteljske medicine, gdje bi liječnik i medicinska sestra savjetovali svoje pacijente o zdravim životnim navikama. Osobito je važna uloga patronažne sestre koja dolazi u domove pacijentima i najviše je u kontaktu s njima. Činjenica je da je navike i stavove vrlo teško mijenjati, ali dugotrajnom i smislenom kampanjom u smislu upućivanja na čimbenike rizika i kako ih izbjeći ili promijeniti mogla bi imati neke pozitivne rezultate.

6. Klinička slika i dijagnostika

Klinička slika ovisi o lokalizaciji, veličini, vrsti i stupnju uznapredovalosti karcinoma. Najvažniji simptomi su pojava krvi u stolici i promjene u pražnjenju crijeva, u smislu proljeva ili opstipacije. Česti su sideropenična anemija i bolovi u trbuhu, uglavnom na mjestu lokalizacije tumora. Ako je karcinom u području rektuma ili sigmoidnog kolona najvažniji simptomi su krv u ili na stolici, tenezmi i osjećaj nedovoljnog pražnjenja crijeva. Ako je tumor u području poprečnog i silaznog kolona javljaju se grčeviti bolovi i opstipacija ili čak slika opstruktivnog ileusa: jaki bolovi, povraćanje, distendirana i meteoristična trbušna

stjenka. Kod lokalizacije u cekumu, uzlaznom kolonu ili hepatalnoj fleksuri simptomi su često dugo odsutni. Obično su to nejasni umor, mukli bolovi u trbuhu i tamna stolica bez vidljivih tragova krvi. Najvažniji simptom je sideropenična anemija (Hadžić et al. 1996).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i kliničkog pregleda sa digitorektalnim pregledom. Od ostalih pretraga rade se testiranje stolice na okultno krvarenje, proktosigmoidoskopija ili kolonoskopija, a ako to nije moguće onda irigografija. Kolonoskopija predstavlja zlatni standard u dijagnostici tumora debelog crijeva (Karamehmedović 2014) Za procjenu metastaza rade se ultrazvuk i kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena (Šobat et al. 2000; Hadžić et al. 1996). Karcinoembrionalni antigen (*Carcinoembryonal Antigen, CEA*) je tumorski marker i ima ograničenu pouzdanost budući je pozitivan kod svega 60% oboljelih. Može biti pozitivan i kod drugih sijela karcinoma, ali i kod pušača (Hadžić et al. 1996).

7. Liječenje i prognoza

Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju petogodišnje preživljenje od karcinoma debelog crijeva je samo 60% (Miller et al 2013).

Kirurško liječenje –predstavlja primarnu metodu liječenja karcinoma debelog crijeva, osobito rektuma (Šobat et al. 2000). Radikalna kirurška terapija jedina daje bolesniku šanse za izlječenje. Uloga kirurškog zahvata u liječenju primarnog kolorektalnog karcinoma je da otkloni bolest i smanji smrtnost od lokalnog recidiva ili udaljenih metastaza. Vrsta operativnog zahvata kao i petogodišnje preživljenje ovisi o lokalizaciji i stadiju tumora. 80-90% radikalno operiranih pacijenata u stadiju A prema Dukesu preživi pet godina, dok je petogodišnje preživljenje u stadiju Dukes C samo 30% (Hadžić et al. 1996).

Adjuvantna terapija – predstavlja primjenu radioterapije i/ili kemoterapije u svrhu sprječavanja recidiva ili metastaza primarnog karcinoma.

Kod karcinoma kolona uglavnom se temelji na davanju sistemske kemoterapije. Standardna adjuvantna terapija karcinoma rektuma uključuje pored kemoterapije i radioterapiju. U uznapređovalom stadiju kolorektalnog karcinoma (stadij IV) te kod recidiva bolesti, kemoterapija ima ulogu palijativnog liječenja.

8. Prehrambene navike i karcinom debelog crijeva: rizik ili prevencija

Brojna epidemiološka istraživanja provedena zadnjih desetljeća upućuju na sve veću povezanost kolorektalnog karcinoma i prehrambenih navika. Rezultati istraživanja ukazuju nam na vrste namirnica koje mogu povećati ili smanjiti rizik od karcinoma debelog crijeva. U svijetu i u Hrvatskoj razvijene su prehrambene smjernice za djecu i odrasle, ne samo radi prevencije karcinoma već s ciljem općeg očuvanja zdravlja. Tako Svjetski institut za istraživanje karcinoma (*World Cancer Research Fund, WCRF*) preporučuju ograničiti unos crvenog mesa na manje od 80 g/dan (Sandu et al. 2001) u svrhu prevencije kolorektalnog karcinoma. Uz prehranu bitnu ulogu igraju i drugi čimbenici poput tjelesne aktivnosti, pretilosti, pušenja, unosa alkohola i potrošnje lijekova. Ubrzani način života i sve veća utrka sa slobodnim vremenom uzimaju svoj danak. Ljudi su sve više orijentirani na svakodnevne i poslovne obveze, a sve manje na zdrav način života. Prehrambene navike gube svoje tradicionalne vrijednosti i sve se manje pažnje poklanja pripravljanju obroka i zdravim namirnicama. Konzumiranje hrane i napitaka postaje nekako usputna aktivnost u svakodnevnom životu i sve se manje razmišlja o tome što je zapravo dobro za organizam i zdravlje. Djeca već od najranije dobi ne usvajaju zdrave prehrambene navike i tako nastavljaju i u odrasloj dobi. Akumuliranjem štetnih utjecaja kroz niz godina nastaju brojne kronične i nimalo bezopasne bolesti, poput kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i karcinoma. Utjecaj prehrane na karcinogeni proces debelog crijeva može se razlikovati u osoba s povijesti polipa ili bolesti debelog crijeva u odnosu na zdrave osobe (Ferrucci et al. 2012). Osobe s bolestima crijeva sklonije su obolijevanju. Tako rezultati istraživanja među norveškom populacijom (Skjelbred et al. 2007) o prehrani i genetskim polimorfizmima ukazuje na povećan rizik od adenoma i karcinoma debelog crijeva kod prehrane bogate mesom, a siromašne voćem i povrćem što može dovesti do akumulacije oštećenja DNA i time povećati rizik od razvoja karcinoma. Žene koje su izjavile da jedu „sve što žele i kad god žele“ imale su statistički značajan povećan rizik od kolorektalnog karcinoma bez obzira na tjelesnu težinu i fizičku aktivnost (Bao et al. 2012).

8.1. Meso, masti i riba

Epidemiološki dokazi ukazuju na činjenicu da se čak 30-70 % svih slučajeva karcinoma debelog crijeva može pripisati prehrani bogatoj crvenim i prerađenim mesom (Miller et al. 2013). U zemljama u kojima se konzumira manje mesa po stanovniku zabilježena je značajno

manja incidencija karcinoma kolona, rektuma i prostate (Szabo 2013). Crveno meso se u najnovijem izviješću Svjetskog (WCRF) i Američkog instituta za istraživanje karcinoma (*American Institute for Cancer Research, AICR*) navodi kao čimbenik rizika za razvoj karcinoma debelog crijeva. Smatra se kako su prema dosadašnjim rezultatima istraživanja dokazi dovoljno uvjerljivi za pozitivnu povezanost crvenog i prerađenog mesa i rizika za razvoj karcinoma debelog crijeva (Miller et al. 2013). SZO navodi kako je konzumacija crvenog mesa vjerojatno povezana s povećanim rizikom za razvoj karcinoma debelog crijeva, ali navodi također i da su rezultati brojnih epidemioloških istraživanja u suprotnosti (Sandu et al. 2001).

8.1.1. Meso

Konzumacija mesa može biti izravno povezana s rizikom za kolorektalni karcinom (stvaranje kancerogenih spojeva) ili neizravno, budući da je prehrana bogata mesom uglavnom siromašna voćem, povrćem i vlaknima (Ryan-Harshman & Aldoori 2007). Većina epidemioloških istraživanja ukazuju na povezanost povećanog rizika od razvoja adenoma ili karcinoma debelog crijeva i povećanog unosa crvenog mesa.

Meso je glavni izvor proteina, a proizvodi metabolizma proteina kao što su amonijak i N-nitrozo spojevi odavno su prepoznati kao toksični. U crveno meso se ubraja: janjetina, teletina, govedina, junetina, svinjetina, a u obrađeno: kobasice, slanina, pljeskavice, šunka, hrenovke i hladni naresci, odnosno suhomesnati proizvodi (Williams et al. 2010). Pripremanjem mesa na visokim temperaturama i procesima obrađivanja mesa nitritima ili na dimu stvaraju se opasni mutageni i kancerogeni spojevi od kojih su najviše istraživani heterociklički amini (HCA), policiklički aromatski ugljikovodici (*Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH*), od kojih je najopasniji benzo (a) piren (BaP) (Sinha et al. 2005) i N-nitrozo spojevi.

Sinha i suradnici (1999, 2001, 2005) te Ferrucci i suradnici (2012) proveli su nekoliko istraživanja vezanih uz način pripremanja mesa i rizik nastanka polipa debelog crijeva. Godine 1999. Sinha i suradnici objavili su rezultate slučaj kontrola (*Case control*) istraživanja o povezanosti povećane potrošnje crvenog mesa i rizika za nastanak polipa debelog crijeva. Navode da su dva glavna čimbenika koji utječu na nastanak proizvoda pirolize u termički obrađenoj hrani vrijeme i temperatura kuhanja. Rezultati istraživanja ukazali su na pozitivnu povezanost nastanka kolorektalnog adenoma i konzumiranja crvenog mesa pečenog na

roštilju. Otkrili su da je povećan rizik uglavnom ograničen na unos jako pečenog crvenog mesa. Veći unos dobro pečenog crvenog mesa, slanine i kobasice, te uz meso vezanih mutagena, heterocikličkih amina i policikličkih aromatskih ugljikovodika, je povezan s povećanim rizikom od adenoma debelog crijeva. Procjenjivalo se na temelju boje mesa nakon pečenja. Tako se došlo do saznanja da smeđa i tamno smeđa boja kuhanog mesa ukazuje na veći rizik. Rizik se povećavao za oko 26% za svako povećanje unosa mesa od 10 grama dnevno. Istraživanja su pokazala da se kod dugotrajnog kuhanja i kuhanja na visokoj temperaturi stvaraju velike količine HCA spojeva. PAH spojevi se formiraju kod izlaganja mesa otvorenom plamenu, (pečenje na žaru, roštiljanje) i za vrijeme sušenja na dimu, a N nitrozo spojevi nastaju sušenjem na dimu ili preradom mesa s nitritima (suhomesnati proizvodi) (Wang et al. 2012). Obiteljski bazirano slučaj kontrola istraživanje o povezanosti rizika od kolorektalnog karcinoma i unosa crvenog mesa i mesa peradi pokazalo je da konzumiranje crvenog mesa prženog u tavi, pečenog u pećnici ili na roštilju više od tri puta tjedno značajno povećava rizik obolijevanja, čak 80% (Joshi et al. 2009).

Rezultati meta analize trinaest epidemioloških istraživanja ukazuju na pozitivnu povezanost unosa ukupnog i crvenog mesa sa rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma. Dobiveni rezultati ukazuju na to da svako povećanje ukupnog unosa mesa (ili crvenog mesa) više od 100 grama dnevno povećava rizik za razvoj karcinoma debelog crijeva za 12-17% i statistički značajno povećanje rizika za čak 49% kod unosa više od 25 g/dan prerađenog mesa (Sandu et al. 2001).

U prospektivnom kohortnom istraživanju među američkim muškim zdravstvenim profesionalcima (*Health Professionals Follow-up Study, HPFS*) uočen je tri puta veći rizik od karcinoma kolona kod onih koji su konzumirali govedinu, svinjetinu ili janjetinu više od pet puta tjedno u usporedbi s onima koji su ovo meso jeli jednom mjesečno ili manje (Chan & Giovannucci 2010). Veći rizik povezan je s unosom crvenog mesa, odnosno HCA spojeva.

EPIC Norfolk (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) je prospektivno kohortno istraživanje provedeno u razdoblju od 1993 i 1997 godine u Norfolku u Velikoj Britaniji. Cilj je bio istražiti povezanost nitrozo spojeva i incidenciju karcinoma. Muški ispitanici s najvišim unosom ovih spojeva imali su značajno povišen rizik od karcinoma, posebice karcinoma rektuma. Istodobno, uočen je zaštitni učinak C vitamina u ispitanika koji su imali povišen unos nitrozo spojeva, ali su koristili dodatno vitamin C.

Glavni izvor prehrambenih nitrozo spojeva su suhomesnati proizvodi i pivo (Loh et al. 2011). To objašnjava povećan rizik kod muškaraca budući da oni češće koriste ove proizvode.

Chao i suradnici (2005) u kohortnom istraživanju utvrdili su pozitivnu povezanost između dugotrajne veće potrošnje crvenog i prerađenog mesa i karcinoma distalnog debelog crijeva, ali nije utvrđeno koliko je porcija tjedno konzumirano i način termičke obrade.

Kim i suradnici (2011) istraživali su povezanost učestalosti konzumiranja mesa i incidencije kolorektalnog karcinoma u Koreji. Stopa incidencije kolorektalnog karcinoma u Koreji značajno je porasla, što se pripisuje sve većem utjecaju zapadnjačkog načina prehrane i slabljenju tradicionalnih prehrambenih navika. Pronađena je povezanost između rizika za kolorektalni karcinom i prehrambenih navika, osobito konzumiranja mesa više od četiri puta tjedno.

Crveno je meso bogato „hem“ željezom. Neka istraživanja ispitivala su povezanost hem željeza i rizika za kolorektalni karcinom, međutim rezultati nisu konzistentni. Rezultati NHS prospektivnog istraživanja među medicinskim sestrama (*Nurses' Health Study*) nisu pokazali da je razina željeza iz hrane povezana s adenomom debelog crijeva (Chan & Giovannucci 2010).

8.1.2. Masti

U prospektivnom istraživanju provedenom među ženama u dobi od 34-59 godina uočena je pozitivna povezanost unosa masti životinjskog porijekla (zasićenih i jednostruko nezasićenih) i povećanog rizika za razvoj karcinoma debelog crijeva. U istom istraživanju masti mliječnog i biljnog porijekla nisu bile povezane s povećanim rizikom. Zasićene masti uglavnom se nalaze u proizvodima životinjskog podrijetla uključujući crveno meso i mliječne proizvode, kao što su sir i maslac. Kokosovo ulje, kokosovo mlijeko, palmino ulje i kakao maslac su izvori biljnih zasićenih masti (Willett et al. 1990).

Istraživanje o utjecaju unosa hrane s povećanim udjelom lipida i smanjenim unosom kalcija i D vitamina rađeno na miševima potvrdilo je da takav način prehrane značajno povećava rizik od karcinoma debelog crijeva već nakon 2 godine hranjenja tzv. zapadnjačkom dijetom (Newmark et al. 2009).

Smatra se da „mediteranska prehrana“ ima protektivni učinak na ljudsko zdravlje u smislu prevencije od brojnih bolesti pa tako i karcinoma. Ovakav način prehrane potječe iz Grčke, točnije s Krete. Odlikuje se niskim unosom omega-6 masnih kiselina i visokim unosom

omega-3 i jednostruko nezasićenih masnih kiselina iz maslinova ulja, manjim unosom crvenog mesa i rafiniranih ugljikohidrata, a većim unosom ribe, žitarica, mahunarki, voća i povrća (Djuric 2011; Djuric et al. 2012). Sve ove namirnice djeluju protektivno jer imaju jak protuupalni učinak, a samim time i manji rizik od pojave karcinoma debelog crijeva. U dvije američke studije, te u grčkoj studiji o utjecaju mediteranske prehrane dokazan je značajan protektivni učinak protiv karcinoma debelog crijeva u oba spola (Djuric 2011).

8.1.3. Riba

Riba je bogat izvor n-3 masnih kiselina, D vitamina i selena, za koje se smatra da djeluju preventivno u karcinogenezi debelog crijeva (Pham et al. 2013). Smatra se da n-3 masne kiseline mogu smanjiti rizik od karcinoma debelog crijeva inhibicijom ciklooksigenaza-2 enzima koji je jedan od odgovornih enzima u karcinogenezi debelog crijeva (Hall et al. 2008). Slučaj kontrola (*case control*) istraživanje provedeno u Japanu o povezanosti mesa, masti i ribe i rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma nije ukazalo na povezanost unosa crvenog mesa i masnoća s razvojem karcinoma, ali autori naglašavaju da je u japanskoj populaciji unos mesa znatno manji (50 g/dan) nego u Europi i SAD-u (130-160 g/dan). Isto istraživanje je ukazalo da prehrana bogata ribom i n-3 polinezasićenim masnim kiselinama (*Polyunsaturated fatty acid, PUFA*), a siromašna n-6 PUFA ima zaštitni učinak i smanjuje rizik za razvoj karcinoma distalnog kolona (Kimura et al. 2006). U 22-godišnjem praćenju među američkim liječnicima uočen je protektivni učinak ribe i dugolančanih n-3 masnih kiselina iz ribe (Hall et al. 2008). Nasuprot tome, istraživanje o utjecaju 6-mjesečnog konzumiranja ribe na razvoj karcinoma debelog crijeva provedeno u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj nije dokazalo protektivni učinak ribe (Pot et al. 2009).

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na pozitivnu povezanost crvenog i prerađenog mesa i masti sa karcinomom debelog crijeva, stoga bi unos ovih namirnica trebalo ograničiti na preporučene količine.

8.2. Voće i povrće

Voće i povrće su bogat izvor esencijalnih mikronutrijenata kao što su vitamini i minerali. Provedena su brojna istraživanja kako bi se istražila povezanost konzumiranja voća i povrća i karcinoma debelog crijeva. Rezultati tih istraživanja su različiti i često oprečni.

Dok neke studije ukazuju na zaštitnu ulogu voća i povrća, kao EPIC Norfolk istraživanje - 42% smanjenje rizika, druge nisu dokazale nikakvu povezanost, kao NHS istraživanje 1999. godine (Vano et al. 2009).

Komponente voća koje bi mogle pružiti zaštitnu ulogu od karcinoma debelog crijeva su: karotenoidi, vitamin C, flavonoidi, izotiocijanati i glukozinolati (Turner et al. 2004). Isti autori potvrđuju da mala potrošnja voća i povrća, a velika potrošnja crvenog mesa povećava rizik razvoja kolorektalnog karcinoma.

U ispitivanju koje je provela Jakobek sa suradnicima (2008) flavonoli i fenolne kiseline iz borovnice imaju tri puta višu antioksidacijsku aktivnost, a antocijanini gotovo 3,5 puta u usporedbi sa istim spojevima u jagodi. Flavonolima su bogati agrumi, jabuke, luk, zeleni lisnati začini (celer, peršin i majčina dušica), čajevi, crno vino, soja, trešnje, jagode (Woo & Kim 2013). Polifenoli mogu imati antiupalno, antialergijsko i antikancerogeno djelovanje (Jakobek et al. 2008). Međutim, Woo i Kim (2013) u meta analizi 13 slučaj kontrola i 10 kohortnih istraživanja nalaze samo slabe dokaze o inverznom odnosu između karcinoma želuca i debelog crijeva i unosa flavanoida i ne potvrđuju hipotezu o protektivnoj ulozi prehrambenih flavonoida.

Vidal i suradnici (2005) u pregledu petnaest istraživanja koja su ispitivala odnos između unosa voća i povrća i karcinoma debelog crijeva navode kako nije dokazana značajna povezanost. U istom radu navodi se da češnjak ima zaštitnu ulogu u prevenciji karcinoma debelog crijeva.

Voće i povrće su također bogat izvor vlakana, osobito jabuke, kivi, orašasto voće, avokado, banane, naranče, kruške, mango, suhe šljive i smokve, mahunarke, zeleno lisnato povrće i luk. Smatra se da vlakna djeluju zaštitno jer na sebe vezuju žučne kiseline, povećavaju volumen stolice i ubrzavaju prolaz fekalnih tvari kroz kolon, snižavaju pH stolice te sprečavaju pretvorbu primarnih u sekundarne žučne kiseline koje su kancerogene i mutagene (Mathew et al. 2004). U NHS i HPFS istraživanjima nije uočen zaštitni učinak voća i povrća u prevenciji karcinoma debelog crijeva. Uočen je čak povećan rizik za razvoj karcinoma kod žena koje su konzumirale dodatnu porciju mahunarki dnevno (Michels et al. 2000). Dok randomizirani kontrolirani pokus proveden 2006 i 2008 godine na Sveučilištu u Pensilvaniji nije ukazao na protektivni niti štetni učinak prehrane bogate mahunarkama na razvoj karcinoma debelog crijeva (Hartman et al. 2010). Suprotno ovim rezultatima meta analiza konzumiranja

mahunarki i rizika za korektalni adenom utvrdila je protektivnu ulogu povećane potrošnje mahunarki (Wang et al. 2013). Multietničko kohortno istraživanje uloge karotenoida u razvoju karcinoma debelog crijeva nije dokazalo značajnu povezanost (Park et al. 2009).

Analiza 14 kohortnih istraživanja o voću, povrću i riziku za karcinom debelog crijeva nije ukazala na povezanost konzumiranja voća i povrća i rizika za karcinom proksimalnog debelog crijeva, ali je ukazala na zaštitno djelovanje od karcinoma distalnog dijela debelog crijeva za najviši (≥ 800 g/dan) nasuprot najnižem unosu (< 200 g/dan) (Koushik et al. 2007). U istraživanju koje su proveli Terry i suradnici (2001) uočeno je smanjenje rizika za kolorektalni karcinom pri konzumiranju voća i povrća. U ispitivanju dijetalnog sastava hrane i hranjivih tvari uočeno je da proteini životinjskog porijekla povećavaju rizik za karcinom rektuma dok proteini biljnog porijekla djeluju protektivno (Slattery et al. 2010).

Svjetski institut za istraživanje karcinoma u cilju prevencije kolorektalnog karcinoma preporučuje veću potrošnju voća i povrća, a manju mesa i suhomesnatih proizvoda, posebice crvenog mesa (WCRF/AICR 2007).

8.3. Žitarice

Žitarice i proizvodi od žitarica su bogati složenim ugljikohidratima, proteinima, vitaminima i prehrambenim vlaknima. Posebno se ističu žitarice od cjelovitog zrna kao glavni izvor prehrambenih vlakana (PV), vitamina, minerala i fitokemikalija koje imaju antikancerogeno djelovanje (Aune et al. 2011).

Brojna istraživanja zadnjih 30-ak godina istražuju utjecaj žitarica i vlakana na razvoj adenoma i karcinoma debelog crijeva. Do tada se prehrambena vlakna smatralo nevažnima i nepotrebna u svakodnevnoj prehrani. Danas se zna da PV imaju važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, osobito probavnog sustava. Još 70-ih godina prošlog stoljeća Burkit je proučavao efekte prehrane bogate vlaknima. Uočio je da stanovništvo u Africi koje konzumira prehranu bogatu vlaknima puno manje obolijeva od nekih kroničnih bolesti poput karcinoma debelog crijeva. Američko udruženje kemičara žitarica definiralo je PV kao „jestive dijelove biljaka i analognih ugljikohidrata koji su otporni na probavu i apsorpciju u tankom crijevu čovjeka, s potpunom ili djelomičnom fermentacijom u debelom crijevu. Potiču korisne fiziološke učinke uključujući laksaciju i/ili smanjivanje glukoze u krvi“. I topiva i netopiva vlakna imaju sposobnost vezanja vode i mineralnih tvari. Prehrambena vlakna povećavaju masu i učestalost stolice, omekšavaju feces i reduciraju vrijeme prolaska

kroz crijeva. Smatra se da PV imaju važnu ulogu u probavnom sustavu i očuvanju zdravlja. Fekalni mikroorganizmi razgrađuju komponente PV-a i proizvode hlapljive kratkolančane masne kiseline: maslačnu, propionsku i octenu (Mandić & Nosić 2009) koje djeluju kao antikancerogeni (Park et al. 2005).

U analizi 13 prospektivnih kohortnih studija Park i suradnici (2005) navode kako nisu našli statistički značajnu povezanost sa zaštitnim djelovanjem PV-a na sprečavanje karcinoma debelog crijeva, dok EPIC Norfolk istraživanje izvještava o 25% manjem riziku od karcinoma debelog crijeva ili adenoma. Glavni izvor PV-a u europskim istraživanjima bile su žitarice, a u sjevernoameričkoj voće i povrće. U velikom kohortnom prospektivnom istraživanju (*National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study, NIH-AARP*, Nacionalni institut za zdravlje – Američka udruga umirovljenika, istraživanje o prehrani i zdravlju) na muškarcima i ženama u dobi od 50-71 godine ispitan je utjecaj prehrambenih vlakana i cjelovitih žitarica na razvoj invazivnog karcinoma debelog crijeva. Ukupan unos prehrambenih vlakana nije bio povezan s rizikom od nastanka karcinoma, dok je unos žitarica cijelog zrna bio povezan sa skromnim smanjenjem rizika (Schatzkin et al. 2007). Istraživanja među japanskom populacijom dala su slične rezultate (Wakai et al. 2007). Uočen je smanjen rizik (25%) za razvoj karcinoma debelog crijeva u ispitanika oba spola sa najvišim unosom prehrambenih vlakana, od 13,4 g/dan. Čini se da strogo pridržavanje zdravih prehrambenih navika (nemasna hrana bogata vlaknima, voćem i povrćem) utječe na smanjenje recidiva adenoma debelog crijeva za čak 30-50% (Sansbury et al. 2009). Obzirom da su adenomi prekursori karcinoma debelog crijeva ovo bi značilo smanjenje incidencije karcinoma. Autori meta analize 25 prospektivnih istraživanja zaključili su da PV, osobito iz žitarica i punog zrna smanjuju rizik kolorektalnog karcinoma. Autori ukazuju na smanjenje rizika od karcinoma debelog crijeva od 10% za svakih 10 g/dan unosa ukupnih prehrambenih vlakana i vlakana iz žitarica. U istom radu skupna analiza 13 sjevernoameričkih i europskih kohortnih studija, bez EPIC Norfolk istraživanja, ukazala je na 18% veći rizik od karcinoma povezan s niskim unosom PV-a, manje od 10 g/dan, ali ne i daljnje smanjenje rizika kod povećanog unosa iznad 15 g/dan. Autori navode kako za vlakna iz voća, povrća i mahunarki nema dovoljno uvjerljivih dokaza o protektivnom djelovanju na razvoj kolorektalnog karcinoma (Aune et al. 2011).

Iako Svjetski i Američki institut za istraživanje karcinoma zaključuju kako prehrambena vlakna vjerojatno utječu na smanjenje rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma

(WCRF/AICR 2007), sva dosadašnja saznanja o prehrambenim vlaknima i žitaricama ne daju čvrste dokaze da oni utječu na smanjenje incidencije kolorektalnog karcinoma i potrebna su daljnja istraživanja.

8.4. Mliječni proizvodi

Dosadašnja saznanja o mlijeku i mliječnim proizvodima iz istraživanja unazad nekoliko godina upućuju na protektivnu ulogu mlijeka u smanjenju rizika od kolorektalnog karcinoma. Obzirom da prehrana igra veliku ulogu u razvoju karcinoma debelog crijeva, jedan od načina smanjenja rizika bio bi poboljšanje prehrambenih navika povećanjem unosa u organizam zaštitnih čimbenika poput inhibitora oštećenja DNK i ostalih antikancerogena. Prema nekim istraživanjima specifične kulture bakterija mliječne kiseline koje se upotrebljavaju u fermentaciji mlijeka pripadaju u antimutagene i antikancerogene tvari (Strnad & Babuš 1997). Rezultati meta analize 10 kohortnih istraživanja ukazuju da je veća potrošnja kalcija i mlijeka povezana sa smanjenim rizikom od kolorektalnog karcinoma. Ti rezultati govore u prilog protektivnog djelovanja mlijeka pri konzumiranju više od 250 g/dan nasuprot manje od 70 g/dan, i unosa kalcija, ukupnog (iz prehrane i suplementi) ili samo iz prehrane (Cho et al. 2004).

Fermentirani mliječni proizvodi sadrže *Lactobacillus* species koji proizvodi mliječnu kiselinu. Neki autori navode da probiotici stvaraju kratkolančane masne kiseline u kolonu koje smanjuju razinu prokancerogenih enzima poput beta-glukuronidaze, nitroreduktaze i azoreduktaze (Divisi et al. 2006). Probiotičke bakterije, uglavnom iz roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* daju brojne zdravstvene dobrobiti ljudskom organizmu, poput proizvodnje vitamina. Bifidobakterije sudjeluju u regulaciji crijevne homeostaze, moduliraju lokalni i sustavni imuni odgovor te igraju važnu ulogu u zaštiti od upalnih bolesti crijeva i karcinoma (Rossi et al. 2011). Rezultati NIH-AARP istraživanja o utjecaju prehrane tijekom adolescencije (12-13 godina) i 10 godina prije postavljanja dijagnoze kolorektalnog karcinoma govore u prilog utjecaja prehrane na razvoj karcinoma debelog crijeva. Uočeno je da ispitanici koji su u adolescenciji i 10 godina prije dijagnoze konzumirali mliječne proizvode, povrće i voće imaju manji rizik obolijevanja. To se povezuje sa protektivnim djelovanjem vitamina A iz punomasnog mlijeka, mrkve i rajčice, te kalcija, i vitamina A i C u razdoblju 10 godina prije dijagnoze karcinoma (Ruder et al. 2011). Ovi podaci ukazuju na činjenicu da određene prehrambene navike u mlađoj životnoj dobi igraju ulogu u izloženosti

bolesti. Sukladno ovim rezultatima populacijski bazirano slučaj kontrola istraživanje o konzumiranju mlijeka u razdoblju školovanja u djetinjstvu i kasnijeg razvoja karcinoma debelog crijeva ukazuje da redovita potrošnja mlijeka u djetinjstvu može smanjiti učestalost karcinoma, vjerojatno djelovanjem kalcija (Cox & Seyd 2011).

Meta analiza 19 kohortnih istraživanja potvrđuje protektivnu ulogu mlijeka na razvoj karcinoma debelog crijeva, ali ne i rektuma u oba spola. Smanjen rizik bio je najizraženiji kod najvišeg unosa, 2-3 čaše na dan, no autori upozoravaju da je kod ovako visokog unosa povećan rizik od karcinoma prostate u muškaraca. Konzumiranje sira ili drugih mliječnih proizvoda nije bilo značajno povezano sa rizikom karcinoma debelog crijeva (Aune et al. 2012). Rezultati EPIC Norfolk istraživanja također ukazuju na protektivnu ulogu mlijeka s različitim udjelom masti. Potrošnja sira od 56 g/dan nasuprot 5 g/dan, te jogurta više od 100 g/dan također djeluje protektivno na kolon, ali ne i rektum. Za kalcij iz mliječnih proizvoda pronađeni su slični rezultati, protektivna uloga u svim dijelovima debelog crijeva, ali ne i za kalcij iz ne-mliječne hrane (Murphy et al. 2013).

Sukladno navedenom, Svjetski i Američki institut za istraživanje karcinoma ne preporučuju konzumiranje mlijeka i mliječnih proizvoda u većim količinama zbog mogućeg povećanja rizika za karcinom prostate (WCRF/AICR 2007).

8.5. Kava i čaj

Poslije vode najčešće konzumirane tekućine u cijelom svijetu su kava i čaj. Obzirom na ovako široko korištenje u svijetu i na porast incidencije karcinoma debelog crijeva rađena su epidemiološka istraživanja, ali i eksperimenti na životinjama kako bi se ispitao utjecaj kave i čaja na pojavu karcinoma debelog crijeva. Smatra se da kava ima protektivni učinak zahvaljujući svom sastavu. Glavni sastojak kave je kofein. Uz njega kava sadrži brojne polifenole koji djeluju kao antioksidansi. Kafestol i kahveol iz kave mogu smanjiti rizik od karcinoma debelog crijeva smanjenjem izlučivanja žučnih kiselina u debelo crijevo (Naganuma et al. 2007), ali s druge strane ove tvari povišuju razinu serumskog kolesterola (Urget et al. 1995) koji je rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Kofein može poboljšati motilitet crijeva u rektosigmoidnom području i ubrzati njegovo pražnjenje (Larson et al. 2006), međutim eksperimenti ukazuju i na opasnost od njegovog mutagenog djelovanja (Thomson & Martinez 2010). Slučaj kontrola (*Case control*) istraživanja sklonija su pokazati

protektivni učinak kave i čaja dok prospektivna istraživanja ne pokazuju iste rezultate. Dvije prospektivne studije u Švedskoj nisu ukazale na povezanost kave i rizika za razvoj karcinoma debelog crijeva (Larson et al. 2006). Istraživanja u japanskoj populaciji dala su različite rezultate. Prospektivno istraživanje u trajanju od oko 11 godina nije ukazalo na povezanost kave i kolorektalnog karcinoma (Naganuma et al. 2007), dok je drugo istraživanje kroz 10 godina od strane Centra za javno zdravstvo Japana ukazalo na protektivnu ulogu kave kod žena. Žene koje su konzumirale 3 ili više šalica kave dnevno imale su smanjen rizik od karcinoma debelog crijeva (Lee et al. 2007).

Konsumacija zelenog čaja u tom istom istraživanju nije ukazala na povezanost sa karcinomom debelog crijeva. U NIH-AARP istraživanju Sinha i suradnici (2012) pronašli su manji rizik od karcinoma proksimalnog debelog crijeva u ispitanika koji su konzumirali kavu s kofeinom (4 ili više šalica dnevno), a smanjen rizik za karcinom debelog crijeva i rektuma u ispitanika koji su konzumirali kavu bez kofeina. Međutim, autori navode kako je taj zaštitni učinak bio ograničen samo na prvih šest godina praćenja i oslabljen u naredne četiri godine.

Meta analiza kohortnih istraživanja koja je uključila četrdeset neovisnih kohorti u 59 istraživanja zaključila je da pijenje kave nema štetni učinak na razvoj karcinoma debelog crijeva. Autori su zaključili da je konzumiranje kave povezano sa protektivnim učinkom od rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma (Yu et al. 2011).

Rezultati istraživanja o konzumiranju čaja i povezanosti kolorektalnim karcinomom su različiti i oprečni. Epidemiološko istraživanje provedeno u Nizozemskoj o utjecaju crnog čaja na rizik od karcinoma debelog crijeva, želuca, pluća i dojke nije ukazalo na protektivni učinak crnog čaja na smanjenje rizika od karcinoma debelog crijeva (Goldbohm et al. 1996). Niti novija istraživanja nisu ukazala na protektivno djelovanje zelenog i crnog čaja. Istraživanja u kineskoj populaciji nisu ukazala na zaštitni učinak čaja već na povećan rizik od progresije karcinoma u ispitanika koji su konzumirali zeleni čaj u uznapredovalom stadiju karcinoma (Dukes C i D) (Sun et al. 2007). NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) istraživanje o zdravlju i prehrani ukazalo je na smanjen rizik od karcinoma debelog crijeva u ispitanika koji su konzumirali 1,5 šalica čaja dnevno (Su & Arab 2002).

Zang i suradnici (2010) u analizi 13 prospektivnih kohortnih istraživanja provedenim u Sjevernoj Americi i Europi o utjecaju kave, čaja i zaslađenih napitaka na razvoj karcinoma debelog crijeva izvijestili su o skromno povećanom riziku za razvoj karcinoma debelog

crijeva kod konzumiranja čaja više od 900 ml/dan u usporedbi s ispitanicima koji ne piju čaj. U istoj analizi nije uočena povezanost kave s povećanim rizikom od karcinoma debelog crijeva.

Obzirom na nedosljedne rezultate dosadašnjih epidemioloških istraživanja Svjetski i Američki institut za istraživanje karcinoma zaključuju da nema čvrstih dokaza o povezanosti karcinoma debelog crijeva i konzumiranja kave i čaja (WCRF/AICR 2007).

8.6. Dodaci prehrani

Unazad nekoliko desetljeća sve je popularnije koristiti razne nadomjeske vitamina i minerala u svakodnevnoj prehrani. Pitanje je koliko je to stvarno potrebno i opravdano. Liječnici ponekad preporučuju dodatan unos suplemenata prehrani iako je upitna opravdanost takvih preporuka. U novije vrijeme rađena su istraživanja o utjecaju raznih multivitaminskih pripravaka, antioksidansa i minerala na rizik od pojedinih karcinoma.

Vitamini B kompleksa – folna kiselina (B9), riboflavin (B2), piridoksin (B6) i kobalamin (B12) neophodni su ljudskom organizmu. Imaju ulogu u očuvanju stabilnosti i popravku DNA (Zschabitz et al. 2013). B9 vitamin je u vodi topivi vitamin koji se nalazi u voću, tamno zelenom povrću i suhom grahu. Adekvatan unos ovih vitamina može spriječiti nepravilnu metilaciju DNA i na taj način spriječiti razvoj karcinoma debelog crijeva (de Vogel et al. 2008). Opservacijske studije pokazuju da je niži unos folata povezan s povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma. U NHS istraživanju uočeno je da su ispitanice sa pozitivnom obiteljskom anamnezom, a dodatnim unosom multivitaminskih pripravaka kroz pet godina imale znatno manji rizik od kolorektalnog karcinoma, gotovo 50%. Također je uočeno da povećan rizik zbog obiteljske anamneze karcinoma može biti umanjen dodatnim unosom folne kiseline (Fuchs et al. 2002). Istraživanje u japanskoj muškoj populaciji pokazalo je znatno povećan rizik od karcinoma kod ispitanika sa unosom alkohola oko 150 g/tjedan i niskim unosom B6 vitamina. Muškarci s višim unosom vitamina B6 imali su oko 35% smanjen rizik (Ishihara et al. 2007).

U kombiniranoj analizi randomiziranih kliničkih pokusa o unosu folne kiseline i prevenciji kolorektalnog adenoma uočeno je da svakodnevni dodatak folne kiseline od 0,5-1,0 mg kroz 30,6 mjeseci ne sprječava pojavu novog kolorektalnog adenoma u ispitanika oba spola s

povješću adenoma (Figueiredo et al. 2011). Istraživanje u Iowi nije pokazalo povezanost folata s kolorektalnim karcinomom (Razzak et al. 2012). U istraživanju u Nizozemskoj o utjecaju B vitamina na rizik od kolorektalnog karcinoma također nije uočena povezanost folata s rizikom, ali je uočen povećan rizik od karcinoma rektuma u žena s povećanim unosom B6 vitamina, (de Vogel et al. 2008). Pozitivan odnos uočen je i u zajedničkoj analizi za oba spola. Suprotno ovome nalazu u WHI opservacijskom istraživanju (*Women's Health Initiative*, Ženska zdravstvena inicijativa) uočen je protektivni učinak B2 i B6 vitamina među ženama u postmenopauzi (Zschabitz et al. 2013).

Žene u NHS istraživanju koje su koristile multivitamine sa 400 µg folne kiseline imale su znatno manji rizik od karcinoma debelog crijeva. Pericleous i suradnici (2013) u zaključku pregleda istraživanja o utjecaju prehrane i suplemenata navode kako unos folne kiseline vjerojatno može smanjiti rizik od kolorektalnog karcinoma no ipak su potrebna daljnja istraživanja kako bi se ovaj nalaz potvrdio.

Kalcij i D vitamin - Vitamin D je vitamin topiv u mastima i više od 90% se sintetizira endogeno iz kože izlaganjem UV sunčevom svjetlu (Pericleous et al. 2013). Iz prehrane se dobiva u obliku provitamina kolekalciferola (D3). D3 nalazimo u masti morske ribe, žumanjku i jetri. Epidemiološke studije pokazale su veću smrtnost od karcinoma debelog crijeva u geografskim područjima sa manje sunčeva svjetla, a to su veće zemljopisne širine (Jimenez-Lara 2007). Međutim, uočeno je da stanovništvo koje više konzumira svježnu ribu, školjke, kalcij i vitamin D imaju manji rizik od kolorektalnog karcinoma (Pericleous et al. 2013). NHS istraživanje među ženama nije poduprlo hipotezu o povezanosti unosa kalcija i kolorektalnog karcinoma, ali je sugeriralo na protektivnu ulogu vitamina D (Martinez et al. 1996). Rezultati istraživanja u japanskoj populaciji također nisu pokazali značajnu povezanost D vitamina i kalcija sa rizikom od kolorektalnog karcinoma (Ishihara et al. 2008). Giovannucci (2010) u svom pregledu istraživanja o D vitaminu i riziku od kolorektalnog karcinoma navodi kako poboljšanje stanja vitamina D u organizmu može biti potencijalno korisno u prevenciji kolorektalnog karcinoma i smanjenju smrtnosti od istoga. Gorham i suradnici (2005) smatraju da bi se oko pola incidencija karcinoma debelog crijeva moglo spriječiti uzimanjem D vitamina 1000 IU/dan. Meta analiza o povezanosti D vitamina i rizika od kolorektalnog adenoma ukazuje na statistički značajnu povezanost razine serumskog D vitamina i rizika od kolorektalnog adenoma (Yin et al. 2011). Ipak autori smatraju da je premalo uvjerljivih dokaza i da treba provesti još istraživanja. Unatoč dosad ohrabrujućim

nalazima još nije znanstveno preporučeno korištenje vitamina D u prevenciji kolorektalnog karcinoma (Garland et al. 2006).

U svom izvješću iz 2007. godine Svjetski i Američki institut navode kalcij kao vjerojatno protektivni čimbenik od kolorektalnog karcinoma. Obzirom na dosadašnja saznanja o suplementima prehrani koji mogu djelovati protektivno, ali i povećati rizik od karcinoma preporučaju uzimanje relevantnih tvari kroz uobičajenu svakodnevnu prehranu. Iako su neka istraživanja u određenim, obično visoko rizičnim skupinama, pokazali dokaze prevencije karcinoma iz nekih dodataka prehrani, taj nalaz ne može se primijeniti na opću populaciju (WCRF/AICR 2007).

Antioksidansi i minerali - Antioksidansi su kemikalije koje blokiraju djelovanje drugih kemikalija poznatih kao slobodni radikali. Slobodni radikali su visoko reaktivni i imaju potencijal uzrokovati oštećenja stanica, uključujući i štete koje mogu dovesti do karcinoma. Neki antioksidansi su u organizmu dok druge možemo dobiti iz vanjskih izvora, tj. iz prehrane i dodataka prehrani. U antioksidanse ubrajaju se vitamini A, C, D, E, i K i selen. Od minerala za ljudski organizam su bitni cink i magnezij i rađena su istraživanja o njihovoj povezanosti s karcinomom. Cink također ima antioksidativna svojstva i važan je za brojne stanične funkcije. Procjena unosa cinka u NHS i HPFS istraživanjima nije dala jake dokaze o protektivnoj ulozi cinka. Uočena je blaga protektivna uloga u žena, osobito za rektum (Zhang et al. 2011).

Istraživanje među pacijentima Poljske i Estonije pokazala su da je niža razina selena u krvi povezana s povećanim rizikom za karcinom debelog crijeva. Suprotno ovome nalazu istraživanja među ženama WHI istraživanja nisu ukazala na povezanost selena i kolorektalnog karcinoma (Takata et al. 2011). Dosadašnja epidemiološka istraživanja daju naslutiti protektivnu ulogu selena, ali dokazi nisu dovoljno jaki (Me'plan & Hesketh 2012).

Analiza 13 prospektivnih kohortnih istraživanja o utjecaju vitamina A, C i E i multivitaminskih dodataka pokazala je da nema povezanosti ovih vitamina iz prehrane sa kolorektalnim karcinomom, dok je ukupan unos vitamina A, C i E i multivitaminskih dodataka bio inverzno povezan sa rizikom od kolorektalnog karcinoma (Park et al. 2010). U EPIC Norfolk istraživanju uočen je zaštitni učinak C vitamina u ispitanika koji su imali povišen unos N nitrozo spojeva, ali su koristili dodatno vitamin C. Glavni izvor prehranbenih nitrozo spojeva su suhomesnati proizvodi i pivo (Loh et al. 2011).

Zanimljiv je nalaz američkog desetogodišnjeg istraživanja o utjecaju uzimanja dodataka prehrani na razvoj karcinoma pluća i debelog crijeva. Rezultati ukazuju na značajno niži rizik od oba karcinoma povezan s korištenjem ribljeg ulja, gospine trave i melatonina i povećan rizik od kolorektalnog karcinoma kod uzimanja češnjaka u tabletama (Satia et al. 2009).

Randomizirano placebo kontrolirano istraživanje u bolesnika s prethodnim adenomom nije pokazalo smanjen rizik od recidiva adenoma obzirom na dodatak beta karotena, kombinaciju vitamina C, vitamina E i beta karotena, ili prehranu bogatu antioksidativima (voće i povrće). Meta analiza randomiziranih ispitivanja dodataka antioksidativa, uključujući i beta-karoten i vitamine A, C i E, nije našla da su ovi nutrijenti smanjili pojavnost karcinoma probavnog sustava (Chan & Giovannucci 2010).

Dosadašnja laboratorijska i na životinjama istraživanja su pokazala da egzogeni antioksidansi mogu spriječiti slobodne radikale povezane s razvojem karcinoma, dok istraživanja u ljudi nisu dala uvjerljive rezultate, neka su čak ukazala na povećan rizik (NCI 2014). Sva saznanja do sada nisu dovoljno uvjerljiva da bi se sa sigurnošću moglo preporučiti uporaba suplemenata prehrani.

9. Alkohol i duhan

Svjetski i Američki institut za istraživanje karcinoma navode alkohol kao dokazano rizični čimbenik za razvoj karcinoma debelog crijeva (WCRF/AICR 2007), a to potvrđuje i većina istraživanja. Potrošnja alkohola je četiri puta veća u razvijenim zemljama sa visokim socioekonomskim statusom (Sjeverna Europa, SAD, Oceanija) nego u zemljama u razvoju. Etanol iz alkohola nema izravno kancerogeno djelovanje, ali utječe na smanjenje razine folne kiseline. Alkohol u suradnji s duhanom djeluje sinergijski, stvara mutacije DNA i sprečava sustave popravka oštećenih stanica crijevnog stijenke (Vano et al. 2009). HPFS i NHS istraživanja ukazala su na povećan rizik od razvoja karcinoma distalnog dijela debelog crijeva u ispitanika koji su konzumirali više od 30 g/dan alkohola (Cho et al. 2012). Istraživanje u Velikoj Britaniji dalo je slične rezultate (Park et al. 2010). Sistematski pregled epidemioloških istraživanja u japanskoj populaciji također je ukazao na povećan rizik od karcinoma debelog crijeva u ispitanika koji su konzumirali alkohol, oko 46 g/dan (Mizoue et al. 2006).

Rezultati istraživanja utjecaja duhana na razvoj karcinoma debelog crijeva također upućuju na povećan rizik. Rizik od karcinoma je veći među bivšim i sadašnjim pušačima nego među

nepušačima. To potvrđuju i rezultati EPIC Norfolk istraživanja (Siersema et al. 2011) i zajednička analiza osam istraživanja gdje je pokazano da je rizik od karcinoma bio povećan i 25 godina nakon prestanka pušenja (Gong et al. 2012). U istraživanju među ženama sudionicama WHI istraživanja uočen je statistički značajan povećan rizik od karcinoma rektuma, ali ne i debelog crijeva u pušača (Paskett et al. 2007). Istraživanja među ženama ukazuju da pušenje dovodi do mutacije gena debelog crijeva i tako povećava rizik od karcinoma (Limsui et al. 2010), i to osobito za žene koje su pušile ≥ 40 cigareta na dan (Samadder et al. 2012).

10. Lijekovi

Smatra se da upala igra važnu ulogu u razvoju karcinoma debelog crijeva. Epidemiološki dokazi ukazuju da pro-upalna stanja, kao što je upalna bolest crijeva povećavaju rizik od karcinoma debelog crijeva, dok kronično korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) može smanjiti rizik. Rezultati NIH AARP istraživanja o prehrani i zdravlju ukazuju da je tjedno ili svakodnevno korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova povezano s prevencijom karcinoma debelog crijeva u općoj populaciji, kao i kod osoba s prvim stupnjem srodstva (Ruder et al. 2011). Meta analiza dosadašnjih istraživanja ukazuje na činjenicu da Aspirin može smanjiti ponavljanje i učestalost adenoma kod osoba s povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma. Učinak je opažen samo u istraživanjima s najmanje 300 mg/dan Aspirina s praćenjem u trajanju više od 10 godina. Nema dugoročnog praćenja sa nižim dozama Aspirina ili drugim NSAR. Međutim, Aspirin i NSAR su povezani sa štetnim učincima, pa treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika za svaku populaciju prije nego se ovi lijekovi preporuča za kemoprevenciju (Cooper et al. 2010).

Chan i Giovannucci (2010) u pregledu istraživanja navode kako Aspirin i ciklooksigenaza-2 selektivni inhibitori smanjuju rizik od kolorektalnog karcinoma, ali njihova rutinska primjena ne preporuča se za prevenciju u općoj populaciji, zbog mogućih nuspojava. Ipak, postoje određene populacije u kojima potencijalni učinci povezani s njihovom upotrebom mogu prevagnuti rizik.

11. Tjelesna aktivnost i pretilost

U današnje, moderno vrijeme fizičke aktivnosti čovjeka su znatno razičite od onih prije nekoliko desetljeća. Ljudi se sve manje kreću, sve se manje koristi javni prijevoz, još manje

se hoda ili vozi bicikl. Sve više se vremena provodi ispred televizora i kompjutera. Šetnja, a osobito tjelovježba potpuno je zanemarena i smanjena. Zadnjih godina počelo se ukazivati na opasnosti sjedilačkog načina života i blagodati tjelesne aktivnosti.

Brojna istraživanja do sada govore u prilog povoljnog djelovanja fizičke aktivnosti na ljudsko zdravlje. Prednosti su mnogobrojne, od smanjenja tjelesne masti i prekomjerne težine do sprečavanja kardiovaskularnih bolesti i karcinoma. Obzirom na sve slabiju fizičku aktivnost i promjene u načinu prehrane u kojoj je više zastupljeno meso i ugljikohidrati, a sve manje voće i povrće udio pretilih osoba raste.

Pretilost je dokazani čimbenik rizika za brojne kronične bolesti poput kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa. Istraživanje o prehrani, tjelesnoj aktivnosti i težini pokazalo je da indeks tjelesne mase (ITM) nije povezan s kolorektalnim karcinomom, dok je dugotrajna energična tjelesna aktivnost povezana sa smanjenjem rizika (Slattery et al. 2010). Ipak istraživanje u Kanadi ukazalo je na dvostruko povećan rizik od karcinoma debelog crijeva i 40-60 % za karcinom rektuma kod pretilih muškaraca, ali ne i žena (Campbell et al. 2007) što ukazuje i na utjecaj genetike. Nalazi istraživanja o utjecaju spola i antropometrijskih mjera (visina, težina, postotak tjelesne masnoće, ITM, opseg bokova, opseg struka i omjer opsega struka i bokova) pokazali su da je pretilost značajno povezana sa povećanim rizikom u oba spola. Odvojena analiza pokazala je povećan rizik od karcinoma debelog crijeva za sve antropometrijske faktore osim za postotak tjelesne masnoće (Brändstedt et al. 2012). Učestalost adenoma debelog crijeva veća je u ispitanika sa trbušnim tipom pretilosti. Procjenjuje se da se oko 50 % karcinoma u SAD-u može spriječiti promjenom načina života (Khan et al. 2010).

Meta analiza 30 prospektivnih istraživanja pokazala je da postoji pozitivna povezanost ITM odnosno pretilosti i to jača u muškaraca nego u žena (Larson & Wolk 2007).

Presječna istraživanja ukazuju da redovita tjelesna aktivnost (npr. brzo hodanje 7 sati tjedno) smanjuje rizik od karcinoma debelog crijeva za 40% (Halle & Schoenberg 2009). Boyle i suradnici (2012) u meta analizi 21 istraživanja uočili su da je povećana fizička aktivnost statistički značajno povezana sa smanjenjem rizika od karcinoma debelog crijeva. Dosadašnji dokazi podupiru tezu da održavanje visoke razine fizičke aktivnosti, čak i u nedostatku značajnog gubitka težine, može smanjiti rizik od karcinoma debelog crijeva (Chan & Giovannucci 2010).

Na temenju dosadašnjih saznanja Svjetski i Američki institut za istraživanje karcinoma navode fizičku aktivnost kao dokazano protektivni čimbenik u smanjenju rizika od kolorektalnog karcinoma, a pretilost i debljinu u području struka kao rizični čimbenik. Preporuke su svakodnevno provoditi umjerenu fizičku aktivnost poput brzog hodanja 30 minuta dnevno, te izbjegavanje sjedilačkog načina života (WCRF/AICR 2007).

12. Zaključak

Brojna istraživanja u svijetu ukazuju na sve veću povezanost načina života i prehrambenih navika s pojavom kolorektalnog karcinoma. Nepravilna prehrana s povećanim unosom masti i crvenog mesa te smanjenim unosom voća i povrća povezana je s povećanim rizikom. Svako povećanje unosa ukupnog mesa (ili crvenog mesa) više od 100 g/dan povećava rizik za razvoj karcinoma debelog crijeva za 12-17 %, a unos više od 25 g/dan prerađenog mesa statistički značajno povećava rizik za čak 49%. U skladu s time preporuča se ograničiti dnevni unos crvenog mesa na 80 grama, odnosno 500 g/tjedan, a obrađenog na minimalnu količinu.

Voće i povrće kao bogat izvor vitamina, minerala i prehrambenih vlakana preporuča se jesti najmanje pet porcija ili 400 g dnevno, te relativno neprerađene žitarice i/ili mahunarke (grahorice) uz svaki obrok, uz ograničenje rafinirane škrobne hrane.

Unos alkohola iznad 30 g/dan smatra se čimbenikom rizika, te se preporuča izbjegavati alkohol ili barem ograničiti dnevni unos na 1-2 pića za muškarce, odnosno 1 piće za žene.

Dosadašnja saznanja ukazuju da mliječni proizvodi smanjuju rizik od kolorektalnog karcinoma, ali povećavaju rizik za karcinom prostate pa se ne preporučuju veće količine za muškarce.

Osim izbora namirnica bitan je i način njihove termičke obrade. Pripremanjem mesa na visokim temperaturama i procesima obrađivanja nitritima ili na dimu stvaraju se opasni mutageni i kancerogeni spojevi: heterociklički amini, policiklički aromatski ugljikovodici i N-nitrozo spojevi.

Preporuča se izbjegavanje prekomjerne tjelesne težine u djetinjstvu i odrasloj dobi, te povećanje opsega struka u odrasloj dobi jer je dokazano da opća pretilost i debljina u području struka povećava rizik za karcinom debelog crijeva. Preporuča se izbjegavati sjedilački način života poput pretjeranog gledanja televizije, te provoditi umjerenu fizičku aktivnost poput brzog hodanja svaki dan 30 minuta.

Obzirom da karcinom ne nastaje u kratkom vremenu već se razvija niz godina jasno je da današnji način života i prehrane ima značajnu ulogu, što potvrđuju i brojna istraživanja. Stoga je bitno poraditi na zdravim životnim navikama već od najranije dobi koje uključuju pravilno doziranu prehranu sa ograničenim unosom crvenog i prerađenog mesa i masti uz što veći unos

voća i povrća. Uz prehranu bitno je održavati tjelesnu težinu u granicama normale, izbjegavati sjedilački način života, pušenje i alkohol.

13. Zahvala

Zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci i svojoj mentorici na nesebičnoj pomoći i savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovog rada.

14. Literatura

1. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2011) Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 343:d6617 doi:10.1136/bmj.d6617
2. Aune D, Lau R, Chan DSM, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2012) Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 23:37–45.
3. Bao Y, Nimptsch K, Chan AT, Ng K, Meyerhardt JA, Willett WC, Giovannucci E, Fuchs CS (2012) Reported behavior of eating anything at anytime and risk of colorectal cancer in women. *Int J Cancer* 130:1395-1400.
4. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L (2012) Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104:1548-1561.
5. Brändstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Gaber A, Manjer J, Jirström K (2012) Gender, anthropometric factors and risk of colorectal cancer with particular reference to tumour location and TNM stage: a cohort study. *Biology of Sex Differences* 3:23 doi:10.1186/2042-6410-3-23
6. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR (2007) Excess Body Weight and Colorectal Cancer Risk in Canada: Associations in Subgroups of Clinically Defined Familial Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:1735-1744.
7. Chan AT, Giovannucci EL (2010) Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2029–2043.
8. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE (2005) Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA* 293:172-182.
9. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ (2004)

- Dairy Foods, Calcium, and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 10 Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 96:1015-1022.
10. Cho E, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EL (2012) Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 95:413–419.
 11. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P (2010) Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14:1-206.
 12. Cox B, Sneyd MJ (2011) School Milk and Risk of Colorectal Cancer: A National Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 173:394–403.
 13. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R (2006) Diet and cancer. *Acta Biomed* 77:118-123.
 14. Djuric Z (2011) The Mediterranean diet: Effects on proteins that mediate fatty acid metabolism in the colon. *Nutr Rev* 69:730–744.
 15. Djuric Z, Ruffin IV MT, Rapai ME, Cornellier ML, Ren J, Ferreri TG, Askew LM, Sen A, Brenner DE, Turgeon DK (2012) A Mediterranean Dietary Intervention in Persons at High Risk of Colon Cancer: Recruitment and Retention to an Intensive Study Requiring Biopsies. *Contemp Clin Trials* 33:881–888.
 16. Ferrucci LM, Sinha R, Huang W-Y, Berndt SI, Katki HA, Schoen RE, Hayes RB, Cross AJ (2012) Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma. *Br J Cancer* 106:608–616.
 17. Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, Wu K, Cole B, Grainge MJ, Logan RF, Baron JA (2011) Folic Acid and Prevention of Colorectal Adenomas: A Combined Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Cancer* 129:192–203.
 18. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Giovannucci EL (2002) The Influence of Folate and Multivitamin Use on the Familial Risk of Colon Cancer in Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:227–234.
 19. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF (2006) The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health* 96:252–261.
 20. Giovannucci E (2010) Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: Casual or causal link? *J Steroid Biochem Mol Biol* 121:349–354.

21. Goldbohm RA, Hertog MGL, Brants HAM, van Poppel G, van den Brandt PA (1996) Consumption of Black Tea and Cancer Risk: a Prospective Cohort Study. *JNCI* 88:93-100.
22. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Cotterchio M, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci E, Harrison T, Hayes R, Hsu L, Jiao S, Lin Y, Lindor NM, Newcomb P, Pflugeisen B, Phipps AI, Rohan T, Schoen R, Seminara D, Slattery M, Stelling D, Thomas F, Warnick G, White E, Potter J, Peters U (2012) A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21:1974–1985.
23. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark ML, Giovannucci E, Wei M, Holick MF (2005) Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:179–194.
24. Hadžić N, Štulhofer M, Roth A, Krajina Z (1996) Karcinom debelog crijeva. U: Turić M, Kolarić K, Eljuga D (Ur.) *Klinička onkologija*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, str. 347-370.
25. Hall MN, Chavarro JE, Lee I-M, Willett WC, Ma J (2008) A 22-year Prospective Study of Fish, *n*-3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:1136–1143.
26. Halle M, Schoenberg MH (2009) Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 106:722-727.
27. Hrvatska liga protiv raka. Rak debelog crijeva. <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>. Accessed 26.03.2014
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/rak_2011.pdf Accessed 26.03.2014
29. World Health Organization. Cancer prevention. <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> Accessed 02.04.2014
30. National Cancer Institute. Antioxidants and Cancer Prevention. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/antioxidants> Accessed 12.05.2014
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Služba za epidemiologiju. <http://hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidomologiju/odjel-za-prevenciju-nezaraznih-bolesti/odsijek-za-nacionalne-programe-prevencije/> Accessed 02.04.2014

32. Ishihara J, Otani T, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S (2007) Low Intake of Vitamin B-6 Is Associated with Increased Risk of Colorectal Cancer in Japanese Men. *J Nutr* 137:1808–1814.
33. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S (2008) Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 88:1576–1583.
34. Jakobek L, Šeruga M, Novak I, Medvidović-Kosanović M, Lukačević I (2008) Antioksidacijska aktivnost polifenola iz borovnice i jagode. *Pomologia Croatica* 14:13-26.
35. Jimenez-Lara AM (2007) Colorectal cancer: Potential therapeutic benefits of Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol* 39:672–677.
36. Joshi AD, Corral R, Siegmund KD, Haile RW, Le Marchand L, Marti'nez ME, Ahnen DJ, Sandler RS, Lance P, Stern MC (2009) Red meat and poultry intake, polymorphisms in the nucleotide excision repair and mismatch repair pathways and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis* 30:472–479.
37. Jurišić I, Paradžik TM, Jurić D, Kolovrat A, Cvitković A (2013) National Program of Colorectal Carcinoma Early Detection in Brod-Posavina County (East Croatia). *Coll Antropol* 37:1223–1227.
38. Karamehmedović Z (2014) Tumor debeloga crijeva – dijagnoza i liječenje. <http://www.plivamed.net/onkologija/article/8730/Tumor-debeloga-crijeva-dijagnoza-i-lijecenje.html> Accessed 26.03.2014
39. Khan N, Afaq F, Mukhtar H (2010) Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. *Cancer Lett* 293:133–143.
40. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC (2004) Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 7:187–200.
41. Kim J, Park S, Nam BH (2011) The Risk of Colorectal Cancer is Associated with the Frequency of Meat Consumption in a Population-based Cohort in Korea. *Asian Pacific J Cancer Prev* 12: 2371-2376.
42. Kimura Y, Kono S, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Moore MA, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka T, Ichimiya H, Imaizumi N (2007) Meat, fish and fat intake in relation to subsite-specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 98:590–597.

43. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs Jr DR, Kato I, Krogh V, Larsson SC, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA (2007) Fruits, Vegetables, and Colon Cancer Risk in a Pooled Analysis of 14 Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 99:1471–1483.
44. Larsson SC, Bergkvist L, Giovannucci E, Wolk A (2006) Coffee Consumption and Incidence of Colorectal Cancer in Two Prospective Cohort Studies of Swedish Women and Men. *Am J Epidemiol* 163:638–644.
45. Larsson SC, Wolk A (2007) Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 86:556–565.
46. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S (2007) Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* 121:1312–1318.
47. Lener MR, Gupta S, Scott RJ, Tootsi M, Kulp M, Tammesoo ML, Viitak A, Metspalu A, Serrano-Fernández P, Kładny J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Muszyńska M, Sukiennicki G, Jakubowska A, Lubiński J (2013) Can selenium levels act as a marker of colorectal cancer risk?. *BMC Cancer* 13:214 doi:10.1186/1471-2407-13-214
48. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack RY, PotteR JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ (2010) Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 102:1012–1022.
49. Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou PN, Khaw KT (2011) N-nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk Study. *Am J Clin Nutr* 93:1053–1061.
50. Mandić ML, Nosić M (2009) Funkcionalna svojstva prehrambenih vlakana. *Osijek: Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek* 1-38.
51. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, Wing A, Willett WC (1996) Calcium, Vitamin D, and the Occurrence of Colorectal Cancer Among Women. *J Natl Cancer Inst* 88:1375-1382.
52. Mathew A, Paters U, Chatterjee N, Kullendorff M, Sinha R (2004) Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. *Int J Cancer* 108:287–292.

53. Me'plan C, Hesketh J (2012) The influence of selenium and selenoprotein gene variants on colorectal cancer risk. *Mutagenesis* 27:177–186.
54. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC (2000) Prospective Study of Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:1740–1752.
55. Miller PE, Lazarus P, Lesko SM, Cross AJ, Sinha R, Laio J, Zhu J, Harper G, Muscat JE, Hartman TJ (2013) Meat-Related Compounds and Colorectal Cancer Risk by Anatomical Subsite. *Nutr Cancer* 65:202–226.
56. Ministarstvo zdravlja. Prehrambene smjernice.
http://www.zdravlje.hr/zdravlje/hrana_prehrana_i_zdravlje/prehrambene_smjernice
Accessed 12.03.2014
57. Ministarstvo zdravlja (2012) Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012-2020.
http://www.hrt.hr/fileadmin/video/49._-1.pdf Accessed 12.03.2014
58. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Otani T, Inoue M, Tsugane S (2006) Alcohol Drinking and Colorectal Cancer Risk: an Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 6:582–597.
59. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Olsen A, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Nailler L, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Dik VK, Weiderpass E, Lund E, Garcia JRQ, Zamora-Ros R, Pe' rez MJS, Dorransoro M, Navarro C, Ardanaz A, Manjer J, Almquist M, Johansson I, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Gunter MJ, Riboli E (2013) Consumption of Dairy Products and Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS ONE* 8(9):e72715. doi:10.1371/journal.pone.0072715
60. Naganuma T, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Matsuda-Ohmori K, Shimazu T, Fukao A, Tsuji I (2007) Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: A prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer* 120:1542–1547.
61. Newmark HL, Yang K, Kurihara N, Fan K, Leonard H, Augenlicht, Lipkin M (2009) Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and

- vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer. *Carcinogenesis* 30:88–92.
62. Park JY, Dahm CC, Keogh RH, Mitrou PN, Cairns BJ, Greenwood DC, Spencer EA, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra GD, Kuh D, Stephen AM, White IR, Luben RN, Mulligan AA, Khaw K-T, Rodwell SA (2010) Alcohol intake and risk of colorectal cancer: Results from the UK Dietary Cohort Consortium. *Br J Cancer* 103:747–756.
 63. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, Buring JE, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Harnack L, Hartman AM, Jacobs Jr DR, Kato I, Krogh, Leitzmann MF, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA (2005) Dietary Fiber Intake and Risk of Colorectal Cancer A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *JAMA* 294:2849-2857.
 64. Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bergkvist L, Buring JE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Harnack L, Kato I, Krogh V, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Schatzkin A, Shore R, Sieri S, Stampfer MJ, Virtamo J, Weijenberg M, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA (2010) Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes Control* 21:1745–1757.
 65. Park SY, Nomura AMY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN (2009) Carotenoid Intake and Colorectal Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *J Epidemiol* 19(2):63-71.
 66. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, Whitlock E, Sato A, Hunt JR (2007) Association Between Cigarette Smoking and Colorectal Cancer in the Women’s Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 99:1729–1735.
 67. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME (2013) Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 4:409-423.
 68. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S (2013) Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 43:935–941.

69. Pot GK, Majsak-Newman G, Geelen A, Harvey LJ, Nagengast FM, Witteman BJM, van de Meeberg PC, Timmer R, Tan A, Wahab PJ, Hart AR, Williams MP, Przybylska-Phillips K, Dainty JR, Schaafsma G, Kampman E, Lund EK (2009) Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 90:354–361.
70. Razzak AA, Oxentenko AS, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ (2012) Associations Between Intake of Folate and Related Micronutrients with Molecularly Defined Colorectal Cancer Risks in the Iowa Women’s Health Study. *Nutr Cancer* 64:899–910.
71. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S (2011) Folate Production by Probiotic Bacteria. *Nutrients* 3:118-134.
72. Ruder EH, Thie’baut ACM, Thompson FE, Potischman N, Subar AF, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Cross AJ (2011) Adolescent and mid-life diet: risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 94:1607–1619.
73. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ (2011) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 106:1340–1350.
74. Ryan-Harshman M, Aldoori W (2007) Diet and colorectal cancer. *Can Fam Physician* 53:1913-1920.
75. Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Lynch CF, French AJ, Haile RY, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ, (2012) Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by KRAS Mutation Status Among Older Women. *Am J Gastroenterol* 107:782–789.
76. Samardžić S, Mihaljević S, Dmitrović B, Milas J, Puntarić D, Tadijan D, Jelić K (2013) First Six Years of Implementing Colorectal Cancer Screening in the Osijek-Baranja County, Croatia –Can We Do Better? *Coll Antropol* 37:913–918.
77. Sandhu MS, White IR, McPherson K (2001) Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:439-446.

78. Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, Kahle L, Schatzkin A, Lanza E (2009) The Effect of Strict Adherence to a High-Fiber, High-Fruit and -Vegetable, and Low-Fat Eating Pattern on Adenoma Recurrence. *Am J Epidemiol* 170:576–584.
79. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E, (2009) Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1419–1428.
80. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Thompson FE (2007) Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 85:1353–1360.
81. Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, Gram IT, Weiderpass E, Dahm C, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron–Ruault M-C, Clavel–Chapelon F, Morois S, Palli D, Grioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Herman S, Kaaks R, Steffen A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, van Gils CH, van Kranen H, Lund E, Dumeaux V, Engeset D, Rodríguez L, Sánchez M-J, Chirlaque M-D, Barricarte A, Manjer J, Almquist M, van Guelpen B, Hallmans G, Khaw K-T, Wareham N, Tsilidis KK, Straif K, Leon–Roux M, Vineis P, Norat T, Riboli E, Bueno–de–Mesquita HB (2011) Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:137-144.
82. Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, Denobile J, Butler J, Garcia-Closas M, Weil R, Hoover RN, Rothman N (1999) Well-done, Grilled Red Meat Increases the Risk of Colorectal Adenomas. *Cancer Res* 59:4320–4324.
83. Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J, Rothman N (2001) Dietary Intake of Heterocyclic Amines, Meat-derived Mutagenic Activity, and Risk of Colorectal Adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:559-562.
84. Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF, Rothman N, Hayes RB, Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Project Team (2005) Meat, Meat Cooking Methods and Preservation, and Risk for Colorectal Adenoma. *Cancer Res* 65:8034-8041.
85. Sinha R, Cross AJ, Daniel CR, Graubard GI, Wu JW, Hollenbeck AR, Gunter MJ, Park Y, Freedman ND (2012) Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr* 96:374–381.

86. Skjelbred CF, Sæbø M, Hjartåker A, Grotmol T, Hansteen IL, Tveit KM, Hoff G, Kure EH (2007) Meat, vegetables and genetic polymorphisms and the risk of colorectal carcinomas and adenomas. *BMC Cancer* 7:228 doi:10.1186/1471-2407-7-228
87. Slattery ML, Curtin K, Wolff RK, Herrick JS, Caan BJ, Samowitz W (2010) Diet, physical activity, and body size associations with rectal tumor mutations and epigenetic changes. *Cancer Causes Control* 21:1237–1245.
88. Strnad M, Babuš V (1997) Antitumorsko djelovanje fermentiranih mliječnih proizvoda. *Mljekarstvo* 47:201-207.
89. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Lee HP, Yu MC (2007) Green tea and black tea consumption in relation to colorectal cancer risk: the Singapore Chinese Health Study *Carcinogenesis* 28:2143–2148.
90. Su LJ, Arab L (2002) Tea consumption and the reduced risk of colon cancer –results from a national prospective cohort study. *Public Health Nutrition* 5:419–425.
91. Szabo G (2013) Prehrana i prevencija malignih bolesti. <http://www.plivamed.net/onkologija/article/7787/Prehrana-i-prevencija-malignih-bolesti.html> Accessed 26.02.2014
92. Šobat H, Martinac P, Vukas D, Šamija M (2000) Tumori probavnog sustava. U: Šamija M (Ur.) *Onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str 271-283.
93. Takata Y, Kristal AR, King IB, Song X, Diamond AM, Foster CB, Hutter CM, Hsu L, Duggan DJ, Langer RD, Petrovitch H, Shikany JM, Vaughan TL, Lampe JW, Prentice RL, Peters U (2011) Serum Selenium, Genetic Variation in Selenoenzymes and Risk of Colorectal Cancer: Primary Analysis from The Women’s Health Initiative Observational Study and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:1822–1830.
94. Thomson CA, Martínez ME (2010) Coffee, Tea, What Beverage for Me? Associations Between Beverage Intake and Colorectal Neoplasia Risk. *JNCI* 102. doi:10.1093/jnci/djq158
95. Turner F, Smith G, Sachse C, Lightfoot T, Garner RC, Wolf RC, Forman D, Bishop DT, Barrett JH (2004) Vegetable, fruit and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer* 112:259–264.
96. Urget R, Schulz AGM, Katan MB (1995) Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *J Clin Nutr* 61:149-154.

97. Vano YA, Rodrigues MJ, Schneider SM (2009) Epidemiological link between eating habits and cancer: the example of colorectal cancer. *Bull Cancer* 96:647-658.
98. Vidal MP, Ravasco P, Camilo ME (2005) Foodstuffs and colorectal cancer risk: A review. *Clinical Nutrition* 25:14–36.
99. De Vogel S, Dindore V, van Engeland M, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Weijenberg MP (2008) Dietary Folate, Methionine, Riboflavin, and Vitamin B-6 and Risk of Sporadic Colorectal Cancer. *J Nutr* 138:2372–2378.
100. Wakai K, Date C, Fukui M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Hayakawa N, Kojima M, Kawado M, Suzuki K, Hashimoto S, Tokudome S, Ozasa K, Suzuki S, Toyoshima H, Ito Y, Tamakoshi A (2007) Dietary Fiber and Risk of Colorectal Cancer in the Japan Collaborative Cohort Study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:668-675.
101. Wang J, Joshi AD, Corral R, Siegmund KD, Le Marchand L, Martinez ME, Haile RW, Ahnen DJ, Sandler RS, Lance P, Stern MC (2012) Carcinogen Metabolism genes, Poultry intake, and colorectal Cancer risk. *Int J Cancer* 130:1898-1907.
102. Wang Y, Wang Z, Fu L, Chen Y, Fang J (2013) Legume consumption and Colorectal Adenoma Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE* 8(6):e67335. doi:10.1371/journal.pone.0067335
103. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2007) *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington: AICR.
104. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE (1990) Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *NEJM* 323:1664-1672.
105. Williams CD, Satia JA, Adair LS, Stevens J, Galanko J, Keku TO, Sandler RS (2010) Associations of Red Meat, Fat, and Protein Intake With Distal Colorectal Cancer Risk. *Nutr Cancer* 62:701–709.
106. Woo HD, Kim J (2013) Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 19:1011-1019.
107. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2011) Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Prev Med* 53:10–16.
108. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J (2011) Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 11:96. doi:10.1186/1471-2407-11-96

109. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, Freudenheim JL, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Jaceldo-Siegl K, Jacobs EJ, Krogh V, Larsson SC, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Robien K, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Spiegelman D, Virtamo J, Wolk A, Willett WC, Zhang SM, Smith-Warner SA (2010) Risk of Colon Cancer and Coffee, Tea, and Sugar-Sweetened Soft Drink Intake: Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 102:771–783.
110. Zhang X, Giovannucci E, Smith-Warner SA (2011) A prospective study of intakes of zinc and heme iron and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Causes Control* 22:1627–1637.
111. Zschäbitz S, Cheng TYD, Neuhauser ML, Zheng Y, Ray RM, Miller JW, Song X, Maneval DR, Beresford SAA, Lane D, Shikany JM, Ulrich CM (2013) B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the Women’s Health Initiative Observational Study cohort. *Am J Clin Nutr* 97:332–343.

15. Životopis

Rođena 23. lipnja 1977. godine u Kotor Varušu, BiH. Osnovnu školu završila u Maslovarama, B i H. Zbog ratnih prilika pauzirala jednu školsku godinu i 1993. upisala prvi razred Strojarsko tehničke škole u Zagrebu. Nakon prvog razreda položila razliku ispita i upisala drugi razred u Školi za medicinske sestre u Vrapču. Maturirala 1997. godine. Iste godine upisala studij za više medicinske sestre u Zagrebu, Zdravstveno veleučilište. Diplomirala 2001. godine. Stažirala u Klinici za dječje bolesti, Klaićeva, i u istoj radila od 1999 do prosica 2001. Od 2005. do 2007. radila kao glavna sestra privatne ustanove, Dom za starje i nemoćne Sv. Katarina. Od 2007. godine radi u KBC-u Zagreb u poliklinici klinike za onkologiju. Trenutno živi u Rugvici pored Dugog Sela, udana i ima četvero djece. Godine 2012. upisala Sveučilišni diplomski studij sestrinstva. Od jezika služi se pasivno njemačkim u pismu i solidno engleskim.