

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

**Lek. med. Aleksander Gałaś**

**Zwyczaje żywieniowe jako czynnik ryzyka w wybranych  
chorobach nowotworowych przewodu pokarmowego**

*Praca doktorska*

**Promotor: Prof. dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk**

Pracę wykonano w Katedrze Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM  
Kierownik Jednostki: Prof. dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk

Kraków, 2006

Badanie przedstawione w pracy jest częścią projektu badawczego finansowanego przez KBN nr 6 P05D 002 20 pt. „Badanie epidemiologiczne nad zwyczajami żywieniowymi jako czynnikami ryzyka w wybranych chorobach nowotworowych układu trawiennego”.

Kierownik projektu: Prof. dr hab. med. Wiesław Jędrychowski

### *Podziękowania*

*Składam serdeczne podziękowania opiekunowi pracy Pani Profesor Beacie Tobiasz-Adamczyk, bez której cennych uwag nie powstałaby ta praca.*

*Dziękuję także Panu Profesorowi Wiesławowi Jędrychowskiemu za udostępnienie wyników badań i niezastąpioną pomoc oraz wszystkim osobom biorącym udział w realizacji tego badania za ich trud i poświęcenie.*

# Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>6</b>
1.1. RAK JELITA GRUBEGO .....	7
1.1.1. Rola błonnika w etiologii raka jelita grubego .....	8
1.1.2. Rola warzyw i owoców w raku jelita grubego .....	11
1.1.3. Znaczenie tłuszczów w etiologii nowotworów jelita grubego .....	18
1.1.4. Rola wapnia w etiologii nowotworów jelita grubego .....	20
1.1.5. Genetyczne uwarunkowania występowania nowotworów jelita grubego i odbytnicy.....	22
1.2. RAK ŻOŁĄDKA.....	27
1.2.1. Rola warzyw i owoców w etiologii raka żołądka .....	28
1.2.2. Rola tłuszczów, związków azotowych i soli w etiologii raka żołądka .....	33
1.2.3. Rola błonnika i witamin w etiologii raka żołądka.....	34
1.2.4. Genetyczne uwarunkowania występowania nowotworów żołądka .....	37
<b>2. CEL BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE .....</b>	<b>41</b>
<b>3. MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>43</b>
3.1. OPIS BADANIA .....	43
3.1.1. Schemat i strategia badania.....	43
3.1.2. Kwestionariusz.....	46
3.2. OCENA PODAŻY POSZCZEGÓLNYCH SKŁADNIKÓW POKARMOWYCH.....	48
3.3. AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA.....	49
3.4. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	49
<b>4. WYNIKI.....</b>	<b>52</b>
4.1. RAK ŻOŁĄDKA.....	52
4.1.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej..	52
4.1.2. Charakterystyka kliniczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej.....	53
4.1.3. Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych .....	55
4.1.4. Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych. ....	57
4.2. RAK OKRĘŻNICY.....	74
4.2.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka okrężnicy i grupy kontrolnej	74
4.2.2. Charakterystyka kliniczna chorych na raka okrężnicy.....	75
4.2.3. Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych .....	76
4.2.4. Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych .....	77
4.3. RAK ODBYTNICY .....	93
4.3.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka odbytnicy i grupy kontrolnej	93

4.3.2.	<i>Charakterystyka kliniczna chorych na raka odbytnicy</i>	94
4.3.3.	<i>Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych</i>	94
4.3.4.	<i>Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych</i>	95
<b>5.</b>	<b>DYSKUSJA</b>	<b>111</b>
5.1.	ZWYCZAJE ŻYWIENIOWE A RAK ŻOŁĄDKA, OKRĘŻNICY I ODBYTNICY	111
5.1.1.	<i>Makroskładniki diety a nowotwory przewodu pokarmowego</i>	111
5.1.2.	<i>Witaminy i składniki mineralne a nowotwory przewodu pokarmowego</i>	122
5.2.	ZALETY I WADY PREZENTOWANEGO BADANIA	156
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI</b>	<b>160</b>
<b>7.</b>	<b>STRESZCZENIE</b>	<b>161</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>163</b>
<b>9.</b>	<b>SPIS TABEL I WYKRESÓW</b>	<b>165</b>
9.1.	SPIS TABEL	165
9.2.	SPIS WYKRESÓW	168
<b>10.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>170</b>

## 1. Wstęp

W ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się stały wzrost liczby zgonów z powodu chorób przewlekłych, wśród których drugie miejsce zajmują choroby nowotworowe.

W 2000 roku liczba osób, które zachorowały na nowotwór osiągnęła 10 milionów, a ponad 6 milionów zmarło z tego powodu. Obecnie z powodu chorób nowotworowych umiera około 12% ludności świata [1], i są one przyczyną skrócenia przewidywanego dalszego czasu trwania życia całej populacji świata o 2 do 3 lat [2].

Szacuje się, że przy utrzymanych trendach zapadalności liczba nowych zachorowań na nowotwory w krajach rozwiniętych wzrośnie o 29% do 2020 roku. Przewidywany wzrost zachorowań na nowotwory w krajach rozwijających się ma być jeszcze większy. Według prognoz należy się spodziewać, że liczba nowotworów wzrośnie w tych krajach aż o 73% [1].

Jednym z układów najczęściej objętym procesem nowotworowym jest przewód pokarmowy. Nowotwory żołądka, okrężnicy i odbytnicy łącznie są przyczyną około 1 615 000 zgonów rocznie, przewyższając nowotwory układu oddechowego (tchawicy, oskrzeli i płuc łącznie: 1 179 000 zgonów) oraz nowotwory o innych lokalizacjach [3].

Wśród nowotworów przewodu pokarmowego najczęściej obserwuje się nowotwory żołądka i jelita grubego. Nowotwory o innym umiejscowieniu w przewodzie pokarmowym występują rzadziej [3].

Od kilkudziesięciu lat prowadzone są liczne badania mające na celu ustalenie czynników etiologicznych nowotworów. Wyniki badań ekologicznych porównujących współczynniki zapadalności na różne nowotwory przewodu pokarmowego wykazały duże zróżnicowanie częstości występowania analizowanych nowotworów w różnych rejonach geograficznych [4]. Zaobserwowano także istotne różnice pomiędzy grupami etnicznymi i rasowymi [5], a badania prowadzone wśród emigrantów pokazały, że współczynniki zapadalności w tych populacjach zmieniają się przyjmując wartości charakterystyczne dla kraju osiedlenia się, a nie dla kraju pochodzenia [6,7]. Wyniki obserwacji dały podstawę do stwierdzenia, że decydującą rolę w etiologii omawianych nowotworów odgrywają czynniki środowiskowe oraz charakterystyczne dla różnych populacji odmienne elementy stylu życia [8].

Wśród wielu analizowanych czynników już od ponad dwóch dziesięcioleci dużą uwagę zwraca się na znaczenie zwyczajów żywieniowych. Willett w 1994 roku w

oparciu o dostępne wówczas wyniki badań oszacował, że nieprawidłowe żywienie może być przyczyną 35% nowotworów żołądka i nawet do 70% spośród nowotworów okrężnicy i odbytnicy [9].

Ponadto od wielu lat prowadzono badania, w których starano się określić, które ze spożywanych składników pokarmowych odgrywają najważniejszą rolę w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego. Jednak jak pokazały wyniki kolejnych badań znalezienie tych składników, a szczególnie potwierdzenie ich ochronnego działania okazało się bardzo trudne i jest ono celem wielu trwających i planowanych badań.

### **1.1. Rak jelita grubego**

Nowotwory jelita grubego należą do nowotworów, dla których na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci obserwowany jest ciągły wzrost zachorowań i związanych z nimi zgonów. Na świecie jest on przyczyną śmierci około 1 158 000 osób, z kolei w Europie liczba nowych zachorowań na ten nowotwór w 2004 roku szacowana była na 376 400 przypadków, natomiast liczba zgonów na 203 700 [10].

W Polsce na przestrzeni ostatnich 40 lat zaobserwowano ponad 4-krotny wzrost współczynników zapadalności na raka jelita grubego wśród kobiet (z 6,1/100 000 w 1963 r. na 27,3/100 000 w 2002 r.) i aż 6-krotny wśród mężczyzn (z 5,4 w 1963 r. na 33,0/100 000 w 2002r.) [11]. Dodatkowo współczynniki zapadalności na ten nowotwór wzrastają z wiekiem osiągając u mężczyzn w wieku 70-74 lata wartość powyżej 1000/100 000 (604/100 000 dla nowotworów okrężnicy i 407/100 000 dla odbytnicy) co nabiera szczególnego znaczenia w sytuacji wydłużania się czasu życia populacji.

Jak już wspomniano, dużą rolę w etiologii nowotworów jelita grubego przypisuje się zwyczajom żywieniowym. Dzięki zakrojonym na różną skalę badaniom nad rolą pokarmów oraz wybranych składników pokarmowych, wyodrębniono te spośród nich, w stosunku do których obserwowano lub spodziewano się zaobserwować efekt ochronny. Wśród najczęściej cytowanych znalazły się między innymi: błonnik, warzywa i owoce, witaminy, wapń oraz tłuszcze. Jednak jak pokazały badania jednoznaczne określenie roli tych składników diety okazało się bardzo trudne.

### 1.1.1. Rola błonnika w etiologii raka jelita grubego

Jednym z najbardziej przebadanych makroskładników zawartych w pożywieniu jest błonnik pokarmowy. Po raz pierwszy pojęcie to wprowadził Trowell [12] określając tak substancje będące składnikami ścian komórkowych roślin, które nie ulegają hydrolizie pod wpływem enzymów trawiennych człowieka. Wyróżnia się dwie główne frakcje błonnika: nierozpuszczalną w wodzie, do której zaliczamy celulozę, hemicelulozy ekstrahowane z roztworów kwaśnych i ligniny oraz rozpuszczalną w wodzie, do której należą pektyny, hemicelulozy o różnym stopniu rozgałęzienia, gumy i śluzu [13].

Mając na celu ujednoczenie rodzajów substancji zaliczanych do błonnika pokarmowego Association of Official Analytical Chemists (AOAC) a za nim także US Food & Drug Administration przyjęli definicję, w której do błonnika pokarmowego zaliczono sacharydy o długości łańcucha dłuższej niż 10 reszt cukrowych [14,15].

Wiele spośród dotychczas przeprowadzonych badań oceniało rolę błonnika w rozwoju raka jelita grubego. Wśród mechanizmów uzasadniających ochronną rolę wymieniany jest jego wpływ na objętość masy kałowej. Błonnik zwiększa tą objętość dzięki temu, że nie ulegając trawieniu przez enzymy człowieka, pełni rolę swoistego wypełniacza. Dodatkowo w zależności od składu węglowodanowego ma on zdolność wiązania relatywnie dużej ilości wody (na przykład masa wiązanej wody przez zawarte w błonniku pektyny w warunkach *in vitro* może przekraczać 56 do 59 razy ich własny ciężar [16]). Zwiększenie objętości masy kałowej przyspiesza transport jelitowy [17] oraz prowadzi do zmniejszenia stężenia substancji karcynogennych w świetle przewodu pokarmowego (zarówno tych spożywanych z pokarmami jak i wydzielanych przez organizm wtórnych kwasów żółciowych). Ponadto już w badaniach Fleminga zaobserwowano, że błonnik, przez zwiększenie objętości treści pokarmowej, stymuluje rozrost warstwy mięśniowej [18], co dodatkowo usprawnia tranzyt jelitowy oraz skraca czas, w którym karcynogeny kontaktują się ze ścianą jelit [19]. Badania McCullogha potwierdziły, że spożywanie większej ilości błonnika pobudza wydzielanie soków trawiennych usprawniając proces trawienia oraz wpływa na ilość i wysokość kosmków jelitowych [20].

Niektóre frakcje błonnika w czasie pasażu przez jelito grube (w mniejszym stopniu przez jelito kręte) są rozkładane do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych



(mrówkowego, masłowego i octowego) [21,22]. Proces ten zachodzi przy udziale bakterii jelitowych, głównie z rodzaju *Bacillus*, *Micrococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium* i *Bacteroides*, a ilość powstających w ten sposób lotnych kwasów tłuszczowych oceniana jest na około 100 do 450 milimoli dziennie [23]. Kwasy te zostają następnie częściowo wchłonięte przez ścianę jelit do krwi, częściowo wydalone z kałem, a częściowo zasymilowane przez florę bakteryjną, stanowiąc źródło energii dla tych organizmów. W ten sposób błonnik pośrednio przyczynia się do większego wytwarzania witamin z grupy B oraz witaminy K [24]. Ostatnio przeprowadzone badania Champa wykazały także, że kwas masłowy stanowi dodatkowo jeden ze składników odżywczych kolonocytów [25], a wyniki badań Pool-Zobel ujawniły znaczenie błonnika w mobilizacji szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za detoksyfikację zdrowych komórek jelitowych [26]. Ponadto wymienione kwasy tłuszczowe zmniejszają pH treści jelitowej modyfikując metabolizm bakterii jelitowych i wpływając na ich układy enzymatyczne zmniejszają ilość powstających wtórnych kwasów żółciowych [27,28].

Przeprowadzone na modelach zwierzęcych badania Hu i wsp. dowodzą także, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a zwłaszcza kwas masłowy wykazują działanie ochronne poprzez stymulację apoptozy enterocytów, u których za pomocą silnego karcynogenu jakim jest azoksymetan indukowano uszkodzenia DNA [29].

Ponadto wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wykazały, że zarówno rozpuszczalne jak i nierozpuszczalne frakcje błonnika pobudzają wydzielanie śluzu przez nabłonek jelit przyczyniając się do zwiększania ich bariery ochronnej [30,31].

Błonnik zawarty w spożywanych pokarmach ma wielokierunkowe działanie, wpływając korzystnie na wiele procesów przebiegających zarówno w obrębie jelita grubego jak i całego organizmu. Jednak pomimo wykrycia wielu mechanizmów, które uzasadniają ochronną rolę błonnika w rozwoju nowotworów jelita grubego dotychczas przeprowadzone badania epidemiologiczne nie zawsze dawały jednoznaczne wyniki.

W 1992 roku Howe i wsp. poddali analizie wyniki 13 badań kliniczno-kontrolnych obejmujących 5287 chorych na nowotwór jelita grubego oraz ponad 10 000 osób z grupy kontrolnej wykazując 47% zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworu w grupie o najwyższym (>26,2 g/dz) spożyciu błonnika (Isz = 0,53; 95% PU: 0,47-0,61) [32]. Wyniki badań innych autorów nie były już tak jednoznaczne. Opublikowane przez Thuna wyniki badania CPS-II (*Cancer Prevention Study-II*) wykazały ochronny wpływ błonnika tylko w grupie kobiet (RW = 0,62; 95% PU: 0,45-0,86), natomiast w grupie

mężczyzn zależność nie była statystycznie istotna [33]. Spośród innych badań kohortowych ochronną rolę błonnika wykazało tylko badanie HPFS (*Health Professionals Follow-up Study*), w którym spożycie błonnika powyżej 28,3 g na dobę, w porównaniu do grupy o najmniejszym stopniu spożycia (<16,6 g/dz), zmniejszało ryzyko wystąpienia raka jelita grubego o 64% (RW = 0,36; 95%PU: 0,22-0,60) [34]. Z kolei ani badanie NHS (*Nurses' Health Study*), z którego wyniki publikował w 1990 roku Willett (RW = 0,90; 95%PU: 0,54-1,49) [35], a następnie w 1999 roku Fuchs (RW = 1,04; 95% PU: 0,74-1,46 dla raka okrężnicy; RW = 0,63; 95% PU: 0,37-1,08 dla raka odbytnicy) [36], ani badania IWHS (*the Iowa Women's Health Study*) opublikowane przez Steinmetza (RW = 0,80; 95% PU: 0,49-1,31) [37], ATBC (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) opublikowane przez Pietinena (RW = 1,00; 95%PU:0,60-1,50) [38], SMSC (*the Swedisch Mammography Screening Cohort*) opublikowane przez Terrygo (RW = 0,96; 95% PU: 0,70-1,33) [39] czy BCDDP (*Breast Cancer Detection Demonstration Project*), z którego wyniki przedstawił Mai (RW = 0,94; 95% PU: 0,70-1,33) [40] nie wykazały statystycznie istotnego zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworów jelita grubego w wydzielonych grupach o większym spożyciu błonnika.

Bardzo kontrowersyjne w świetle wyników przedstawionych powyżej badań okazały się obserwacje z badań interwencyjnych ECP-IS (*The European Cancer Prevention Intervention Study*) opublikowanych przez Bonithon-Kopp [41], w których suplementacja błonnika (w grupie interwencji dodawano do diety 3,5 g/dz błonnika uzyskanego z gatunku *ispaghula husk*) związana była ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju gruczolaków okrężnicy (RW = 1,67; 95% PU: 1,01-2,76). Ponadto metaanaliza wyników badań Alberta i Schatzkina, przeprowadzona przez Asano na zlecenie the Cochrane Collaboration, wykazała ponad 2,5-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka jelita grubego w grupie osób, u których w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju gruczolaków jelita grubego zastosowano suplementację błonnika (RW = 2,71; 95% PU: 1,07-6,86) [42].

Ryzyko rozwoju gruczolaków jelita grubego, jako zmian przedrakowych w karcynogenezie raka jelita grubego oceniano także w kilku innych badaniach interwencyjnych (PPTS, WBF). Badania te nie wykazały wpływu suplementacji błonnika na ryzyko rozwoju gruczolaków (w badaniu PPTS: RW = 1,00; 95% PU: 0,90-1,12; WBF: RW = 0,98; 95% PU: 0,68-1,42) [43,44].

Tak więc pomimo prowadzonych w ciągu ostatnich 15 lat intensywnych badań nad rolą błonnika w etiologii nowotworów jelita grubego, zgromadzone dotychczas wyniki okazały się niejednoznaczne, czasami wręcz kontrowersyjne. Badaniom kliniczno-kontrolnym, które prawie jednoznacznie wskazywały na ochronną rolę błonnika, zarzucano możliwość wystąpienia błędnej oceny zwyczajów żywieniowych na podstawie danych uzyskiwanych w przeszłości, a także zbyt małą liczbę uwzględnianych innych czynników zakłócających mogących wpływać na ocenianą zależność. Z kolei w badaniach kohortowych obserwacjom poddawano wybrane specyficzne grupy osób nie stanowiące reprezentacji populacji generalnych. Dodatkowo wykorzystanie badań ankietowych, w których informacje o zwyczajach żywieniowych uzyskiwane były drogą pocztową mogło prowadzić do niepełnej oceny ekspozycji i niemożności wykazania potwierdzonych teoretycznie zależności. Ponadto w świetle budzących pewne wątpliwości badań eksperymentalnych pojawiły się opinie, że czynnikiem wpływającym na zmniejszenie częstości występowania nowotworów jelita grubego w decydującej mierze mogą być dodatkowe substancje spożywane w zawierających błonnik warzywach i owocach.

### **1.1.2. Rola warzyw i owoców w raku jelita grubego**

Obserwując niepowodzenia w jednoznacznym wykazaniu ochronnej roli błonnika w rozwoju nowotworów jelita grubego, zwrócono większą uwagę na grupę warzyw i owoców. Produkty te oprócz błonnika zawierają jeszcze wiele innych substancji, a wśród nich większość witamin, które mogą wspomagać pozytywne oddziaływanie błonnika.

W 1996 roku Steinmetz i współautorzy [45] dokonali przeglądu wyników badań określających związek pomiędzy spożyciem warzyw i owoców a występowaniem nowotworów. Spośród opublikowanych do tamtego czasu 174 badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych na ludziach, wpływ na nowotwory okrężnicy oceniano w 21 z nich, z których 15 (71%) wykazało statystycznie istotną ochronną rolę dla przynajmniej jednej kategorii spożycia warzyw lub owoców. Wśród 13 badań oceniających wpływ omawianych produktów na nowotwory odbytnicy pozytywną rolę zaobserwowano wśród 8 (62%).

Publikowane na przestrzeni ostatnich 15 lat wyniki badań etiologicznych nie wskazywały jednoznacznie na ochronną rolę omawianych produktów. Wyniki badania kliniczno-kontrolnego przedstawione w 2003 roku przez Chiu nie potwierdziły ochronnej roli warzyw w etiologii nowotworów jelita grubego. W grupie chińskich kobiet spożywających powyżej 118 porcji warzyw tygodniowo, w porównaniu do osób spożywających poniżej 67 porcji, po uwzględnieniu wpływu wieku, podaży energii, wykształcenia, BMI oraz zawodowej aktywności fizycznej nie wykazano nawet niewielkiej ochronnej roli warzyw (Isz = 1). W tym samym badaniu wśród mężczyzn ryzyko raka jelita grubego malało o 20%, jednak uzyskany wynik nie był statystycznie istotny [46].

Wśród wyników badań kohortowych tylko pierwsze doniesienia z Health Professionals Follow-up Study opublikowane przez Giovannuciego w 1992 roku pokazały istotne 47% zmniejszenie ryzyka rozwoju gruczolaków jelita grubego w populacji mężczyzn spożywających powyżej 9,3 grama warzyw dziennie, w porównaniu do grupy o najniższym spożyciu [34]. Niestety ponowna analiza wyników tego badania opublikowana w 2000 roku przez Michels nie potwierdziła wcześniejszych obserwacji [47]. Podobnie statystycznie nieistotne były wyniki badań IWHS (>30,4 vs <15,1 porcji warzyw/tydz; RW = 0,73; 95% PU: 0,47-1,13) [37], the Caerphilly Study (RW = 0,70; 95% PU: 0,30-1,50) [48], the Adventist Health Study (RW = 0,74; 95% PU: 0,46-1,19) [49] oraz NHS [47] i SMSC (*the Swedish Mammography Screening Cohort*) [39].

Dyskusyjne były wyniki analiz podejmujących ocenę spożycia owoców na ryzyko występowania nowotworów jelita grubego w wymienionych powyżej badanych populacjach. Wprawdzie spożycie powyżej 16,5 porcji owoców tygodniowo w badaniu Chiu związane było ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju raka okrężnicy, ale tylko wśród kobiet. Zaobserwowano także zmniejszone ryzyko rozwoju raka odbytnicy w badaniu SMSC (RW = 0,54; 95% PU: 0,33-0,89 przy spożyciu >2 porcji owoców dziennie) oraz w badaniu CS (>118 vs <27 gramów owoców/dz: RW = 0,30; 95% PU: 0,10-0,80), jednak wyniki dużych badań NHS oraz HPFS, w których uwzględniono dodatkowy wpływ 14 zmiennych zakłócających nie potwierdziły tych zależności, wykazując w grupie mężczyzn nawet kilkuprocentowy nieistotny wzrost ryzyka rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy.

W sytuacji kiedy w analizach połączono razem spożycie warzyw z owocami statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zaobserwowano tylko w badaniu CS dla

nowotworów jelita grubego (RW = 0,30; 95% PU: 0,10-0,80) oraz w grupie kobiet z badania SMSC lecz tylko dla raka odbytnicy (spożycie >5 vs <2,5 porcji warzyw lub owoców/dz; RW = 0,60; 95% PU: 0,38-0,96). Obserwacje prowadzone w pozostałych kohortach nie wykazały statystycznie istotnych zależności.

Niepowodzenia kolejnych badań pokazały, że najprawdopodobniej przypisywanie pozytywnej roli całej grupie warzyw i owoców jest zbyt dużym uogólnieniem. Doprowadziło to do powstania tezy, że być może tylko wybrane grupy warzyw i owoców albo wręcz specyficzne substancje zawarte w tych produktach odpowiadają za ich ochronną rolę w nowotworach jelita grubego.

Do najczęściej wymienianych warzyw, których ochronną rolę w rozwoju nowotworów jelita grubego wykazywano w badaniach, należą warzywa z rodziny krzyżowych, a wśród nich kapusta, brokuły, brukselka i kalafior [50]. Pomiedzy wieloma substancjami zawartymi w tych roślinach odkryto między innymi indolo-3-karbinol oraz sulforafan. Ochronną rolę pierwszego z wymienionych związków potwierdziły badania Cover [51], natomiast drugiego doniesienia opublikowane przez Zhanga [52].

W cytowanej już pracy Steinmetza wśród zebranych 5 badań, w 4 udało się wykazać niestety nie zawsze istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego w grupie osób spożywających większe ilości warzyw zielonych [45]. Z drugiej strony Giovannucci opublikował przegląd badań, które wskazywały na ochronną rolę pomidorów [53], zwracając uwagę na rolę zawartego w nich likopenu, który z kolei w badaniach Levyego wykazywał znaczące działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek nowotworowych [54]. Pojawiły się także badania, które wykazywały ochronną rolę owoców bogatych w witaminę C [55]. Jednak opublikowane dotychczas wyniki nie były jednorodne, a wykazany pozytywny wpływ pewnych grup omawianych produktów w jednych badaniach nie został potwierdzony w kolejnych [56,57].

Pomimo wielu przeprowadzonych badań oraz licznych teorii tłumaczących mechanizmy oddziaływania spożywanych pokarmów dotychczas jednoznacznie nie ustalono, które warzywa i owoce pełnią ochronną rolę w rozwoju raka jelita grubego. Zaistniała więc potrzeba przeprowadzenia analiz, które uwzględniałyby nie tylko ilość czy też częstość spożywanych produktów, ale dzięki połączeniu tych informacji oraz dodatkowym wykorzystaniu danych o wartości odżywczej produktów spożywczych umożliwiłyby ilościową ocenę wpływu jaki odgrywają poszczególne składniki pokarmowe na ryzyko rozwoju nowotworów.

Poszukiwania skupiły się na substancjach zawartych w warzywach i owocach, w stosunku do których dopatrywano się potencjału antynowotworowego, a były nimi w głównej mierze witaminy, ich prekursorzy i pochodne.

W badaniach na zwierzętach opracowano podstawy teoretyczne tłumaczące pozytywną rolę witamin antyoksydacyjnych (witaminy C, E, karotenoidów) chroniących przed rozwojem nowotworów. Mechanizm ten polega głównie na zdolności tych substancji do usuwania wolnych rodników, które uszkadzając materiał genetyczny komórek zwiększają w nich prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej [58]. Innym z mechanizmów mogących tłumaczyć ochronną rolę witamin antyoksydacyjnych jest oddziaływanie tych substancji na związki azotowe spożywane z pokarmami i hamowanie przemian azotanów i azotynów do nitrozamin - związków o uznanym działaniu karcynogennym [59].

Cytowane w literaturze wyniki badań i w tym obszarze nie pozwalają na udzielenie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o rolę witamin w etiologii nowotworów jelita grubego [60].

Na przestrzeni ostatnich lat ochronny wpływ witaminy C w stosunku do nowotworów okrężnicy i odbytnicy wykazał Howe (I<sub>sz</sub> = 0,85; 95% PU: 0,72-0,99; metaanaliza 13 badań kliniczno-kontrolnych) [32] oraz Ferraroni, który zaobserwował ok. 60% zmniejszenie ryzyka w grupie spożywającej powyżej 157 mg tej witaminy na dobę [61]. Z kolei badania Chiu wykazały korzyść wyłącznie w stosunku do nowotworów okrężnicy u mężczyzn, natomiast wyniki dla kobiet nie były statystycznie istotne [46]. Podobnie statystycznie nieistotne okazały się wyniki badania *Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California* opublikowane przez Enger [62] oraz wyniki cytowanych już dużych badań kohortowych: IWHS opublikowane przez Bosticka [63], CS autorstwa Hertoga [48] czy CPS-II Jacobsa [44]. W tym ostatnim badaniu oceniano rolę długotrwałej suplementacji witaminy C na ryzyko zgonu z powodu omawianych nowotworów wykazując korzyści jedynie dla nowotworów odbytnicy w grupie przyjmującej preparaty omawianej witaminy co najmniej przez 10 lat.

Podobnie różnorodne były wyniki badań oceniających rolę witaminy E. Ochronną rolę tej witaminy wykazano w tych samych pracach, w których zaobserwowano pozytywny wpływ witaminy C. Z drugiej strony w badaniach ATBC, NHS i HPFS nie udało się uzyskać istotności statystycznej wyników [64,65], a w badaniu CPS-II zaobserwowano wprawdzie nieistotny jednak 78% wzrost ryzyka rozwoju raka

odbytnicy w grupie osób, które stosowały przez co najmniej 10 lat suplementację preparatami tej witaminy [44].

W świetle licznych teorii uzasadniających pozytywną rolę witamin kontrowersyjne pozostają wyniki badania interwencyjnego PPS (*Polyp Prevention Study*), w którym dodanie do diety 1 g witaminy C oraz 400 mg witaminy E nie zmniejszyło ryzyka rozwoju gruczolaków jelita grubego (RW = 1,08; 95% PU: 0,91-1,29) [66].

Odrębną grupę stanowią badania nad karotenoidami, związkami obejmującymi około 600 substancji występujących w warunkach naturalnych. Wśród badanych związków tej grupy najczęściej wymieniany jest  $\beta$ -karoten.

Badania oceniające wpływ  $\beta$ -karotenu na ryzyko występowania nowotworów jelita grubego w populacjach ludzkich dały różne wyniki. Howe w 1992 roku wykazał 12% zmniejszenie ryzyka raka okrężnicy i odbytnicy, jednak wynik ten nie był statystycznie istotny [32]. W badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych we Włoszech opublikowanych przez Ferraroniego, a następnie przez La Vecchia zaobserwowano około 55-70% zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu w grupach o największym spożyciu  $\beta$ -karotenu [61,67]. Jednak prace Enger prowadzone w populacji Północnej Kalifornii nie potwierdziły tych zależności [62]. Wpływu  $\beta$ -karotenu nie wykazały badania Slattery, która odnotowała nieznamienny 18% wzrost ryzyka rozwoju raka okrężnicy w grupie spożywającej powyżej 11 mg  $\beta$ -karotenu dziennie [68].

Podobnie niejednorodne były wyniki badań kohortowych. W badaniu IWHS spożycie powyżej 13 500 IU  $\beta$ -karotenu dziennie związane było z nieistotnym 10% wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu [63], a z drugiej strony badanie *Caerphilly Study* wykazało 40% zmniejszenie tego ryzyka. Dodatkowo wśród opublikowanych wyników badań eksperymentalnych *Polyp Prevention Study* [66], *Australian Polyp Prevention Trial* [69], *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* [70], *Women's Health Study* [71], *Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study* [64] oraz *Physicians' Health Study* [72] w grupach, gdzie zastosowano dodatkową suplementację dawkami 20 do 30 mg  $\beta$ -karotenu dziennie nie zaobserwowano korzyści ze stosowania preparatu. Ochronny wpływ  $\beta$ -karotenu wykazało jedynie badanie *Antioxidant Polyp Prevention Study*, w którym podawanie 25 mg tej witaminy dziennie osobom niepalącym i niepijącym alkoholu istotnie zmniejszało ryzyko rozwoju polipów jelita grubego (RW = 0,56; 95% PU: 0,35-0,89) [73]. Tym samym na podstawie opublikowanych wyników badań trudno jest jednoznacznie postawić stwierdzenie, że w badaniach

populacyjnych udowodniono ochronny wpływ  $\beta$ -karotenu i wydaje się, że konieczne jest dalsze prowadzenie badań w tym kierunku.

Warzywa i owoce są także źródłem wielu innych, niż wymienione powyżej, związków o działaniu biologicznym, dla których prowadzone są badania mające na celu ustalenie ich roli przeciwnowotworowej. Do najczęściej cytowanych w literaturze należą: kwas foliowy, selen, flawonoidy, izoflawony, fitosterole i fitoestrogeny, inhibitory proteaz, saponiny, indole, inozytol, związki glinu, izotiocyjany oraz kumaryny [74,75,76]. Wszystkie one mogą oddziaływać na różne sposoby. Uważa się, że substancje te wpływają na różnicowanie się komórek [77], zwiększają aktywność enzymów detoksykujących [78], modyfikują metabolizm węglowodorów aromatycznych zmniejszając ich mutagenność [79], hamują powstawanie nitrozamin [80,81], stymulują prawidłowy proces naprawy komórkowego DNA oraz przez wpływ na enzymy wewnątrzkomórkowe hamują proliferację komórek i stymulują ich apoptozę [82]. Niemniej jednak dostępne obecnie informacje nie są jednoznaczne i nie pozwalają na stwierdzenie, które spośród wymienionych związków mogą odpowiadać za obserwowany w niektórych badaniach korzystny wpływ warzyw i owoców oraz czy efekt ten można przypisać oddziaływaniu jednej lub kilku wymienionych substancji, czy też jest on następstwem współdziałania wielu z nich.

Na przestrzeni ostatnich lat w badaniach nad etiologią nowotworów jelita grubego zaczęto dużą uwagę zwracać na zawarty w pokarmach kwas foliowy. Wiadomo, że foliany odgrywają zasadniczą rolę w przemianie homocysteiny do metioniny, która z kolei jest prekursorem S-adenozylmetioniny - związku będącego głównym donorem grup metylowych w procesach metylacji. Metylacja komórkowego DNA wpływa na ekspresję genów, utrzymuje integralność i stabilność materiału genetycznego oraz zmniejsza ryzyko powstawania mutacji. W badaniach doświadczalnych wykazano, że zaburzenie metylacji DNA jest jednym z mechanizmów karcynogenezy [83,84].

Wyniki opublikowanych dotychczas badań epidemiologicznych wydają się potwierdzać teorię o ochronnej roli tego mikroskładnika. Kim zebrał badania oceniające rolę folianów w rozwoju nowotworów o różnej lokalizacji, w tym także w nowotworach jelita grubego [85]. Spośród analizowanych 9 badań - 7 badań kliniczno-kontrolnych wskazywało na około 35% zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu w grupach o najwyższym spożyciu folianów, a w 5 z nich obserwowane wyniki były statystycznie istotne. Podobnie odwrotną zależność pomiędzy spożyciem kwasu foliowego a ryzykiem rozwoju omawianych nowotworów zaobserwował w badaniu kohortowym



*Health Professionals Follow-up Study* Giovannucci. Wprowadzie w grupie o najwyższym spożyciu folianów autor ten wykazał tylko 14% i to statystycznie nieistotną redukcję ryzyka, jednak gdy wyodrębnił on osoby o diecie bogatej w foliany i metioninę a ubogiej w alkohol i porównał je z grupą spożywającą mało folianów i metioniny a dużą ilość alkoholu, zaobserwował on w pierwszej z wymienionych grup aż 70% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego (RW = 0,30; 95% PU: 0,14-0,63) [86]. Ten sam autor w 1998 roku opublikował wyniki badania *Nurses' Health Study*, w którym w grupie kobiet, które spożywały powyżej 400 µg/dz kwasu foliowego w porównaniu do tych spożywających poniżej 200 µg/dz stwierdzono ponad 30% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka okrężnicy (RW = 0,69; 95% PU: 0,52-0,93). Dodatkowo w tej samej grupie spożywanie przez minimum 15 lat preparatów witaminowych zawierających kwas foliowy związane było z 70% redukcją ryzyka wystąpienia nowotworu [87].

Podobnie na ochronną rolę kwasu foliowego wskazywały wyniki badania NHANES I (*Nutritional Health and Nutrition Examination Survey I*), w którym w populacji mężczyzn, którzy spożywali najwięcej folianów zaobserwowano 60% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka okrężnicy (RW = 0,40; 95% PU: 0,18-0,88). Badanie to nie wykazało natomiast istotnej ochronnej roli kwasu foliowego u kobiet [88]. Dodatkowo wadą tego badania był sposób oceny spożycia pokarmów, którą wykonano za pomocą przeprowadzonego jednokrotnie wywiadu 24-godzinnego, co ze względu na dużą zmienność w spożywanych z dnia na dzień posiłkach nie stanowi miarodajnej oceny przeciętnego spożycia składników pokarmowych.

Dodatkowym czynnikiem poddającym w wątpliwość siłę oddziaływania ochronnego folianów jest fakt, że większość z cytowanych badań nie uwzględniała w analizach wielowymiarowych jednoczesnego wpływu witamin antyoksydacyjnych oraz błonnika. Jak pokazały wyniki dotychczas opublikowanych badań potencjalna korzyść płynąca ze spożywania witamin, zwłaszcza β-karotenu i witaminy C, może odpowiadać za podobną redukcję ryzyka jaką zaobserwowano w badaniach nad folianami, co sprawia że na obecnym stanie wiedzy nie można jednoznacznie stwierdzić, jak dużą rolę można przypisać folianom. Podobnie Giovannucci, podsumowując w 2002 roku obecny stan wiedzy na temat kwasu foliowego, zaznacza, że znaczenie tego składnika w zapobieganiu nowotworom jelit powinno być obiektem dalszych badań.

### 1.1.3. Znaczenie tłuszczów w etiologii nowotworów jelita grubego

Składnikiem pokarmowym, który pozostaje w centrum zainteresowania naukowców zajmujących się badaniem wpływu żywienia na nowotwory przewodu pokarmowego są także kwasy tłuszczowe. Badania prowadzone w latach 80-tych i 90-tych ubiegłego stulecia wskazywały na proporcjonalną zależność pomiędzy spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych oraz kwasów tłuszczowych pochodzenia zwierzęcego a ryzykiem rozwoju raka jelita grubego [89,90,91]. Z drugiej strony wśród osób spożywających ryby oraz oleje pochodzące z ryb obserwowano mniejsze ryzyko nowotworów jelita grubego [92]. Na tej podstawie wysunięto hipotezy, że dieta bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe zmniejsza ryzyko rozwoju omawianej grupy nowotworów.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, zaproponowano mechanizmy tłumaczące oddziaływanie kwasów tłuszczowych na nabłonek jelita grubego, wg których duże spożycie tych składników pokarmowych prowadzi do zwiększenia stężenia wtórnych kwasów żółciowych. Z kolei kwasy te działają drażniąco na nabłonek jelitowy mogąc prowadzić do transformacji nowotworowej [93]. Ponadto do kwasów żółciowych należą między innymi kwas dezoksycholowy i litocholowy, które wykazują duże podobieństwo strukturalne do 3-metylocholantrenu - związku o silnych własnościach rakotwórczych [94]. Donoszono także, że eksperymentalne dodanie do normalnej diety kwasów żółciowych powoduje zahamowanie procesów prowadzących do apoptozy komórek [95].

Wyniki badań nad rolą tłuszczów w etiologii nowotworów jelita grubego, w których włączono do analiz większą ilość potencjalnych czynników zakłócających nie były jednak jednoznaczne. Giovannucci w 1997 roku analizując wpływ różnego rodzaju tłuszczów na nowotwory jelita grubego zaobserwował, że zwiększone ryzyko nowotworu jelita grubego było związane tylko z tłuszczami pochodzącymi z czerwonego mięsa, podczas gdy tłuszcze pochodzenia zwierzęcego zawarte w produktach mlecznych lub pochodzące z drobiu nie zwiększały ryzyka wystąpienia badanych nowotworów [96]. Braga analizując w populacji włoskiej wpływ spożycia tłuszczów pochodzących z różnych produktów zaobserwowała, że średnie spożycie powyżej 43,4 grama oliwy z oliwek dziennie zmniejszało o 19% ryzyko rozwoju raka

okreżnicy (Isz = 0,81; 95% PU: 0,66-0,99) i stwierdzona zależność była proporcjonalna do ilości spożywanej oliwy (p dla trendu = 0,04). Badanie to nie wykazało natomiast związku między zwiększonym spożyciem masła a ryzykiem badanego nowotworu (Isz = 0,93; 95% PU: 0,80-1,07) [97].

Pojawiły się także doniesienia, że niektóre spośród wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, uważanych dotychczas za korzystne mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów [98]. Zależność tą może tłumaczyć fakt, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe ze względu na swoją budowę są podatne na utlenianie co może prowadzić do powstawania wolnych rodników, jednego z głównych czynników sprawczych karcynogenezy [98]. Kolejne badania pokazały, że szkodliwego wpływu można spodziewać się w stosunku do nienasyconych kwasów tłuszczowych typu  $\omega$ -6, natomiast dieta bogata w kwasy typu  $\omega$ -3 (zawarte m.in. w rybach morskich) hamuje w komórkach nabłonka jelita grubego procesy karcynogenezy [99,100].

Slattery badając rolę jaką w etiologii raka jelita grubego odgrywają różne kwasy tłuszczowe nie uzyskała jednak istotności w ocenie ryzyka związanego zarówno z całkowitą ilością spożywanych kwasów tłuszczowych (Isz = 1,01; 95% PU: 0,71-1,43) jak i nasyconych kwasów tłuszczowych, wśród nich krótko (Isz = 1,00; 95% PU: 0,74-1,36) i długołańcuchowych (Isz = 0,95; 95% PU: 0,65-1,38) oraz kwasów jedno i wielonienasyconych a także tłuszczów  $\omega$ -3 i proporcji spożywanych  $\omega$ -3 do  $\omega$ -6 [101]. Podobnie zależności pomiędzy spożyciem różnych kwasów tłuszczowych nie wykazało badanie przeprowadzone w populacji szwedzkiej [102]. Terry po uwzględnieniu w analizach wielowymiarowych wpływu wieku, BMI, wykształcenia, podaży energii, spożycia czerwonego mięsa, alkoholu, błonnika, wapnia, witaminy C, kwasu foliowego, witaminy D oraz głównych grup kwasów tłuszczowych nie zaobserwował istotnego wpływu na ryzyko raka jelita grubego zwiększonego spożycia nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych, ich proporcji oraz kwasów  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6.

Opublikowane przez Nkondjocka doniesienia z badania nad 402 osobami z nowotworem jelita grubego nie wykazały szkodliwości ze spożywania powyżej 123,3 grama nasyconych kwasów tłuszczowych dziennie, w porównaniu do osób, które spożywały ich poniżej 66,4 grama (Isz = 0,97; 95% PU: 0,68-1,38). Po przeprowadzeniu analiz w grupach płci nie zaobserwowano także szkodliwego wpływu tłuszczów nasyconych wśród mężczyzn (spożycie >145,1 vs <72,4 g/dz; Isz = 1,19; 95% PU: 0,68-2,10) oraz wśród kobiet (>114,9 vs <64,3 g/dz; Isz = 0,87; 95% PU:

0,53-1,41) [103]. Podobnie badanie to nie wykazało istotnego wpływu nienasyconych kwasów tłuszczowych. W grupie najwyższego spożycia wśród kobiet obserwowano 24% zwiększenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego natomiast u mężczyzn ryzyko to wzrastało o 9%. Na uwagę zasługuje fakt, że wprawdzie nie zaobserwowano także istotności w ocenie ryzyka wystąpienia nowotworu w zależności od ilości spożywanych tłuszczów typu  $\omega$ -6 (Isz = 1,07; 95% PU: 0,76-1,54) oraz  $\omega$ -3 (Isz = 0,73; 95% PU: 0,51-1,05) to relatywnie duże spożycie kwasów tłuszczowych typu  $\omega$ -6 w porównaniu z kwasami  $\omega$ -3 związane było z 61% zwiększeniem ryzyka badanego nowotworu (Isz = 1,61; 95% PU: 1,11-2,34 przy spożyciu kwasów  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 >1,60/dz).

Podsumowując należy zauważyć, że wyniki dotychczasowych badań nie przemawiają jednoznacznie za istnieniem zależności pomiędzy spożywaniem różnych rodzajów tłuszczów a występowaniem nowotworów jelit, a określenie rzeczywistej siły omawianego związku wymaga dalszych intensywnych badań.

#### 1.1.4. Rola wapnia w etiologii nowotworów jelita grubego

Wśród ocenianych potencjalnych czynników odgrywających rolę w etiologii raka jelita grubego zwrócono także uwagę na ochronny wpływ spożywanego w pokarmach wapnia. Newmark w 1984 roku zaproponował mechanizm tłumaczący rolę tego pierwiastka. Polegać ma on na wiązaniu wtórnych kwasów żółciowych i tworzeniu w świetle przewodu pokarmowego nierozpuszczalnych soli, co pozbawia tych kwasów potencjału karcynogennego [104,105]. Hipotezy te poparte zostały obserwacjami przeprowadzonymi na modelach zwierzęcych. Badania przeprowadzone przez Pencea pozwoliły na wykazanie, że wapń zmniejsza stopień uszkodzeń błony śluzowej jelita wywoływanych przez kwasy żółciowe [106,107]. Według Bosticka wapń ma zdolność bezpośredniego hamowania aktywności proliferacyjnej komórek [108].

Zależności obserwowane na modelach zwierzęcych nie znalazły jednak jednoznacznego potwierdzenia w badaniach epidemiologicznych na ludziach. W opublikowanym przez Martinez i Willetta przeglądzie badań oceniających rolę wapnia, ponad 20 spośród nich nie wykazało, by jego podaż istotnie zmniejszała ryzyko rozwoju omawianych nowotworów [109]. Pietinen w ATBC Study [110] oraz Wu w badaniu HPFS [111] wykazali w grupie o najwyższym spożyciu wapnia, istotne około 30-40%

zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego, nie znalazło to jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach. Bostick w badaniu IWHS stwierdził podobny jak Pietinen stopień zmniejszenia ryzyka, ale obserwowane zależności nie były statystycznie istotne [112]. Podobne nieistotne były wyniki badań Hymana [113]. Brak wpływu spożycia wapnia na ryzyko raka jelita grubego wykazały wyniki badania NHS (RW = 0,94; 95% PU: 0,66-1,33) [111]. Natomiast opublikowane w 2005 roku wyniki z badania US WHS wykazały nieistotny 20% wzrost ryzyka rozwoju nowotworów w grupie o najwyższym spożyciu wapnia (podaż  $\geq 1357$  mg Ca/dz; RW = 1,20; 95% PU: 0,79-1,85) [114].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Cho w 2004 roku obejmującej 10 badań kohortowych wykazano w grupie wysokiego spożycia wapnia istotne, 14% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka jelita grubego (RW = 0,86; 95% PU: 0,78-0,95) [115], jednak analiza zbiorcza 27 badań kliniczno-kontrolnych oraz 16 badań kohortowych opublikowana przez Bergsma-Kadijk nie potwierdziła badanych zależności, wykazując brak istotnego statystycznie wpływu wapnia na obserwowane ryzyko [116].

Podobnie różnorodne były wyniki przeprowadzonych dotychczas badań interwencyjnych. Baron w opublikowanych wynikach badania CPPS wykazał, że suplementacja preparatami wapnia zmniejszała o ok. 20% ryzyko wystąpienia polipów jelita grubego [117,118], jednak kolejne opublikowane dane z tego samego badania były na granicy istotności, natomiast ryzyko rozwoju gruczolaków cewkowych w najwyższej grupie spożycia wapnia choć mniejsze od jedności okazało się statystycznie nieistotne (RW = 0,82; 95% PU: 0,51-1,30) [119]. Podobnie nieistotne były wyniki badania opublikowanego przez Bonithon-Kopp [41].

Opublikowane wyniki badań van Gorkom, oceniające wpływ spożywanego wapnia na aktywność proliferacyjną komórek nabłonka jelita grubego także nie wykazały pozytywnej roli tego składnika na zmniejszenie wartości tego pośredniego miernika ryzyka rozwoju raka jelita grubego [120].

Wiele spośród publikowanych badań nie uwzględniało w analizach innych istotnych zmiennych zakłócających (jak spożycie witamin, błonnika, obciążenie rodzinne) co mogło mieć wpływ na zaobserwowane wartości ryzyka i istotność wyników. Należy także zauważyć, że badania wykazujące czasami niewielkie zmniejszenie ryzyka nawrotu gruczolaków, mogą wykazywać zależność, która odnosi się do początkowych

stadiów karcynogenezy, a która może nie znaleźć potwierdzenia na kolejnych etapach progresji nowotworu.

### **1.1.5. Genetyczne uwarunkowania występowania nowotworów jelita grubego i odbytnicy**

W ostatnich dziesięcioleciach coraz większą uwagę zaczęto zwracać na czynniki genetyczne. Wprawdzie rodzinne uwarunkowania występowania chorób nowotworowych znane były już od dawna, jednak celem prac badawczych stało się określenie, które spośród uszkodzonych genów są odpowiedzialne za zapoczątkowanie i rozwój procesu nowotworowego.

Wśród nowotworów jelita grubego, w zależności od podłoża genetycznego występowania choroby, wyróżnia się trzy główne grupy nowotworów: dziedziczne, rodzinne i sporadyczne. Nowotwory występujące dziedzicznie obejmują zarówno zmiany występujące na podłożu polipów jak i te bez polipowatości. Wśród nowotworów powstających na podłożu polipów wyróżnia się nowotwory powstające na podłożu zespołu polipowatości rodzinnej (dziedzicznej autosomalnie dominująco, do których zaliczono między innymi: polipowatość gruczolakową rodzinną, zespół Gartnera oraz dziedziczny autosomalnie recesywnie zespół Turcota) lub na podłożu zespołu polipowatości harmartomatycznej (zespół Peutza i Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej). Do grupy bez polipowatości zalicza się dziedziczne raki jelita grubego niezwiązane z polipowatością (HNPCC -*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), wśród których wyróżniono zespół Lynch I (jeśli występowanie nowotworów ograniczone jest do jelita grubego i odbytnicy) oraz zespół Lynch II, w którym obok nowotworów jelita grubego i odbytnicy obserwuje się nowotwory o innych lokalizacjach (najczęściej narządów rozrodczych, jelita cienkiego i układu moczowego). Częstość występowania HNPCC nie została dokładnie określona, jednak większość prac szacuje, że stanowią one około 2% nowotworów jelita grubego i odbytnicy [121], natomiast cała grupa nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie stanowi około 10% przypadków raka jelita grubego [122].

Odrębną grupę stanowią nowotwory jelita grubego i odbytnicy występujące rodzinnie, do której zaliczane są wszystkie przypadki nowotworów, które występują

---

rodzinnie i zbyt często by można było je zaklasyfikować jako nowotwory występujące sporadycznie, jednak nie dają się one zakwalifikować do żadnej z kategorii nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie. Tym samym jest to grupa, w której mechanizm rozwoju nowotworu nie jest dokładnie znany. Szacuje się, że około 25% nowotworów jelita grubego i odbytnicy powinno zostać zakwalifikowanych do tej kategorii [122].

Najliczniejszą grupę nowotworów jelita grubego i odbytnicy stanowią nowotwory występujące sporadycznie. Występują one u tych chorych, u których nie rozpoznano nowotworów występujących rodzinnie ani dziedzicznie. Zwykle występują one wśród osób powyżej 50 roku życia, w głównej mierze jako wynik działania czynników środowiskowych i stylu życia. Odsetek osób należących do tej grupy oceniany jest na około 70% [122,123].

Nowotwory uwarunkowane dziedzicznie rozwijają się w wyniku mutacji w obrębie komórek rozrodczych (komórki jajowej lub plemnika). Mutacje te mogą zostać odziedziczone od rodziców osoby chorej lub pojawić się *de novo* w komórkach rozrodczych.

Dużo częściej dochodzi do mutacji w komórkach somatycznych, wynikiem czego jest ich niekontrolowana proliferacja i rozwój nowotworu. Mechanizm taki obserwujemy w grupie nowotworów występujących sporadycznie i jak pokazały badania, do rozwoju guza dochodzi wówczas w wyniku nagromadzenia się wielu takich mutacji [124]. Nowotwory jelita grubego rozwijają się w wyniku mutacji trzech klas genów: onkogenów (genów odpowiedzialnych za wewnątrzkomórkowe przekazywanie informacji, część z nich koduje czynniki wzrostu lub ich receptory, w normalnych warunkach geny te odpowiadają za kontrolowaną proliferację komórek) [125], antyonkogenów (genów supresorowych transformacji nowotworowej, utrata takiego genu przez komórkę prowadzi do transformacji nowotworowej, w prawidłowo funkcjonującej komórce geny te odpowiadają za kontrolę procesu proliferacji i różnicowania) oraz genów mutatorowych (genów odpowiedzialnych za poreplikacyjny system naprawy błędnie sparowanych zasad, utrata genu prowadzi do narastania liczby mutacji w komórkach powodując wzrost niestabilności genetycznej i sprzyja przemianie nowotworowej).

Wielostopniowy model zmian odpowiedzialnych za rozwój raka jelita grubego został po raz pierwszy opisany przez Fearona i Vogelsteina [124]. Wg przedstawionej przez nich teorii do rozwoju nowotworów występujących sporadycznie dochodzi w wyniku

nagromadzenia się mutacji w komórkach somatycznych prowadzących do aktywacji onkogenów przy jednoczesnej inaktywacji genów supresorowych. Mutacje te powinny wystąpić w czterech spośród pięciu genów, a wystąpienie zmiany nowotworowej jest raczej wynikiem jednoczesowego nagromadzenia mutacji aniżeli sekwencyjnego występowania zmian, chociaż często mutacje w obrębie genu APC obserwuje się we wczesnych stadiach karcynogenezy, natomiast zmiany w obrębie genu supresorowego p53 występują pod koniec przemiany nowotworowej.

Na podstawie obecnie dostępnej wiedzy zaproponowano tor mutacyjny prowadzący do rozwoju raka jelita grubego, w którym zmianą zapoczątkującą przemiany zdrowego nabłonka jelitowego w nabłonek hiperplastyczny jest utrata funkcji antyonkogenu APC. Gen APC zlokalizowany na ramieniu długim 5 chromosomu jest odpowiedzialny za wewnątrzkomórkowe przekazywanie informacji i wzrost komórki. Swoją rolę pełni przez hamowanie funkcji białka  $\beta$ -kateniny kontrolującego proliferację komórek. Ponadto ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że gen APC bierze udział w rozdziale chromosomów, a zaburzenie jego funkcji prowadzi do niestabilności chromosomów co przemawia za jego znaczeniem nie tylko w zapoczątkowaniu, ale i w progresji procesu nowotworowego [126,127,128,129]. Jest to gen, który za swoją kluczową rolę zyskał nazwę „strażnika genomu” [130,131]. Jeśli obserwujemy utratę funkcji APC w komórkach rozrodczych dochodzi do rozwoju rodzinnej polipowatości gruczolakowej, jeśli w komórkach somatycznych - sporadycznego raka jelita grubego, natomiast za rozwój rodzinnego raka jelita grubego wśród Żydów Aszkenazyjskich odpowiada mutacja I1307K [132,133]. Ogółem mutacje w obrębie genu APC obserwowane są wśród około 70% chorych na nowotwory jelita grubego [134].

Po zapoczątkowaniu procesu nowotworowego przez utratę funkcji antyonkogenu APC następnym etapem zmian jest proces powstawania wczesnej postaci gruczolaka. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że prowadzą do niego zaburzenia w metylacji DNA [135]. Metylacja materiału genetycznego warunkuje jego stabilność i chroni go przed mutacjami. W sytuacji zaburzeń metylacji zwiększa się niestabilność DNA, dochodzi do nagromadzenia mutacji, co prowadzi w efekcie końcowym do inicjacji karcynogenezy [125].

Wśród zmian toru mutacyjnego obserwuje się także aktywację onkogenu *ki-ras* zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 12. Odpowiada on za kodowanie białka, które jednokierunkowo przekazuje sygnał z zewnątrzkomórkowych receptorów wzrostu do jądra komórki. Mutacja obserwowana u około 50% osób ze sporadycznym



rakiem jelita grubego lub dużym polipem polega na takiej modyfikacji białka, która doprowadza do ciągłej stymulacji komórki do wzrostu [136]. Innymi aktywowanymi onkogenami obserwowanymi wśród chorych na sporadyczną postać raka jelita grubego są onkogeny *src*, *c-myc* i *c-erbB2*.

Następną zidentyfikowaną zmianą umożliwiającą dalszą progresję prawidłowej tkanki w kierunku raka jelita grubego jest utrata funkcji genu DCC zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 18. Gen ten odpowiada za kodowanie białka odpowiedzialnego za interakcje pomiędzy komórkami, natomiast jego brak prowadzi do utraty spójności pomiędzy nimi [137].

Dodatkowym zaburzeniem obserwowanym głównie u chorych na dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (HNPCC) ale dotyczącą także 10-15% chorych ze sporadyczną postacią tego nowotworu jest utrata funkcji genów mutatorowych *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3*, *hPMS1*, *hPMS2*, *hMSH6* odpowiedzialnych za naprawę błędów powstałych w czasie replikacji DNA. Prowadzi to do powstawania mikrosatelitów oraz ich niestabilności i w efekcie końcowym zwiększa ryzyko rozwoju raka [138,139].

W toku badań nad torem mutacyjnym w raku jelita grubego określono, że ostatnią zmianą pozwalającą na przekształcenie się zaawansowanego gruczolaka w raka jest utrata funkcji genu p53 zlokalizowanego na ramieniu krótkim 17 chromosomu. Gen ten jest antyonkogenem odpowiedzialnym za zatrzymanie cyklu podziału komórki w fazie G-1 w celu naprawy uszkodzeń DNA powstałych w czasie replikacji lub za zapoczątkowanie apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Inaktywacja genu p53 obserwowana jest u 50 do 75% chorych na sporadyczną postać raka jelita grubego [140].

Opublikowane w ostatnim okresie wyniki badań przemawiają za tym, że jedną z najczęstszych zmian na drodze rozwoju nowotworów jelita grubego są polipy [141]. Do chwili obecnej posiadamy jednak stosunkowo mało danych na temat naturalnej historii choroby oraz tempa wzrostu polipów i czasu ich przemiany w nowotwór złośliwy. Postuluje się, że minimalny czas w jakim dochodzi do przemiany ze zdrowej śluzówki w gruczolaka wynosi 5 lat, natomiast w raka inwazyjnego około 10 lat [142,143,144].

Z histopatologicznego punktu widzenia wśród nowotworów obserwowanych w jelicie grubym najczęściej rozpoznawane są raki gruczolowe (*adenocarcinoma*), które stanowią ponad 95% wszystkich nowotworów o tej lokalizacji. Pozostałe typy

histopatologiczne, wśród nich między innymi mięsaki (*leiomyosarcoma, angiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma*) w jelicie grubym występują rzadko.

Mając na uwadze różne typy nowotworów jelita grubego ważne jest by do badań nad znaczeniem zwyczajów żywieniowych lub innych elementów stylu życia włączać osoby z rozpoznaniem sporadycznego raka jelita grubego, u których oddziaływanie wymienionych czynników mogą zaznaczać się silniej.

## 1.2. Rak żołądka

Pomimo obserwowanych na przestrzeni ostatnich 50 lat malejących trendów zapadalności na raka żołądka, nadal jest on drugą wśród nowotworów przyczyną zgonów na świecie [3]. Także w Polsce choroba ta zajmuje drugie miejsce wśród nowotworów u mężczyzn będąc przyczyną około 3800 zgonów rocznie. U kobiet liczba zgonów powodu raka żołądka jest dwukrotnie mniejsza, niemniej jednak choroba ta zajmuje szóstą pozycję wśród zgonów z powodu nowotworów u tej płci [145].

Utrzymujące się wysokie współczynniki umieralności na raka żołądka związane są ze stale utrzymującą się późną zgłaszalnością chorych do lekarzy oraz specyficzną biologią nowotworu, który w przebiegu naturalnej historii choroby relatywnie szybko prowadzi do powstawania przerzutów [146,147]. Jak pokazują obserwacje, w wielu krajach świata 5-letnie przeżycia wśród chorych z rozpoznaniem raka żołądka nie sięgają 20% [148], co w połączeniu utrzymującymi się wysokimi współczynnikami zapadalności sprawia, że nowotwór ten ciągle zajmuje wysoką pozycję wśród przyczyn zgonów.

Sytuacja epidemiologiczna oraz trudności w uzyskaniu znaczącej poprawy współczynników przeżycia zwróciły uwagę badaczy (podobnie jak w przypadku nowotworów jelita grubego) na poszukiwanie takich czynników ryzyka, których zmiana lub wyeliminowanie umożliwiłaby ograniczenie liczby zachorowań w tej grupie chorób.

Szczególną uwagę zwrócono na badania zajmujące się oceną wpływu czynników środowiskowych. Lichtenstein badając 44 700 bliźniąt oszacował, że w przypadku sporadycznych nowotworów żołądka czynniki genetyczne odpowiadają zaledwie za 28% zachorowań, podczas gdy pozostałe 72% z nich uwarunkowanych jest czynnikami środowiskowymi [149]. W opublikowanej w 2005 roku pracy „Causes of cancer in the world” wśród 9 najważniejszych czynników odpowiedzialnych za występowanie nowotworów Danaei wymienił nieprawidłowe zwyczaje żywieniowe. Na podstawie dostępnych wyników badań oszacował on, że nieprawidłowa dieta, szczególnie jeśli zawiera mało warzyw i owoców, odpowiada rocznie za około 147 tysięcy zgonów na świecie spowodowanych nowotworami żołądka [150].

Wydaje się także zrozumiałe, że rodzaj spożywanych pokarmów, dzięki bezpośredniemu kontaktowi z komórkami nabłonka wyściełającego przewód pokarmowy, może w znaczący sposób wpływać na występowanie nowotworów tego

narządu. W żołądku spożyty pokarm przebywa dłużej, ulegając procesom trawienia, przez co może on w sposób szczególny być podatny na oddziaływanie substancji zawartych w pokarmach.

Dotychczas przebadano wiele składników diety, oceniając ich rolę w etiologii raka żołądka, jednak, największą uwagę zwracano na znaczenie jakie odgrywają warzywa i owoce oraz witaminy.

### **1.2.1. Rola warzyw i owoców w etiologii raka żołądka**

W wielu z dotychczas przeprowadzonych badań nad etiologią nowotworów żołądka starano się określić rolę jaką w występowaniu chorób tego narządu pełnią warzywa i owoce. Są to produkty, które zawierają wiele cytowanych już wcześniej w tej pracy substancji o udowodnionym lub potencjalnym działaniu ochronnym takim jak błonnik pokarmowy, karotenoidy, kumaryny, flawonoidy, kwas foliowy, izoflawony, izotiocyjaniny, fitosterole, ditiolotony, inhibitory proteaz, saponiny, witaminy C i E oraz wiele innych [45].

W cytowanej już pracy Steinmetza i Pottera autorzy zebrali wyniki 31 badań kliniczno-kontrolnych, w których do 1996 roku badano znaczenie warzyw i owoców w zapobieganiu występowania nowotworów żołądka. Wszystkie badania, w których oceniano zarówno znaczenie warzyw ogółem, jak i rolę wybranych grup warzyw (np. warzywa surowe) wskazały na odwrotną zależność pomiędzy ilością spożycia a ryzykiem raka żołądka. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy ci nie oceniali istotności wyników, a jedynie kierunek obserwowanej zależności i nie wszystkie prezentowane wyniki były statystycznie istotne [45]. W pracy tej oceniano także znaczenie owoców. Na pozytywną, ochronną rolę tych produktów wskazywały wyniki 14 (82%) spośród 17 przeanalizowanych badań.

Od tego czasu pojawiły się kolejne prace, w których analizowano rolę warzyw w etiologii raka żołądka. Ogólnie potwierdzały one ochronną rolę tych produktów, jednak wyniki poszczególnych badań nie zawsze przemawiały za taką zależnością. I tak Cornee w 1995 roku publikując wyniki badań przeprowadzonych we Francji zaobserwował wprawdzie 23% zmniejszenie ryzyka nowotworu w grupie osób o najwyższym spożyciu warzyw, ale wynik ten nie był statystycznie istotny ( $I_{sz} = 0,77$ ; 95% PU: 0,37-

1,60) [151]. Autor tego badania w analizie wielowymiarowej uwzględnił zaledwie 4 potencjalne zmienne zakłócające co mogło wpłynąć na charakter obserwowanych zależności. Podobnie, badając populację amerykańską, 20-30% zmniejszenie ryzyka raka żołądka zaobserwował Harrison [152], jednak nie stwierdził on istotności statystycznej i to zarówno w stosunku do nowotworów typu jelitowego ( $Isz = 0,80$ ; 95% PU: 0,50-1,30) jak i typu rozlanego ( $Isz = 0,70$ ; 95% PU: 0,40-1,20). Podobnie nieistotne statystycznie były wyniki badania opublikowanego przez Munoz ( $Isz = 0,47$ ; 95% PU: 0,22-1,03) [153]. Wprawdzie obserwowane wartości przedziału ufności sugerują ochronną rolę warzyw, jednak wiarygodność wyciąganych przez autorów wniosków ogranicza stosunkowo niewielka liczba uwzględnionych dodatkowych zmiennych zakłócających, wśród których znalazły się zaledwie: płeć, wiek, miejsce zamieszkania i wykształcenie.

De Stefani opublikował w 2001 roku wyniki badania przeprowadzonego w Urugwaju. W grupie, która spożywała powyżej 128 gramów warzyw na dobę, w porównaniu do osób, których dieta zawierała mniej niż 71 gramów warzyw, po uwzględnieniu 8 dodatkowych zmiennych zakłócających nie zaobserwował on istotnego zmniejszenia ryzyka raka żołądka ( $Isz = 0,83$ ; 95% PU: 0,49-1,43) [154]. Natomiast ten sam autor w publikacji z 2004 roku w grupie o najwyższym tercylu spożycia warzyw wykazał istotne 40% zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego nowotworu ( $Isz = 0,60$ ; 95% PU: 0,41-0,88) [155]. Podobnie znaczenia warzyw nie potwierdziły wyniki opublikowanego w 2000 roku badania HERPACC [156]. W badaniu tym u osób, które spożywały warzywa częściej niż 3 razy w tygodniu, w porównaniu do tych, które spożywały je rzadziej niż 3 razy w miesiącu, ryzyko raka żołądka bliskie było jedności ( $Isz = 0,95$ ; 95% PU: 0,65-1,41). Natomiast opublikowana 3 lata później kolejna analiza wyników tego badania wykazała istotne zmniejszenie omawianego ryzyka w grupie, która codziennie spożywała surowe warzywa ( $Isz = 0,50$ ; 95% PU: 0,36-0,71). Jednakże w prezentowanych w drugiej pracy analizach uwzględniono zaledwie 4, a nie 8 jak w publikacji Huanga, zmienne zakłócające [157].

Wśród opublikowanych prac znalazły się także takie, które, w grupie osób spożywających większe ilości warzyw, sugerowały zwiększenie ryzyka raka żołądka. Lee w badaniach przeprowadzonych w populacji koreańskiej, po uwzględnieniu wieku, płci, wykształcenia, statusu ekonomicznego oraz miejsca zamieszkania w grupie o najwyższym kwartylu spożycia warzyw zaobserwował 20% nieistotny statystycznie wzrost ryzyka omawianego nowotworu ( $Isz = 1,20$ ; 95% PU: 0,80-1,90) [158]. Podobny

kierunek zależności zaobserwował Mathew badając populację indyjską (Isz = 1,10; 95% PU: 0,20-5,00) [159] oraz Chen w USA (Isz = 1,70; 95% PU: 0,77-3,70) [160].

Na przestrzeni ostatnich 10 lat opublikowano także wyniki licznych badań, które potwierdzały ochronną rolę warzyw. Xu w badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym w grupie kontrolnej byli pracownicy przemysłu stalowego, wśród osób spożywających nie mniej niż 7,4 grama warzyw dziennie zaobserwował 50% zmniejszenie ryzyka raka żołądka (Isz = 0,50; 95% PU: 0,40-0,80) [161]. Podobny stopień redukcji ryzyka zaobserwował La Vecchia badając populację włoską [162]. Wprawdzie autor ten nie oceniał ilości spożywanych warzyw a ich różnorodność, jednak po uwzględnieniu 8 zmiennych zakłócających, wśród których znalazły się między innymi wiek, płeć, wywiad rodzinny, BMI i podaż energii, spożywanie przynajmniej 7 różnych warzyw tygodniowo zmniejszało o połowę ryzyko wystąpienia raka (Isz = 0,50; 95% PU: 0,40-0,70). Ochronną rolę warzyw w grupie mężczyzn wykazał Ji (Isz = 0,40; 95% PU: 0,30-0,50), natomiast w stosunku do kobiet stwierdzone przez tego autora 30% zmniejszenie ryzyka nie było statystycznie istotne [163]. Także kilku innych autorów obserwowało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka raka żołądka w grupach o największym spożyciu warzyw. Wyniki takie opublikował Gao (Isz = 0,07; 95% PU: 0,04-0,13) [164], Ward (Isz = 0,30; 95% PU: 0,10-0,60) [165], Munoz (Isz = 0,35; 95% PU: 0,21-0,59) [166] i wspomniany już De Stefani [155].

Wśród wyników badań kohortowych opublikowanych od 1996 roku, tylko badanie przeprowadzone w Japonii w prowincji Fukuoka a opublikowane przez Ngoan wykazało statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworu w grupie o wysokim spożyciu żółtych i zielonych warzyw (RW = 0,40; 95% PU: 0,20-0,90) [167]. Wprawdzie nie było to jedyne badanie, które objęło populację japońską, jednak ani wyniki opublikowane w 1996 roku przez Inoue (RW = 0,67; 95% PU: 0,29-1,57) [168], ani w 1998 roku przez Galanisa (RW = 0,80; 95% PU: 0,50-1,20) [169], ani też wyniki badań *Japan Public Health Center Study* (RW = 0,75; 95% PU: 0,54-1,04) [170] i *Life Span Study* (RW = 0,91; 95% PU: 0,91-1,13) [171] nie były istotne statystycznie.

Podobnie jak w badaniach kliniczno-kontrolnych Lee i Mathewa, także w badaniach kohortowych zdarzały się takie, w których ryzyko wystąpienia raka żołądka było wyższe w grupie spożywającej większe ilości warzyw. Wyniki takie opublikował w 2001 roku McCullough, który w badaniu *Cancer Prevention Study II* zaobserwował 25% wzrost ryzyka rozwoju nowotworu w grupie kobiet, które spożywały największą ilość warzyw [172].

Wiele spośród cytowanych powyżej badań nad rolą warzyw w etiologii raka żołądka zawierało także ocenę wpływu spożywania owoców na ryzyko omawianego nowotworu. Wśród dostępnych, opublikowanych w czasie ostatnich 10 lat wyników badań były takie, które wskazywały na pozytywną rolę tych produktów oraz takie, które nie potwierdzały ich ochronnego wpływu a nawet sugerowały potencjalną szkodliwość owoców. W pierwszej grupie wymienić należy badania opublikowane przez Xu, w których w grupie osób spożywających nie mniej niż 55 gramów owoców dziennie zaobserwowano 50% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka (Isz = 0,50; 95% PU: 0,40-0,80) [161]. Podobną zależność zaobserwował w swoich badaniach Harrison i to zarówno w stosunku do nowotworów typu jelitowego (Isz = 0,50; 95% PU: 0,30-0,90), jak i typu rozlanego (Isz = 0,50; 95% PU: 0,20-0,99) [152]. Także Ekstrom w populacji szwedzkiej w badaniu kliniczno-kontrolnym z populacyjną grupą kontrolną, które objęło 567 chorych i 1165 osób z grupy kontrolnej, po uwzględnieniu 12 zmiennych zakłócających zaobserwował wśród osób spożywających owoce przynajmniej jeden raz dziennie 40% zmniejszenie ryzyka raka (Isz = 0,60; 95% PU: 0,40-0,80) [173]. Jeszcze większą korzyść stwierdził w analogicznej grupie spożycia Hamada w badaniach przeprowadzonych w Brazylii (Isz = 0,40; 95% PU: 0,20-0,90) [174], natomiast De Stefani wykorzystując szpitalną grupę kontrolną zaobserwował w Urugwaju, że ryzyko raka żołądka w grupie osób spożywających przynajmniej 195 gramów owoców dziennie, w porównaniu do tych, których dieta zawierała nie więcej niż 99 gramów, malało aż o 65% (Isz = 0,35; 95% PU: 0,21-0,59) [154]. Ochronną rolę owoców potwierdzały także niektóre wyniki badań kohortowych. W badaniach, którymi objęto Japończyków mieszkających na Hawajach, w grupie osób spożywających codziennie świeże owoce ryzyko względne podobne było do tego jakie obserwowano w cytowanych powyżej badaniach kliniczno-kontrolnych (RW = 0,60; 95% PU: 0,40-0,90) [169]. Podobnie Jansen publikując wyniki badania *Seven Countries Study* wykazała statystycznie istotną 4% redukcję ryzyka rozwoju raka żołądka przy zwiększaniu spożycia o każde 13,1 grama owoców dziennie [175]. Istotne były także wyniki badania *Life Span Study*, opublikowane w 2003 roku przez Sauvageta, który w grupie osób spożywających „codziennie lub prawie codziennie” owoce zaobserwował 20% zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka żołądka (RW = 0,80; 95% PU: 0,65-0,98) [171].

Jednak nie we wszystkich badaniach, w których oceniano wpływ spożycia owoców na ryzyko raka żołądka udało się potwierdzić korzystne zależności. Wprawdzie

zmniejszenie ryzyka rozwoju raka wśród osób z najwyższych grup spożycia obserwowali Cornee [151], Munoz [166], Ito [157], Kim [176], Nishimoto [177], Inoue [168], Ngoan [167] oraz jeszcze kilku innych badaczy, jednak zaobserwowane przez tych autorów wartości ryzyka względnego (lub ilorazu szans) nie były statystycznie istotne.

Na tle przedstawionych doniesień bardzo kontrowersyjne są wyniki opublikowanego przez Munozę w 2001 roku badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w Wenezueli, w którym po uwzględnieniu wieku, płci, stanu społeczno-ekonomicznego, palenia tytoniu, picia alkoholu i podaży energii, w grupie o najwyższym kwartylu spożycia owoców zaobserwowano statystycznie istotne ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka żołądka ( $Isz = 2,27$ ; 95% PU: 1,40-3,70) [166]. Podobny choć statystycznie nieistotny kierunek zależności obserwowali Huang w cytowanym już badaniu HERPACC, który po uwzględnieniu 8 zmiennych zakłócających w grupie spożywającej owoce częściej niż 3 razy w tygodniu, w porównaniu do osób spożywających je rzadziej niż 3 razy w miesiącu, stwierdził 11% wzrost ryzyka rozwoju raka ( $Isz = 1,11$ ; 95% PU: 0,74-1,67) [156]. Nie wiadomo do końca dlaczego w tych badaniach zaobserwowano zwiększone ryzyko raka żołądka towarzyszące zwiększonemu spożyciu owoców. Za zaobserwowany kierunek zależności może odpowiadać dobór badanych populacji oraz, jak uzasadniają autorzy, potencjalna możliwość, że osoby chore w wyniku zaleceń stosowania zdrowej diety zmieniły zwyczaje żywieniowe w kierunku zwiększonego spożycia owoców, co z kolei miało zakłócający wpływ na udzielane informacje o spożywanych pokarmach w przeszłości (wywołało tendencję do podświadomego zwiększania podawanych przez respondentów ilości spożywanych w przeszłości owoców).

Podsumowując zebrane z ostatnich 10 lat publikacje nad znaczeniem warzyw i owoców w etiologii raka żołądka należy stwierdzić, że pomimo ogólnej zgody co do korzyści płynących ze spożywania tych produktów, w badaniach nie zawsze udawało się jednoznacznie potwierdzić ich pozytywną rolę, co uzasadnia prowadzenie dalszych badań oraz poszukiwanie, które ze składników zawartych w diecie, w tym także w warzywach i owocach pełnią ochronną rolę w nowotworach żołądka.



### 1.2.2. Rola tłuszczów, związków azotowych i soli w etiologii raka żołądka

Do innych składników diety mogących mieć wpływ na rozwój raka żołądka należą tłuszcze, związki azotowe oraz sól kuchenna.

W badaniach prowadzonych w latach 80-tych ubiegłego stulecia obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka w grupach o większej podaży tłuszczów zwierzęcych, nasyconych kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu [178]. Jednak kolejne obserwacje nie zawsze potwierdzały tę zależność. Następnie zwrócono uwagę na fakt, że za szkodliwe działanie wymienionych tłuszczów mogą odpowiadać policykliczne węglowodory aromatyczne powstające w czasie obróbki termicznej bogatych w tłuszcze potraw mięsnych [179,180]. Cytowane węglowodory, jak pokazały badania, są silnymi związkami karcynogennymi [181].

Przedstawioną powyżej teorię potwierdzały obserwacje, w których spożywanie pieczonego lub grilowanego mięsa zwiększało ryzyko rozwoju raka [165,182].

Jak pokazały wyniki ostatnich badań spożywanie poddanego obróbce termicznej mięsa (pieczonego, smażonego, grilowanego) może zwiększać ponad 2,5-krotnie ryzyko rozwoju raka żołądka [167]. Należy jednak zauważyć, że i tutaj nie ma jednorodności wśród publikowanych wyników i w literaturze dostępne są także wyniki badań, które pokazują brak wpływu smażonych potraw mięsnych na ryzyko omawianego nowotworu (RW = 1,0; 95% PU: 0,6-1,7) [169].

Potencjalnymi czynnikami rakotwórczymi odpowiadającymi za powstawanie raka żołądka są także N-nitrozozwiązki, a w szczególności powstające z azotanów azotyny oraz ich pochodne nitrozaminy i nitrozamidy, w stosunku do których obserwowano u ludzi działanie karcynogenne [183]. Wprawdzie bezpośrednia ekspozycja na te substancje jest bardzo rzadka i występuje tylko na niektórych stanowiskach pracy w zakładach przemysłu azotowego, jednak niewielkie ich ilości można znaleźć w pokarmach, a dodatkowo powstają one w wyniku przemian związków azotowych przez bakterie zawarte w ślinie oraz soku żołądkowym [184]. Ocenia się, że przy stosowaniu przeciętnej diety stężenie azotynów w treści żołądkowej wynosi około 120 µg/litr [185]. Z kolei zawarte w diecie witaminy antyoksydacyjne, głównie witamina E i C mogą zmniejszać stężenie N-nitrozozwiązków w żołądku nawet o 81% [186], co z jednej strony może wpływać na obserwowany w niektórych badaniach klinicznych brak

wpływu pokarmów zawierających związki azotowe na ryzyko rozwoju raka [169], a z drugiej potwierdza ochronną rolę tych witamin.

Składnikiem diety, dodawanym do pokarmów w celach konserwujących oraz by poprawić smak spożywanych potraw, jest sól kuchenna. Już od kilku dziesięcioleci postulowano, że może być ona jednym z czynników odgrywających rolę w etiologii raka żołądka. Chlorek sodu przez działanie drażniące na błonę śluzową żołądka, może prowadzić do jej uszkodzenia, nasilenia replikacji komórek i przez to zwiększenia ich podatności na czynniki rakotwórcze zawarte w pokarmach [187].

Jak pokazały badania La Vecchii [188], Warda [165] czy Harissona [152] spożywanie większej ilości soli może prowadzić do zwiększenia ryzyka rozwoju raka żołądka. Przy badaniu roli tego związku wyniki badań także nie były jednorodne i niektóre z nich nie wykazywały takiej zależności [189]. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badania *Netherlands Cohort Study* pokazały jedynie zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka dla drugiego i czwartego kwintyla spożycia, natomiast dla grupy o najwyższej podaży soli ryzyko względne mało i nie było statystycznie istotne (RW = 1,18; 95% PU: 0,77-1,80). Podobnie nie zaobserwowano szkodliwego wpływu dosalania zup lub potraw czy preferencji do spożywania słonych pokarmów [190]. Inne wyniki uzyskał Tsungane w *Japan Public Health Center Study*, który zaobserwował u mężczyzn statystycznie istotne ponad 2-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka żołądka związane ze spożyciem większej ilości soli (RW = 2,23; 95% PU: 1,48-3,35). Autor ten nie stwierdził jednak podobnej zależności wśród kobiet [191]. Tym samym wydaje się zasadne prowadzenie dalszych badań, które oceniałyby znaczenie chlorku sodu w etiologii nowotworów żołądka oraz pomogłyby określić bezpieczny dla tego nowotworu poziom spożycia soli kuchennej.

### 1.2.3. Rola błonnika i witamin w etiologii raka żołądka

Jednym z makroskładników zawartych w spożywanych pokarmach, który stał się celem prowadzonych badań mających na celu określenie czynników ochronnych w nowotworach żołądka jest błonnik. Wprawdzie na przestrzeni ostatnich 10 lat liczba badań, które oceniały znaczenie tego składnika nie jest tak duża jak w przypadku

nowotworów jelita grubego, jednak pozwalają one na wysunięcie pewnych wniosków co do roli jaką może on pełnić w omawianej grupie nowotworów.

Harrison w 1997 roku opublikował wyniki badania, w którym zwiększenie spożycia błonnika o 1 odchylenie standardowe w populacji USA prowadziło do 40% zmniejszenia ryzyka rozwoju raka żołądka typu jelitowego ( $Isz = 0,60$ ; 95% PU: 0,40-0,96) natomiast raka typu rozlanego o 50% ( $Isz = 0,50$ ; 95% PU: 0,30-0,90) [152]. Podobne wyniki uzyskał Ji, który w badaniu kliniczno-kontrolnym z populacyjną grupą kontrolną zaobserwował w grupie mężczyzn spożywających nie mniej niż 12,3 grama błonnika dziennie również 40% redukcję ryzyka nowotworu. W przypadku kobiet znaczenie błonnika było podobne i obserwowane było już dla osób, które spożywały ponad 9,9 grama błonnika dziennie [163]. Najsilniejszy wpływ ochronny błonnika zaobserwowała Lopez-Carillo, która wśród Meksykan, którzy spożywali ponad 33 gramy tego składnika dziennie stwierdziła o 78% mniejsze ryzyko raka żołądka ( $Isz = 0,22$ ; 95% PU: 0,09-0,55) [192]. Także badania innych autorów potwierdzały ochronną rolę błonnika. Zmniejszenie ryzyka raka żołądka w grupach o najwyższym spożyciu zaobserwował w 2001 roku Palli (spożycie 29,4 vs 16,7 g błonnika/dz,  $Isz = 0,60$ ; 95% PU: 0,40-0,80) [193] oraz Chen (dla najwyższego kwartyła spożycia:  $Isz = 0,40$ ; 95% PU: 0,20-0,80) [160].

Jednak nie wszystkie badania były zgodne co do znaczenia błonnika w etiologii omawianego nowotworu. Kasum w badaniu kohortowym *Iowa Women's Health Study* zaobserwował wprawdzie pozytywny ochronny wpływ tego makroskładnika, jednak wynik nie był statystycznie istotny [194]. Podobnie niepotwierdzony statystycznie był wynik badania *Netherlands Cohort Study*, w którym to badaniu Botterweck po uwzględnieniu wieku, płci, palenia tytoniu, wykształcenia, chorób żołądka i wywiadu rodzinnego zaobserwował w grupie osób spożywających powyżej 37 g błonnika dziennie 10% zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka ( $RW = 0,90$ ; 95% PU: 0,60-1,40) [195]. Także niektóre badania kliniczno-kontrolne nie potwierdzały ochronnej roli błonnika [166]. Ponadto Qiu w populacji chińskich mężczyzn w grupie o najwyższym spożyciu błonnika zaobserwował wprawdzie statystycznie nieistotne, jednak ponad 2-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka (dla najwyższego kwartyła spożycia błonnika:  $Isz = 2,41$ ; 95% PU: 0,51-11,52) [196].

Badaniami objęto także witaminy starając się określić jaką rolę odgrywają one w etiologii nowotworów żołądka. Najczęściej badano witaminy należące do związków

antyoksydacyjnych (witamina C, E), w stosunku do których spodziewano się najsilniej zaznaczonego działania ochronnego, jednak wyniki tych badań były bardzo różnorodne. Ochronną rolę witaminy C potwierdzały badania Harrisona, który zaobserwował 60% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka żołądka typu rozlanego wraz ze zwiększeniem spożycia tej witaminy o jedno odchylenie standardowe (Isz = 0,40; 95% PU: 0,20-0,90) [152]. Podobną redukcję ryzyka stwierdził Ji w grupie mężczyzn spożywających powyżej 86 mg witaminy C dziennie ( $\geq 86,1$  vs  $\leq 48,7$  mg wit. C/dz: Isz = 0,50; 95% PU: 0,30-0,70) [163] oraz Ekstrom wśród spożywających dziennie nie mniej niż 65,5 mg tej witaminy ( $\geq 65,5$  vs  $\leq 33,2$  mg wit. C/dz: Isz = 0,50; 95% PU: 0,40-0,80) [173]. Także wyniki Palli (142,7 vs 56,2 mg/dz: Isz = 0,60; 95% PU: 0,40-0,80) [193] i Lagiou (zwiększenie spożycia o 1 odchylenie standardowe tj. 94,9 mg/dz: Isz = 0,49; 95% PU: 0,29-0,82) [197] pokazały podobną zależność. Jednak znaczna część spośród publikowanych badań pomimo obserwowanego zmniejszenia ryzyka rozwoju raka nie osiągnęła istotności dla osiągniętych wyników. I tak brak statystycznej zależności zaobserwował Harrison dla raka żołądka typu jelitowego (Isz = 0,70; 95% PU: 0,50-1,10) [152], Ji w grupie kobiet (Isz = 0,70; 95% PU: 0,50-1,10) [163], Jędrychowski (Isz = 0,87; 95% PU: 0,30-2,51) [198], Chen (Isz = 0,60; 95% PU: 0,30-1,20) [160], czy Qiu w grupie mężczyzn (Isz = 0,88; 95% PU: 0,31-2,53) [196] oraz Zheng w badaniu kohortowym *Iowa Women's Health Study* (RW = 0,50; 95% PU: 0,20-1,30) [199]. Wprawdzie wśród uczestników badania *Netherlands Cohort Study* w grupie spożywającej około 135 mg witaminy C dziennie Botterweck zaobserwował 30% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka żołądka [195], ale z kolei w badaniu *Cancer Prevention Study II* po 10 latach suplementacji zaobserwowano zupełny brak wpływu witaminy C na ryzyko badanego nowotworu (RW = 1,00; 95% PU: 0,73-1,38) [200].

Wśród publikacji można znaleźć także takie prace, które sugerowały zwiększenie ryzyka raka żołądka w grupach o wyższym spożyciu omawianej witaminy. Były to wyniki badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w Meksyku ( $\geq 392$  vs  $\leq 187$  mg/dz: Isz = 2,65; 95% PU: 0,85-8,25 -dla typu jelitowego raka żołądka) [192] i w Wenezueli (dla najwyższego kwartyła spożycia: Isz = 1,26; 95% PU: 0,80-1,97) [166] oraz badania interwencyjnego *General Population Trial* w Chinach (podawanie 120 mg witaminy C/dz: RW = 1,10; 95% PU: 0,92-1,30) [201].

Podobnie prezentują się wyniki badań nad rolą  $\beta$ -karotenu. Wśród 14 opublikowanych w czasie ostatnich 10 lat badań 3 spośród nich wykazały istotne 30-

40% zmniejszenie ryzyka rozwoju raka [152,173,193] oraz dodatkowo w jednym Ji wykazał 60% redukcję ryzyka raka żołądka w grupie mężczyzn ( $\geq 1533,7$  vs  $\leq 738,7$  mg  $\beta$ -karotenu/dz: Isz = 0,40; 95% PU: 0,30-0,60) [163]. W pozostałej grupie badań Chen w badaniu kliniczno-kontrolnym (Isz = 1,00) [160] oraz Hennekens w badaniu eksperymentalnym (19 nowotworów w grupie, gdzie podawano 50 mg  $\beta$ -karotenu co 2 dni vs 21 w grupie placebo) [202] zaobserwowali brak wpływu  $\beta$ -karotenu na ryzyko rozwoju raka. Z kolei w badaniach Lopez-Carrillo [192], Botterwecka [195] i Malili [203] w grupach o najwyższym spożyciu  $\beta$ -karotenu obserwowano zwiększone ryzyko rozwoju raka (kolejno Isz = 1,45; RW = 1,20; RW = 1,26). Należy jednak zauważyć, że żaden z tych wyników nie osiągnął istotności statystycznej.

Na tym tle nieco korzystniej prezentują się wyniki badań nad rolą witaminy E, gdyż wiele spośród badań potwierdzało znaczenie tej witaminy w zapobieganiu rakom żołądka. Zależność taką zaobserwował Ji (Isz = 0,50; 95% PU: 0,30-0,70) [163], Lopez-Carrillo (Isz = 0,36; 95% PU: 0,16-0,82) [192], Ekstrom (Isz = 0,60; 95% 0,40-0,90) [173], Jędrychowski (Isz = 0,38; 95% PU: 0,15-0,98) [198], Palli (Isz = 0,40; 95% PU: 0,30-0,70) [193] oraz w badaniu eksperymentalnym Blot (RW = 0,84; 95% PU: 0,71-1,00) [201]. Natomiast tylko jedna publikacja z wyników badania eksperymentalnego *ATBC* wykazała potencjalną możliwość wystąpienia większego ryzyka rozwoju raka żołądka w grupie palących mężczyzn, którym podawano 50 mg  $\alpha$ -tokoferolu dziennie (RW = 1,21; 95% PU: 0,85-1,74) [203].

Podsumowując należy stwierdzić, że pomimo ogólnej opinii co do ochronnego wpływu witamin, zwłaszcza witamin antyoksydacyjnych, w karcynogenezie, wyniki badań oceniających rolę tych związków w etiologii raka żołądka nie są jednorodne. Wydaje się, że na obserwowany brak zależności mogłaby wpływać mała rozpiętość w ilości spożywanych witamin w niektórych badanych populacjach, mnogość współistniejących zmiennych zakłócających oraz różnorodna genetyka nowotworu.

#### 1.2.4. Genetyczne uwarunkowania występowania nowotworów żołądka

Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za występowanie nowotworów żołądka, podobnie jak w przypadku nowotworów o innych lokalizacjach, są

uwarunkowania genetyczne. Dotychczas rozpoznano wiele stanów predysponujących do wystąpienia tego nowotworu, a jednym z istotniejszych zidentyfikowanych czynników są obciążenia rodzinne. W cytowanych już badaniach Lichtensteina zaobserwowano, że jeśli u jednego z bliźniąt wystąpił rak żołądka, to ryzyko rozwoju tego nowotworu u drugiego było ponad 6,5-raza większe jeśli były to bliźnięta dizygotyczne i 10 razy większe jeśli nowotwór wystąpił wśród bliźniaków monozygotycznych. W badaniach tych oszacowano, że dziedziczne geny odpowiadają za 28% ogółu nowotworów żołądka.

Mając na uwadze znaczenie jakie odgrywa obciążenie dziedziczne w etiologii raka żołądka Caldas zaproponował w 1999 roku określenie zespołu rodzinnego występowania raka żołądka (*familial gastric cancer syndrom*), do którego zaliczył warunkowany rodzinnie rak żołądka typu rozlanego (*hereditary diffuse gastric cancer*) związany z zaburzeniami białka E-kadheryny/CDH-1, dziedziczne autosomalnie dominująco polipy żołądka i występowanie raka żołądka typu rozlanego niezwiązanego z zaburzeniami białka E-kadheryny/CDH-1, zespół rodzinnego raka żołądka typu jelitowego oraz raki żołądka związane z innymi zespołami rodzinnego występowania nowotworów (np. HNPCC). Do innych stanów predysponujących do rozwoju raka żołądka zaliczono także zespół Li-Fraumeni [204] oraz stany związane z polimorfizmem genów, a wśród nich występowanie grupy krwi typu A, które zwiększało w badaniach ryzyko rozwoju raka o około 20% [205]), polimorfizm w obrębie genu dla interleukiny 1 (IL-1) [206]), czy polimorfizm w obrębie genu dla S-transferazy glutationowej (GST) [207,208].

Obok czynników genetycznych ryzyko rozwoju raka żołądka zwiększają także niektóre stany chorobowe jak achlorhydria czy stan po częściowym wycięciu żołądka, po operacji typu Billroth I oraz Billroth II. Jak pokazały badania Laudegardha w zespole po operacji żołądka ryzyko rozwoju raka żołądka wzrasta o około 28% [209].

Zgodnie z klasyfikacją Laurena raki żołądka podzielone zostały na dwa różniące się obrazem histopatologicznym główne typy nowotworów: typ jelitowy oraz typ rozlany [210]. Patogeneza i zaburzenia genetyczne obu tych typów zdecydowanie różnią się pomiędzy sobą [211]. Wśród raków żołądka częściej występuje typ jelitowy, który jak pokazały badania Correa, często powstaje w wyniku stopniowych przemian od zdrowego nabłonka do raka gruczołowego [187]. Na drodze tych przemian wyróżniono przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, metaplastję jelitową oraz

dysplazję lub powstanie gruczolaka, które następnie ulegają przekształceniu w gruczolakoraka [212]. Z kolei typ rozlany raka żołądka z reguły powstaje *de novo* i bardzo rzadko związany jest z dysplazją lub gruczolakiem. Ponadto jak pokazały badania zmiany w obrębie genu APC i *K-ras*, które obserwowane są w przemianach nowotworowych raka jelita grubego, w raku żołądka także typu jelitowego występują rzadko [213,214]. Co więcej, nie wszystkie zmiany typu dysplazji żołądkowej są prekursorami nowotworów żołądka, gdyż zaobserwowano, że część takich zmian ulega spontanicznej regresji i tylko około 11% do 40% zmian tego typu prowadzi do rozwoju raka [215,216].

Dotychczas badaniami objęto wiele różnych genów, w stosunku do których dopatrywano się ich roli w etiologii raka żołądka. Na obecnym stanie wiedzy nie udało się jednak jednoznacznie określić jakie jest znaczenie poszczególnych genów, oraz które z nich odpowiadają za postęp transformacji nowotworowej. Podobnie jak w przypadku nowotworów jelita grubego, na każdym etapie przemian obserwowano zaburzenia w obrębie genu APC, jednak jak pokazały badania Nakatsuru [217] i Tamury [218], większe nasilenie mutacji obserwowano w zmianach uważanych za przednowotworowe, niż w rakach żołądka.

Niezależnie od stadium przemian obserwowano zmiany w obrębie genów *E-kadhedryny*, kinazy *DAP*, *TIMP-3*, *MGMT*, *THBS1*. Z kolei na etapie metaplazji jelitowej obserwowane są także zaburzenia genów *p14*, *MINT1* i *MINT25*, a na etapie dysplazji genów *hMLH1*, *MINT2* oraz *MINT31*. Oprócz zmian wymienionych dotychczas, w rakach żołądka obserwowano dodatkowo zmiany w obrębie genów *COX2*, *p15* i *p16*. Należy jednak zaznaczyć, że znaczenie poszczególnych zmian w patogenezie nowotworów żołądka nie zostało do końca określone i jest przedmiotem trwających obecnie badań [212].

Z morfologicznego punktu widzenia nieprawidłowe transformacje prowadzące do rozwoju nowotworu zachodzą zazwyczaj w środkowej lub wewnętrznej warstwie śluzówki. Komórki nowotworowe dzielą się szybko i osiagają powierzchnię błony śluzowej, gdy guz nowotworowy osiąga wielkość około 2 mm. Szacuje się, że czas od zapoczątkowania procesu nowotworowego do osiągnięcia powierzchni błony śluzowej zajmuje około 1 do 4 lat [219]. Po osiągnięciu powierzchni błony śluzowej, komórki nowotworowe poddawane są wpływowi soków żołądkowych oraz trawionego pokarmu, które hamują nieco progresję nowotworu prowadząc do zwolnienia postępu wzrastania guza. Kiedy wielkość guza osiąga około 2 do 3 centymetrów, nowotwór rozwijający się

dotychczas w śluzówce żołądka zaczyna naciekać warstwę podśluzówkową. Czas jaki upływa od momentu pojawienia się komórek nowotworowych na powierzchni błony śluzowej do wrastania w warstwę podśluzówkową oceniany jest na 14 do 21 lat [219]. Po zapoczątkowaniu naciekania głębszych warstw żołądka, rak żołądka rozwija się szybko wrastając w otaczające tkanki oraz dając przerzuty odległe. Wg Fujity zwykle u nieleczzonego chorego dochodzi do zgonu, gdy wielkość guza osiąga około 10 cm, a czas od powstania raka inwazyjnego do zgonu szacowany jest na 1,5 do 8 lat.

Na obecnym stanie wiedzy nie wiemy, które spośród przemian toru mutacyjnego modyfikowane są przez spożywanie określonych makro i mikrośladników diety. Nie wiadomo także, jak silny jest wpływ poszczególnych składników pokarmowych. Ponadto mając na uwadze różnorodność mechanizmów mogących prowadzić do wystąpienia nowotworu wydaje się istotne, by w badaniach nad rolą zwyczajów żywieniowych w etiologii nowotworów jelita grubego do badanych grup wybierać osoby z nowotworami występującymi sporadycznie, u których oddziaływanie czynników środowiskowych zaznacza się najsilniej. Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo licznych cytowanych badań i opublikowanych analiz nie udało się jednoznacznie określić, które spośród elementów diety odpowiadają za obserwowany w części badań efekt przeciwnowotworowy. Pomimo opracowania w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach modeli i mechanizmów tłumaczących zarówno szkodliwe jak i pozytywne działanie substancji zawartych w pokarmach, nie udało się potwierdzić tych zależności w populacjach ludzkich. Jednym z czynników decydujących o braku jednorodności wyników mogła być duża zmienność osobnicza, determinująca reakcję organizmu na oddziaływujące substancje. Ponadto badane składniki odżywcze nie są specyficzne dla określonej grupy pokarmów, a ich oddziaływanie może być dodatkowo modyfikowane przez inne związki zawarte w diecie oraz przez liczne nie pochodzące z pokarmów dodatkowe czynniki zakłócające. Dlatego by możliwa była pełniejsza ocena roli makro i mikrośladników zawartych w pokarmach w etiologii chorób nowotworowych przewodu pokarmowego istnieje potrzeba dalszego prowadzenia dobrze zaplanowanych badań i ciągłego pogłębiania wiedzy w tym kierunku.



## 2. Cel badania i hipotezy badawcze

Celem niniejszej pracy jest określenie związku pomiędzy zwyczajami żywieniowymi a rozwojem guza u chorych na raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy.

Przeprowadzone badanie ma w szczególności za zadanie określenie ryzyka raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy (każdego z osobna) związanego ze zwiększonym spożyciem:

- energii,
- białka,
- nasyconych kwasów tłuszczowych,
- jedno i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych,
- mono, di i polisacharydów,
- błonnika,
- karotenoidów oraz witamin A, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP i C.

Zakłada się także, że badanie umożliwi określenie wpływu podaży składników mineralnych na ryzyko raka żołądka, okrężnicy lub odbytnicy.

Przy oszacowaniu wskaźników ryzyka uwzględniony zostanie równoczesny wpływ potencjalnych zmiennych zakłócających, takich jak wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz aktywność fizyczna.

Zadaniem pracy jest również ocenienie, czy zaobserwowane zależności pomiędzy składnikami diety a ryzykiem wystąpienia nowotworu są podobne w wymienionych badanych grupach nowotworów przewodu pokarmowego.

Wynikiem przeprowadzonych analiz będzie próba odpowiedzi na pytanie jakie powinny być zalecenia dietetyczne mające na celu zmniejszenie zagrożenia zachorowania na raka żołądka, okrężnicy lub odbytnicy.

Główna hipoteza badawcza zakłada istnienie związku pomiędzy ilością spożywanych składników pokarmowych a ryzykiem raka żołądka, raka okrężnicy oraz raka odbytnicy.

Zgodnie z założonymi hipotezami szczegółowymi:

- większa podaż energii związana jest ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka, okrężnicy oraz odbytnicy,
- zwiększona podaż nasyconych kwasów tłuszczowych lub cholesterolu zwiększa ryzyko badanych nowotworów,
- spożywanie w pokarmach błonnika odgrywa rolę ochronną,
- zwiększona podaż niektórych nienasyconych kwasów tłuszczowych, jak kwas linolowy lub  $\alpha$ -linolenowy zmniejsza ryzyko choroby,
- zwiększone spożycie witamin, zwłaszcza witamin o działaniu antyoksydacyjnym, jak witaminy E, karotenoidów czy witaminy C, związane jest ze zmniejszonym ryzykiem raka żołądka, okrężnicy lub odbytnicy.

### **3. Materiał i metody**

#### **3.1. Opis badania**

##### **3.1.1. Schemat i strategia badania**

Zrealizowanie celów badawczych było możliwe dzięki przeprowadzonemu badaniu kliniczno-kontrolnemu z grupą kontrolną stworzoną z pacjentów hospitalizowanych, którego schemat przedstawiono na rycinie 3.1.1-1.

Do badania rekrutowano osoby hospitalizowane na I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej Collegium Medicum UJ w Krakowie w okresie od stycznia 2000 do listopada 2003 roku, u których rozpoznano po raz pierwszy potwierdzony histopatologicznie nowotwór żołądka, okrężnicy lub odbytnicy. Do badania włączano tylko te osoby, u których rozpoznano postać gruczolakoraka, natomiast wszystkie inne postacie histopatologiczne nowotworów wymienionych narządów wykluczono z badania. Z badania wykluczono także osoby z nowotworami powstałymi na podłożu zespołu polipowatości rodzinnej, zespołu Peutz-Jeghersa, zespołu polipowatości młodzieńczej, zespołu Lynch I lub Lynch II oraz innych zespołów zaburzeń genetycznych. W wymienionym okresie do badania włączono 192 osoby z rakiem żołądka, 98 osób z rakiem okrężnicy oraz 141 osób z rakiem odbytnicy.

Do grupy kontrolnej zrekrutowano 548 osoby hospitalizowane w tym samym okresie czasu na innych oddziałach szpitalnych (Klinika Chorób Wewnętrznych i Geriatrii UJ CM, II Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala im. G. Narutowicza w Krakowie), u których dotychczas nie rozpoznano choroby nowotworowej, żadnej z chorób przewodu pokarmowego, a szczególnie choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy oraz przewlekłych chorób zapalnych jelita grubego (jak choroba Leśniowskiego-Crona, wrzodzące zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków jelita grubego). Z grupy kontrolnej wykluczono także osoby, u których występowały przewlekłe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się bóle brzucha, biegunki, zaparcia) oraz choroby, w których wymagane jest zachowanie ograniczeń dietetycznych (jak cukrzyca,

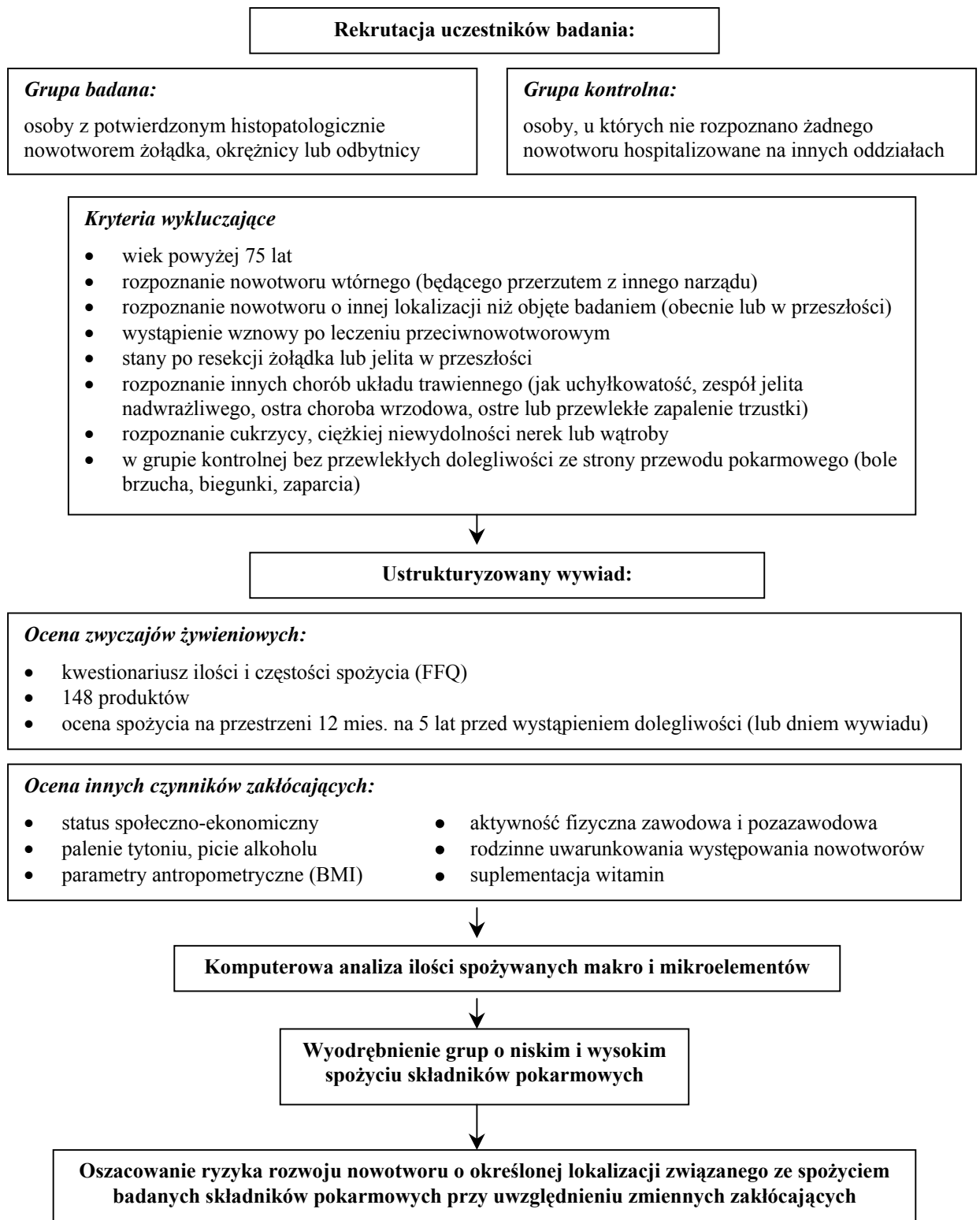
dna moczanowa, zaawansowana niewydolność wątroby lub nerek, stany po operacji przewodu pokarmowego).

W oparciu o wystandaryzowany kwestionariusz żywieniowy z każdą osobą włączoną do badania przeprowadzono strukturyzowany wywiad, mający na celu zgromadzenie informacji na temat zwyczajowego żywienia, statusu społeczno-ekonomicznego badanych, aktywności zawodowej, narażenia na szkodliwe czynniki związane z miejscem pracy, ilości spożywanego alkoholu i wypalanych papierosów w różnych okresach życia, aktywności fizycznej związanej z pracą zawodową i aktywności fizycznej w czasie wolnym od pracy, a także stanu zdrowia oraz występujących chorób.

Badania kwestionariuszowe przeprowadzone zostały przez specjalnie w tym celu przeszkolonych pracowników Katedry Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM. Wywiady przeprowadzono przed operacją, by wyeliminować wpływ zabiegu, jego rozległości i następstw na jakość udzielanych informacji oraz by nie doprowadzić do pewnej segregacji osób biorących w badaniu do przypadków, u których zabieg operacyjny zakończył się powodzeniem lub doprowadził do mniejszego stopnia niesprawności.

Dzięki uzyskanym informacjom o rodzaju i ilości spożywanych pokarmów możliwe było następnie dokonanie:

- oceny podaży energii,
- oceny spożycia białka, węglowodanów, tłuszczów oraz ich frakcji,
- oceny spożycia mikroskładników (witamin i wybranych minerałów),
- wyodrębnienia grup o niskim spożyciu badanych składników pokarmowych,
- oszacowania ryzyka rozwoju raka żołądka, raka okrężnicy oraz raka odbytnicy związanego ze zwiększonym spożyciem każdego z analizowanych składników.
- uwzględnienia zakłócającego wpływu pozostałych zmiennych w analizach wielowymiarowych.



Rycina 3.1.1-1. Schemat badania

### 3.1.2. Kwestionariusz

W celu uzyskania informacji na temat zwyczajowego żywienia wykorzystano wystandaryzowany kwestionariusz żywieniowy FFQ (*Food Frequency Questionnaire*), który umożliwił ocenę ilości i częstości spożywania 148 pokarmów i grup produktów spożywczych. Kwestionariusz ten jest zaadoptowanym do polskich warunków kwestionariuszem stworzonym w celu realizacji europejskich badań nad rolą zwyczajów żywieniowych w etiologii chorób nowotworowych (badanie *European Prospective Study into Cancer and Nutrition*, EPIC) w Instytucie Żywienia w Poczdamie (Niemcy). Został on przetestowany pod względem powtarzalności, trafności i rzetelności [220,221,222].

Za pomocą wymienionego kwestionariusza oceniano między innymi spożycie następujących grup produktów:

- artykuły zbożowe i mleko,
- produkty mleczne i jaja,
- pieczywo (różne rodzaje pieczywa jasnego i ciemnego),
- tłuszcze do smarowania pieczywa,
- sery i inne dodatki do pieczywa,
- wołowina i wieprzowina,
- inne mięsa i drób,
- kielbasy i potrawy z ryb spożywane na gorąco,
- wędliny i ryby spożywane na zimno,
- świeże owoce spożywane w okresie lato/jesień,
- świeże owoce spożywane w okresie zima/wiosna,
- sałatki i surówki,
- jarzyny gotowane,
- jarzyny kiszone,
- ziemniaki i kluski,
- potrawy mączne,
- inne potrawy (m.in. pizza, placki ziemniaczane, naleśniki, krokiety),
- zupy,

- desery,
- ciasta,
- słodczyce i przekąski,
- kawa i herbata,
- napoje chłodzące,
- alkohol.

Częstość spożywania każdego produktu określona została w wymiarze dziennym (w kategoriach: 1 raz, 2 razy, 3-4 razy, 5 razy lub częściej), tygodniowym (jako: 1 raz, 2-3 razy, 4-6 razy) lub miesięcznym (1 raz lub rzadziej, 2-3 razy miesięcznie). W celu ułatwienia respondentom określenia ilości spożywanych pokarmów wykorzystano opracowane specjalnie w tym celu tablice wielkości porcji. Tablice te zawierają ilustracje z różnymi porcjami pokarmów umieszczonych na przeciętnej wielkości talerzach i napojów w standardowych szklankach, dla których określono ich wagę lub objętość. Następnie dzięki znajomości składu poszczególnych pokarmów możliwe było wyliczenie ilości spożywanych składników pokarmowych. W kwestionariuszu uwzględniono także sposób przyrządzania niektórych potraw, takich jak ryby, sałatki, surówki, jarzyny, zupy i ciasta oraz oceniano niektóre spośród spożywanych produktów (mleko, jogurt, sery itp.) pod kątem zawartości tłuszczu.

Wywiad obejmował ocenę zwyczajów żywieniowych na przestrzeni pełnego roku kalendarzowego. Pytania dotyczyły spożywania pokarmów na 5 lat przed wystąpieniem dolegliwości u chorych na nowotwór i 5 lat przed wywiadem w grupie kontrolnej.

Za pomocą wywiadu zbierano także dane umożliwiające ocenę pewnych dodatkowych elementów stylu życia w różnych okresach wieku kalendarzowego respondenta. Spośród uzyskiwanych informacji oceniano m.in.:

- aktywność zawodową w różnych gałęziach gospodarki (w celu oszacowania narażenia na szkodliwe czynniki związane z pracą w różnych gałęziach przemysłu i innych formach działalności zawodowej),
- poziom aktywności fizycznej (związany z pracą zawodową oraz ze sposobami spędzania wolnego czasu, w których uwzględniono między innymi uprawianie sportu, spacer, wykonywanie różnych robót w domu lub na działce, a także oglądanie telewizji lub wideo),

- palenie tytoniu w różnych okresach życia (określając m.in. ilość wypalanych dziennie papierosów (tytoniu dla palaczy fajki), palenie papierosów z filtrem lub bez, okres palenia),
- spożycie alkoholu w różnych okresach życia (określając częstość picia oraz ilość spożywanego alkoholu),
- stan zdrowia (choroby przebyte w przeszłości, rozpoznanie choroby przewlekłej),
- stosowanie ograniczeń w spożywanych pokarmach (charakter ograniczeń oraz powód stosowania diety).
- status społeczny (mierzony poziomem wykształcenia),

### **3.2. Ocena podaży poszczególnych składników pokarmowych**

Do oceny spożycia badanych składników pokarmowych wykorzystano specjalny program komputerowy przygotowany przez Instytut Żywienia w Poczdamie. Program ten, w oparciu o dane kwestionariuszowe, umożliwił wyliczenie ilości spożywanych składników pokarmowych, uwzględniając stopień strat związany z obróbką kulinarną oraz tzw. „straty talerzowe”.

Program komputerowy umożliwił wyliczenie między innymi spożycia/podaży:

- energii,
- białka (dostępne oprogramowanie nie umożliwiała odrębnej oceny spożycia białka pochodzenia roślinnego i zwierzęcego),
- węglowodanów ogółem,
- mono-, di- i polisacharydów,
- błonnika,
- tłuszczów ogółem,
- nienasyconych oraz jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych,
- kwasu linolowego,  $\alpha$ -linolenowego oraz cholesterolu,
- witamin rozpuszczalnych w wodzie: witaminy B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP oraz witaminy C,
- witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: ekwiwalent retinolu, retinol, karoten i witamina E,
- niektórych składników mineralnych jak wapń, fosfor, żelazo, chlorek sodu (NaCl).



Na podstawie zebranych informacji na temat picia piwa, wina oraz alkoholi wysokoprocentowych w różnych okresach życia dla każdego respondenta określono także średnią tygodniową podaż czystego alkoholu.

### **3.3. Aktywność fizyczna**

Informacje na temat aktywności fizycznej respondentów dotyczyły aktywności związanej z pracą zawodową oraz wynikającej z zajęć pozazawodowych jak rekreacja, uprawianie sportu, spacer, praca w domu lub na działce, oglądanie telewizji lub wideo. Respondentów proszono o określenie formy aktywności fizycznej oraz czasu poświęcanego na każdą z nich w poszczególnych 10 letnich okresach życia (w wieku 20-30, 30-40, itd. lat). Wydatek energetyczny wyrażono w równoważnikach metabolicznych (*metabolic equivalents* - METs). Jest to miara, która odzwierciedla ilość tlenu zużytego w procesach podstawowej przemiany materii oraz pracy mięśni. Wyraża ona wielokrotność zapotrzebowania na tlen w spoczynku i stanowi jednostkę zużycia tlenu w pozycji siedzącej (ok. 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg masy ciała/min). W przeprowadzonym badaniu w oparciu o informacje z wywiadu wyliczono ilość równoważników metabolicznych zużytkowanych na różne formy aktywności fizycznej [223,224,225]. Ostatecznie aktywność fizyczną wyrażono w średniej liczbie równoważników metabolicznych zużywanych przez godzinę w skali tygodnia.

$$\text{aktywność fizyczna} = \frac{\text{liczba równoważników metabolicznych [METs]} * \text{czas [godz]}}{\text{tydzień}}$$

### **3.4. Analiza statystyczna**

W pierwszej części prezentowanych wyników przedstawiono charakterystykę opisową badanych grup. W celu określenia istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami w stosunku do zmiennych o charakterze ciągłym (wiek, aktywność

fizyczna, spożycie alkoholu, podaż badanych składników pokarmowych), ze względu na brak zgodności rozkładów tych zmiennych z rozkładem normalnym, wykorzystano test U Manna-Whitneya. Dla zmiennych o charakterze skategoryzowanym (płeć, wykształcenie, stan cywilny, i in.) do wykazania istotności różnic wykorzystano test chi-kwadrat.

Związek pomiędzy zwyczajami żywieniowymi a ryzykiem raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy badano wykorzystując w analizach ilość spożywanych składników pokarmowych, które wyrażono w postaci gęstości spożycia. Znaczy to, że wyliczono ilość spożywanych składników na każde 1000 kcal podaży energii, zgodnie ze wzorem:

$$\text{gęstość składnika pokarmowego} = \frac{\text{podaż dzienna składnika pokarmowego}}{\text{dzienna podaż energii}} * 1000$$

W celu oszacowania dla badanych nowotworów wskaźników ryzyka związanego z podażą składników pokarmowych ich ilość skategoryzowano zgodnie z rozkładem tercyłowym spożycia w grupie kontrolnej. Za niski poziom uznano podaż poniżej pierwszego tercyła. Do wyliczenia ryzyka wykorzystano model regresji logistycznej [226], w którym osoby z niską podażą składników pokarmowych traktowano jako grupę odniesienia. Wstępnie wyliczono model regresji logistycznej jednowymiarowej (model 1), w którym oszacowano ryzyko dla każdego z badanych nowotworów bez uwzględniania wpływu pozostałych zmiennych zakłócających. Następnie stworzono model regresji logistycznej wielowymiarowej (model 2), w którym za zmienne zakłócające uznano wiek (zmienna ciągła), płeć, wykształcenie (podstawowe, średnie, wyższe), stan cywilny (wolny, w związku), spożycie błonnika (tercyle spożycia), podaż energii (zmienna ciągła), suplementację witamin (tak, nie), spożycie alkoholu (kwartyle), palenie tytoniu (paczko-lata -zmienna ciągła), uwarunkowania rodzinne (występowanie nowotworów przewodu pokarmowego do drugiego pokolenia wstecz w rodzinie badanego). Ze względu na brak informacji o wskaźniku masy ciała oraz aktywności fizycznej u części badanych osób w celu uwzględnienia także tych zmiennych zakłócających opracowano kolejny model regresji logistycznej wielowymiarowej (model 3), w którym obok zmiennych z modelu 2 znalazły się: BMI (*wskaźnik masy ciała* -prawidłowy, nadwaga lub otyłość) i aktywność fizyczna (tercyle).

Podsumowując, w celu oceny ryzyka badanych nowotworów wyliczono następujące modele:

**Model 1** -model regresji logistycznej jednowymiarowej, w którym obliczone ryzyko związane było wyłącznie ze spożyciem badanego składnika pokarmowego wyrażonego w postaci gęstości spożycia (na 1000 kcal), natomiast nie uwzględniano wpływu innych zmiennych zakłócających;

**Model 2** -model regresji logistycznej wielowymiarowej, w którym obliczone ryzyko związane było wyłącznie ze spożyciem badanego składnika pokarmowego wyrażonego w postaci gęstości spożycia (na 1000 kcal) oraz za zmienne zakłócające uznano:

- wiek (zmienna ciągła),
- płeć,
- wykształcenie (podstawowe, średnie, wyższe),
- stan cywilny (wolny, w związku),
- spożycie błonnika (tercyle spożycia),
- podaż energii (zmienna ciągła),
- suplementację witamin (tak, nie),
- spożycie alkoholu (kwartyle),
- palenie tytoniu (paczko-lata -zmienna ciągła),
- uwarunkowania rodzinne (występowanie nowotworów przewodu pokarmowego do drugiego pokolenia wstecz w rodzinie badanego)

**Model 3** -model regresji logistycznej wielowymiarowej zawierający wszystkie elementy modelu 2 oraz dodatkowo:

- wskaźnik masy ciała (BMI: prawidłowy, nadwaga, otyłość)
- aktywność fizyczna (w MET-h, tercyle)

Analizy wykonano osobno dla chorych na raka żołądka, na raka okrężnicy oraz chorych na raka odbytnicy. Przy opisie wyników użyto sformułowania „rak okrężnicy” dla chorych z rozpoznaniem raka kątnicy (bez nowotworów wyrostka robaczkowego), okrężnicy wstępującej, zagięcia wątrobowego, okrężnicy poprzecznej, zagięcia śledzionowego, okrężnicy zstępującej oraz okrężnicy esowatej. Oddzielnie przeprowadzono analizę dla chorych z rozpoznaniem nowotworu odbytnicy.

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet Stata for Windows w wersji 8.0 [227]. Za granicę istotności statystycznej przyjęto poziom  $\alpha = 5\%$ .

## 4. Wyniki

### 4.1. Rak żołądka

#### 4.1.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej

W okresie prowadzenia badania, tj. od stycznia 2000 roku do listopada 2003 roku przebadano 192 osoby z potwierdzonym histopatologicznie rakiem żołądka typu gruczolowego (*adenocarcinoma*). W grupie tej znalazły się osoby w wieku od 26 do 70 lat. Średnia wieku badanych wynosiła 56,6 lat (SD: 9,9 lat). Większość chorych stanowili mężczyźni (64,6%). Wśród badanych 151 osób (78,6%) żyło w związku małżeńskim. Pod względem wykształcenia najczęściej, bo 48,4% osób posiadało wykształcenie podstawowe. Wykształcenie średnie miało 21,9% a pomaturalne lub wyższe 29,7% (Tabela 4.1.1-1).

**Tabela 4.1.1-1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej**

	<b>Rak żołądka</b> [n = 191]	<b>Kontrole</b> [ n = 548]	
<b>wiek</b> (lata) [średnia, (SD)]	56,6 (9,9)	57,1 (9,9)	p* = 0,757
<b>pleć</b> [n, (%)]			
kobiety	68 (35,4)	225 (41,1)	df = 1
mężczyźni	124 (64,6)	323 (58,9)	p <sup>#</sup> = 0,169
<b>stan cywilny</b> [n, (%)]			
wolny	41 (21,4)	150 (27,4)	df = 1
zameżna/żonaty	151 (78,6)	398 (72,6)	p <sup>#</sup> = 0,101
<b>wykształcenie</b> [n, (%)]			
podstawowe/zasadnicze zawodowe	93 (48,4)	286 (52,2)	
średnie	42 (21,9)	155 (28,3)	df = 2
pomaturalne/wyższe	57 (29,7)	107 (19,5)	p <sup>#</sup> = 0,010

\* -test U Manna-Whitneya

# -test chi-kwadrat; df -liczba stopni swobody

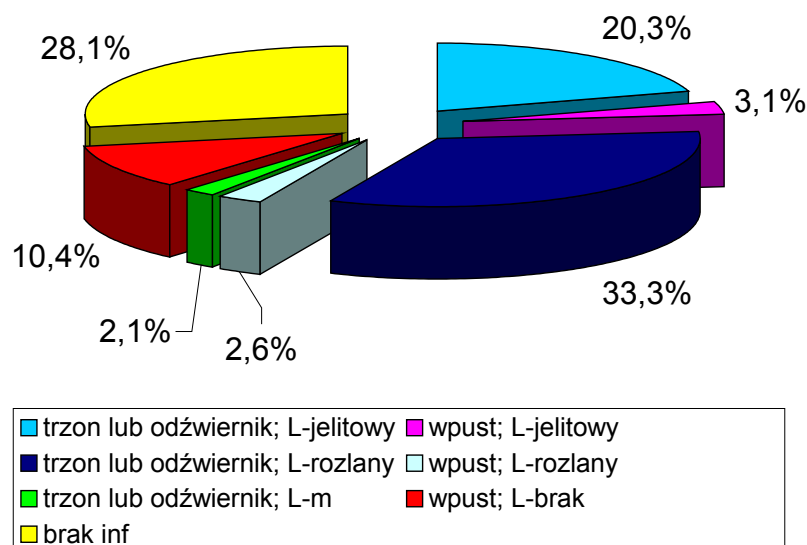
SD -odchylenie standardowe

Do grupy kontrolnej w analogicznym okresie badania włączono 548 osoby w wieku 23 do 75 lat. Średnia wieku badanych osób wyniosła 57,1 lat (SD: 9,9 lat). Podobnie jak w grupie przypadków, wśród kontroli 58,9% badanych było mężczyznami. W grupie tej także zdecydowana większość osób, żyła w związku małżeńskim (72,6%). Osoby w grupie kontrolnej różniły się w istotny sposób od grupy raków strukturą wykształcenia ( $p = 0,010$ ). Najwięcej spośród badanych miało wykształcenie podstawowe lub zasadnicze zawodowe (52,2%) a najmniej pomaturalne lub wyższe (19,5%) (Tabela 4.1.1-1).

#### **4.1.2. Charakterystyka kliniczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej**

W wyniku rekrutacji do omawianej grupy chorych z rakiem żołądka włączono 107 (55,7%) pacjentów z nowotworami trzonu lub okolicy odźwiernika, wśród których u 39 (20,3%) osób rozpoznano typ jelitowy wg Laurena, u 64 (33,3%) typ rozlany, a u 4 (2,1%) typ mieszany. U pozostałych chorych tej grupy informacje na temat klasyfikacji Laurena nie były dostępne. Wśród pozostałych osób 31 badanych miało rozpoznany nowotwór wpustu żołądka. W grupie tej typ jelitowy rozpoznano u 6 (3,1%) a typ rozlany u 5 (2,6%) chorych. (Wykres 4.1.2-1).

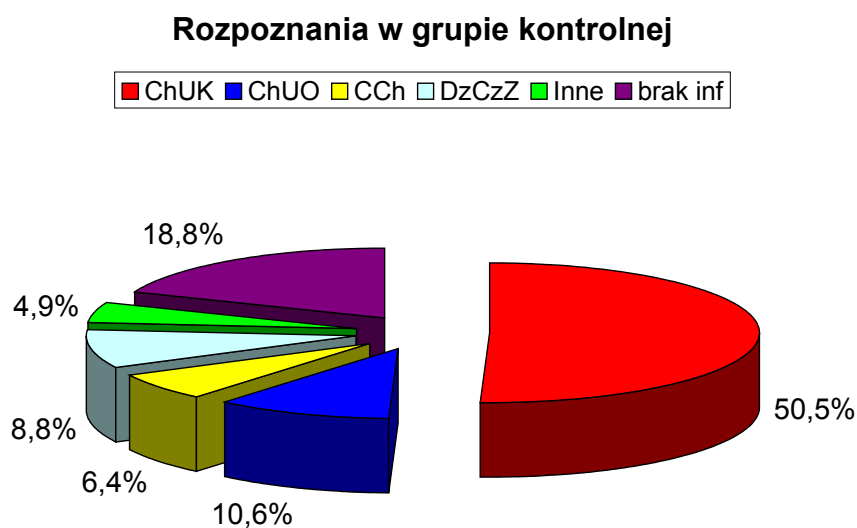
**Wykres 4.1.2-1. Lokalizacja nowotworu oraz klasyfikacja Laurena w badanej grupie chorych na raka żołądka**



L-jelitowy: typ jelitowy wg Laurena; L-rozłany: typ rozłany wg Laurena; L-m -typ mieszany wg Laurena; L-brak -brak informacji o typie Laurena

W grupie kontrolnej największy odsetek stanowiły osoby z rozpoznaniem choroby układu krążenia (ICD-X: I08-I80). Grupa ta stanowiła 50,5% ogółu badanych. W grupie kontrolnej znaleźli się także chorzy z chorobami układu oddechowego (J15-J85) -58 osób (10,6%), po urazach oraz następstwach innych określonych skutków działania czynników zewnętrznych (S00-T78) -48 osób (8,8%), a także pacjenci bez konkretnego rozpoznania kwalifikowani według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów zdrowotnych do grupy „objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań” (R00-R60) -35 osób (6,4%). Wśród innych rozpoznań znalazły się choroby układu kostno-stawowego, niedoczynność tarczycy oraz skazy krwotoczne (Wykres 4.1.2-2).

Wykres 4.1.2-2. Przyczyny hospitalizacji osób z grupy kontrolnej



ChUK -choroby układu krążenia; ChUO -choroby układu oddechowego; CCh -objawy, cechy chorobowe oraz nieprawidłowe wyniki badań klinicznych; DzCzZ -urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych

#### 4.1.3. Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych

W badaniu zbierano także dane na temat występowania innych czynników mogących wpływać na występowanie raka żołądka. Poza czynnikami społeczno-demograficznymi wymienionymi powyżej uzyskano informacje o poziomie aktywności fizycznej, parametrach antropometrycznych (wskaźniku masy ciała - BMI), ilości wypalanych papierosów, spożyciu alkoholu, stosowaniu suplementacji preparatami witaminowymi oraz dodatkowo o rodzinnych uwarunkowaniach choroby.

W grupie chorych na raka żołądka zaobserwowano wyższy, choć statystycznie nieistotny poziom aktywności fizycznej (148,5 vs 132,0 METh/tydz;  $p = 0,109$ ).

W badanych grupach stwierdzono podobny odsetek osób z nadwagą i otyłością (64,9% i 64,1%) oraz podobną strukturę osób wg ilości wypalanych papierosów na przestrzeni lat życia (Tabela 4.1.3-1).

Zdecydowanie większy odsetek pacjentów chorych na raka żołądka miał w swojej najbliższej rodzinie osoby, które chorowały na nowotwory przewodu pokarmowego. W grupie tej obciążenie rodzinne nowotworami zgłaszało 33 chorych (17,2%) w porównaniu do zaledwie 2 osób (0,4%) z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 4.1.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]	<b>Kontrola</b> [n=548]	
<b>aktywność fizyczna</b> (METh /tydz) [średnia, (SD)]	148,5 (94,2)	132,0 (80,3)	$p^* = 0,109$
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) [n, (%)] prawidłowe ( $\leq 25,0$ ) nadwaga lub otyłość ( $> 25,0$ )	67 (35,1) 124 (64,9)	156 (35,9) 279 (64,1)	$df = 1$ $p^\# = 0,850$
<b>ilość wypalanych papierosów</b> [paczko-lata]			
0	70 (36,4)	205 (37,4)	
0,1-9,9	23 (12,0)	56 (10,2)	
10,0-19,9	20 (10,4)	66 (12,0)	
20,0-29,9	28 (14,6)	68 (12,4)	
30,0-39,9	28 (14,6)	69 (12,6)	$df = 5$
$\geq 40,0$	23 (12,0)	84 (15,3)	$p^\# = 0,727$
<b>obciążenie rodzinne nowotworami przewodu pokarmowego</b> [n, (%)]	33 (17,2)	2 (0,4)	$df = 1$ $p^\# < 0,001$
<b>suplementacja witamin</b> [n, (%)]	35 (18,2)	127 (23,2)	$df = 1$ $p^\# = 0,154$
<b>spożycie alkoholu</b> (g/tydz) [średnia, (SD)]	38,5 (65,3)	32,6 (72,5)	$p^* = 0,008$

\* -poziom istotności, test U Manna-Whitneya

# -poziom istotności, test chi-kwadrat;  $df$  -liczba stopni swobody

SD -odchylenie standardowe

METH -iloczyn wydatku energetycznego (w równoważnikach metabolicznych) i czasu (w godzinach)

BMI -*Body Mass Index*, wskaźnik masy ciała

Dane na temat stosowania suplementacji witamin wskazują, że w grupie chorych na raka żołądka witaminy przyjmowało 35 osób (18,2%), natomiast w grupie kontrolnej 127 osób (23,2%).

Za potencjalny czynnik zakłócający wpływający na ryzyko raka żołądka uznano także spożycie alkoholu. Ilość spożywanego alkoholu wyrażono w postaci liczby gramów czystego etanolu spożywanego w okresie tygodnia. Stwierdzono statystycznie istotne większe spożycie alkoholu w grupie chorych na raka żołądka, w porównaniu do



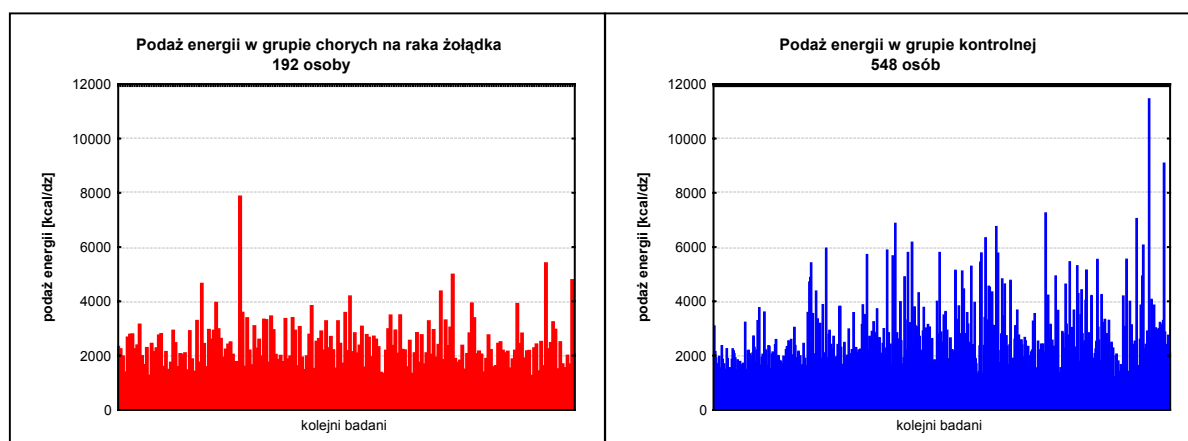
grupy kontrolnej, które wynosiło odpowiednio 38,5 i 32,6 g etanolu tygodniowo (Tabela 4.1.3-1).

#### 4.1.4. Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych.

Na podstawie informacji uzyskanych od respondentów o przeciętnym sposobie żywienia na przestrzeni pełnego roku kalendarzowego oszacowano osobno dla każdej z badanych osób ilość pochłoniętej energii oraz spożytych składników pokarmowych.

**Energia.** W grupie chorych na raka żołądka zaobserwowano średnią podaż energii na poziomie 2 424 kcal na dobę (SD: 839 kcal). Mediana ilości pochłoniętej energii wyniosła 2238 kcal. Indywidualne średnie wartości podaży energii w grupie chorych na raka oraz w grupie kontrolnej przedstawiono na wykresie 4.1.4-1.

**Wykres 4.1.4-1. Indywidualna średnia dzienna podaż energii w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej**



W porównaniu do grupy kontrolnej mediana podaży energii w grupie chorych na raka żołądka była wyższa o około 70 kcal na dobę (2 168 vs 2 238 kcal/dz), jednak obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (Tabela 4.1.4-1).

**Tabela 4.1.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	Rak żołądka [n=192]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>energia</b> [kcal/dz]	2424,2 (839,04)	2238,0 (941,15)	2474,5 (1195,35)	2168,5 (1139,64)	p = 0,151
<b>białko</b> [g/dz]	93,4 (36,04)	84,4 (36,85)	98,5 (58,52)	81,2 (55,01)	p = 0,245
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	38,5 (5,24)	38,5 (6,02)	39,1 (6,16)	38,1 (7,54)	p = 0,371

W modelu regresji logistycznej jednowymiarowej (Tabela 4.1.4-2; model 1) w grupie o większej podaży energii zaobserwowano większe o 62% ryzyko raka żołądka (Isz = 1,62; 95% PU: 1,11-2,37). Po dodatkowym uwzględnieniu wieku, płci, wykształcenia, stanu cywilnego, spożycia błonnika, suplementacji witamin, spożycia alkoholu, palenia tytoniu oraz uwarunkowań rodzinnych w modelu regresji logistycznej wielowymiarowej (model 2) podaż energii powyżej pierwszego tercyla (>1850 kcal/dz) zwiększała ryzyko raka żołądka o 51%, jednakże wynik ten pozostawał na granicy istotności statystycznej. Natomiast w modelu, w którym dodatkowo uwzględniono wskaźnik masy ciała oraz aktywność fizyczną pomimo, że nadal obserwowano zwiększenie ryzyka raka, wartość ilorazu szans nie była statystycznie istotna (Isz = 1,42; 95% PU: 0,87-2,30) (Tabela 4.1.4-2).

**Tabela 4.1.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>energia</b> [kcal/dz]	<1850	1		1		1	
	≥1850	1,62	(1,11-2,37)	1,51	(0,96-2,37)	1,42	(0,87-2,30)
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	<36,4	1		1		1	
	≥36,4	0,91	(0,64-1,28)	0,92	(0,63-1,34)	0,77	(0,51-1,18)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=533]

**Białko.** W badanej grupie chorych mediana spożycia białka wynosiła 84,4 g na dobę i była nieco większa od mediany spożycia tego składnika w grupie kontrolnej: 81,2 g/dz. Po uwzględnieniu podaży energii mediana spożycia w grupie chorych, w porównaniu do grupy kontrolnej, nadal pozostawała nieco większa ale statystycznie nieistotna (38,5 vs 38,1 g/1000 kcal/dz) (Tabela 4.1.4-1). W analizie wielowymiarowej zarówno w modelu 2 jak i w modelu 3 także nie zaobserwowano statystycznie istotnej zależności pomiędzy zwiększonym spożyciem białka a ryzykiem raka żołądka (Tabela 4.1.4-2).

**Węglowodany.** Mediana spożycia węglowodanów w porównywanych grupach wynosiła 234,3 g dla osób z rakiem żołądka oraz 222,5 g na dobę wśród kontroli (Tabela 4.1.4-3).

**Tabela 4.1.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/dz]	245,2 (84,07)	234,3 (111,38)	243,8 (96,65)	222,5 (101,79)	p = 0,208
<b>monosacharydy</b> [g/dz]	28,5 (16,08)	25,1 (17,69)	29,3 (17,19)	24,6 (20,09)	p = 0,854
<b>disacharydy</b> [g/dz]	83,9 (41,86)	78,3 (51,09)	83,4 (48,57)	73,3 (53,29)	p = 0,256
<b>polisacharydy</b> [g/dz]	130,1 (49,64)	123,4 (58,55)	128,0 (57,20)	118,9 (58,91)	p = 0,193

Po wystandaryzowaniu spożycia na energię zaobserwowano minimalnie większą ilość spożywanego węglowodanów w grupie kontrolnej (mediany choroby na raka vs grupa kontrolna: 101,2 vs 103,6 g/1000 kcal/dz). Żadne z obserwowanych różnic nie były statystycznie istotne (Tabela 4.1.4-4). W modelach regresji logistycznej jedno i wielowymiarowych nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zwiększonego spożycia tego składnika pokarmowego na ryzyko raka żołądka (Tabela 4.1.4-5).

**Tabela 4.1.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	102,2 (16,57)	101,2 (24,25)	102,5 (18,60)	103,6 (23,51)	p = 0,468
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	12,1 (5,79)	10,6 (7,26)	12,3 (5,76)	11,2 (6,60)	p = 0,472
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	34,6 (12,55)	33,5 (17,70)	34,8 (14,23)	33,5 (18,26)	p = 0,992
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	54,2 (12,50)	54,0 (15,01)	54,1 (15,11)	53,6 (19,39)	p = 0,677

W badaniu oszacowano także średnie dzienne spożycie mono-, di- i polisacharydów. Wprawdzie zaobserwowano nieco większe wartości median spożycia tych składników w grupie osób chorych na raka żołądka, w porównaniu do grupy kontrolnej, (odpowiednio: 234,3 vs 222,5 g/dz; 78,3 vs 73,3 g/dz oraz 123,4 vs 118,9 g/dz), jednak żadna z tych różnic nie była statystycznie istotna (Tabela 4.1.4-3). Podobnie nie obserwowano istotnych różnic po wyrażeniu ilości spożywanych składników pokarmowych w postaci gęstości spożycia (Tabela 4.1.4-4).

W modelu regresji logistycznej wartości ilorazu szans dla grupy o większym spożyciu monosacharydów wynosiły dla kolejnych modeli: 0,87; 0,86 oraz 0,74. W grupie osób spożywających od 27,7 g polisacharydów na 1000 kcal pochłoniętej energii dziennie wartości ilorazu szans w kolejnych modelach wynosiły: 1,12; 1,19 i 1,26. Największy wpływ na wartość szacowanego ryzyka raka żołądka miało spożywanie większej ilości polisacharydów (od 47,7 g/1000 kcal/dz) osiągając wartość 1,43 w modelu 3. Prezentowane wyniki nie były jednak statystycznie istotne (Tabela 4.1.4-5).

**Tabela 4.1.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia węglowodanów**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	<95,7	1		1		1	
	≥95,7	0,91	(0,65-1,29)	0,86	(0,58-1,27)	0,88	(0,57-1,35)
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<9,3	1		1		1	
	≥9,3	0,87	(0,61-1,22)	0,86	(0,57-1,29)	0,74	(0,47-1,16)
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<27,7	1		1		1	
	≥27,7	1,12	(0,79-1,60)	1,19	(0,81-1,75)	1,26	(0,82-1,93)
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<47,7	1		1		1	
	≥47,7	1,31	(0,91-1,89)	1,25	(0,83-1,88)	1,43	(0,92-2,22)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=533]

**Błonnik.** Kolejnym ocenianym w badaniu składnikiem pokarmowym był błonnik. Ilość spożywanego błonnika w grupie chorych na raka żołądka wahała się w granicach od 1,7 do 14,8 g/dz, natomiast w grupie kontrolnej zakres ten wynosił od 1,3 do 14,1. Mediana spożycia błonnika w grupie chorych, w porównaniu do grupy kontrolnej była mniejsza i wynosiła 4,24 g/dz (4,38 g/dz w grupie kontrolnej). Obserwowana różnica nie była statystycznie istotna ( $p = 0,102$ ) (Tabela 4.1.4-6).

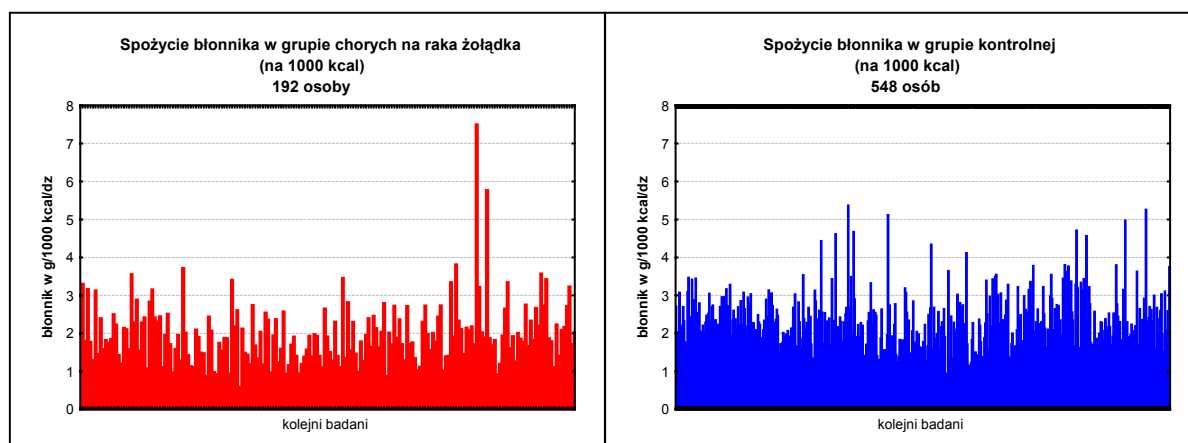
**Tabela 4.1.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	Rak żołądka [n=192]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>błonnik</b> [g/dz]	4,59 (1,82)	4,24 (2,35)	4,89 (2,05)	4,38 (2,18)	$p = 0,102$
<b>błonnik</b> [g/1000 kcal/dz]	1,99 (0,82)	1,89 (0,91)	2,12 (0,75)	2,05 (0,94)	$p = 0,008$

Statystycznie istotną różnicę, na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano natomiast po wystandaryzowaniu spożycia błonnika na energię (Wykres 4.1.4-2 i Tabela 4.1.4-6).

W badanych populacjach chorzy na raka żołądka spożywali o około 0,16 g błonnika mniej na każde 1000 kcal pochłoniętej energii (rak żołądka vs kontrola: 1,89 vs 2,05 g/1000 kcal/dz;  $p = 0,008$ ).

**Wykres 4.1.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie błonnika w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**



Po zdefiniowaniu, w oparciu o wartość dolnego tercyla, grupy o niskim spożyciu błonnika, zaobserwowano, że osoby które spożywały większą ilość omawianego składnika pokarmowego (spożywanie przynajmniej 1,7 g błonnika/1000 kcal/dz) miały mniejsze ryzyko raka żołądka. Zależność taką zaobserwowano we wszystkich analizowanych modelach (Tabela 4.1.4-7). Największą redukcję ryzyka zaobserwowano w modelu 2, w którym wartość ilorazu szans wynosiła 0,63 (95% PU: 0,42-0,95). W modelu 3 także obserwowano mniejsze ryzyko raka w grupie o wyższym spożyciu błonnika, niemniej wyniki te nie były statystycznie istotne ( $Isz = 0,77$ ; 95% PU: 0,49-1,21).

**Tabela 4.1.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia błonnika**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
błonnik [g/1000 kcal]	<1,7	1		1		1	
	≥1,7	0,73	(0,52-1,02)	0,63	(0,42-0,95)	0,77	(0,49-1,21)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=533]

**Tłuszcz, kwasy tłuszczowe i cholesterol.** W prowadzonym badaniu analizowano także spożycie tłuszczu ogółem, nasyconych oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu. Zaobserwowano, że mediana spożycia tłuszczu w grupie chorych na raka żołądka była nieco wyższa, w porównaniu do grupy kontrolnej (91,9 vs 85,9 g/dz) (Tabela 4.1.4-8).

**Tabela 4.1.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz [g/dz]</b>	100,4 (40,79)	91,9 (40,49)	104,6 (63,29)	85,9 (55,01)	p = 0,128
<b>nasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	39,9 (16,21)	36,7 (16,61)	40,3 (23,67)	34,2 (19,95)	p = 0,037
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	35,1 (15,1)	32,3 (14,88)	37,2 (25,02)	29,9 (20,68)	p = 0,129
<b>kwas linolowy [g/dz]</b>	10,1 (4,45)	9,4 (4,45)	11,0 (6,45)	8,9 (6,02)	p = 0,855
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy [g/dz]</b>	1,49 (0,55)	1,37 (0,57)	1,56 (0,79)	1,33 (0,68)	p = 0,517
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	13,1 (5,51)	12,0 (5,34)	14,1 (8,17)	11,6 (7,47)	p = 0,935
<b>cholesterol [mg/dz]</b>	481,7 (197,03)	436,9 (212,23)	478,4 (287,83)	393,7 (263,81)	p = 0,021

Po uwzględnieniu pochłanianej energii nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w ilości spożywanych tłuszczów (Tabela 4.1.4-9). Podobnie nie stwierdzono znaczącego wpływu wyższego spożywania tłuszczów ogółem na ryzyko raka żołądka w przeprowadzonych analizach z wykorzystaniem regresji logistycznej. Wprawdzie we wszystkich modelach zaobserwowano niewielkie 10 do 26 procentowe zwiększenie ryzyka, jednak żaden z uzyskanych wyników nie był statystycznie istotny (Tabela 4.1.4-10). Wśród badanych stwierdzono natomiast statystycznie istotne większe spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych w grupie osób chorych. Mediana spożycia w tej grupie wynosiła 36,7 g i była ona wyższa o 2,5 g w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobnie w grupie chorych na raka żołądka zaobserwowano wyższe

spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, gdy ilość spożywanych tłuszczów wyrażono w postaci gęstości spożycia. Ryzyko raka żołądka związane ze zwiększonym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych (spożycie  $\geq 14,5$  g /1000 kcal/dz) w zależności od modelu wzrastało o 26 do 57%. Największe zwiększenie ryzyka obserwowano wówczas jeśli w analizie uwzględniono największą liczbę potencjalnych zmiennych zakłócających (model 3: Isz = 1,57; 95% PU: 1,00-2,46) (Tabela 4.1.4-10).

**Tabela 4.1.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal/dz]	41,1 (5,66)	41,6 (7,09)	41,1 (6,28)	41,1 (7,81)	p = 0,776
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	16,4 (3,01)	16,3 (3,96)	15,9 (2,90)	15,8 (3,90)	p = 0,066
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	14,3 (2,41)	14,48 (2,93)	14,4 (2,91)	14,1 (3,55)	p = 0,687
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal/dz]	4,2 (0,88)	4,0 (1,00)	4,38 (1,00)	4,27 (1,34)	p = 0,007
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy</b> [g/1000 kcal/dz]	0,6 (0,08)	0,6 (0,10)	0,63 (0,10)	0,63 (0,10)	p = 0,151
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	5,4 (0,99)	5,3 (1,21)	5,65 (1,14)	5,52 (1,54)	p = 0,005
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal/dz]	198,1 (42,00)	194,2 (59,39)	190,8 (48,35)	186,2 (57,05)	p = 0,022

Nie stwierdzono znaczących różnic w ilości spożywanych jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (Tabela 4.1.4-8). Nieistotne statystycznie były także wartości ryzyka raka żołądka związane ze zwiększonym spożyciem tego składnika pokarmowego (Tabela 4.1.4-10).

Zbadano także, czy grupa raków żołądka, w porównaniu do grupy kontrolnej, różni się w ilości spożywanych dwu i trójnienasyconych kwasów tłuszczowych -kwasu linolowego i  $\alpha$ -linolenowego.



Na podstawie uzyskanych wyników nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami przy ocenie spożycia tych kwasów (Tabela 4.1.4-8). Dopiero po uwzględnieniu podaży energii stwierdzono, że grupa kontrolna spożywała więcej kwasu linolowego (mediana raki żołądka vs kontrole: 4,0 vs 4,3 g/1000 kcal/dz;  $p = 0,007$ ) oraz kwasu  $\alpha$ -linolenowego (0,62 vs 0,63 g/1000 kcal/dz), jednak w przypadku kwasu  $\alpha$ -linolenowego, obserwowana różnica nie była statystycznie istotna ( $p = 0,151$ ). Analiza ryzyka wykazała zmniejszenie o 27% wartości ilorazu szans w modelu jednowymiarowym w grupie spożywającej przynajmniej 3,9 g/1000 kcal kwasu linolowego dziennie oraz o 25% ryzyka raka żołądka dla spożycia  $\geq 0,60$  g/1000 kcal/dz kwasu  $\alpha$ -linolenowego. W modelach wielowymiarowych obserwowano podobny stopień redukcji ryzyka, jednak uzyskane wyniki nie były statystycznie istotne (Tabela 4.1.4-10).

Analizując całkowite spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT) stwierdzono, że grupa chorych na raka żołądka, w porównaniu do kontroli, spożywała mniejsze ilości tego składnika (mediany odpowiednio: 5,3 vs 5,5 g/1000 kcal/dz;  $p = 0,005$ ). W modelu regresji logistycznej spożywanie większej ilości WNKT zmniejszało ryzyko raka żołądka o ponad 20%, jednak jedynie w modelu jednowymiarowym oszacowana wartość ilorazu szans była na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,072$ ).

Grupa chorych na raka żołądka, w porównaniu do kontroli, spożywała większe ilości cholesterolu (mediany odpowiednio: 436,9 vs 393,7 mg/dz;  $p = 0,021$ ). Podobną zależność obserwowano także analizując gęstość spożycia tego składnika pokarmowego (194,2 vs 186,2 mg/1000 kcal/dz) (Tabela 4.1.4-9). U osób spożywających więcej niż 167,9 mg/1000 kcal cholesterolu dziennie stwierdzono także większe wartości ryzyka raka żołądka ( $Isz = 1,50$ ; 95% PU: 1,04-2,18). Zależność ta była statystycznie istotna w modelu jednowymiarowym, natomiast jeśli uwzględniono większą liczbę zmiennych zakłócających, wartości ilorazu szans były mniejsze i statystycznie nieistotne (Tabela 4.1.4-10).

Tabela 4.1.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia tłuszczów

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal]	<38,4	1		1		1	
	≥38,4	1,13	(0,79-1,61)	1,10	(0,74-1,64)	1,26	(0,82-1,96)
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<14,5	1		1		1	
	≥14,5	1,30	(0,91-1,87)	1,26	(0,83-1,89)	1,57	(1,00-2,46)
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<13,1	1		1		1	
	≥13,1	1,27	(0,89-1,82)	1,22	(0,81-1,82)	1,23	(0,79-1,92)
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal]	<3,9	1		1		1	
	≥3,9	0,73	(0,52-1,02)	0,81	(0,56-1,17)	0,77	(0,51-1,17)
<b>kwas α-linolenowy</b> [g/1000 kcal]	<0,60	1		1		1	
	≥0,60	0,75	(0,53-1,05)	0,78	(0,53-1,13)	0,92	(0,61-1,38)
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<5,1	1		1		1	
	≥5,1	0,73	(0,52-1,03)	0,78	(0,54-1,13)	0,73	(0,49-1,11)
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal]	<167,9	1		1		1	
	≥167,9	1,50	(1,04-2,18)	1,39	(0,92-2,09)	1,39	(0,89-2,17)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=533]

**Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.** Spośród witamin rozpuszczalnych w tłuszczach możliwa była analiza ilości spożywanych: ekwiwalentu retinolu, retinolu, β-karotenu oraz witaminy E. Wśród wymienionych witamin wartości median dla dziennego spożycia różniły się istotnie tylko dla β-karotenu (raki żołądka vs kontrole: 2,20 vs 2,48 mg/dz; p = 0,028).

Wyższą wartość mediany obserwowano także dla spożycia witaminy E (8,72 vs 9,20 mg/dz), jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne (Tabela 4.1.4-11).

**Tabela 4.1.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

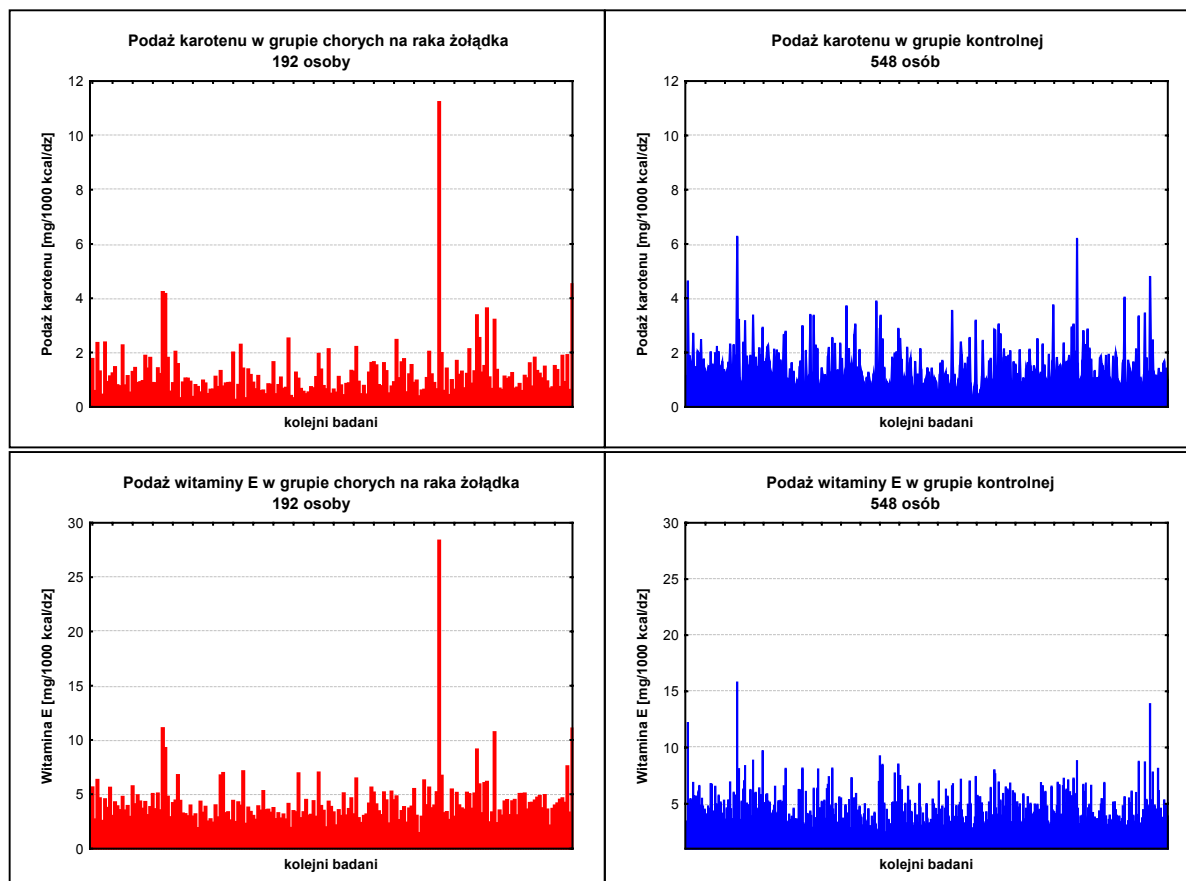
	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/dz]	1,58 (1,12)	1,27 (1,04)	1,58 (1,21)	1,24 (1,07)	p = 0,399
<b>retinol</b> [mg/dz]	1,19 (1,07)	0,86 (0,92)	1,16 (1,14)	0,81 (0,98)	p = 0,157
<b>β-karoten</b> [mg/dz]	2,80 (2,35)	2,20 (1,63)	3,00 (1,94)	2,48 (1,86)	p = 0,028
<b>witamina E</b> [mg/dz]	10,1 (6,56)	8,72 (4,65)	10,60 (5,45)	9,20 (5,66)	p = 0,152

Po uwzględnieniu ilości pochłanianej energii nie stwierdzono różnic w podaży ekwiwalentu retinolu oraz retinolu (Tabela 4.1.4-12), natomiast grupa chorych, w porównaniu z kontrolami, spożywała mniej β-karotenu (0,96 vs 1,12 mg/1000 kcal/dz; p = 0,007) oraz witaminy E (3,83 vs 4,10 mg/1000 kcal/dz; p = 0,007) (Wykres 4.1.4-3).

**Tabela 4.1.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,65 (0,33)	0,57 (0,31)	0,65 (0,34)	0,57 (0,35)	p = 0,486
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,48 (0,33)	0,39 (0,32)	0,46 (0,33)	0,37 (0,33)	p = 0,163
<b>karoten</b> [mg/1000 kcal/dz]	1,21 (1,01)	0,96 (0,73)	1,31 (0,78)	1,12 (0,84)	p = 0,007
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal/dz]	4,26 (2,33)	3,83 (1,60)	4,44 (1,61)	4,10 (1,81)	p = 0,007

**Wykres 4.1.4-3. Indywidualne średnie dzienne spożycie  $\beta$ -karotenu i witaminy E w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**



Analizując znaczenie zwiększonego spożycia wymienionych witamin na ryzyko raka żołądka nie zaobserwowano istotnego wpływu ekwiwalentu retinolu. Z kolei większa podaż retinolu zwiększała to ryzyko zarówno w modelu jedno ( $Isz = 1,42$ ; 95% PU: 0,99-2,06) jak i wielowymiarowym ( $Isz = 1,69$ ; 95% PU: 1,09-2,60). Z drugiej strony zwiększona podaż  $\beta$ -karotenu w modelu 1 istotnie zmniejszała o 39% badane ryzyko nowotworu ( $Isz = 0,61$ ; 95% PU: 0,43-0,85). Jeszcze mniejsze ryzyko zaobserwowano jeśli w modelu regresji logistycznej uwzględniono 10 dodatkowych zmiennych zakłócających (model 2). Wówczas w grupie o większym spożyciu tej witaminy ryzyko raka żołądka malało o 46% ( $Isz = 0,56$ ; 95% PU: 0,37-0,85). Natomiast po uwzględnieniu dodatkowych 2 zmiennych (model 3) uzyskano 32% redukcję ryzyka, jednak wynik ten nie był statystycznie istotny.

**Tabela 4.1.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal]	<0,47	1		1		1	
	≥0,47	1,19	(0,83-1,70)	1,20	(0,81-1,77)	1,31	(0,87-1,99)
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal]	<0,28	1		1		1	
	≥0,28	1,42	(0,99-2,06)	1,42	(0,95-2,13)	1,69	(1,09-2,60)
<b>β-karoten</b> [mg/1000 kcal]	<0,90	1		1		1	
	≥0,90	0,61	(0,43-0,85)	0,56	(0,37-0,85)	0,68	(0,44-1,07)
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal]	<3,6	1		1		1	
	≥3,6	0,67	(0,48-0,94)	0,70	(0,46-1,06)	0,86	(0,55-1,34)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=533]

Próba odpowiedzi na pytanie, jak na ryzyko raka żołądka wpływa zwiększone spożycie witaminy E wykazała, że we wszystkich analizowanych modelach spożywanie na każde 1000 kcal pochłoniętej energii przynajmniej 3,6 mg witaminy E zmniejszało to ryzyko (iloraz szans dla kolejnych modeli wynosił odpowiednio: 0,67; 0,70 i 0,86), jednak oszacowane wartości pozostawały statystycznie istotne tylko dla modelu 1 (Tabela 4.1.4-13).

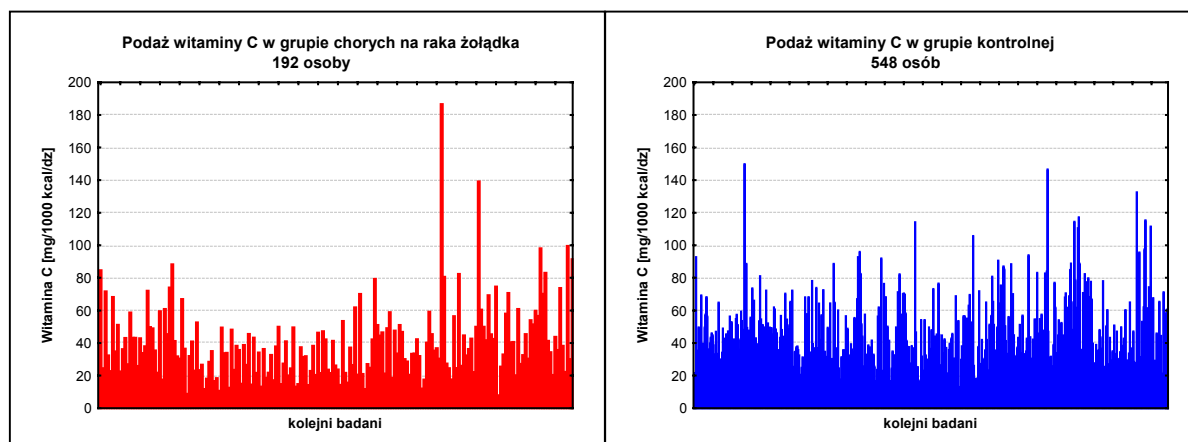
**Witaminy rozpuszczalne w wodzie.** Dzięki zastosowanemu oprogramowaniu do oceny ilości spożywanych składników pokarmowych spośród witamin rozpuszczalnych w wodzie możliwa była ocena spożycia witaminy B<sub>1</sub>, witaminy B<sub>2</sub>, witaminy PP i witaminy C. W wymienionej grupie, w sytuacji kiedy analizowano bezwzględną ilość spożywanych witamin, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy chorymi na raka żołądka a kontrolami (Tabela 4.1.4-14).

**Tabela 4.1.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	Rak żołądka [n=192]		kontrolne [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/dz]	1,44 (0,67)	1,31 (0,70)	1,56 (1,16)	1,22 (0,89)	p = 0,369
<b>witamina B2</b> [mg/dz]	1,89 (0,80)	1,67 (0,87)	1,91 (1,04)	1,63 (1,06)	p = 0,193
<b>witamina PP</b> [mg/dz]	36,5 (14,0)	33,2 (14,6)	38,5 (23,24)	31,7 (18,44)	p = 0,207
<b>witamina C</b> [mg/dz]	92,1 (55,1)	78,8 (57,3)	101,6 (62,62)	83,4 (70,26)	p = 0,109

Analizując odrębności w „gęstości podaży” (na 1000 kcal) omawianych składników pokarmowych statystycznie istotne różnice obserwowano badając witaminę C (Wykres 4.1.4-4). W grupie chorych na raka mediana spożycia tej witaminy wynosiła 35,7 mg/1000 kcal/dz i była o 4,3 miligrama niższa od mediany w grupie kontrolnej (p = 0,036). Mediany spożycia pozostałych witamin nie różniły się pomiędzy sobą, albo różniły się w nieznacznym stopniu i różnice te nie były statystycznie istotne (Tabela 4.1.4-15).

**Wykres 4.1.4-4. Indywidualna średnia dzienna podaż witaminy C w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej**



**Tabela 4.1.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak żołądka [n=192]		kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,59 (0,13)	0,57 (0,16)	0,60 (0,16)	0,57 (0,19)	p = 0,469
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,78 (0,17)	0,75 (0,17)	0,77 (0,17)	0,73 (0,20)	p = 0,398
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal/dz]	15,04 (2,26)	14,76 (2,54)	15,3 (2,57)	15,0 (3,04)	p = 0,261
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal/dz]	39,82 (22,78)	35,75 (25,35)	42,9 (21,68)	38,0 (26,44)	p = 0,036

Nie udowodniono znaczącego wpływu zwiększonego spożycia żadnej z badanych witamin na ryzyko raka żołądka (Tabela 4.1.4-16). Wprawdzie w modelu jednowymiarowym zaobserwowano statystycznie istotne 45% zwiększenie wartości tego ryzyka dla witaminy B<sub>2</sub>, jednak po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających wartość ilorazu szans bliska była jedności (model 3: Isz = 1,03; 95% PU: 0,66-1,60).

Pomimo obserwowanych różnic w spożyciu witaminy C, także w grupie spożywających nie mniej niż 31,4 mg/1000 kcal na dzień tej witaminy nie stwierdzono istotnego zmniejszenia ryzyka raka żołądka (Tabela 4.1.4-16).

**Tabela 4.1.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal]	<0,52	1		1		1	
	≥0,52	1,15	(0,81-1,64)	1,24	(0,84-1,85)	1,19	(0,76-1,84)
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal]	<0,68	1		1		1	
	≥0,68	1,45	(1,00-2,10)	1,40	(0,94-2,09)	1,03	(0,66-1,60)
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal]	<14,1	1		1		1	
	≥14,1	0,87	(0,61-1,22)	0,83	(0,57-1,20)	0,70	(0,46-1,06)
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal]	<31,4	1		1		1	
	≥31,4	0,79	(0,56-1,11)	0,75	(0,48-1,15)	0,91	(0,57-1,46)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=533]

**Składniki mineralne.** W grupie składników mineralnych zbadano spożycie wapnia, fosforu, żelaza i chlorku sodu (NaCl). Mediana spożycia wapnia w grupie chorych na raka żołądka, w porównaniu do grupy kontrolnej, była wyższa i wynosiła 0,7 grama dziennie (0,70 vs 0,64 g/dz;  $p = 0,047$ ). Obie badane grupy spożywały podobne ilości fosforu (1,70 vs 1,67 g/dz;  $p = 0,858$ ) oraz żelaza (14,0 vs 13,8 g/dz;  $p = 0,819$ ). Analizując ilość spożywanej soli, zaobserwowano, że podaż tego składnika w grupie chorych na raka żołądka, w porównaniu do grupy kontrolnej, była niewiele większa i statystycznie nieistotna (7,73 vs 7,46 g/dz;  $p = 0,533$ ) (Tabela 4.1.4-17).

**Tabela 4.1.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak żołądka</b> [n=192]		<b>kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/dz]	0,77 (0,35)	0,70 (0,39)	0,77 (0,45)	0,64 (0,47)	$p = 0,047$
<b>fosfor</b> [g/dz]	1,80 (0,57)	1,70 (0,66)	1,88 (0,83)	1,67 (0,83)	$p = 0,858$
<b>żelazo</b> [mg/dz]	15,1 (5,16)	14,0 (5,05)	16,2 (8,10)	13,8 (6,83)	$p = 0,819$
<b>NaCl</b> [g/dz]	8,46 (3,40)	7,73 (4,02)	8,95 (5,55)	7,46 (4,44)	$p = 0,533$

Po uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii nadal osoby chore na nowotwór spożywały więcej wapnia, ale obserwowana różnica nie była statystycznie istotna. Z kolei zaobserwowano statystycznie istotne różnice w gęstości spożycia fosforu i żelaza. Oba te składniki spożywane były w większej ilości w grupie kontrolnej, ale obserwowane różnice pomiędzy medianami nie były duże i wynosiły: 0,02 g/1000 kcal/dz dla fosforu (0,74 vs 0,76 g/1000 kcal/dz;  $p = 0,029$ ) oraz 0,34 mg/1000 kcal/dz dla żelaza (6,22 vs 6,56 mg/1000 kcal/dz;  $p = 0,001$ ). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w ilości spożywanej soli kuchennej (3,47 vs 3,50 g/1000 kcal/dz;  $p = 0,206$ ) (Tabela 4.1.4-18).



**Tabela 4.1.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak żołądka [n=192]		kontrola [n=548]		test U Manna-Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	0,32 (0,11)	0,32 (0,13)	0,32 (0,12)	0,29 (0,14)	p = 0,062
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	0,75 (0,10)	0,74 (0,13)	0,78 (0,12)	0,76 (0,15)	p = 0,029
<b>żelazo</b> [mg/1000 kcal/dz]	6,3 (0,96)	6,2 (1,16)	6,59 (0,97)	6,56 (1,20)	p = 0,001
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	3,5 (0,64)	3,5 (3,47)	3,55 (0,66)	3,50 (0,87)	p = 0,206

W modelu regresji logistycznej oszacowane wartości ilorazu szans nie były statystycznie istotne dla zwiększonego spożycia wapnia, fosforu oraz chlorku sodu (Tabela 4.1.4-19). Jedynie dla spożycia żelaza  $\geq 6,2$  g/1000 kcal na dobę ryzyko raka żołądka było mniejsze i dla kolejnych modeli wynosiło: 0,53 (95% PU: 0,38-0,75); 0,58 (95% PU: 0,39-0,85) i 0,54 (95% PU: 0,35-0,83).

**Tabela 4.1.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia składników mineralnych**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,25	1		1		1	
	$\geq 0,25$	1,33	(0,92-1,91)	1,33	(0,89-1,99)	1,12	(0,72-1,75)
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,72	1		1		1	
	$\geq 0,72$	0,75	(0,54-1,06)	0,76	(0,51-1,12)	0,68	(0,44-1,04)
<b>żelazo</b> [g/1000 kcal/dz]	<6,2	1		1		1	
	$\geq 6,2$	0,53	(0,38-0,75)	0,58	(0,39-0,85)	0,54	(0,35-0,83)
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	<3,2	1		1		1	
	$\geq 3,2$	0,87	(0,62-1,23)	0,88	(0,61-1,28)	0,81	(0,54-1,22)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=740]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=533]

## 4.2. Rak okrężnicy

### 4.2.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka okrężnicy i grupy kontrolnej

Do badania włączono 98 chorych z gruczolakorakiem (*adenocarcinoma*) okrężnicy. Grupę tą porównano z grupą kontrolną, którą stanowiły te same osoby, które posłużyły za kontrole dla chorych z rakiem żołądka. Średnia wieku pacjentów z tym nowotworem wynosiła 56,6 lat i nie była istotnie różna od średniego wieku osób z grupy kontrolnej - 57,1 lat ( $p = 0,716$ ). W grupie chorych na nowotwór proporcja kobiet do mężczyzn wynosiła 1:1 i była podobna jak w grupie kontrolnej. Nie obserwowano znamienych różnic w strukturze stanu cywilnego porównywanych grup. W grupie chorych na raka okrężnicy 75 (76,5%) osób żyło w związku z inną osobą, natomiast w grupie kontrolnej osób takich było 398 (72,6%). Jedyną statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami stwierdzono w wykształceniu badanych. W grupie osób z nowotworem, w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano zdecydowanie większy odsetek osób z wykształceniem pomaturalnym lub wyższym (39,8% vs 19,5%), a odpowiednio mniejszy z wykształceniem podstawowym lub zawodowym (grupy odpowiednio: 28,6% vs 52,2%) (Tabela 4.2.1-1).

**Tabela 4.2.1-1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka okrężnicy i grupy kontrolnej**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n = 98]	<b>Kontrole</b> [n = 548]	
<b>wiek</b> (lata) [średnia, (SD)]	56,6 (9,8)	57,1 (9,9)	$p^* = 0,716$
<b>pleć</b> [n, (%)]			
kobiety	48 (49,0)	225 (41,1)	$df = 1$
mężczyźni	50 (51,0)	323 (58,9)	$p^\# = 0,144$
<b>stan cywilny</b> [n, (%)]			
wolny	23 (23,5)	150 (27,4)	$df = 1$
zamężna/zonaty	75 (76,5)	398 (72,6)	$p^\# = 0,422$
<b>wykształcenie</b> [n, (%)]			
podstawowe/zasadnicze zawodowe	28 (28,6)	286 (52,2)	
średnie	31 (31,6)	155 (28,3)	$df = 2$
pomaturalne/wyższe	39 (39,8)	107 (19,5)	$p^\# = 0,001$

\* -test U Manna-Whitneya

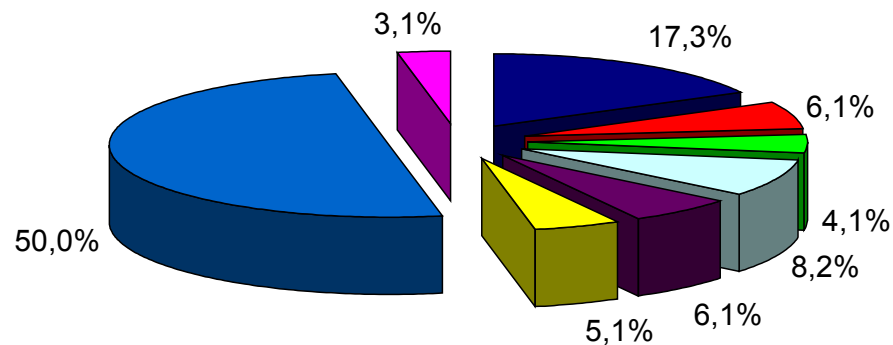
# -test chi-kwadrat;  $df$  -liczba stopni swobody; SD -odchylenie standardowe

#### 4.2.2. Charakterystyka kliniczna chorych na raka okrężnicy

Do grupy osób z rakiem okrężnicy kwalifikowano chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego kątnicy, okrężnicy wstępującej, zagięcia wątrobowego, poprzecznic, zagięcia śledzionowego, okrężnicy zstępującej oraz esicy. Największy odsetek stanowili pacjenci z nowotworem esicy - 49 (50,0%) osób, natomiast na kolejnych miejscach znalazły się nowotwory kątnicy - obserwowane u 17 (17,3%) chorych, okrężnicy poprzecznej - u 8 (8,2%) oraz okrężnicy wstępującej i okolicy zagięcia śledzionowego - po 6 (6,1%) osób (Wykres 4.2.2-1).

Wykres 4.2.2-1. Lokalizacja nowotworu w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy

#### Lokalizacja nowotworu w grupie raków okrężnicy



■ kątnica	■ wstępnica	■ zagięcie wątrobowe	□ poprzecznic
■ zagięcie śledzionowe	■ zstępnica	■ esica	■ brak inf

Charakterystykę grupy kontrolnej przedstawiono w analogicznym rozdziale dotyczącym raka żołądka (Rozdział 4.1.2).

### 4.2.3. Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych

W przeprowadzonym badaniu u wszystkich badanych osób uzyskiwano informacje na temat tych samych dodatkowych zmiennych zakłócających. Zbierano między innymi dane na temat aktywności fizycznej. Zaobserwowano, że poziom aktywności fizycznej chorych na raka okrężnicy, w porównaniu do kontroli, był niższy i wynosił 114 METh/tydz. W grupie kontrolnej aktywność fizyczna była wyższa przeciętnie o 18 METh tygodniowo (Tabela 4.2.3-1).

Wśród badanych oceniano także wskaźnik masy ciała, kwalifikując osoby do grupy z prawidłową wagą ( $BMI \leq 25$ ) oraz z nadwagą lub otyłością ( $BMI > 25$ ). W badanej grupie chorych na raka okrężnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej, zaobserwowano większy odsetek osób z nadwagą lub otyłością (74,5% vs 64,1%;  $p = 0,051$ ).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w ilości wypalanych papierosów w czasie życia w porównywanych grupach (Tabela 4.2.3-1). Natomiast pacjenci z rozpoznaniem choroby nowotworowej spożywali większe ilości alkoholu (37,2 vs 32,6 g/tydz), niemniej obserwowana różnica nie była statystycznie istotna.

W grupie chorych na raka okrężnicy zdecydowanie częściej obserwowano występowanie w najbliższej rodzinie chorób nowotworowych przewodu pokarmowego (19,4% vs 0,4%;  $p < 0,001$ ).

W badanych grupach osób zbierano także informacje o stosowaniu w przeszłości suplementacji preparatami witaminowymi. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w odsetku osób, które przyjmowały witaminy.

Biorąc pod uwagę, że różna częstość występowania wymienionych czynników mogła zakłócać oceniany wpływ składników pokarmowych na ryzyko raka okrężnicy, zmienne te uwzględniono w analizach wielowymiarowych.

**Tabela 4.2.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n = 98]	<b>Kontrole</b> [n = 548]	
<b>aktywność fizyczna</b> (METH /tydz) [średnia, (SD)]	113,7 (77,1)	132,0 (80,3)	p* = 0,039
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) [n, (%)] prawidłowe (≤25,0) nadwaga lub otyłość (>25,0)	25 (25,5) 73 (74,5)	156 (35,9) 279 (64,1)	df = 1 p# = 0,051
<b>ilość wypalanych papierosów</b> [paczko-lata]			
0	45 (45,9)	205 (37,4)	
0,1-9,9	13 (13,3)	56 (10,2)	
10,0-19,9	12 (12,2)	66 (12,0)	
20,0-29,9	14 (14,3)	68 (12,4)	
30,0-39,9	5 (5,1)	69 (12,6)	df = 5
≥40,0	9 (9,2)	84 (15,3)	p# = 0,119
<b>obciążenie rodzinne nowotworami przewodu pokarmowego</b> [n, (%)]	19 (19,4)	2 (0,4)	df = 1 p# < 0,001
<b>suplementacja witamin</b> [n, (%)]	29 (29,6)	127 (23,2)	df = 1 p# = 0,172
<b>spożycie alkoholu</b> (g/tydz) [średnia, (SD)]	37,2 (71,6)	32,6 (72,5)	p* = 0,071

\* -poziom istotności, test U Manna-Whitneya

# -poziom istotności, test chi-kwadrat; df -liczba stopni swobody

SD -odchylenie standardowe

METH -iloczyn wydatku energetycznego (w równoważnikach metabolicznych) i czasu (w godzinach)

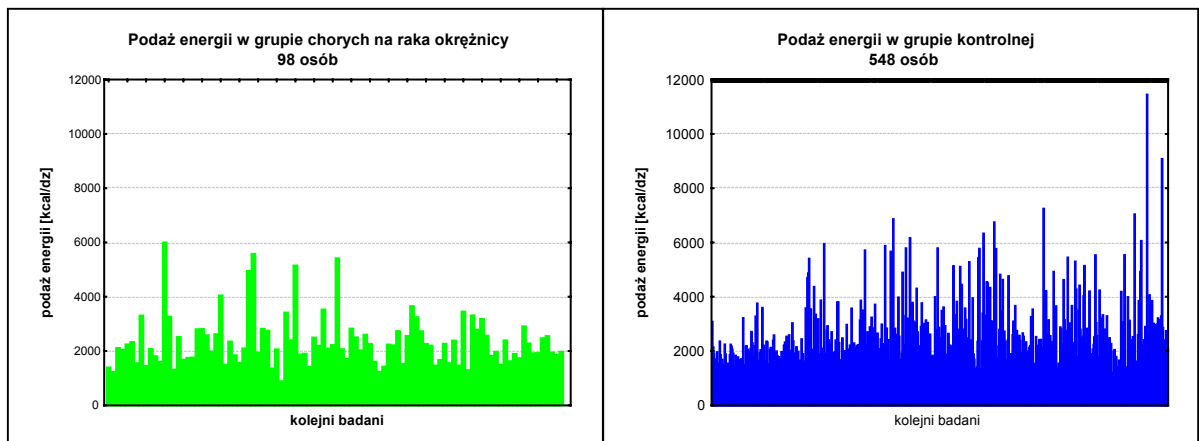
#### 4.2.4. Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych

Ocenę ilości spożywanych składników pokarmowych przeprowadzono na podstawie informacji uzyskanych za pomocą opisanego wcześniej kwestionariusza FFQ. W oparciu o dane kwestionariuszowe wyliczono średnią podaż energii oraz spożycie makro i mikroskładników pokarmowych.

**Energia.** W badanych grupach zaobserwowano podobny poziom podaży energii. W grupie chorych na raka okrężnicy mediana podaży energii wynosiła około 2152 kcal, natomiast w grupie kontrolnej 2168 kcal na dobę (p = 0,726).

Indywidualne średnie wartości podaży energii w badanych grupach przedstawiono na wykresie 4.2.4-1. Można zauważyć, że w grupie kontrolnej u większej liczby osób zaobserwowano średnią podaż energii przekraczającą 4 000 kcal na dobę niż w grupie osób z nowotworem. W grupie kontrolnej obserwowano także większy rozrzut podaży energii (Tabela 4.2.4-1).

**Wykres 4.2.4-1. Indywidualna średnia podaż energii w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej**



**Tabela 4.2.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>energia</b> [kcal/dz]	2347,0 (946,88)	2151,9 (879,73)	2474,5 (1195,35)	2168,5 (1139,64)	p = 0,726
<b>białko</b> [g/dz]	89,9 (37,37)	83,4 (40,05)	98,5 (58,52)	81,2 (55,01)	p = 0,655
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	38,4 (5,27)	38,6 (6,36)	39,1 (6,16)	38,1 (7,54)	p = 0,678

W modelu regresji logistycznej nie stwierdzono wpływu zwiększonej podaży energii na ryzyko raka okrężnicy. Zarówno w modelu jednowymiarowym, jak i po standaryzacji na dodatkowe zmienne zakłócające, którymi były wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, suplementacja witamin, spożycie

alkoholu, palenie tytoniu i uwarunkowania rodzinne (w modelu 2) oraz dodatkowo wskaźnik masy ciała (BMI) i aktywność fizyczna (model 3) obserwowano wartości ryzyka zbliżone do jedności i statystycznie nieistotne (Tabela 4.2.4-2).

**Tabela 4.2.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>energia</b> [kcal/dz]	<1850	1		1		1	
	≥1850	1,13	(0,71-1,79)	1,05	(0,59-1,87)	0,95	(0,52-1,75)
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	<36,4	1		1		1	
	≥36,4	0,98	(0,62-1,54)	0,83	(0,49-1,40)	0,61	(0,35-1,08)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

**Białko.** Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w spożyciu białka pomiędzy chorymi na raka okrężnicy a grupą kontrolną, a obserwowane mediany spożycia w badanych grupach wynosiły odpowiednio: 83,4 g i 81,2 g dziennie. Podobnie nie wykazano istotnych różnic w podaży białka wyrażonej na każde 1000 kcal pochłoniętej energii, której mediana wynosiła 38,6 oraz 38,1 gramów/1000 kcal dziennie (Tabela 4.2.4-1). W żadnym z analizowanych modeli nie stwierdzono istotnego wpływu zwiększonego spożycia omawianego składnika pokarmowego na wartość ilorazu szans. Największą redukcję tego miernika ryzyka zaobserwowano w modelu 3 po uwzględnieniu największej ilości potencjalnych zmiennych zakłócających. Wówczas wartość ilorazu szans wynosiła 0,61, jednak nadal pozostawała statystycznie nieistotna (Tabela 4.2.4-2).

**Węglowodany.** Mediana spożycia węglowodanów była podobna w obu grupach, wynosząc 220 g/dz w grupie chorych na raka oraz 222 g/dz w grupie kontrolnej. Także nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w spożyciu monosacharydów, disacharydów i polisacharydów (Tabela 4.2.4-3).

**Tabela 4.2.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/dz]	240,0 (93,05)	220,3 (104,58)	243,8 (96,65)	222,5 (101,79)	p = 0,866
<b>monosacharydy</b> [g/dz]	29,9 (15,81)	25,9 (16,06)	29,3 (17,19)	24,6 (20,09)	p = 0,359
<b>disacharydy</b> [g/dz]	80,2 (40,51)	70,1 (46,92)	83,4 (48,57)	73,3 (53,29)	p = 0,909
<b>polisacharydy</b> [g/dz]	128,0 (56,68)	122,6 (53,03)	128,0 (57,20)	118,9 (58,91)	p = 0,994

Oceniając spożycie węglowodanów ogółem i disacharydów na każde 1000 kcal pochłoniętej energii także nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy grupą chorych na raka okrężnicy a osobami z grupy kontrolnej. Natomiast stwierdzone nieco większe spożycie monosacharydów i polisacharydów nie było statystycznie istotne (Tabela 4.2.4-4).

**Tabela 4.2.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	103,3 (14,04)	103,1 (18,98)	102,5 (18,60)	103,6 (23,51)	p = 0,994
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	13,1 (5,82)	11,4 (6,63)	12,3 (5,76)	11,2 (6,60)	p = 0,135
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	34,2 (11,92)	32,9 (16,11)	34,8 (14,23)	33,5 (18,26)	p = 0,845
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	55,1 (11,44)	55,1 (13,87)	54,1 (15,11)	53,6 (19,39)	p = 0,344

Badając wpływ zwiększonego spożycia węglowodanów na iloraz szans raka okrężnicy, zaobserwowano, że w grupie o zwiększonym spożyciu tego składnika po uwzględnieniu największej ilości zmiennych zakłócających (model 3) wartość tego



miernika wzrastała o około 64%, jednak nie była ona statystycznie istotna (Isz = 1,64; 95% PU: 0,88-3,03). W grupie osób, które spożywały nie mniej niż 9,3 gramów monosacharydów na 1000 kcal pochłoniętej energii dziennie, każdy z analizowanych modeli regresji logistycznej pokazał zwiększenie ryzyka raka okrężnicy, które w modelu 3 wzrosło o ponad 130% (Isz = 2,31; 95% PU: 1,17-4,57). Podobny wzrost ryzyka zaobserwowano także dla zwiększonego spożycia polisacharydów (model 3: Isz = 1,97; 95% PU: 1,06-3,67). Nie obserwowano natomiast znaczenia zwiększonego spożywania disacharydów (Tabela 4.2.4-5).

**Tabela 4.2.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia węglowodanów**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	<95,7	1		1		1	
	≥95,7	1,08	(0,68-1,72)	1,32	(0,74-2,34)	1,64	(0,88-3,03)
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<9,3	1		1		1	
	≥9,3	1,72	(1,03-2,85)	2,14	(1,15-3,98)	2,31	(1,17-4,57)
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<27,7	1		1		1	
	≥27,7	1,03	(0,65-1,62)	1,01	(0,61-1,07)	1,03	(0,59-1,81)
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<47,7	1		1		1	
	≥47,7	1,63	(0,99-2,69)	1,68	(0,94-3,03)	1,97	(1,06-3,67)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

**Błonnik.** Jednym z istotnych składników diety, któremu w badaniach nad etiologią raka okrężnicy poświęcono wiele uwagi był błonnik. Mediany spożycia tego składnika pokarmowego nie różniły się znamienne pomiędzy badanymi grupami, wynosząc w grupie chorych na raka okrężnicy 4,58, natomiast w grupie kontrolnej 4,38 grama dziennie. Po dodatkowym uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii nadal nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (mediany odpowiednio: 2,02 vs 2,05 g/1000 kcal/dz) (Tabela 4.2.4-6)

**Tabela 4.2.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Raki okrężnicy [n=98]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>błonnik</b> [g/dz]	4,86 (1,90)	4,58 (2,21)	4,89 (2,05)	4,38 (2,18)	p = 0,737
<b>błonnik</b> [g/1000 kcal/dz]	2,18 (0,77)	2,02 (0,89)	2,12 (0,75)	2,05 (0,94)	p = 0,665

Oceniając znaczenie większego spożycia błonnika ( $\geq 1,7$  g/1000 kcal/dz) na ryzyko raka okrężnicy stwierdzono w modelu jednowymiarowym zmniejszenie wartości ilorazu szans o 14%, które po uwzględnieniu w kolejnym modelu dodatkowych 10 zmiennych zakłócających (model 2) zmalało do 0,57 i było na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,052$ ). Po dodatkowym uwzględnieniu wskaźnika masy ciała oraz poziomu aktywności fizycznej badanych nadal obserwowano zmniejszenie ryzyka, jednak wynik nie był statystycznie istotny ( $Isz = 0,66$ ; 95% PU: 0,36-1,20) (Tabela 4.2.4-7).

**Tabela 4.2.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia błonnika**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>błonnik</b> [g/1000 kcal]	<1,7	1		1		1	
	$\geq 1,7$	0,86	(0,55-1,34)	0,57	(0,33-1,00)	0,66	(0,36-1,20)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

**Tłuszcz, kwasy tłuszczowe i cholesterol.** Spożycie tłuszczu ogółem było podobne w obu porównywanych grupach. Mediana spożycia zarówno dla chorych na raka okrężnicy, jak i w grupie kontrolnej wynosiła 85,9 grama dziennie. Podobnie nie zaobserwowano znamienych różnic w spożyciu nasyconych kwasów tłuszczowych (mediana w grupie chorych na raka okrężnicy vs grupa kontrolna: 33,9 vs 34,2 g/dz),

jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (29,3 vs 29,9 g/dz) i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (12,1 vs 11,6 g/dz). Nie obserwowano także różnic w spożyciu w pokarmach wielonienasyconych kwasów tłuszczowych typu  $\omega$ -6. W tej grupie związków badano kwas linolowy, którego spożycie wynosiło odpowiednio 9,5 i 8,9 grama dziennie ( $p = 0,721$ ). Podobną sytuację zaobserwowano dla kwasu tłuszczowego  $\omega$ -3: kwasu  $\alpha$ -linolenowego, dla którego mediany spożycia wynosiły 1,37 i 1,33 grama dziennie. Nie stwierdzono także statystycznie istotnych różnic w spożyciu cholesterolu (Tabela 4.2.4-8).

**Tabela 4.2.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Raki okrężnicy [n=98]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz</b> [g/dz]	95,9 (44,61)	85,9 (41,36)	104,6 (63,29)	85,9 (55,01)	$p = 0,632$
<b>nasycone kwasy</b> <b>tłuszczowe</b> [g/dz]	37,7 (18,08)	33,9 (16,96)	40,3 (23,67)	34,2 (19,95)	$p = 0,743$
<b>jednonienasycone</b> <b>kwasy tłuszczowe</b> [g/dz]	33,4 (16,15)	29,3 (15,76)	37,2 (25,02)	29,9 (20,68)	$p = 0,671$
<b>kwas linolowy</b> [g/dz]	10,1 (4,49)	9,5 (4,91)	11,0 (6,45)	8,9 (6,02)	$p = 0,721$
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy</b> [g/dz]	1,46 (0,58)	1,37 (0,52)	1,56 (0,79)	1,33 (0,68)	$p = 0,771$
<b>wielonienasycone</b> <b>kwasy tłuszczowe</b> [g/dz]	13,0 (5,59)	12,1 (5,82)	14,1 (8,17)	11,6 (7,47)	$p = 0,632$
<b>cholesterol</b> [mg/dz]	433,0 (208,28)	379,9 (201,00)	478,4 (287,83)	393,7 (263,81)	$p = 0,259$

Po przeanalizowaniu ilości spożywanych związków tłuszczowych na każde 1000 kcal pochłoniętej energii także nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (Tabela 4.2.4-9).

**Tabela 4.2.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal/dz]	40,5 (5,03)	40,9 (7,29)	41,1 (6,28)	41,1 (7,81)	p = 0,464
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	15,9 (2,64)	16,0 (3,85)	15,9 (2,90)	15,8 (3,90)	p = 0,948
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	14,0 (2,11)	14,2 (3,18)	14,4 (2,91)	14,1 (3,55)	p = 0,480
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal/dz]	4,32 (1,01)	4,22 (0,96)	4,38 (1,00)	4,27 (1,34)	p = 0,486
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy</b> [g/1000 kcal/dz]	0,63 (0,09)	0,62 (0,11)	0,63 (0,10)	0,63 (0,10)	p = 0,732
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	5,56 (1,10)	5,48 (1,15)	5,65 (1,14)	5,52 (1,54)	p = 0,368
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal/dz]	183,1 (39,26)	179,4 (39,87)	190,8 (48,35)	186,2 (57,05)	p = 0,149

Przeprowadzono także analizę ryzyka raka okrężnicy w zależności od zwiększonego spożycia związków tłuszczowych. We wszystkich analizowanych modelach nie obserwowano istotnego wpływu zwiększonego spożycia tłuszczów na omawiane ryzyko. Nie stwierdzono także wpływu spożywania w pokarmach większej ( $\geq 14,5$  g/1000 kcal) ilości nasyconych kwasów tłuszczowych (Tabela 4.2.4-10).

Badając rolę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych w grupie osób spożywających przynajmniej 13,1 g/1000 kcal tych kwasów dziennie po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających (model 2) obserwowano 30%, natomiast w kolejnym modelu (model 3) - 32% zmniejszenie ryzyka raka, jednak żaden z tych wyników nie był statystycznie istotny (Tabela 4.2.4-10). Podobny stopień zmniejszenia ilorazu szans stwierdzono u osób spożywających nie mniej niż 0,6 g/1000 kcal dziennie kwasu  $\alpha$ -linolenowego, który w modelach wielowymiarowych przekraczał 30%, jednak oszacowane za pomocą modelu regresji logistycznej wartości nie były statystycznie istotne.

Nie wykazano znaczącego wpływu na ryzyko raka okrężnicy zwiększonego spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu linolowego i cholesterolu (Tabela 4.2.4-10).

**Tabela 4.2.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia tłuszczów**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal]	<38,4	1		1		1	
	≥38,4	0,94	(0,60-1,48)	0,80	(0,47-1,37)	0,90	(0,51-1,60)
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<14,5	1		1		1	
	≥14,5	1,03	(0,65-1,62)	0,82	(0,48-1,41)	0,93	(0,52-1,67)
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<13,1	1		1		1	
	≥13,1	0,82	(0,53-1,28)	0,70	(0,41-1,18)	0,68	(0,39-1,21)
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal]	<3,9	1		1		1	
	≥3,9	0,98	(0,62-1,54)	1,04	(0,62-1,73)	0,91	(0,52-1,59)
<b>kwas α-linolenowy</b> [g/1000 kcal]	<0,60	1		1		1	
	≥0,60	0,76	(0,49-1,18)	0,65	(0,39-1,08)	0,69	(0,40-1,20)
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<5,1	1		1		1	
	≥5,1	1,03	(0,65-1,63)	1,15	(0,69-1,93)	0,99	(0,57-1,75)
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal]	<167,9	1		1		1	
	≥167,9	1,08	(0,68-1,72)	1,14	(0,67-1,93)	1,16	(0,66-2,05)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

**Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.** Z witamin rozpuszczalnych w tłuszczach badano spożycie ekwiwalentu retinolu, retinolu, β-karotenu oraz witaminy E. Mediana spożycia ekwiwalentu retinolu w grupie chorych na raka okrężnicy, w porównaniu do kontroli była niższa (odpowiednio: 1,13 vs 1,24 mg/dz), ale stwierdzona różnica nie była statystycznie istotna. Podobnie nieznamienna była różnica w medianach spożycia retinolu, która w grupie chorych na raka wynosiła 0,73 mg na dobę i była o około 0,08 mg niższa od mediany grupy kontrolnej (Tabela 4.2.4-11). Relatywnie mniejsze i także statystycznie nieistotne różnice obserwowano dla β-karotenu i witaminy E.

**Tabela 4.2.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/dz]	1,41 (0,97)	1,13 (0,75)	1,58 (1,21)	1,24 (1,07)	p = 0,219
<b>retinol</b> [mg/dz]	0,98 (0,79)	0,73 (0,71)	1,16 (1,14)	0,81 (0,98)	p = 0,101
<b>β-karoten</b> [mg/dz]	3,20 (2,64)	2,57 (1,56)	3,00 (1,94)	2,48 (1,86)	p = 0,572
<b>witamina E</b> [mg/dz]	10,62 (5,87)	9,74 (5,22)	10,60 (5,45)	9,20 (5,66)	p = 0,933

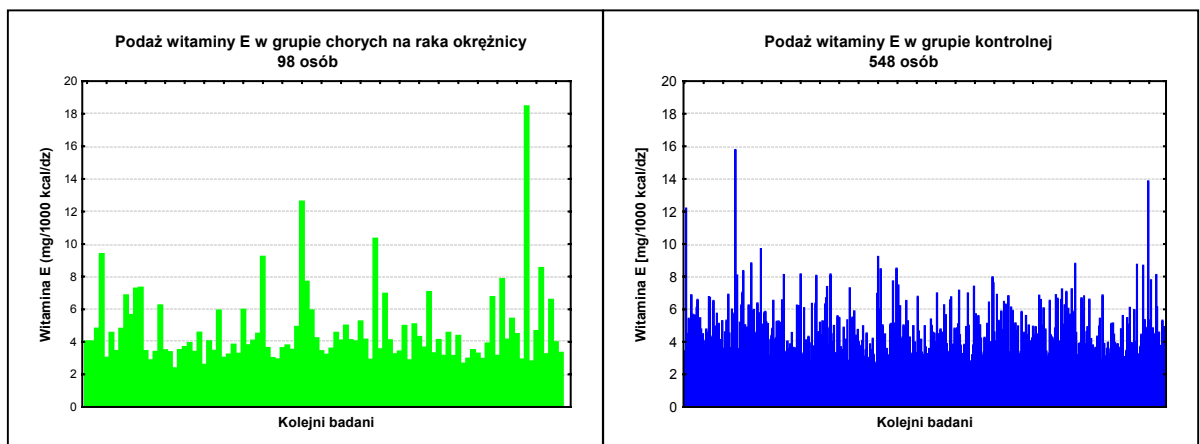
Po uwzględnieniu podaży energii nadal nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w spożyciu wymienionych witamin. Mediana spożycia ekwiwalentu retinolu w grupie chorych na raka wynosiła 0,52 mg/1000 kcal/dz, natomiast w grupie kontrolnej 0,57 mg/1000 kcal/dz, spożycie karotenu wynosiło odpowiednio 0,32 i 0,37 mg/1000 kcal dziennie, natomiast β-karotenu 1,17 i 1,12 mg/1000 kcal/dz. Niewiele różniły się również mediany spożycia witaminy E, która w grupie nowotworów wynosiła 4,01 i była nieco niższa w porównaniu do grupy kontrolnej 4,10 mg/1000 kcal dziennie. Różnica ta także nie była statystycznie istotna (Tabela 4.2.4-12).

**Tabela 4.2.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,61 (0,29)	0,52 (0,24)	0,65 (0,34)	0,57 (0,35)	p = 0,276
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,41 (0,27)	0,32 (0,23)	0,46 (0,33)	0,37 (0,33)	p = 0,124
<b>β-karoten</b> [mg/1000 kcal/dz]	1,43 (1,07)	1,17 (0,76)	1,31 (0,78)	1,12 (0,84)	p = 0,476
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal/dz]	4,64 (2,30)	4,01 (1,65)	4,44 (1,61)	4,10 (1,81)	p = 0,673

Indywidualne spożycie witaminy E na każde 1000 kcal pochłoniętej energii przedstawiono na wykresie 4.2.4-2.

**Wykres 4.2.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie witaminy E w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**



Badając wpływ zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach na ryzyko raka okrężnicy nie zaobserwowano znaczącego wpływu większego spożycia ekwiwalentu retinolu (ilorazy szans w kolejnych modelach wynosiły 0,86; 1,03 i 1,12 i nie były statystycznie istotne). Podobnie nie wykazano znaczenia większego spożycia retinolu i  $\beta$ -karotenu (Tabela 4.2.4-13).

Większe spożycie witaminy E we wszystkich badanych modelach zmniejszało wartość ilorazu szans raka okrężnicy. W grupie, która spożywała przynajmniej 3,6 mg witaminy E na 1000 kcal pochłoniętej energii badane ryzyko malało o 24% do 43%; w modelu 2, w którym łącznie analizie poddano 646 osób, wynik był na granicy istotności statystycznej (Tabela 4.2.4-13).

**Tabela 4.2.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal]	<0,47	1		1		1	
	≥0,47	0,86	(0,55-1,35)	1,03	(0,61-1,74)	1,12	(0,65-1,95)
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal]	<0,28	1		1		1	
	≥0,28	0,79	(0,51-1,23)	0,88	(0,53-1,47)	1,08	(0,63-1,86)
<b>β-karoten</b> [mg/1000 kcal]	<0,90	1		1		1	
	≥0,90	1,23	(0,77-1,98)	1,24	(0,66-2,30)	1,44	(0,76-2,76)
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal]	<3,6	1		1		1	
	≥3,6	0,76	(0,49-1,18)	0,57	(0,33-1,00)	0,69	(0,38-1,25)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=440]

**Witaminy rozpuszczalne w wodzie.** Oceniono podaż witaminy B<sub>1</sub>, witaminy B<sub>2</sub>, witaminy PP oraz witaminy C. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami dla wszystkich badanych witamin, natomiast mediany spożycia poszczególnych witamin w grupie chorych na raka okrężnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej wynosiły odpowiednio, dla witaminy B<sub>1</sub>: 1,29 i 1,22 mg dziennie, dla witaminy B<sub>2</sub>: 1,69 i 1,63 mg, dla witaminy PP: 31,1 i 31,7 mg oraz dla witaminy C: 91,5 i 83,4 mg na dobę (Tabela 4.2.4-14).

**Tabela 4.2.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Raki okrężnicy [n=98]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/dz]	1,39 (0,63)	1,29 (0,69)	1,56 (1,16)	1,22 (0,89)	p = 0,984
<b>witamina B2</b> [mg/dz]	1,79 (0,69)	1,69 (0,86)	1,91 (1,04)	1,63 (1,06)	p = 0,822
<b>witamina PP</b> [mg/dz]	34,9 (14,69)	31,1 (31,50)	38,5 (23,24)	31,7 (18,44)	p = 0,534
<b>witamina C</b> [mg/dz]	106,0 (63,96)	91,5 (71,26)	101,6 (62,62)	83,4 (70,26)	p = 0,356



Po wyrażeniu ilości spożywanych witamin na każde 1000 kcal także nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w podaży badanych witamin. Zaobserwowane wartości wyrażone na każde 1000 kcal podaży energii przedstawiono w tabeli 4.2.4-15.

**Tabela 4.2.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Raki okrężnicy [n=98]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,59 (0,10)	0,61 (0,15)	0,60 (0,16)	0,57 (0,19)	p = 0,750
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,77 (0,15)	0,74 (0,18)	0,77 (0,17)	0,73 (0,20)	p = 0,413
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal/dz]	14,9 (2,20)	14,5 (3,03)	15,3 (2,57)	15,0 (3,04)	p = 0,309
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal/dz]	47,2 (26,85)	39,4 (29,64)	42,9 (21,68)	38,0 (26,44)	p = 0,215

W modelach regresji logistycznej nie zaobserwowano istotnego wpływu zwiększonego spożycia witaminy B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, oraz witaminy C. Jediną obserwowaną zależnością było zmniejszenie ilorazu szans związane ze zwiększonym spożyciem witaminy PP, dla której w modelu 3 zaobserwowano 41% redukcję ryzyka w grupie osób, które spożywały przynajmniej 14,1 mg /1000 kcal tej witaminy (Tabela 4.2.4-16).

**Tabela 4.2.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal]	<0,52	1		1		1	
	≥0,52	1,38	(0,85-2,23)	1,34	(0,76-2,35)	1,15	(0,63-2,11)
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal]	<0,68	1		1		1	
	≥0,68	1,31	(0,81-2,11)	1,15	(0,67-1,96)	0,80	(0,44-1,45)
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal]	<14,1	1		1		1	
	≥14,1	0,79	(0,50-1,22)	0,75	(0,45-1,24)	0,59	(0,34-1,02)
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal]	<31,4	1		1		1	
	≥31,4	1,07	(0,68-1,70)	1,22	(0,66-2,28)	1,58	(0,81-3,10)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

**Składniki mineralne.** Zbadano spożycie wapnia, fosforu, żelaza i chlorku sodu (NaCl). Mediana spożycia wapnia w grupie chorych na raka okrężnicy wynosiła 0,73 g dziennie i była wyższa niż mediana w grupie kontrolnej (Tabela 4.2.4-17). Po wyrażeniu ilości spożywanego wapnia na każde 1000 kcal pochłoniętej energii, spożycie w badanych grupach wynosiło odpowiednio 0,33 i 0,29 grama a obserwowana różnica była statystycznie istotna ( $p = 0,005$ ). Nie obserwowano natomiast znaczących różnic w ilości spożywanego fosforu i to zarówno wyrażonych w postaci bezwzględnej (1,69 vs 1,67 g/dz) jak i na 1000 kcal podaży energii (0,78 vs 0,76 g/1000 kcal/dz). Podobnie nie zaobserwowano różnic w ilości spożywanego chlorku sodu. Mediany bezwzględnego spożycia żelaza także nie różniły się w obu grupach, jednak po uwzględnieniu podaży energii stwierdzono statystycznie istotne wyższe spożycie tego pierwiastka w grupie kontrolnej (raki vs kontrole: 6,30 vs 6,56 mg/1000 kcal/dz;  $p = 0,040$ ) (Tabela 4.2.4-18).

**Tabela 4.2.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Raki okrężnicy [n=98]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/dz]	0,78 (0,32)	0,73 (0,44)	0,77 (0,45)	0,64 (0,47)	$p = 0,061$
<b>fosfor</b> [g/dz]	1,79 (0,59)	1,69 (0,78)	1,88 (0,83)	1,67 (0,83)	$p = 0,866$
<b>żelazo</b> [mg/dz]	14,8 (5,71)	13,9 (6,29)	16,2 (8,10)	13,8 (6,83)	$p = 0,272$
<b>NaCl</b> [g/dz]	8,16 (3,47)	7,32 (3,35)	8,95 (5,55)	7,46 (4,44)	$p = 0,672$

**Tabela 4.2.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Raki okrężnicy</b> [n=98]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	0,35 (0,11)	0,33 (0,15)	0,32 (0,12)	0,29 (0,14)	p = 0,005
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	0,79 (0,12)	0,78 (0,16)	0,78 (0,12)	0,76 (0,15)	p = 0,449
<b>żelazo</b> [mg/1000 kcal/dz]	6,38 (0,79)	6,30 (1,15)	6,59 (0,97)	6,56 (1,20)	p = 0,040
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	3,50 (0,61)	3,48 (0,82)	3,55 (0,66)	3,50 (0,87)	p = 0,649

Oceniając zwiększone spożycie badanych składników diety nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu zwiększonej podaży wapnia na iloraz szans raka okrężnicy. Obserwowana różnica pomiędzy medianami nie znalazła odbicia w wynikach uzyskanych za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej, w której po uwzględnieniu dodatkowych 12 zmiennych zakłócających zaobserwowano nieistotne statystycznie 9% zmniejszenie ryzyka raka w grupie spożywającej przynajmniej 250 mg/1000 kcal tego pierwiastka dziennie (Tabela 4.2.4-19).

Analizując rolę fosforu zaobserwowano w modelu 3, że w grupie osób spożywających nie mniej niż 720 mg tego pierwiastka iloraz szans malał o 26%; jednak i ten wynik nie był statystycznie istotny.

Największą redukcję ryzyka sięgającą 43% ( $Isz = 0,57$ ; 95% PU: 0,32-1,01) zaobserwowano natomiast u osób spożywających większe ilości żelaza (Tabela 4.2.4-19).

Nie stwierdzono wpływu zwiększonej podaży NaCl na ryzyko raka okrężnicy.

**Tabela 4.2.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia składników mineralnych**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,25	1		1		1	
	≥0,25	1,56	(0,95-2,55)	1,19	(0,68-2,09)	0,91	(0,49-1,69)
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,72	1		1		1	
	≥0,72	1,00	(0,63-1,57)	0,89	(0,51-1,54)	0,74	(0,41-1,35)
<b>żelazo</b> [g/1000 kcal/dz]	<6,2	1		1		1	
	≥6,2	0,64	(0,41-0,99)	0,62	(0,37-1,04)	0,57	(0,32-1,01)
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	<3,2	1		1		1	
	≥3,2	0,99	(0,63-1,56)	1,19	(0,70-2,01)	0,99	(0,56-1,75)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=646]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=440]

### 4.3. Rak odbytnicy

#### 4.3.1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka odbytnicy i grupy kontrolnej

W czasie trwania badania zrekrutowano także 141 chorych na raka odbytnicy. Do badania podobnie jak w nowotworach żołądka i jelita grubego włączono tylko chorych z gruczolakorakiem (*adenocarcinoma*) tego narządu.

Do porównania wykorzystano te same osoby, które posłużyły za grupę kontrolną dla chorych na raka żołądka i raka jelita grubego.

Średnia wieku osób chorych na raka odbytnicy była podobna do wieku grupy kontrolnej (56,6 vs 57,1 lat). Podobnie grupy nie różniły się strukturą płci (55,3% mężczyzn w grupie chorych na raka i 58,9% w grupie kontrolnej) oraz wykształcenia (raki vs kontrole: wykształcenie wyższe: 21,3% vs 19,5%, średnie: 31,9% vs 28,3%). Porównywane grupy różniły się tylko stanem cywilnym. W grupie chorych na nowotwór, w porównaniu do grupy kontrolnej, więcej osób żyło w związkach (81,6% vs 72,6%;  $p = 0,030$ ) (Tabela 4.3.1-1).

**Tabela 4.3.1-1. Charakterystyka społeczno-demograficzna chorych na raka odbytnicy i grupy kontrolnej**

	<b>Rak odbytnicy [n = 141]</b>	<b>Kontrole [n = 548]</b>	
<b>wiek</b> (lata) [średnia, (SD)]	56,5 (9,5)	57,1 (9,9)	$p^* = 0,566$
<b>pleć</b> [n, (%)]			
kobiety	63 (44,7)	225 (41,1)	$df = 1$
mężczyźni	78 (55,3)	323 (58,9)	$p^\# = 0,437$
<b>stan cywilny</b> [n, (%)]			
wolny	26 (18,4)	150 (27,4)	$df = 1$
zamężna/żonaty	115 (81,6)	398 (72,6)	$p^\# = 0,030$
<b>wykształcenie</b> [n, (%)]			
podstawowe/zasadnicze zawodowe	66 (46,8)	286 (52,2)	$df = 2$
średnie	45 (31,9)	155 (28,3)	
pomaturalne/wyższe	30 (21,3)	107 (19,5)	$p^\# = 0,517$

\* -test U Manna-Whitneya

# -test chi-kwadrat;  $df$ -liczba stopni swobody

SD -odchylenie standardowe

#### **4.3.2. Charakterystyka kliniczna chorych na raka odbytnicy**

Do tej części badania włączono wyłącznie chorych na raka odbytnicy. Znalazły się tutaj tylko osoby z nowotworem typu gruczołowego. Wykluczono osoby z nowotworami odbytu oraz wszystkie nowotwory płaskonabłonkowe.

Do grupy kontrolnej włączono osoby hospitalizowane, wśród których znalazło się 50,5% pacjentów z rozpoznaniem chorób układu krążenia, 10,6% z chorobami układu oddechowego, 8,8% z urazami oraz osoby hospitalizowane z innych powodów (Wykres 4.1.2-2).

Pełniejszą charakterystykę grupy kontrolnej przedstawiono w rozdziale 4.1.2.

#### **4.3.3. Charakterystyka badanych pod względem elementów stylu życia i uwarunkowań rodzinnych**

Badając inne czynniki ryzyka raka odbytnicy nie zaobserwowano istotnych różnic, w porównaniu do grupy kontrolnej, w poziomie aktywności fizycznej (odpowiednio 128,1 vs 132,0 METh/tydz), w proporcji osób stosujących suplementację preparatów zawierających witaminy (28,4 vs 23,2%) oraz w średnim spożyciu alkoholu (29,8 vs 32,6 g/tydz) (Tabela 4.3.3-1).

Większy odsetek osób z grupy chorych na raka odbytnicy miał nadwagę lub otyłość (71,6 vs 64,1%), ale różnica ta nie była statystycznie istotna.

Porównując badane grupy zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w ilości wypalanych papierosów, których zdecydowanie więcej wypalono w grupie kontrolnej. Osoby, które wypalały średnio przynajmniej 1 paczkę papierosów dziennie przez 40 lat ( $\geq 40$  paczko-lat) stanowiły 2,8% grupy chorych na nowotwór i aż 15,3% osób z grupy kontrolnej (Tabela 4.3.3-1).

W grupie chorych na raka odbytnicy u większego odsetka osób występowały choroby nowotworowe przewodu pokarmowego (10,6 vs 0,4%;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 4.3.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej**

	<b>Rak odbytnicy [n = 141]</b>	<b>Kontrole [n = 548]</b>	
<b>aktywność fizyczna</b> (METH /tydz) [średnia, (SD)]	128,1 (88,1)	132,0 (80,3)	p* = 0,387
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) [n, (%)] prawidłowe (≤25,0) nadwaga lub otyłość (>25,0)	40 (28,4) 101 (71,6)	156 (35,9) 279 (64,1)	df = 1 p# = 0,103
<b>ilość wypalanych papierosów</b> [paczko-lata]			
0	69 (48,9)	205 (37,4)	
0,1-9,9	17 (12,1)	56 (10,2)	
10,0-19,9	19 (13,5)	66 (12,0)	
20,0-29,9	19 (13,5)	68 (12,4)	
30,0-39,9	13 (9,2)	69 (12,6)	df = 5
≥40,0	4 (2,8)	84 (15,3)	p# = 0,002
<b>obciążenie rodzinne nowotworami przewodu pokarmowego</b> [n, (%)]	15 (10,6)	2 (0,4)	df = 1 p# < 0,001
<b>suplementacja witamin</b> [n, (%)]	40 (28,4)	127 (23,2)	df = 1 p# = 0,199
<b>spożycie alkoholu</b> (g/tydz) [średnia, (SD)]	29,8 (67,0)	32,6 (72,5)	p* = 0,264

\* -poziom istotności, test U Manna-Whitneya

# -poziom istotności, test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

SD -odchylenie standardowe

METH -iloczyn wydatku energetycznego (w równoważnikach metabolicznych) i czasu (w godzinach)

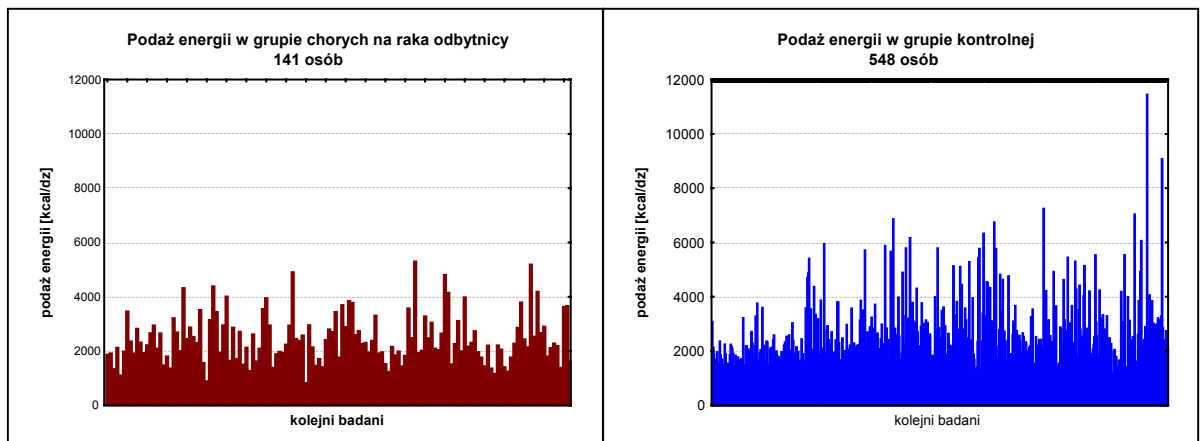
BMI -*Body Mass Index*, wskaźnik masy ciała

#### 4.3.4. Ocena ilości spożywanych składników pokarmowych

U każdej zrekrutowanej osoby zebrano informacje na temat zwyczajów żywieniowych zgodnie z tym samym, opisanym w metodach, planem badania.

**Energia.** Indywidualną podaż energii w badanych grupach przedstawiono na wykresie 4.3.4-1. Mediana podaży energii w grupie chorych na raka odbytnicy wynosiła 2268 kcal/dz i w porównaniu do grupy kontrolnej była wyższa o 100 kcal/dz. Z kolei w grupie kontrolnej obserwowano większy rozrzut wartości pochłanianej energii (Tabela 4.3.4-1).

**Wykres 4.3.4-1. Indywidualna średnia podaż energii w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej**



**Tabela 4.3.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrolne [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>energia</b> [kcal/dz]	2448,7 (890,45)	2268,1 (1008,89)	2474,5 (1195,35)	2168,5 (1139,64)	p = 0,236
<b>białko</b> [g/dz]	98,2 (43,66)	90,7 (43,73)	98,5 (58,52)	81,2 (55,01)	p = 0,079
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	39,7 (6,33)	39,4 (6,31)	39,1 (6,16)	38,1 (7,54)	p = 0,271

W modelu jednowymiarowej regresji logistycznej stwierdzono 56% statystycznie istotne zwiększenie wartości ilorazu szans raka odbytnicy w grupie osób, których podaż energii była nie mniejsza niż 1850 kcal na dobę ( $I_{sz} = 1,56$ ; 95% PU: 1,02-2,39). Po uwzględnieniu w kolejnych modelach dodatkowych zmiennych zakłócających nadal



obserwowano zwiększone ryzyko raka odbytnicy, jednak uzyskany wynik nie był statystycznie istotny (Tabela 4.3.4-2).

**Tabela 4.3.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>energia</b> [kcal/dz]	<1850	1		1		1	
	≥1850	1,56	(1,02-2,39)	1,29	(0,79-2,12)	1,18	(0,69-1,99)
<b>białko</b> [g/1000 kcal/dz]	<36,4	1		1		1	
	≥36,4	1,21	(0,81-1,82)	1,23	(0,79-1,92)	0,99	(0,61-1,61)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=482]

**Białko.** Mediana spożycia białka w grupie chorych na raka odbytnicy była większa od mediany w grupie kontrolnej, a obserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej (90,7 vs 81,2 g/dz;  $p = 0,079$ ). Po uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii obserwowana różnica między grupami nie była już tak duża, wynosząc jedynie 1,3 g/1000 kcal/dz i okazała się statystycznie nieistotna (Tabela 4.3.4-1).

Analiza ryzyka raka odbytnicy związanego ze zwiększonym spożyciem białka nie potwierdziła znaczącego wpływu tego składnika pokarmowego na badany nowotwór. W modelu jednowymiarowym uzyskana wartość ilorazu szans zwiększyła się o 21%, ale była statystycznie nieistotna (Isz = 1,21; 95% PU: 0,81-1,82). Po uwzględnieniu największej ilości zmiennych zakłócających (model 3) wartości ocenianego ryzyka bliskie były jedności (Tabela 4.3.4-2).

**Węglowodany.** W badanych grupach oceniano spożycie węglowodanów ogółem oraz mono-, di- i polisacharydów. Mediany spożycia węglowodanów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej były bardzo podobne i wynosiły 223 i 222 gramy dziennie. Podobnie nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w ilości spożywanych monosacharydów (28,2 vs 24,6 g/dz), disacharydów (69,5 vs 73,3 g/dz) oraz polisacharydów (117,0 vs 118,9 g/dz) (Tabela 4.3.4-3).

**Tabela 4.3.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak odbytnicy</b> [n=141]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/dz]	242,1 (86,35)	223,2 (106,80)	243,8 (96,65)	222,5 (101,79)	p = 0,786
<b>monosacharydy</b> [g/dz]	29,6 (14,40)	28,2 (18,46)	29,3 (17,19)	24,6 (20,09)	p = 0,230
<b>disacharydy</b> [g/dz]	79,2 (45,29)	69,5 (56,79)	83,4 (48,57)	73,3 (53,29)	p = 0,440
<b>polisacharydy</b> [g/dz]	130,5 (51,71)	117,0 (69,89)	128,0 (57,20)	118,9 (58,91)	p = 0,518

Po uwzględnieniu podaży energii nadal nie obserwowano znamienych różnic w ilościach spożywanego węglowodanów ogółem, monosacharydów i polisacharydów. W grupie chorych na raka odbytnicy zaobserwowano natomiast nieco mniejsze spożycie disacharydów; wynik ten był na granicy istotności statystycznej (31,4 vs 33,5 g/1000 kcal/dz; p = 0,065) (Tabela 4.3.4-4).

**Tabela 4.3.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	<b>Rak odbytnicy</b> [n=141]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	100,6 (17,45)	100,3 (22,07)	102,5 (18,60)	103,6 (23,51)	p = 0,180
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	12,5 (5,31)	11,5 (6,20)	12,3 (5,76)	11,2 (6,60)	p = 0,429
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	32,4 (13,69)	31,4 (18,76)	34,8 (14,23)	33,5 (18,26)	p = 0,065
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	54,4 (13,3)	51,9 (18,24)	54,1 (15,11)	53,6 (19,39)	p = 0,891

Próba odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób zwiększone spożycie węglowodanów wpływa na ryzyko raka odbytnicy, nie wykazała takiej zależności. Zarówno większa podaż węglowodanów ogółem (od 95,7 g/1000 kcal/dz), jak i spożywanie monosacharydów w ilości od 9,3 g/1000 kcal/dz, disacharydów od 27,7 g/1000 kcal/dz oraz polisacharydów od 47,7 g/1000 kcal/dz nie zwiększała istotnie wartości ilorazu

szans raka odybytnicy we wszystkich analizowanych modelach jedno i wielowymiarowej regresji logistycznej (Tabela 4.3.4-5).

**Tabela 4.3.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka odybytnicy dla zwiększonego spożycia węglowodanów**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>węglowodany</b> [g/1000 kcal/dz]	<95,7	1		1		1	
	≥95,7	0,88	(0,60-1,30)	0,85	(0,54-1,32)	0,95	(0,59-1,54)
<b>monosacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<9,3	1		1		1	
	≥9,3	1,30	(0,86-1,95)	1,32	(0,83-2,09)	1,28	(0,77-2,13)
<b>disacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<27,7	1		1		1	
	≥27,7	0,75	(0,52-1,11)	0,74	(0,49-1,12)	0,80	(0,51-1,27)
<b>polisacharydy</b> [g/1000 kcal/dz]	<47,7	1		1		1	
	≥47,7	1,00	(0,68-1,48)	0,93	(0,60-1,45)	1,03	(0,63-1,67)

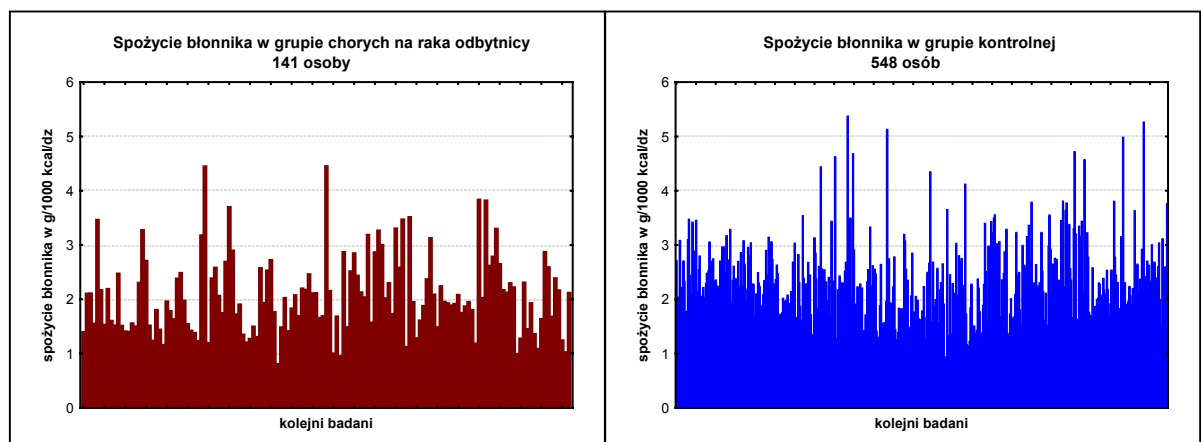
Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=482]

**Błonnik.** Zbadano także ilość błonnika zawartego w spożywanych przez respondentów pokarmach. Wartości indywidualnego spożycia tego składnika pokarmowego przedstawiono na wykresie 4.3.4-2.

**Wykres 4.3.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie błonnika w grupie chorych na raka odybytnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**



Zaobserwowano, że mediana spożycia błonnika osób chorych na raka odybytnicy była nieco większa od mediany grupy kontrolnej (4,53 vs 4,38 g/dz), natomiast różnica ta nie

była statystycznie istotna. Po uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii przez każdą badaną osobę, więcej błonnika (na każde 1000 kcal) spożywali badani z grupy kontrolnej (odpowiednio: 1,96 vs 2,05 g/1000 kcal/dz), niemniej i ta różnica nie była statystycznie istotna (Tabela 4.3.4-6).

**Tabela 4.3.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>błonnik</b> [g/dz]	4,79 (1,72)	4,53 (1,98)	4,89 (2,05)	4,38 (2,18)	p = 0,650
<b>błonnik</b> [g/1000 kcal/dz]	2,07 (0,72)	1,96 (0,94)	2,12 (0,75)	2,05 (0,94)	p = 0,398

Próbując odpowiedzieć na pytanie jaki jest wpływ błonnika na ryzyko raka odbytnicy oszacowano dla osób spożywających większe ilości tego składnika pokarmowego modele regresji logistycznej (Tabela 4.3.4-7). Stwierdzono, że dla osób spożywających od 1,7 g/1000 kcal błonnika dziennie ryzyko omawianego raka maleje wynosząc 0,83 w modelu, w którym nie uwzględniano wpływu dodatkowych zmiennych zakłócających (model 1), 0,66 jeśli uwzględniono 10 zmiennych zakłócających (model 2) oraz 0,84 gdy w analizie brano pod uwagę 12 zmiennych zakłócających (model 3). Niestety wartości ilorazu szans żadnego z analizowanych modeli nie były statystycznie istotne, natomiast najbliższej granicy istotności statystycznej był model 2 ( $p = 0,069$ ).

**Tabela 4.3.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia błonnika**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>błonnik</b> [g/1000 kcal]	<1,7	1		1		1	
	≥1,7	0,83	(0,56-1,21)	0,66	(0,42-1,03)	0,84	(0,51-1,37)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=482]

**Tłuszcz, kwasy tłuszczowe i cholesterol.** Mediana spożycia tłuszczu ogółem w grupie chorych na raka odbytnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej, była wyższa o około 9 gramów (94,7 vs 85,9 g/dz), natomiast obserwowana różnica nie była statystycznie istotna. Podobnie w grupie chorych na nowotwór stwierdzono nieco wyższe, choć statystycznie nieistotne, spożycie innych badanych związków tłuszczowych (Tabela 4.3.4-8). Mediana spożycia w grupie chorych na raka odbytnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej była wyższa dla nasyconych kwasów tłuszczowych (35,7 vs 34,2 g/dz), jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (33,2 vs 29,9 g/dz), kwasu linolowego (9,7 vs 8,9 g/dz), kwasu  $\alpha$ -linolenowego (1,44 vs 1,33 g/dz) oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ogółem (12,7 vs 11,6 g/dz) i cholesterolu (427,3 vs 393,7 mg/dz).

**Tabela 4.3.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak odbytnicy</b> [n=141]		<b>Kontrole</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz [g/dz]</b>	102,9 (43,96)	94,7 (48,53)	104,6 (63,29)	85,9 (55,01)	p = 0,143
<b>nasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	39,9 (17,17)	35,7 (20,13)	40,3 (23,67)	34,2 (19,95)	p = 0,176
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	36,3 (16,75)	33,2 (17,95)	37,2 (25,02)	29,9 (20,68)	p = 0,129
<b>kwas linolowy [g/dz]</b>	10,7 (4,46)	9,7 (5,50)	11,0 (6,45)	8,9 (6,02)	p = 0,183
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy [g/dz]</b>	1,54 (0,55)	1,44 (0,72)	1,56 (0,79)	1,33 (0,68)	p = 0,169
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe [g/dz]</b>	13,9 (5,61)	12,7 (7,18)	14,1 (8,17)	11,6 (7,47)	p = 0,175
<b>cholesterol [mg/dz]</b>	486,1 (241,49)	427,3 (226,95)	478,4 (287,83)	393,7 (263,81)	p = 0,202

Po uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii zaobserwowano zmniejszenie się różnic pomiędzy medianami chorych na raka odbytnicy i grupy kontrolnej. Żadna z tych różnic nie była statystycznie istotna (Tabela 4.3.4-9).

**Tabela 4.3.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka odybytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak odybytnicy [n=141]		Kontrole [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal/dz]	41,5 (5,77)	41,4 (6,78)	41,1 (6,28)	41,1 (7,81)	p = 0,281
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	16,1 (2,74)	15,8 (3,52)	15,9 (2,90)	15,8 (3,90)	p = 0,338
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	14,6 (2,54)	14,5 (2,79)	14,4 (2,91)	14,1 (3,55)	p = 0,215
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal/dz]	4,41 (0,93)	4,33 (1,12)	4,38 (1,00)	4,27 (1,34)	p = 0,720
<b>kwas <math>\alpha</math>-linolenowy</b> [g/1000 kcal/dz]	0,64 (0,09)	0,64 (0,09)	0,63 (0,10)	0,63 (0,10)	p = 0,493
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal/dz]	5,69 (1,03)	5,57 (1,32)	5,65 (1,14)	5,52 (1,54)	p = 0,718
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal/dz]	195,0 (47,47)	187,5 (53,51)	190,8 (48,35)	186,2 (57,05)	p = 0,347

Po przeanalizowaniu ryzyka raka odybytnicy związanego ze zwiększonym spożyciem związków tłuszczowych wykazano około 30% wzrost ryzyka dla spożycia większych ilości ( $\geq 38,4$  g/1000 kcal/dz) tłuszczów ogółem oraz ponad 30% wzrost tego ryzyka dla zwiększonego spożycia ( $\geq 14,5$  g/1000 kcal/dz) nasyconych kwasów tłuszczowych, jednak żaden z uzyskanych wyników nie był statystycznie istotny (Tabela 4.3.4-10).

Badając znaczenie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, stwierdzono w modelu jednowymiarowym 63% wzrost wartości ilorazu szans dla spożywających większe ilości tego składnika ( $I_{sz} = 1,63$ ; 95% PU: 1,06-2,50). Natomiast po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych w kolejnych modelach wielowymiarowej regresji logistycznej obliczone wartości ryzyka nie były statystycznie istotne.

Podobnie nie uzyskano statystycznie istotnych wartości ryzyka dla zwiększonego spożycia pozostałych analizowanych kwasów tłuszczowych (Tabela 4.3.4-10).

Tabela 4.3.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia tłuszczów

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>tłuszcz</b> [g/1000 kcal]	<38,4	1		1		1	
	≥38,4	1,36	(0,90-2,05)	1,26	(0,79-1,99)	1,39	(0,84-2,30)
<b>nasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<14,5	1		1		1	
	≥14,5	1,40	(0,92-2,12)	1,31	(0,82-2,08)	1,54	(0,93-2,55)
<b>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<13,1	1		1		1	
	≥13,1	1,63	(1,06-2,50)	1,57	(0,98-2,53)	1,59	(0,94-2,68)
<b>kwas linolowy</b> [g/1000 kcal]	<3,9	1		1		1	
	≥3,9	1,26	(0,84-1,89)	1,40	(0,90-2,19)	1,32	(0,81-2,15)
<b>kwas α-linolenowy</b> [g/1000 kcal]	<0,60	1		1		1	
	≥0,60	0,97	(0,66-1,44)	0,89	(0,58-1,36)	1,02	(0,65-1,61)
<b>wielonienasycone kwasy tłuszczowe</b> [g/1000 kcal]	<5,1	1		1		1	
	≥5,1	1,18	(0,79-1,77)	1,35	(0,87-2,09)	1,27	(0,78-2,06)
<b>cholesterol</b> [mg/1000 kcal]	<167,9	1		1		1	
	≥167,9	1,36	(0,90-2,05)	1,25	(0,80-1,97)	1,21	(0,74-1,97)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=482]

**Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.** Jak już wspomniano wcześniej w tej grupie związków możliwa była analiza ilości spożywanego ekwiwalentu retinolu, retinolu, β-karotenu i witaminy E.

Mediany spożycia większości analizowanych witamin tej grupy były niższe w grupie chorych na raka odbytnicy, w porównaniu z grupą kontrolną, wynosząc dla ekwiwalentu retinolu odpowiednio 1,14 i 1,24 mg/dz, dla retinolu 0,76 i 0,81 mg/dz oraz dla karotenu 2,27 i 2,48 mg/dz. Mediana spożycia witaminy E w grupie chorych na nowotwór była nieco większa w porównaniu do grupy kontrolnej. Żadna z obserwowanych różnic nie była statystycznie istotna (Tabela 4.3.4-11).

**Tabela 4.3.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/dz]	1,55 (1,28)	1,14 (0,93)	1,58 (1,21)	1,24 (1,07)	p = 0,310
<b>retinol</b> [mg/dz]	1,16 (1,25)	0,76 (0,82)	1,16 (1,14)	0,81 (0,98)	p = 0,561
<b>β-karoten</b> [mg/dz]	2,72 (1,63)	2,27 (1,48)	3,00 (1,94)	2,48 (1,86)	p = 0,108
<b>witamina E</b> [mg/dz]	10,46 (4,90)	9,43 (4,84)	10,60 (5,45)	9,20 (5,66)	p = 0,777

Analiza ilości spożywanych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach po uwzględnieniu ilości pochłanianej przez badanych energii, pokazała, że mediany spożycia wszystkich witamin były większe w grupie kontrolnej niż w grupie chorych na raka odbytnicy. Obserwowane różnice nadal nie były statystycznie istotne, z wyjątkiem β-karotenu, którego mediana podaży w grupie chorych na nowotwór wynosiła 1,01 mg/1000 kcal/dz, natomiast w grupie kontrolnej 1,12 mg/1000 kcal/dz (p = 0,049) (Tabela 4.3.4-12).

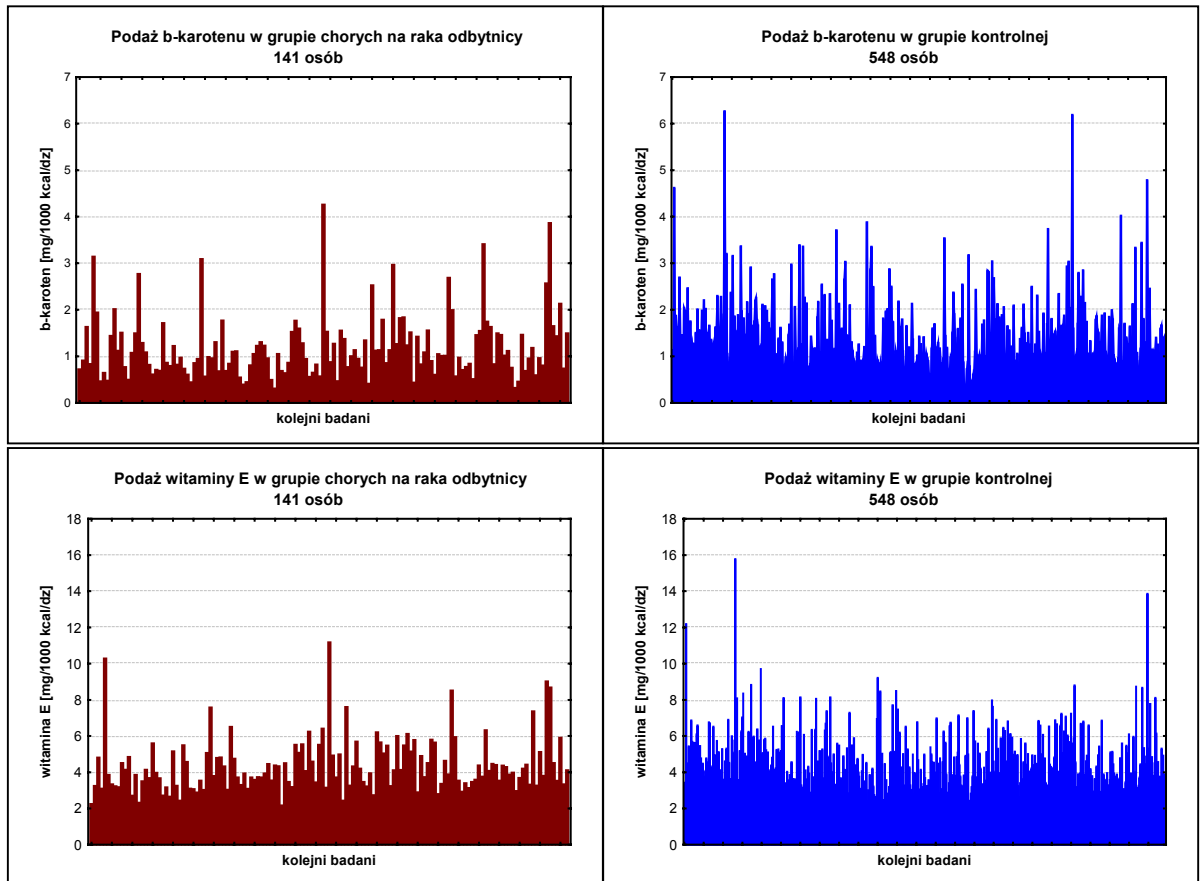
Indywidualne spożycie β-karotenu oraz witaminy E przedstawiono na wykresie 4.3.4-3.

**Tabela 4.3.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,62 (0,36)	0,52 (0,34)	0,65 (0,34)	0,57 (0,35)	p = 0,129
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,45 (0,36)	0,32 (0,30)	0,46 (0,33)	0,37 (0,33)	p = 0,343
<b>karoten</b> [mg/1000 kcal/dz]	1,19 (0,69)	1,01 (0,73)	1,31 (0,78)	1,12 (0,84)	p = 0,049
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal/dz]	4,37 (1,50)	3,98 (1,65)	4,44 (1,61)	4,10 (1,81)	p = 0,578



**Wykres 4.3.4-3. Indywidualne średnie dzienne spożycie  $\beta$ -karotenu i witaminy E w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**



Próbując odpowiedzieć na pytanie w jaki sposób zwiększone spożycie witamin wpływa na ryzyko raka odbytnicy zaobserwowano, że w grupie osób spożywających od 0,47 mg/1000 kcal ekwiwalentu retinolu omawiane ryzyko malało o około 20%, jednak w żadnym z modeli nie było ono statystycznie istotne. Nie stwierdzono także istotnego wpływu zwiększonego spożycia retinolu na wartości ilorazu szans (Tabela 4.3.4-13).

Badając znaczenie  $\beta$ -karotenu zauważono, że w modelu jednowymiarowym (model 1), wartość ilorazu szans malała o 27%. Jeśli dodatkowo uwzględniono zmienne zakłócające (model 2) ryzyko było jeszcze niższe i jego wartość znajdowała się na granicy istotności statystycznej ( $I_{sz} = 0,63$ ; 95% PU: 0,39-1,01). W modelu 3 pomimo, iż nadal obserwowano redukcję ryzyka, uzyskana wartość ilorazu szans nie była statystycznie istotna.

Podobnie statystycznie nieistotne okazały się wartości ilorazu szans raka odbytnicy dla osób spożywających przynajmniej 3,6 mg/1000 kcal/dz witaminy E, mimo iż w modelu, w którym uwzględniono dodatkowy wpływ 10 zmiennych zakłócających ryzyko raka malało o 27% ( $Isz = 0,73$ ; 95% PU: 0,46-1,16) (Tabela 4.3.4-13).

**Tabela 4.3.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>ekwiwalent retinolu</b> [mg/1000 kcal]	<0,47	1		1		1	
	≥0,47	0,74	(0,51-1,08)	0,80	(0,52-1,22)	0,83	(0,53-1,31)
<b>retinol</b> [mg/1000 kcal]	<0,28	1		1		1	
	≥0,28	0,83	(0,57-1,22)	0,92	(0,60-1,40)	1,08	(0,69-1,71)
<b>β-karoten</b> [mg/1000 kcal]	<0,90	1		1		1	
	≥0,90	0,73	(0,50-1,06)	0,63	(0,39-1,01)	0,74	(0,45-1,22)
<b>witamina E</b> [mg/1000 kcal]	<3,6	1		1		1	
	≥3,6	0,91	(0,62-1,35)	0,73	(0,46-1,16)	0,87	(0,53-1,43)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=482]

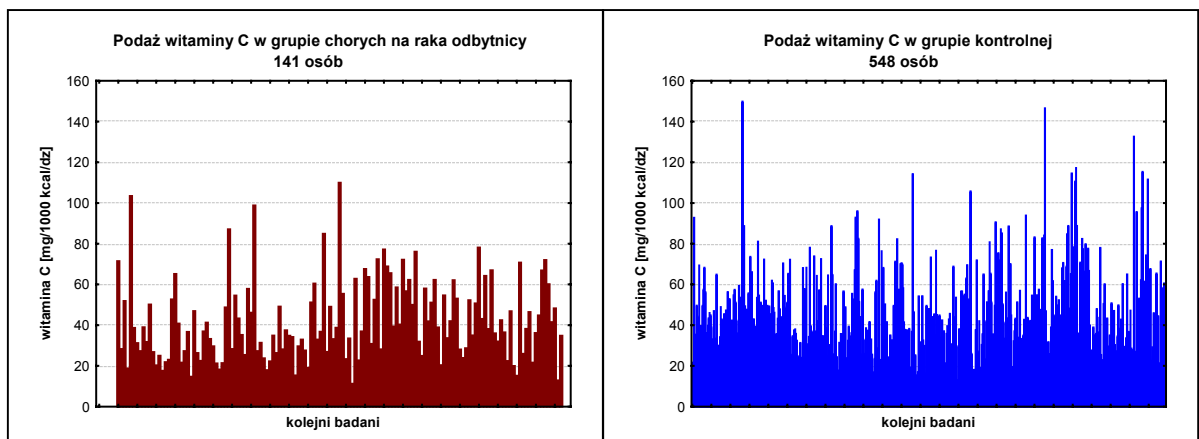
**Witaminy rozpuszczalne w wodzie.** Mediana spożycia witaminy B<sub>1</sub> w grupie chorych na raka odbytnicy wynosiła 1,36 mg/dz i była większa od mediany grupy kontrolnej: 1,22 mg/dz ( $p = 0,041$ ). Podobnie w grupie chorych na nowotwór obserwowano większe wartości median dla spożycia witaminy B<sub>2</sub>, witaminy PP i witaminy C. Dla tych witamin obserwowane różnice nie były statystycznie istotne (Tabela 4.3.4-14).

**Tabela 4.3.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/dz]	1,53 (0,71)	1,36 (0,70)	1,56 (1,16)	1,22 (0,89)	p = 0,041
<b>witamina B2</b> [mg/dz]	1,94 (0,84)	1,75 (1,02)	1,91 (1,04)	1,63 (1,06)	p = 0,087
<b>witamina PP</b> [mg/dz]	38,3 (17,74)	34,6 (15,65)	38,5 (23,24)	31,7 (18,44)	p = 0,114
<b>witamina C</b> [mg/dz]	96,6 (45,95)	84,8 (61,95)	101,6 (62,62)	83,4 (70,26)	p = 0,795

Porównano także ilość spożywaną witamin rozpuszczalnych w wodzie po uwzględnieniu ilości pochłanianej energii. Przykład indywidualnego spożycia dla witaminy C przedstawiono na wykresie (Wykres 4.3.4-4). Chorzy na raka odbytnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej, spożywali większe ilości witaminy B<sub>1</sub> (0,61 vs 0,57 mg/1000 kcal/dz) oraz witaminy B<sub>2</sub> (0,78 vs 0,73 mg/1000 kcal/dz) - obie obserwowane różnice były na granicy istotności statystycznej (p = 0,056). W przypadku pozostałych witamin tej grupy różnice były niewielkie i statystycznie nieistotne (Tabela 4.3.4-15).

**Wykres 4.3.4-4. Indywidualna średnia dzienna podaż witaminy C w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej**



**Tabela 4.3.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak odbytnicy [n=141]		kontrola [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,62 (0,12)	0,61 (0,15)	0,60 (0,16)	0,57 (0,19)	p = 0,056
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal/dz]	0,79 (0,17)	0,78 (0,22)	0,77 (0,17)	0,73 (0,20)	p = 0,056
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal/dz]	15,5 (2,76)	15,1 (2,96)	15,3 (2,57)	15,0 (3,04)	p = 0,676
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal/dz]	41,9 (19,39)	37,0 (25,41)	42,9 (21,68)	38,0 (26,44)	p = 0,807

W opracowanych modelach regresji logistycznej zaobserwowano statystycznie istotny wzrost ryzyka raka odbytnicy związany ze zwiększoną podażą witaminy B<sub>1</sub>, które w kolejnych modelach wynosiło 1,84, 2,24 i 2,10. Kiedy ocenie poddano większe spożycie witaminy B<sub>2</sub>, witaminy PP oraz witaminy C, nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tych składników pokarmowych na wartość ilorazu szans (Tabela 4.3.4-16).

**Tabela 4.3.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>witamina B1</b> [mg/1000 kcal]	<0,52	1		1		1	
	≥0,52	1,84	(1,18-2,86)	2,24	(1,35-3,72)	2,10	(1,21-3,64)
<b>witamina B2</b> [mg/1000 kcal]	<0,68	1		1		1	
	≥0,68	1,40	(0,92-2,12)	1,40	(0,89-2,21)	1,01	(0,62-1,67)
<b>witamina PP</b> [mg/1000 kcal]	<14,1	1		1		1	
	≥14,1	1,17	(0,78-1,75)	1,35	(0,87-2,11)	1,16	(0,71-1,88)
<b>witamina C</b> [mg/1000 kcal]	<31,4	1		1		1	
	≥31,4	0,93	(0,63-1,38)	0,81	(0,50-1,32)	0,96	(0,57-1,62)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczną; [n=482]

**Składniki mineralne.** Mediana spożycia wapnia w grupie chorych na raka odbytnicy, w porównaniu do grupy kontrolnej była większa o około 80 mg/dz (720 vs 640 mg/dz;  $p = 0,023$ ). Po uwzględnieniu ilości pochłoniętej energii różnice pomiędzy tymi grupami były mniejsze i znalazły się na granicy istotności statystycznej (320 vs 290 mg/1000 kcal/dz;  $p = 0,056$ ). Osoby z grupy chorych na nowotwór spożywały także nieco większe ilości fosforu, żelaza i chlorku sodu, ale obserwowane różnice pomiędzy badanymi grupami nie były statystycznie istotne (Tabela 4.3.4-17).

**Tabela 4.3.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych wśród chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej**

	<b>Rak odbytnicy</b> [n=141]		<b>Kontrola</b> [n=548]		test U Manna- Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/dz]	0,79 (0,34)	0,72 (0,47)	0,77 (0,45)	0,64 (0,47)	$p = 0,023$
<b>fosfor</b> [g/dz]	1,87 (0,62)	1,79 (0,73)	1,88 (0,83)	1,67 (0,83)	$p = 0,187$
<b>żelazo</b> [mg/dz]	15,8 (6,20)	14,7 (6,17)	16,2 (8,10)	13,8 (6,83)	$p = 0,534$
<b>NaCl</b> [g/dz]	8,73 (3,65)	7,99 (4,08)	8,95 (5,55)	7,46 (4,44)	$p = 0,190$

Podobnie nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, jeśli spożycie fosforu, żelaza i chlorku sodu wyrażono na każde 1000 kcal pochłoniętej energii (Tabela 4.3.4-18).

**Tabela 4.3.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)**

	Rak odbytnicy [n=141]		Kontrola [n=548]		test U Manna-Whitneya
	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	średnia (SD)	mediana (Q3-Q1)	
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	0,33 (0,11)	0,32 (0,17)	0,32 (0,12)	0,29 (0,14)	p = 0,056
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	0,78 (0,11)	0,77 (0,12)	0,78 (0,12)	0,76 (0,15)	p = 0,428
<b>żelazo</b> [mg/1000 kcal/dz]	6,50 (1,05)	6,32 (1,26)	6,59 (0,97)	6,56 (1,20)	p = 0,107
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	3,57 (0,68)	3,48 (0,85)	3,55 (0,66)	3,50 (0,87)	p = 0,845

W kolejnych modelach regresji logistycznej także nie zaobserwowano znaczącego, statystycznie istotnego wpływu zwiększonej podaży składników mineralnych na ryzyko raka odbytnicy. Nie potwierdzono ochronnej roli zwiększonego spożycia wapnia. W grupie spożywającej od 0,25 g/1000 kcal/dz tego składnika, po uwzględnieniu największej ilości zmiennych zakłócających (model 3) obserwowany stopień redukcji ryzyka sięgał 15%, ale wynik nie był statystycznie istotny (95% PU: 0,52-1,38). Podobnie statystycznie nieistotne były wartości ilorazu szans oszacowane dla zwiększonej podaży fosforu, żelaza i NaCl (Tabela 4.3.4-19).

**Tabela 4.3.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia składników mineralnych**

	Podaż	Model 1		Model 2		Model 3	
		Isz	95% PU	Isz	95% PU	Isz	95% PU
<b>wapń</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,25	1		1		1	
	≥0,25	1,19	(0,80-1,78)	1,05	(0,67-1,63)	0,85	(0,52-1,38)
<b>fosfor</b> [g/1000 kcal/dz]	<0,72	1		1		1	
	≥0,72	1,28	(0,85-1,92)	1,40	(0,88-2,23)	1,25	(0,76-2,05)
<b>żelazo</b> [g/1000 kcal/dz]	<6,2	1		1		1	
	≥6,2	0,74	(0,51-1,08)	0,76	(0,49-1,16)	0,71	(0,44-1,14)
<b>NaCl</b> [g/1000 kcal/dz]	<3,2	1		1		1	
	≥3,2	1,07	(0,72-1,59)	1,25	(0,81-1,93)	1,09	(0,68-1,76)

Model 1 -regresja logistyczna jednowymiarowa

Model 2 -standaryzowane na wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne; [n=689]

Model 3 -standaryzowane na zmienne z modelu 2 oraz BMI i aktywność fizyczna; [n=482]

## 5. Dyskusja

### 5.1. Zwyczaje żywieniowe a rak żołądka, okrężnicy i odbytnicy

#### 5.1.1. Makroskładniki diety a nowotwory przewodu pokarmowego

Celem prezentowanego badania było określenie roli zwyczajów żywieniowych ocenianych ilością spożywanych składników pokarmowych na ryzyko raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy.

Oceniając wpływ podaży energii na badane nowotwory, zaobserwowano w modelach jednowymiarowych wzrost ryzyka raka żołądka o 62% oraz raka odbytnicy o 56%, które utraciły istotność statystyczną po uwzględnieniu kolejnych zmiennych zakłócających. Nie obserwowano wpływu zwiększonej ilości pochłanianej energii na ryzyko raka okrężnicy. W wielu dotychczas prowadzonych badaniach zwracano uwagę na zwiększoną podaż energii jako czynnika ryzyka chorób nowotworowych [228]. Zależność tą popierają wyniki badań, w których po ograniczeniu podaży energii, zwłaszcza w okresie dzieciństwa, obserwowano ograniczenie proliferacji komórek i zmniejszenie ryzyka przemiany nowotworowej [229,230].

Wyniki części badań epidemiologicznych nie wskazywały jednak na szkodliwy wpływ ilości pochłanianej energii. Szkodliwego wpływu na raka żołądka nie potwierdziły badania Gonzaleza [231] ani Qiu [196]. Harrison zaobserwował u osób pochłaniających większe ilości energii wzrost ryzyka raka żołądka typu jelitowego i brak wpływu na raka o typie rozlanym [152]. Podobnie podaż energii nie zwiększała ryzyka raka okrężnicy w badaniach Chiu [46] oraz okrężnicy i odbytnicy w badaniach Giovannucciego [34].

Potencjalny szkodliwy wpływ podaży energii może być związany z rodzajem składników pokarmowych, będących jej źródłem oraz z występowaniem dysproporcji pomiędzy podażą a zapotrzebowaniem na energię, która w głównej mierze zależy od poziomu aktywności fizycznej [232,233]. Zwiększona aktywność fizyczna jest uznanym czynnikiem ochronnym raka okrężnicy [234]. Osoby aktywne mają większe zapotrzebowanie na energię, co prowadzi do sytuacji, w której bardziej aktywne osoby

zdrowe pochłaniają więcej energii niż osoby chore. W prostych porównaniach może to niesłusznie sugerować, że mniejsza podaż energii jest czynnikiem ryzyka omawianych nowotworów. Obecnie uważa się, że energia sama w sobie nie może być predyktorem ryzyka chorób nowotworowych [228].

Nadmierna podaż energii prowadzi do jej gromadzenia w postaci tkanki tłuszczowej i rozwoju otyłości. Jak pokazały badania nadwaga i otyłość są dodatkowymi czynnikami ryzyka wielu chorób, wśród których znalazły się także choroby nowotworowe przewodu pokarmowego [150,235].

Stworzenie wytycznych mówiących o konkretnych zaleceniach co do ilości pochłanianej energii, ze względu na zróżnicowane zapotrzebowanie (uwarunkowane w głównej mierze poziomem aktywności fizycznej), jest bardzo trudne. Niemniej jednak należałoby podjąć działania w celu propagowania w populacji dbałości o takie przygotowywanie posiłków, by uwzględniały one indywidualne zapotrzebowanie na energię.

Badając znaczenie węglowodanów w analizowanych nowotworach przewodu pokarmowego zaobserwowano, że spożywanie węglowodanów ogółem w ilości przynajmniej 95,7 g/1000 kcal/dz w przeprowadzonym badaniu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka ani raka odbytnicy, natomiast zaobserwowano wzrost ryzyka raka okrężnicy, który jednak nie był statystycznie istotny (Isz = 1,64; 95% PU: 0,88-3,03). Wyniki badania pokazały także wzrost ryzyka raka okrężnicy związany ze zwiększonym spożyciem monosacharydów (dla spożycia  $\geq 9,3$  g/1000 kcal/dz Isz = 2,31; 95% PU: 1,17-4,57) oraz polisacharydów (dla  $\geq 47,7$  g/1000 kcal/dz Isz = 1,97; 95% PU: 1,06-3,67). Polisacharydy w ilości  $\geq 47,7$  g/1000 kcal/dz zwiększały także o 43% ryzyko raka żołądka, jednak wynik ten nie był statystycznie istotny. Zależności takich nie obserwowano dla raka odbytnicy.

Niewielu autorów publikowało dotychczas wyniki oceniające ryzyko nowotworów przewodu pokarmowego u osób spożywających większe ilości węglowodanów. Munoz [166] i Jędrychowski [198] stwierdzili wprawdzie zwiększone ryzyko raka żołądka lub jelita grubego, ale nie omawiali oni potencjalnych przyczyn obserwowanych zależności. Qiu [196] obserwując zwiększone ryzyko raka żołądka w grupie kobiet, które znalazły się w najwyższym kwartylu spożycia węglowodanów (dla mężczyzn ryzyko wzrastało ponad 2-krotnie, ale wynik nie był statystycznie istotny) sugerował, że przyczyną takiego stanu rzeczy może być wywołana spożywaniem większej ilości węglowodanów



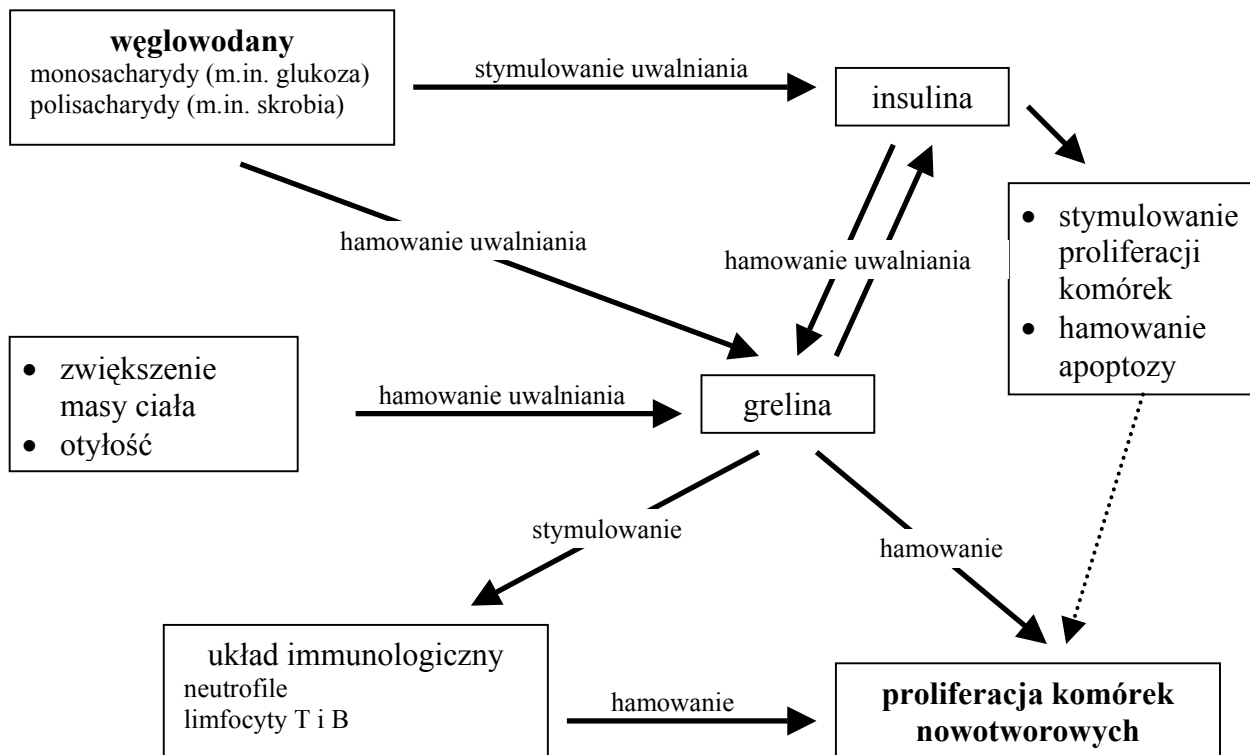
zmniejszona produkcja śluzu chroniącego komórki żołądka przed drażniącym wpływem kwaśnego soku żołądkowego. Qiu tłumaczył także, że szkodliwość węglowodanów może polegać na dodatkowym zmniejszeniu pH treści żołądkowej przez promowanie katalizy kwaśnych związków azotowych. Proponowano także mechanizm, w którym zwiększone obciążenie glikemiczne zwiększa stężenie insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF-I), które między innymi hamują apoptozę i stymulują proliferację komórkową [236,237] co w przypadku współdziałania innych szkodliwych czynników zwiększa niebezpieczeństwo karcynogenezy.

Istnieje jeszcze jedno potencjalne wytłumaczenie obserwowanego w przeprowadzonym badaniu zwiększonego ryzyka raka okrężnicy w grupie spożywającej większe ilości mono- i polisacharydów. Mechanizm ten polega na hamowaniu przez te substancje uwalniania greliny -peptydu pierwotnie wykrytego w żołądku, którego obecność stwierdzono następnie w jelicie grubym, trzustce, nerkach, płucach, łożysku oraz w kilku innych narządach [238,239]. Jak pokazały badania grelina obok licznych funkcji związanych z jej oddziaływaniem na oś przysadkową oraz funkcję zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki, hamuje proliferację komórek nowotworowych i stymuluje funkcje układu immunologicznego [240,241]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nad nowotworami piersi odkryto na powierzchni komórek nowotworowych obecność receptorów dla greliny (GHS-R), których nie stwierdzano w tkankach zdrowych. Następnie pod wpływem greliny obserwowano hamowanie proliferacji komórek nowotworowych tego narządu [242].

Komórki uwalniające grelinę dzielą się na komórki typu otwartego oraz zamkniętego (w zależności od tego czy wydzielają grelinę w kierunku światła przewodu pokarmowego, czy też nie). Ostatnio przeprowadzone badania pokazały, że liczba komórek typu otwartego wzrasta stopniowo w kierunku od żołądka do jelita grubego [243], co w pewnym stopniu wspierałoby hipotezę o szkodliwej roli zwiększonej podaży wymienionych powyżej węglowodanów oddziałujących poprzez pozbawienie śluzówki jelita grubego ochronnego działania omawianego peptydu.

Proponowany mechanizm działania węglowodanów regulowany przez grelinę w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego przedstawiono na rycinie (Rycina 5.1.1-1).

**Rycina 5.1.1-1. Proponowany mechanizm działania węglowodanów regulowany przez grelinę w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego**



Oceniając wpływ ilości spożywanego błonnika na ryzyko badanych nowotworów zaobserwowano, że w grupie osób spożywających od 1,7 g/1000 kcal/dz tego składnika pokarmowego malało ryzyko raka żołądka o 37% (Isz = 0,63; 95% PU: 0,42-0,95), raka okrężnicy o 43% (Isz = 0,57; 95% PU: 0,33-1,00) i raka odbytnicy o 34% (Isz = 0,66; 95% PU: 0,42-1,03). Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów zarówno w przypadku raka żołądka (Wykres 5.1.1-1) jak i raka jelita grubego (Wykres 5.1.1-2). Krótką charakterystykę przedstawionych badań zawarto w tabelach (Tabela 5.1.1-1 i Tabela 5.1.1-2).

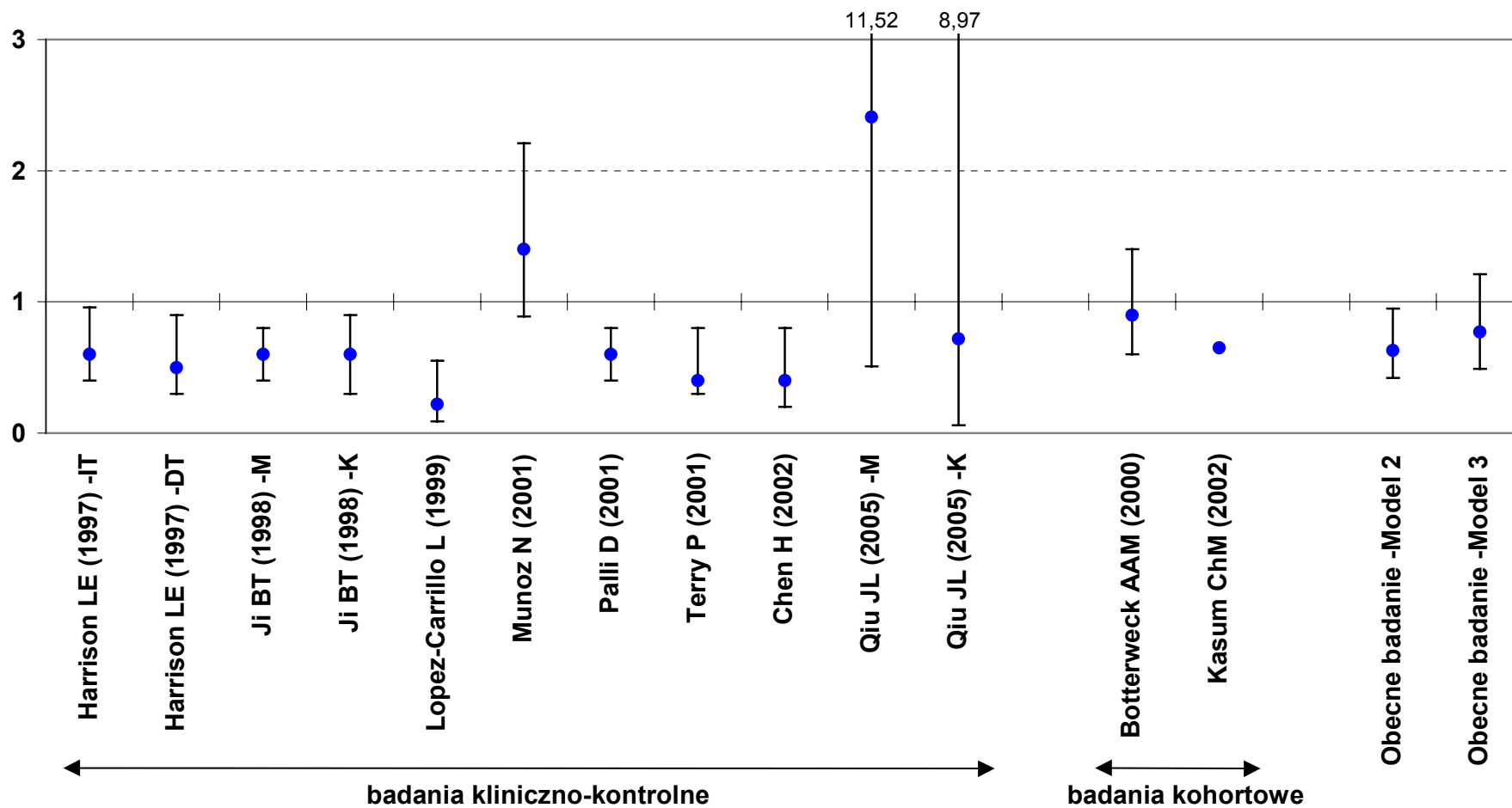
Odkryto wiele mechanizmów tłumaczących ochronną rolę błonnika. Ze względu na fakt, że stanowi on substancję balastową oraz posiada zdolność wiązania wody jego obecność w pokarmach zwiększa objętość masy kałowej, co prowadzi do rozrzedzenia substancji karcynogennych znajdujących się w pożywieniu oraz przyspiesza transport

jelitowy dodatkowo skracając czas w jakim szkodliwe substancje kontaktują się ze ścianą jelit [19]. Dodatkowo niektóre frakcje błonnika są rozkładane przez florę bakteryjną jelit do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, będących źródłem energii dla tych organizmów, z których część wytwarza potrzebne dla człowieka witaminy z grupy B i witaminę K [23,24]. Ponadto kwasy te są jednym ze składników odżywczych kolonocytów [25]. Do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych należy między innymi kwas butyrowy, który w badaniach wykazywał zdolność promowania apoptozy w komórkach z uszkodzonym DNA [244,245]. Wykazywano także zdolność błonnika do mobilizowania szlaków enzymatycznych odpowiedzialnych za detoksyfikację zdrowych komórek jelitowych [26].

Wyniki przedstawionego w tej pracy badania wspierają obserwacje poczynione przez innych autorów o ochronnej roli omawianego składnika. Zaletą tego badania jest uwzględnienie znacznej liczby zmiennych zakłócających, wśród których uwzględniono także poziom aktywności fizycznej, czynnika o uznanej ochronnej roli w etiologii raka jelita grubego [234]. Dodatkowo zwraca uwagę fakt, że mediany spożycia badanych grup przyjmowały wartości około 4 do 5 gramów błonnika dziennie, a zmniejszenie ryzyka badanych nowotworów obserwowano już przy spożyciu powyżej 1,7 g/1000 kcal/dz tego składnika pokarmowego, co przy przeciętnym zapotrzebowaniu na energię w granicach 2000-3000 kcal wskazuje na korzyść płynącą już ze spożywania przez populację powyżej 5 gramów błonnika dziennie. W badaniach innych autorów korzyści obserwowano dla wyższych wartości spożycia błonnika wynoszących 10, 12 a nawet 28 gramów dziennie (Tabela 5.1.1-1 i Tabela 5.1.1-2). Relatywnie niskie spożycie błonnika w przebadanej grupie może odpowiadać za brak istotności statystycznej w niektórych prezentowanych modelach, a ponadto świadczy ono o dużych brakach tego składnika pokarmowego w codziennych posiłkach Polaków, szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że w celu ograniczenia ryzyka chorób nowotworowych przewodu pokarmowego zalecane jest spożywanie ok. 18 gramów błonnika dziennie [234,246] (w postaci warzyw i owoców oraz ciemnego gruboziarnistego pieczywa).

Wykres 5.1.1-1. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka żołądka opublikowane w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka żołądka a spożycie błonnika



**Tabela 5.1.1-1. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko 95% PU			spożycie błonnika	badanie	standaryzowano na /uwagi
Harrison LE (1997) -IT [152]*	0,60	0,40	0,96	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) -DT [152]*	0,50	0,30	0,90			
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,60	0,40	0,80	>=12,3 vs <=7,7 g/dz	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,60	0,30	0,90	>=9,9 vs <=6,3 g/dz		
Lopez-Carrillo L (1999) [192]*	0,22	0,09	0,55	>=33,4 vs <=18,3 g/dz	Meksyk, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, spożycie chili, status społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, spożycie soli, rozpoznanie choroby wrzodowej, typ, czas trwania i miejsce wywiadu
Munoz N (2001) [166]*	1,40	0,89	2,21	Q4 vs Q1	Wenezuela, mieszana: szpit. i populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, stan społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Palli D (2001) [193]*	0,60	0,40	0,80	29,4 vs 16,7 g/dz	Włochy, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, klasa społeczna, obciążenie rodzinne rakiem żołądka, miejsce zamieszkania, BMI, podaż energii
Terry P (2001) [247]*	0,40	0,30	0,80	8,0 vs 21,3 g/dz	Szwecja, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, BMI, palenie tytoniu, picie alkoholu, spożycie antyoksydantów (łącznie witamina C, beta-karoten, alfa-tokoferol), podaż energii, stan społeczno-ekonomiczny, refluks żołądkowo-przełykowy
Chen H (2002) [160]*	0,40	0,20	0,80	Q4 vs Q1	USA-Nebraska, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, typ respondenta, picie alkoholu, palenie tytoniu, wykształcenie, obciążenie rodzinne, suplementacja witamin
Qiu JL (2005) -(M) [196]*	2,41	0,51	11,52	Q4 vs Q1	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Qiu JL (2005) -(K) [196]*	0,72	0,06	8,97			wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, podaż energii
Botterweck AA (2000) [195]**	0,90	0,60	1,40	37,6 vs 17,8 g/dz	The Netherlands Cohort Study (NLCS)	wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, obciążenie rodzinne rakiem żołądka
Kasum CM (2002) [194]**	0,65	bd		>=21,9 vs <=15,7 g/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	wiek, podaż energii, spożycie alkoholu, palenie tytoniu

IT -*intestinal type*: typ jelitowy; DT -*diffuse type*: typ rozlany raka żołądka; M -mężczyźni; K -kobiety;

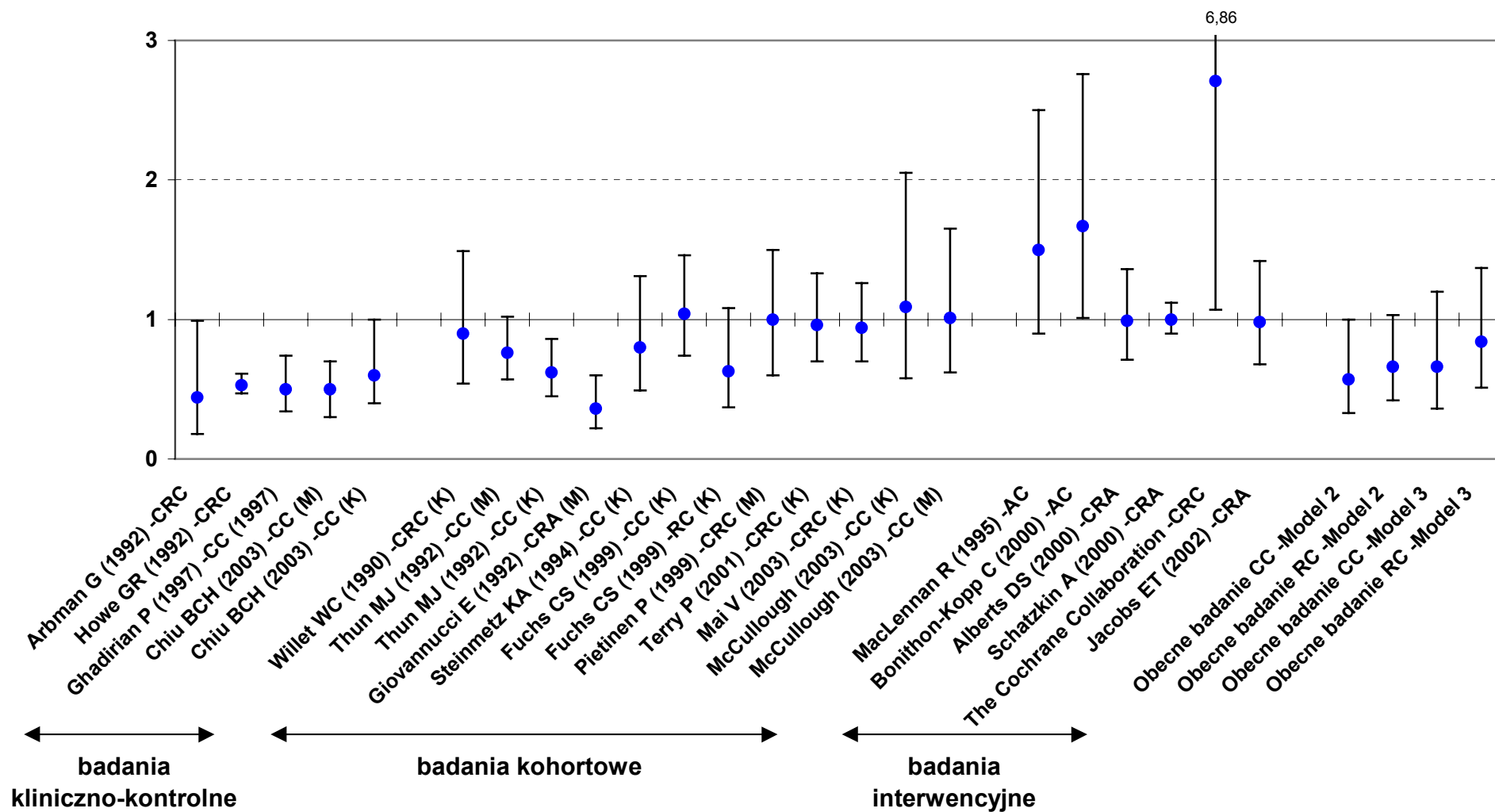
SD -odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

Q1, Q4 -kwartyle spożycia; bd -brak danych;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe

Wykres 5.1.1-2. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a spożycie błonnika



**Tabela 5.1.1-2. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	spożycie błonnika	badanie	standaryzowano na /uwagi	
Arbman G (1992) -CRC [248]*	0,44	0,18	0,99	bd	Ostergotland/Szwecja ---	
Howe GR (1992) -CRC [32]*	0,53	0,47	0,61	>26,2 vs <12,5 g/dz	metaanaliza 13 badań kliniczno-kontrolnych	podaż energii, badanie, wiek, płeć
Ghadirian P (1997) -CC [249]*	0,50	0,34	0,74	Q4 vs Q1	Montreal	płeć, wiek, stan cywilny, uwarunkowania rodzinne, podaż energii
Chiu BCH (2003) -CC (M) [46]*	0,50	0,30	0,70	>12,4 vs <7,0 g/dz	Shanghai, Chiny	wiek, podaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodową aktywność fizyczną
Chiu BCH (2003) -CC (K) [46]*	0,60	0,40	1,00	>10,5 vs <6,0 g/dz		
Willett WC (1990) -CRC (K) [35]*	0,90	0,54	1,49	>21,3 vs <11,6 g/dz	the Nurses' Health Study (NHS)	podaż energii
Thun MJ (1992) -CC (M) [33]**	0,76	0,57	1,02	kwintyle częstości spożycia 14 "pożądanych" produktów	Cancer Prevention Study II (CPS II)	spożycie tłuszczu, wysiłek fizyczny, BMI, uwarunkowania rodzinne, przyjmowanie aspiryny
Thun MJ (1992) -CC (K) [33]**	0,62	0,45	0,86			
Giovanucci E (1992) -CRA (M) [34]**	0,36	0,22	0,60	>28,3 vs <16,6 g/dz	Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	podaż energii, wiek, uwarunkowania rodzinne
Steinmetz KA (1994) -CC (K) [37]**	0,80	0,49	1,31	>24,7 vs <14,5 g/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHS)	podaż energii, wiek
Fuchs CS (1999) -CC (K) [36]**	1,04	0,74	1,46	>24,9 vs <9,8 g/dz	the Nurses' Health Study (NHS)	wiek, palenie tytoniu, BMI, wysiłek fizyczny, przyjmowanie aspiryny, uwarunkowania rodzinne, występowanie polipów w przeszłości, spożycie czerwonego mięsa, alkoholu, standaryzowaną na energię podaż folianów, metioniny, wapnia i wit. D
Fuchs CS (1999) -RC (K) [36]**	0,63	0,37	1,08			
Pietinen P (1999) -CRC (M) [38]**	1,00	0,60	1,50	34,1 vs 16,0 g/dz	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	wiek, palenie tytoniu, BMI, spożycie alkoholu, wykształcenie, aktywność zawodową, podaż wapnia
Terry P (2001) -CRC (K) [39]**	0,96	0,70	1,33	21,8 vs 12,3 g/dz	the Swedish Mammography Screening Cohort (SMSC)	wiek, BMI, wykształcenie, podaż energii, spożycie alkoholu, czerwonego mięsa, tłuszczu ogółem, kwasu foliowego, wit. D, wit. C, wapnia
Mai V (2003) -CRC (K) [40]**	0,94	0,70	1,26	>16,7 vs <7,1 g/dz	Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)	przyjmowanie NSLPZ, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, wapnia, wit. D, czerwonego mięsa, wzrost, BMI, wykształcenie
McCullough (2003) -CC (K) [250]**	1,09	0,58	2,05	>14,4 vs <8,0 g/dz	the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II)	wiek, wysiłek fizyczny (METs), stosowanie aspiryny, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne, BMI, wykształcenie, podaż energii, stosowanie preparatów wielowitaminowych, spożycie wapnia i czerwonego mięsa, stosowanie HTZ, spożycie folianów
McCullough (2003) -CC (M) [250]**	1,01	0,62	1,65	>16,6 vs <9,3 g/dz		j.w. bez HTZ
MacLennan R (1995) -AC [69]***	1,50	0,90	2,50	gr.interw. otrzymywała 11 g błonnika pok. w post. 25g zmiel otrębów pszennych	the Australian Polyp Prevention Trial (APPT)	liczba polipów przed i w chwili włączenia do badania, uwarunkowania rodzinne w kierunku raka j. grubego
Bonithon-Kopp C (2000) -AC [41]***	1,67	1,01	2,76	supł 3,5 g ispaghula husk/dz do diety: 21,4g+/-9,3	the European Cancer Prevention Intervention Study (ECP-IP)	wiek, płeć, występowanie polipów w przeszłości
Alberts DS (2000) -CRA [251]***	0,99	0,71	1,36	suplementacja 13,5g vs 2g w gr.interw.		model randomizacji, czas wykonania kolonoskopii od włączenia do badania
Schatzkin A (2000) -CRA [43]***	1,00	0,90	1,12	6,9g błonnika/1000 kcal więcej i ograniczenie tłuszczów o 9,7% całkowitej podaży energii	the Polyp Prevention Trial Study (PPTS)	bez różnic cech demograficznych, klinicznych i oceny zwyczajów żywieniowych po randomizacji
The Cochrane Collaboration - CRC [42]	2,71	1,07	6,86	j.w.	metaanaliza 2 badań interwencyjnych	Alberts (2000), Schatzkin (2000)
Jacobs ET (2002) -CRA [44]***	0,98	0,68	1,42	>30,4 vs <17,8 g/dz	the Wheat Bran Fiber Trial (WBF)	wiek, płeć, występowanie polipów w przeszłości, liczbę polipów w chwili włączenia do badania, liczbę kolonoskopii, spożycie wapnia

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer); CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma); CA -gruczolak okrężnicy (colon adenoma);

M -mężczyźni; K -kobiety;

Q1, Q4 -kwartyle spożycia; bd -brak danych;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano istotnego wpływu zwiększonego spożycia tłuszczów ogółem we wszystkich 3 badanych grupach nowotworów. Natomiast u osób spożywających od 14,5 g/1000 kcal nasyconych kwasów tłuszczowych dziennie zaobserwowano zwiększone o 57% ryzyko raka żołądka ( $Isz = 1,57$ ; 95% PU: 1,00-2,46) oraz o 54% raka odbytnicy, które jednak nie było statystycznie istotne ( $Isz = 1,54$ ; 95% PU: 0,93-2,55).

Nie zaobserwowano istotnego wpływu zwiększonego spożycia jednonienasyconych kwasów tłuszczowych ( $\geq 13,1$  g/1000 kcal/dz) na ryzyko raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy. Według Welscha zwiększona podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych może, przez powstające w wyniku utleniania wiązań nienasyconych wolne rodniki, zwiększać ryzyko karcynogenezy [98]. Teoria ta może tłumaczyć zaobserwowane w obecnym badaniu zwiększone ryzyko raka odbytnicy (o 57 do 63% w zależności od modelu). Potwierdzenie istnienia takiej zależności wymaga jednak dalszych badań.

Prezentowane badanie nie wykazało wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ogółem oraz kwasu linolowego (wielonienasyconego kwasu tłuszczowego typu  $\omega$ -6). Jedynie w przypadku spożywania większej ilości kwasu  $\alpha$ -linolenowego (kwasu nienasyconego typu  $\omega$ -3) zaobserwowano zmniejszenie o ponad 20% ryzyka raka żołądka i raka okrężnicy, niemniej jednak wyniki te nie były statystycznie istotne.

Rozważano różne mechanizmy, w wyniku których zwiększone spożycie tłuszczów mogłoby wpływać na ryzyko nowotworów przewodu pokarmowego, wśród których najczęściej wymieniało się zwiększanie stężenia wtórnych kwasów żółciowych [93] oraz bezpośrednie działanie karcynogenne poprzez podobieństwo strukturalne niektórych kwasów tłuszczowych do związków o działaniu rakotwórczym [94] oraz szkodliwe oddziaływanie węglowodorów aromatycznych powstających w czasie obróbki termicznej bogatych w tłuszcze potraw mięsnych [179,180]. Zaproponowano także mechanizm powstawania wolnych rodników w wyniku utleniania wiązań nienasyconych, zwłaszcza kwasów tłuszczowych typu  $\omega$ -6 [98]. Badanie prezentowane w tej pracy nie potwierdziło żadnej z tych zależności. Podobnie znaczenia tłuszczów nie stwierdzili Slattery [101] i Terry [102]. Jarvinen badając znaczenie tłuszczów także nie zaobserwował wpływu tych składników pokarmowych na ryzyko raka jelita grubego, natomiast stwierdził ponad 3-krotny wzrost ryzyka raka tego narządu wraz ze wzrostem spożycia cholesterolu [252]. Według tego autora obserwowany związek był niezależny



od spożywania kwasów tłuszczowych. Także w badaniach na zwierzętach cholesterol działał jak karcynogen promując powstawanie zmian przednowotworowych [253] oraz zwiększając liczbę nowopowstałych nowotworów jelita grubego [254]. Wyniki przeprowadzonego badania nie wykluczają szkodliwej roli cholesterolu, gdyż w grupie o większym spożyciu tej substancji obserwowano (wprawdzie nieistotnie statystycznie) 40% wzrost ryzyka raka żołądka i ponad 20% raka odbytnicy. W celu zweryfikowania roli cholesterolu potrzebne są jednak dalsze badania w tym kierunku.

Na podstawie obecnie dostępnej wiedzy trudno jest ustalić konkretne zalecenia dotyczące spożycia tłuszczów a mające za zadanie zmniejszenie ryzyka chorób nowotworowych przewodu pokarmowego. Niemniej jednak, mając na uwadze narastający problem nadwagi i otyłości w krajach rozwiniętych zaleca się, by spożycie tłuszczów pokrywało 25-30% zapotrzebowania dobowego na energię, co w przypadku osób dorosłych do 60 roku życia wynosi od 57 do 97 gramów tłuszczów ogółem dla kobiet i 73 do 120 gramów dla mężczyzn [255]. Kryteria te w przebadanej grupie spełniało zaledwie 235 (54,5%) pacjentów chorych na nowotwór i 241 (44,0%) osób z grupy kontrolnej. Natomiast w przebadanych grupach odpowiednio 124 (28,8%) i 174 (31,7%) osoby przekraczały zalecane normy spożycia tłuszczów. Według obecnego stanu wiedzy, zawartość cholesterolu w dobowej racji pokarmowej nie powinna przekraczać 300 mg, którą to normę spełniało zaledwie 132 (24,1) osoby z grupy kontrolnej i tylko 79 (18,3%) chorych na raka. Wysoki odsetek osób spożywających nadmierne ilości cholesterolu w grupie kontrolnej prawdopodobnie związany był z dużym odsetkiem osób z chorobami układu krążenia. Sytuacja taka odzwierciedla jednak zwyczajnie żywieniowe populacji polskiej, czego następstwem jest obserwowany w skali kraju bardzo wysoki, sięgający 50% odsetek zgonów z powodu chorób układu krążenia.

Całkowite spożycie białka nie było istotnie statystycznie związane z ryzykiem raka żołądka i odbytnicy. W przypadku raka okrężnicy stwierdzono natomiast pozostające na granicy istotności statystycznej 39% zmniejszenie ryzyka raka ( $Isz = 0,61$ ; 95% PU: 0,35-1,08). Podobnie istotnego wpływu spożywania białka nie obserwował Harrison w badaniach nad rakiem żołądka [152] oraz Bostic [256], Giovannucci [257] czy Pietinen [38] badający nowotwory okrężnicy i odbytnicy. Ponadto Ji zaobserwował w grupie o najwyższym spożyciu białka istotne statystycznie 30% zmniejszenie ryzyka raka żołądka wśród mężczyzn ( $Isz = 0,7$ ; 95% PU: 0,5-0,9) i 40% u kobiet ( $Isz = 0,6$ ; 95%

PU: 0,4-1,0) [163]. Podobnie istotne statystycznie zależności dla nowotworów jelita grubego zaobserwował Kato [258].

Porównując ilości spożywanego białka z normami zapotrzebowania [259,260] w przebadanych grupach zaledwie 117 (21,4%) osób z grupy kontrolnej i 107 (24,8%) spośród chorych na nowotwór spełniało kryteria praktycznego poziomu spożycia (uwzględniającego nie tylko ocenę odżywczą pokarmów, ale również stosunek ilości spożywanego białka do energii dostarczanej ze źródeł pozabiałkowych).

### **5.1.2. Witaminy i składniki mineralne a nowotwory przewodu pokarmowego**

Oceniano znaczenie zarówno witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (ekwiwalent retinolu, retinol, karoten, witamina E) jak i rozpuszczalnych w wodzie (witamina B<sub>1</sub>, witamina B<sub>2</sub>, witamina PP oraz witamina C). Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zwiększonego spożycia ekwiwalentu retinolu na żaden z trzech ocenianych typów nowotworów. Podobnie większe spożycie retinolu nie było związane z ryzykiem raka okrężnicy i odbytnicy. Stwierdzono natomiast, że w grupie spożywającej od 0,28 mg/1000 kcal retinolu dziennie, po uwzględnieniu dodatkowych zmiennych zakłócających (model 3), ryzyko raka żołądka wzrastało o 69% i było statystycznie istotne (Isz = 1,69; 95% PU: 1,09-2,60).

Podobny wzrost ryzyka raka żołądka związany ze spożywaniem retinolu stwierdzili w swoich badaniach Gonzalez (spożycie >0,352 vs 0,136 mg/dz; Isz = 1,46) [231], Palli (3 vs 1 tercyl; Isz = 1,3) [193] oraz Botterweck (0,86 vs 0,26 mg/dz; RW = 1,6) [195]. Z kolei wyniki badania z Linxian (Chiny) nie wykazały wpływu retinolu z dodatkiem cynku na zapadalność na raka omawianego narządu (RW = 0,96; 95% PU: 0,81-1,14). Natomiast analiza przeprowadzona w podgrupie tego badania (po wykluczeniu raków wpustu) pokazała 27%, jednak nieistotną statystycznie, redukcję ryzyka omawianego nowotworu. Istotności statystycznej nie uzyskali także Harrison [152], Zheng [199], Munoz [166] oraz Jędrychowski [198], choć ostatnie trzy badania sugerowały ochronny wpływ tej witaminy na raka żołądka. Podobnie niejednoznaczne były wyniki badań nad rolą retinolu w nowotworach jelita grubego. Ghadirian w grupie o najwyższym spożyciu zaobserwował 31% zmniejszenie ryzyka raka okrężnicy [249].

witaminy A zmniejszała częstość polipów jelita grubego w badaniu Olsena, ale uzyskany wynik nie był statystycznie istotny ( $Isz = 0,65$ ; 95% PU: 0,4-1,1) [261]. Badania Bosticka [63] nie potwierdziły znaczenia podaży witaminy A, natomiast La Vecchia stwierdził niewielkie, ale statystycznie istotne zwiększenie ryzyka dla kolejnych kwartyli podaży retinolu ( $Isz = 1,05$ ; 95% PU: 1,0-1,1) [67].

Trudno jest jednoznacznie wyjaśnić dlaczego w prezentowanym w tej pracy badaniu oraz w niektórych badaniach innych autorów w grupie spożywającej większe ilości retinolu zaobserwowano zwiększone ryzyko raka żołądka, zwłaszcza jeśli weźmie się pod uwagę, że retinol należy do witamin antyoksydacyjnych. Wy tłumaczeniem może być fakt, że głównym źródłem retinolu są produkty pochodzenia zwierzęcego, a obserwowane zwiększenie ryzyka raka może nie wynikać bezpośrednio z działania retinolu, lecz być wywołane przez inne składniki pokarmów zawierających retinol, wśród których znajdują się liczne substancje toksyczne (np. spożywane w potrawach z wątróbką) oraz karcynogeny powstające w czasie obróbki termicznej mięsa.

W obecnym badaniu stwierdzono, że zwiększona podaż  $\beta$ -karotenu związana była z około 40% zmniejszeniem ryzyka raka żołądka ( $Isz = 0,56$ ; 95% PU: 0,37-0,85) i raka odbytnicy ( $Isz = 0,63$ ; 95% PU: 0,39-1,01), natomiast nie obserwowano takiej zależności w przypadku raka okrężnicy.

Większość spośród publikowanych w ostatnich kilkunastu latach badań nad  $\beta$ -karotenem wykazywało jego ochronną rolę w raku żołądka i jelita grubego, jednak wyniki wielu z nich nie były istotne statystycznie (Wykres 5.1.2-1 i Wykres 5.1.2-2). Jak pokazały badania, karotenoidy w zależności od budowy wykazują różną aktywność biologiczną [262]. Wykazano, że  $\beta$ -karoten skutecznie chroni błony lipidowe przed uszkodzeniami spowodowanymi przez wolne rodniki tlenowe [263,264]. Funkcja karotenoidów zależy także od miejsca jakie zajmują one w strukturze błony komórkowej.  $\beta$ -karoten usuwa skutecznie wolne rodniki powstające w wewnętrznej części błony [265]. Karotenoidy oprócz działania antyoksydacyjnego posiadają właściwości przeciwmutagenne oraz przeciwnowotworowe, stymulują układ immunologiczny oraz ułatwiają komunikację międzykomórkową [266].

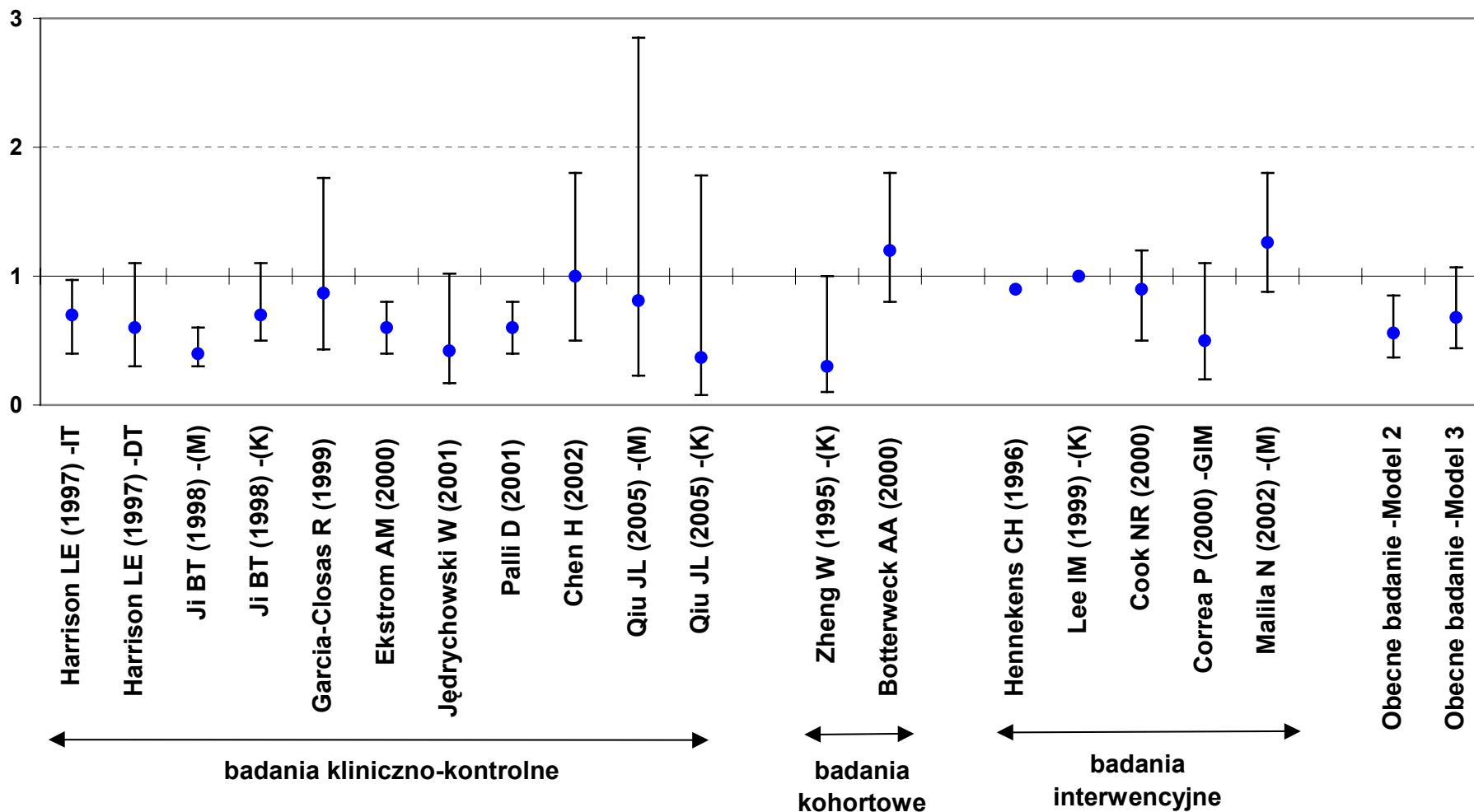
Enger w badaniu *Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California* zaobserwował, że  $\beta$ -karoten, w porównaniu do innych karotenoidów, silniej hamuje rozwój gruczolaków okrężnicy [62]. Jeśli zależność ta byłaby prawdziwa, istnieje możliwość, że  $\beta$ -karoten może działać protekcyjnie we wczesnych stadiach rozwoju guza, podczas gdy inne czynniki (dla retinoidów sugerowano luteinę) hamują późniejsze stadia rozwoju choroby [68]. Właściwość ta może tłumaczyć fiasko badań interwencyjnych, w których starano się potwierdzić ochronną rolę  $\beta$ -karotenu w nowotworach przewodu pokarmowego (Tabela 5.1.2-2). Niepowodzenia tych badań mogą być także spowodowane tym, że interwencji poddano osoby, które wyjściowo spożywały wystarczająco duże dawki  $\beta$ -karotenu tak, że zwiększenie podaży tej witaminy nie przynosiło dodatkowych korzyści. Natomiast w epidemiologicznych badaniach analitycznych obserwowana redukcja ryzyka nowotworów przewodu pokarmowego wynikała z wykorzystania jako grupy odniesienia osób o relatywnie niższym spożyciu tej witaminy w diecie.

Funkcja  $\beta$ -karotenu zależy także od nasilenia stresu oksydacyjnego.  $\beta$ -karoten będący antyoksydantem przy wyższych stężeniach tlenu (jak np. stężenie w powietrzu atmosferycznym) wykazuje działanie prooksydacyjne mogąc powodować peroksydację lipidów i powstawanie adduktów DNA [267,268]. Ponadto przemiany  $\beta$ -karotenu zachodzą na drodze cytochromu P450 - jednego z głównych szlaków detoksyfikujących organizmu. Istnieje możliwość, że dostarczenie większych dawek  $\beta$ -karotenu blokuje ten szlak utrudniając usuwanie między innymi substancji karcynogennych, co również może odpowiadać za stwierdzany brak korzystnego wpływu dawek  $\beta$ -karotenu stosowanych w badaniach interwencyjnych.

Na uwagę zasługuje także fakt, że w badaniach CARET [70] i ATBC [269], u osób palących przyjmujących odpowiednio 30 i 20 mg  $\beta$ -karotenu zaobserwowano zwiększone ryzyko raka płuc, co sugeruje szczególną ostrożność przy generowaniu zaleceń co do suplementacji tej witaminy.

Wykres 5.1.2-1. Wyniki badań nad wpływem  $\beta$ -karotenu na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka żołądka a podaż b-karotenu



**Tabela 5.1.2-1. Wyniki badań nad wpływem  $\beta$ -karotenu na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	podaż $\beta$ -karotenu	badanie	standaryzowano na /uwagi	
Harrison LE (1997) -IT [152]*	0,70	0,40	0,97	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) -DT [152]*	0,60	0,30	1,10	$\geq 1533,7$ vs $\leq 738,7$ mg/dz	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,40	0,30	0,60	$\geq 1301,0$ vs $\leq 659,0$ mg/dz	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,70	0,50	1,10	$>3061$ vs $<756$ ug/dz	Hiszpania, szpitalna gr.kontr.	podaż energii, spożycie nitratów, nitrozamin, witaminy C, flawonoidów
Garcia-Closas R (1999) [270]*	0,87	0,43	1,76	$\geq 2,7$ vs $\leq 1,1$ mg/dz	Szwecja, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, palenie tytoniu, BMI, rejon geograficzny, liczbę rodzeństwa, stan społeczno-ekonomiczny, liczba spożywanych posiłków dziennie, suplementacja witamin, dosalanie potraw, środowisko miejskie
Ekstrom AM (2000) [173]*	0,60	0,40	0,80	$>2,99$ vs $<2,22$ mg/dz	Polska, szpitalna gr.kontr.	wykształcenie, podaż energii, spożycie błonnika, zawodowa aktywność fizyczna
Jędrzychowski W (2001) [198]*	0,42	0,17	1,02	3910,3 vs 1804,5 ug/dz	Włochy, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, klasa społeczna, uwarunkowania rodzinne w kierunku raka żołądka, miejsce zamieszkania, BMI, podaż energii
Palli D (2001) [193]*	0,60	0,40	0,80	Q4 vs Q1	USA-Nebraska, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, typ respondenta, picie alkoholu, palenie tytoniu, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, suplementacja witamin
Chen H (2002) [160]*	1,00	0,50	1,80	Q4 vs Q1	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Qiu JL (2005) -(M) [196]*	0,81	0,23	2,85	Q3 vs Q1	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, podaż energii
Qiu JL (2005) -(K) [196]*	0,37	0,08	1,78	karotenoidy: $>9,3$ vs $<8,6$ IU/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHS)	wiek, palenie tytoniu, podaż energii
Zheng W (1995) -(K) [199]**	0,30	0,10	1,00	4,77 vs 1,43 mg/dz	the Netherlands Cohort Study (NLCS)	wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne
Botterweck AA (2000) [195]**	1,20	0,80	1,80	gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Physicians' Health Study (PHS)	rak żołądka wystąpił 19/11036 w grupie interwencji vs 21/11035 w grupie placebo
Hennekens CH (1996) [202]***	0,90	bd		gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Women's Health Study (WHS)	1 nowy przypadek raka żołądka w grupie interwencji (19 939 os) vs 1 w grupie placebo (19 937 os)
Lee IM (1999) -(K) [71]***	1,00	bd		gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Physicians' Health Study (PHS)	
Cook NR (2000) [72]***	0,90	0,50	1,20	interwencja: $\beta$ -karoten 30mg/dz	Kolumbia, Narino-Andy	oceniano ryzyko progresji zmian przednowotworowych typu metaplazji jelitowej
Correa P (2000) -IM [187]***	0,50	0,20	1,10	interwencja: $\beta$ -karoten 20 mg/dz	Finlandia, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	badanie wśród palących mężczyzn

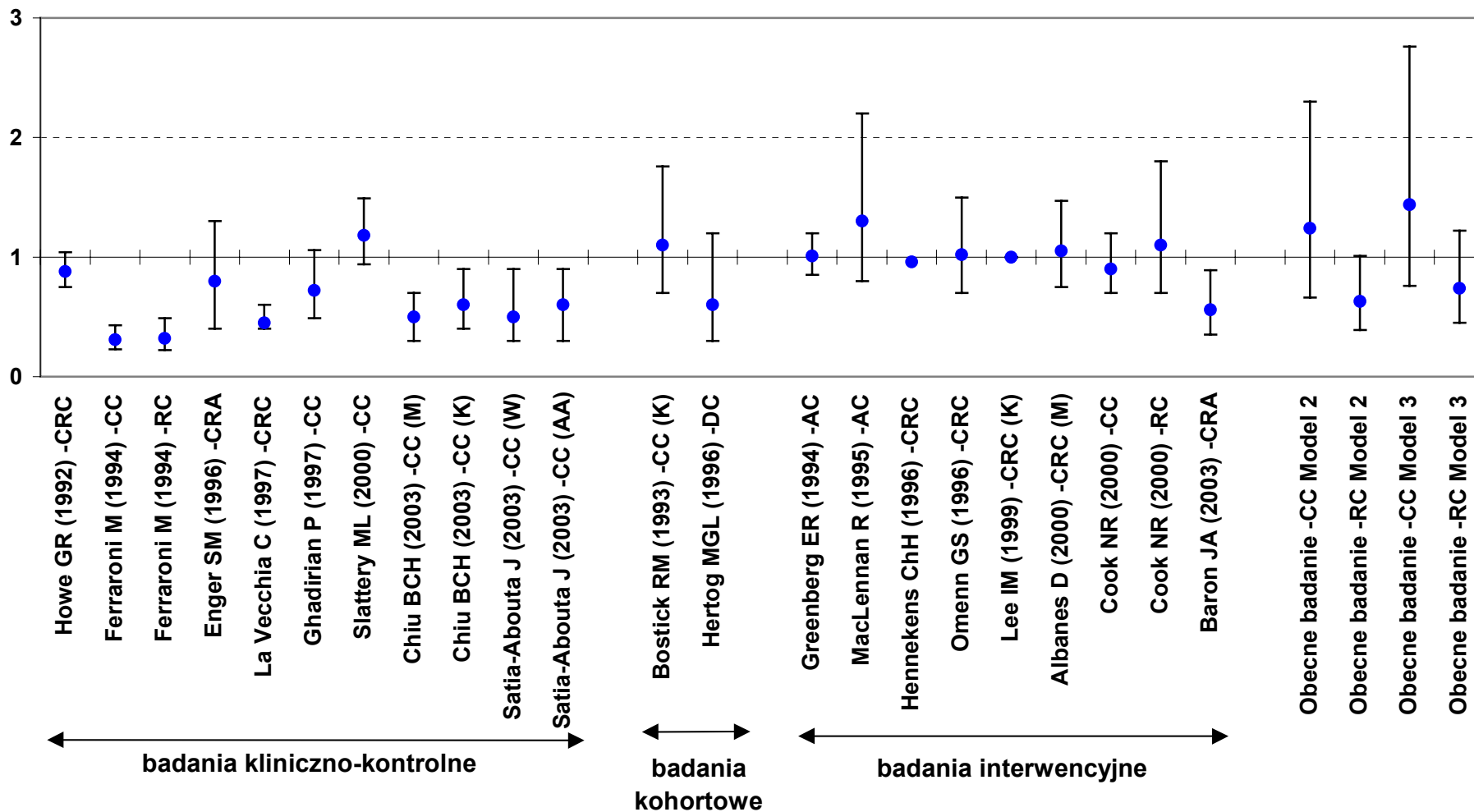
IT -intestinal type: typ jelitowy; DT -diffuse type: typ rozlany raka żołądka; M -mężczyźni; K -kobiety; SD - odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

Q1, Q4 -kwartyle spożycia

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

Wykres 5.1.2-2. Wyniki badań nad wpływem  $\beta$ -karotenu na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a podaż b-karotenu



**Tabela 5.1.2-2. Wyniki badań nad wpływem  $\beta$ -karotenu na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		poaż $\beta$ -karotenu	badanie	standaryzowano na /uwagi
Howe GR (1992) -CRC [32]*	0,88	0,75	1,04	>8810 vs <3004 IU/dz	metaanaliza 13 badań kliniczno-kontrolnych	poaż energii, spożycie błonnika, badanie, wiek, płeć
Ferraroni M (1994) -CC [61]*	0,31	0,23	0,43	>5,6 vs <2,3 mg/dz	Milan, Włochy 1985-1992	wiek, płeć, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, BMI, poaż energii
Ferraroni M (1994) -RC [61]*	0,32	0,22	0,49			
Enger SM (1996) -CRA [62]*	0,80	0,40	1,30	8,9 vs 1,7 mg/dz	Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California	poaż energii, spożycie tłuszczów nasyconych, folianów, błonnika, alkoholu, palenie tytoniu, BMI, rasa, aktywność fizyczna, stosowanie NSLPZ
La Vecchia C (1997) -CRC [67]*	0,45	0,40	0,60	>7,6 vs <3,6 mg/dz	Milan, Włochy	wiek, płeć, wykształcenie, aktywność fizyczna, poaż energii i spożycie włókna, ośrodek badawczy
Ghadirian P (1997) -CC [249]*	0,72	0,49	1,06	Q4 vs Q1	Montreal	płeć, wiek, stan cywilny, uwarunkowania rodzinne, poaż energii
Slattery ML (2000) -CC [68]*	1,18	0,94	1,49	11,4 vs 1,9 mg/dz	podgrupa badania Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California	wiek, płeć, BMI, poaż energii, spożycie błonnika, folianów, aktywność fizyczna, stosowanie NSLPZ, uwarunkowania rodzinne
Chiu BCH (2003) -CC (M) [46]*	0,50	0,30	0,70	$\geq$ 1040,3 vs $\leq$ 447,3 $\mu$ g/dz	Shanghai, Chiny	wiek, poaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodowa aktywność fizyczną
Chiu BCH (2003) -CC (K) [46]*	0,60	0,40	0,90	$\geq$ 1039,3 vs $\leq$ 465,9 $\mu$ g/dz		
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* rasa biała (W)	0,5	0,3	0,9	7396 vs 1403 $\mu$ g/dz (mediana Q4 vs Q1)	the North Carolina Colon Cancer Study (NCCCS)	poaż energii, wiek, płeć, wykształcenie, BMI, palenie tytoniu, aktywność fizyczna, uwarunkowania rodzinne, stosowanie NSLPZ, suplementacja witaminami/mineralami, spożycie tłuszczu, błonnika, wapnia, folianów, warzyw i owoców
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* -Afro-Amerykanie	0,6	0,3	0,9	7545 vs 1385 $\mu$ g/dz (mediana Q4 vs Q1)		
Bostick RM (1993) -CC (K) [63]**	1,10	0,70	1,76	>13 502 vs <4 449 IU/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHS)	wiek, wzrost, liczba ciąż, poaż energii, spożycie mięsa o niskiej zawartości tłuszczu (ryby morskie, owoce morza, drób bez skóry), spożycie wit. E
Hertog MGL (1996) -DC [48]**	0,60	0,30	1,20	>3,76 vs <1,43 mg/dz	the Caerphilly Study (CS)	wiek, palenie tytoniu, klasę społeczną, BMI, poaż energii, spożycie tłuszczu (%energii), spożycie alkoholu
Greenberg ER (1994) -AC [66]***	1,01	0,85	1,20	interwencja: 25 mg $\beta$ -karotenu/dz; dieta: 2,6 mg $\beta$ -karotenu/dz	the Polyp Prevention Study (PPS)	wiek, płeć, liczba wcześniejszych gruczolaków, czas pomiędzy badaniami, ośrodek badawczy
MacLennan R (1995) -AC [69]***	1,30	0,80	2,20	gr.interw. otrzymywała 20 mg $\beta$ -karotenu/dz	the Australian Polyp Prevention Trial (APPT)	liczba polipów przed i w chwili włączenia do badania, wywiad rodzinny w kierunku raka j. grubego
Hennekens CH (1996) -CRC [202]***	0,96	bd		gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Physicians' Health Study (PHS)	rak jelita grubego wystąpił 167/11036 w grupie interwencji vs 174/11035 w grupie placebo
Omenn GS (1996) -CRC [70]***	1,02	0,70	1,50	gr.interwencji: 30 mg $\beta$ -karotenu wraz z 25 000 IU wit A	the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)	przedrukowano z art. Albanes D, w oryginale brak więcej inf.
Lee IM (1999) -CRC (K) [71]***	1,00	1,00	1,00	gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Women's Health Study (WHS)	34 nowe przypadki raka okrężnicy lub odbytnicy w grupie interwencji (19 939 os) vs 34 w gr. placebo (19 937 os)
Albanes D (2000) -CRC (M) [64]***	1,05	0,75	1,47	interwencja: 20 mg $\beta$ -karotenu/dz; dieta: 1,72 mg $\beta$ -karotenu/dz	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	badanie wśród palących mężczyzn
Cook NR (2000) -CC [72]***	0,90	0,70	1,20	gr.interwencji: 50 mg $\beta$ -karotenu co drugi dzień	the Physicians' Health Study (PHS)	
Cook NR (2000) -RC [72]***	1,10	0,70	1,80			
Baron JA (2003) -CRA [73]***	0,56	0,35	0,89	interwencja: 25 mg $\beta$ -karotenu/dz	the Antioxidant Polyp Prevention Study (APPS)	wiek, płeć, suplementację witamin C i E, czas pomiędzy badaniami, ośrodek badawczy; wartości ryzyka dla niepijących i niepalących;

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer); CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma); AC -gruczolak okrężnicy (adenoma of colon);

DC -nowotwory przewodu pokarmowego ogółem (digestive cancer); bd -brak danych;

M -mężczyźni; K -kobiety; Q1, Q4 -kwartyle spożycia

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne



W omawianym badaniu próbowano także odpowiedzieć na pytanie jaki wpływ na ryzyko raka żołądka i jelita grubego ma zwiększona podaż witaminy E. Stwierdzono, że spożywanie przynajmniej 3,6 mg/1000 kcal tej witaminy (w zależności od zastosowanego modelu) może być związane z 14 do 30% redukcją ryzyka raka żołądka, 31 do 43% zmniejszeniem ryzyka raka okrężnicy oraz 13 do 27% raka odbytnicy. Niestety zaledwie dwa spośród prezentowanych wyników były zbliżone do granicy istotności statystycznej.

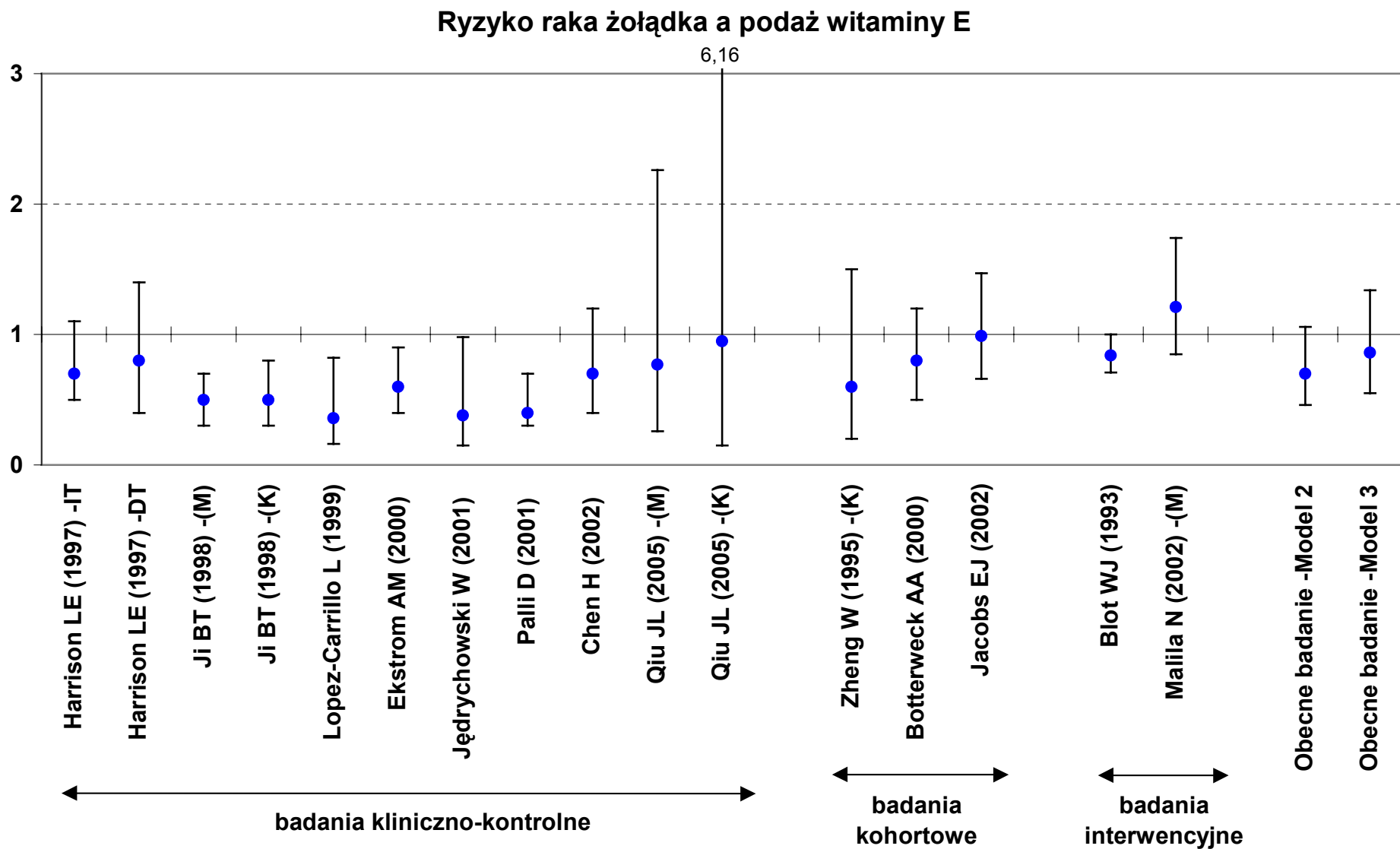
Większość spośród publikowanych na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat wyników badań wskazywało na ochronny wpływ zwiększonej podaży witaminy E zarówno na ryzyko raka żołądka (Wykres 5.1.2-3 i Tabela 5.1.2-3) jak i raka jelita grubego (Wykres 5.1.2-4 i Tabela 5.1.2-4). Ochronny wpływ witaminy E na raka żołądka zaobserwował Ji w populacji Chin [163] i Lopez-Carillo w Meksyku [192] oraz w stosunku do raka jelita grubego La Vecchia we Włoszech [67], Chiu w grupie chińskich mężczyzn [46] i Satia-Abouta u Afro-Amerykanów w USA [271]. Wszyscy ci badacze stwierdzali korzyść płynącą ze spożywania 20 i więcej miligramów witaminy E dziennie - ilości ponad 2-krotnie przekraczającej dawki spożywane przez osoby biorące udział w badaniu przedstawionym w tej pracy. Korzystny wpływ tokoferolu na nowotwory żołądka przy mniejszych wartościach podaży zaobserwowali Ekstrom [173], Jędrychowski [198], Palli [193] oraz Ferraroni [61]. Niepowodzeniem zakończyły się natomiast duże badania, które miały wykazać korzystny wpływ suplementacji witaminy E na nowotwory jelita grubego. Wyniki badania *Cancer Prevention Study II* [200] i *Nurses Health Study* [111] nie były statystycznie istotne, a jedynym badaniem, w którym w grupie stosującej suplementację ryzyko raka okrężnicy pozostawało na granicy istotności statystycznej było badanie *Health Professionals Follow-up Study* (RW = 0,77; 95% PU: 0,57-1,02) [111].

Tylko dwa badania interwencyjne oceniały wpływ witaminy E na ryzyko raka żołądka i jelita grubego. W badaniu Linxian u osób otrzymujących 30 mg  $\alpha$ -tokoferolu wraz z 15 mg  $\beta$ -karotenu i 50  $\mu$ g selenu dziennie zaobserwowano 16% zmniejszenie ryzyka raka żołądka. Natomiast w fińskim badaniu ATBC w grupie otrzymującej 50 mg  $\alpha$ -tokoferolu nie obserwowano istotnego wpływu takiej interwencji na wartości ryzyka zarówno raka żołądka [203], jak i raka jelita grubego [64]. Brak statystycznych

zależności w drugim z wymienionych badań mógł być podyktowany relatywnie małą liczbą rozpoznań nowotworów przewodu pokarmowego w badanych grupach, związaną z krótkim czasem trwania badania wynoszącym niewiele ponad 6 lat (mediana 6,1 lat). Dodatkowo na mniejszą trafność zewnętrzną i niemożność uogólniania wniosków z badania ATBC na populację generalną wpływa fakt, że zostało ono przeprowadzone wyłącznie wśród osób palących, a ekspozycja na karcynogeny dymu tytoniowego mogła dodatkowo modyfikować obserwowany efekt przyjmowania witaminy E (podobnie jak obserwowano to w tym badaniu dla  $\beta$ -karotenu).

Dokładny mechanizm, który odpowiada za korzystne oddziaływanie witaminy E nie został do końca wyjaśniony. Witamina ta pełni swoją funkcję działając antyoksydacyjnie, usuwając wolne rodniki i chroniąc w ten sposób materiał genetyczny przed uszkodzeniami. Dodatkowo, wraz z innymi witaminami antyoksydacyjnymi tokoferol hamuje w żołądku powstawanie nitrozamin i nitrozamidów [186] -związków o silnych właściwościach karcynogennych [183].

Wykres 5.1.2-3. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat



**Tabela 5.1.2-3. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	podaż witaminy E	badanie	standaryzowano na /uwagi	
Harrison LE (1997) -IT [152]*	0,70	0,50	1,10	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) -DT [152]*	0,80	0,40	1,40			
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,50	0,30	0,70	>=31,7 vs <=19,7 mg/dz	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,50	0,30	0,80	>=28,8 vs <=17,2 mg/dz		wiek, dochód, wykształcenie
Lopez-Carrillo L (1999) [192]*	0,36	0,16	0,82	>=19,6 vs <=12,6 ekw. α-tokoferolu	Meksyk, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, spożycie chili, status społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, spożycie soli, rozpoznanie choroby wrzodowej, typ, czas trwania i miejsce wywiadu
Ekstrom AM (2000) [173]*	0,60	0,40	0,90	>=11,1 vs <=4,0 mg/dz	Szwecja, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, palenie tytoniu, BMI, rejon geograficzny, liczbę rodzeństwa, stan społeczno-ekonomiczny, liczba spożywanych posiłków dziennie, suplementacja witamin, dosalanie potraw, środowisko miejskie
Jędrzychowski W (2001) [198]*	0,38	0,15	0,98	>=10,05 vs <7,75 mg/dz	Polska, szpitalna gr.kontr.	wykształcenie, podaż energii, spożycie błonnika, zawodowa aktywność fizyczna
Palli D (2001) [193]*	0,40	0,30	0,70	10,0 vs 5,5 mg/dz	Włochy, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, klasa społeczna, uwarunkowania rodzinne w kierunku raka żołądka, miejsce zamieszkania, BMI, podaż energii
Chen H (2002) [160]*	0,70	0,40	1,20	Q4 vs Q1	USA-Nebraska, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, typ respondenta, picie alkoholu, palenie tytoniu, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, suplementacja witamin
Qiu JL (2005) -(M) [196]*	0,77	0,26	2,26	Q4 vs Q1	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Qiu JL (2005) -(K) [196]*	0,95	0,15	6,16			wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, podaż energii
Zheng W (1995) -(K) [199]**	0,60	0,20	1,50	>2,93 vs <2,01 mg/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	wiek, palenie tytoniu, podaż energii
Botterweck AA (2000) [195]**	0,80	0,50	1,20	21,7 vs 6,59 mg/dz	the Netherlands Cohort Study (NLCS)	wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne
Jacobs EJ (2002) [200]**	0,99	0,66	1,47	suplementacja >=10 lat vs brak suplementacji	USA, Cancer Prevention Study II (CPS-II)	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, spożycie warzyw, owoców cytrusowych/soków, zbóż o dużej zawartości błonnika, przyjmowanie aspiryny, suplementację innych witamin
Blot WJ (1993) [201]***	0,84	0,71	1,00	interwencja: β-karoten 15mg/d + α-tokoferol 30mg/d + selen 50ug/dz	Chiny -Linxian; General Population Trial (GPT)	
Malila N (2002) -(M) [203]***	1,21	0,85	1,74	interwencja: 50 mg α-tokoferolu/dz	Finlandia, Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	badanie wśród palących mężczyzn

IT -intestinal type: typ jelitowy; DT -diffuse type: typ rozlany raka żołądka; M -mężczyźni; K -kobiety;

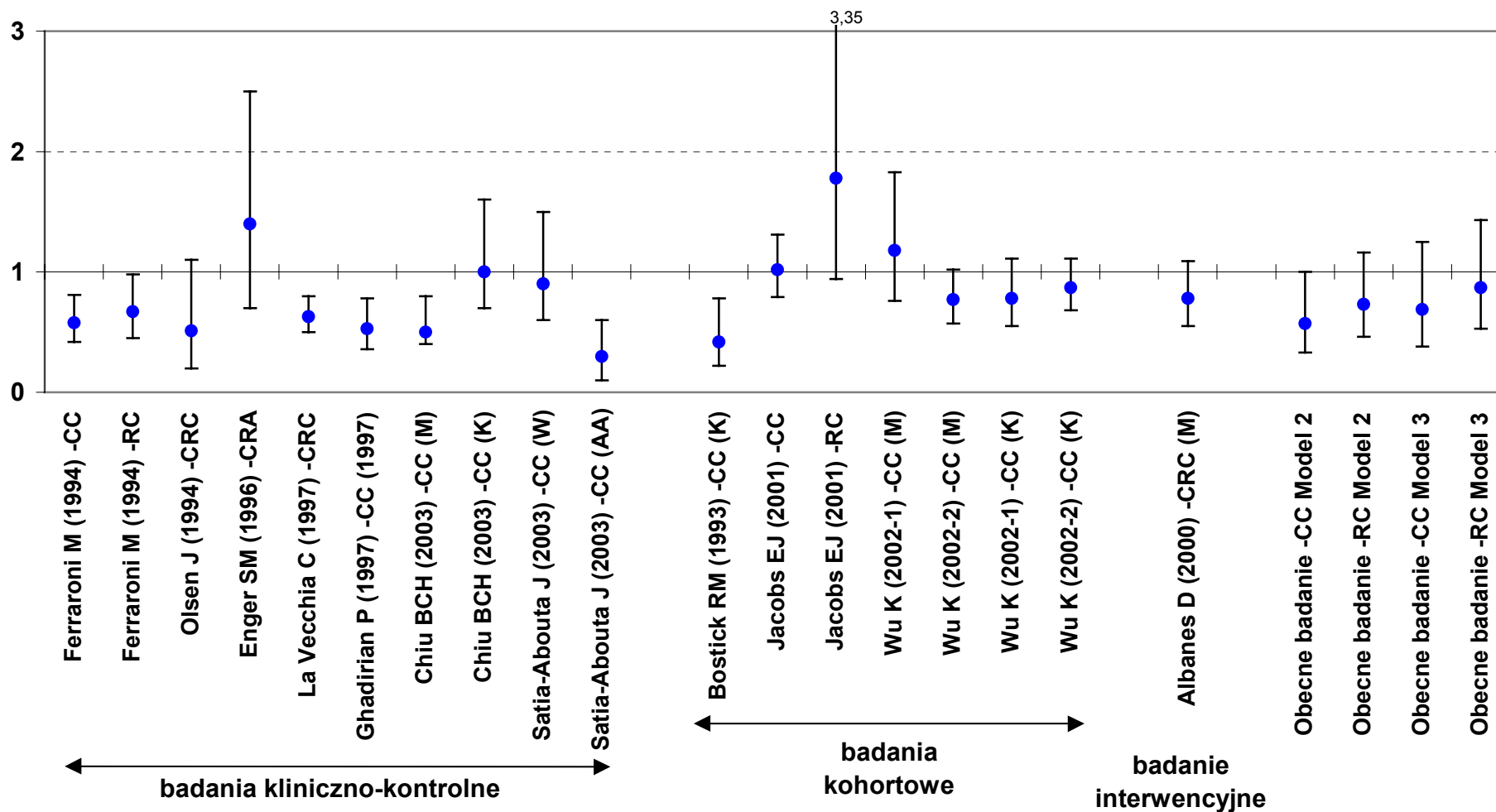
SD -odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

Q1, Q4 -kwartyle spożycia

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

Wykres 5.1.2-4. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a podaż witaminy E



**Tabela 5.1.2-4. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		poaż witaminy E	badanie	standaryzowano na /uwagi
Ferraroni M (1994) -CC [61]*	0,58	0,42	0,81	>6,3 vs <3,9 mg/dz	Milan, Włochy 1985-1992	wiek, płeć, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, BMI, podaż energii
Ferraroni M (1994) -RC [61]*	0,67	0,45	0,98			
Olsen J (1994) -CRC [261]*	0,51	0,20	1,10	>6 vs <4 mg/dz	podgrupa osób z badania RCT Funden, Dania	wiek, płeć, podaż energii
Enger SM (1996) -CRA [62]*	1,40	0,70	2,50	12,7 vs 4,4 mg/dz	Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California	poaż energii, spożycie tłuszczów nasyconych, folianów, błonnika, alkoholu, palenie tytoniu, BMI, rasa, aktywność fizyczna, stosowanie NSLPZ
La Vecchia C (1997) -CRC [67]*	0,63	0,50	0,80	>18,4 vs <9,7 mg/dz	Milan, Włochy	wiek, płeć, wykształcenie, aktywność fizyczna, podaż energii i spożycie błonnika, ośrodek badawczy
Ghadirian P (1997) -CC [249]*	0,53	0,36	0,78	Q4 vs Q1	Montreal	płeć, wiek, stan cywilny, uwarunkowania rodzinne, podaż energii
Chiu BCH (2003) -CC (M) [46]*	0,50	0,40	0,80	>=40,9 mg/dz vs <=26,1 mg/dz	Shanghai, Chiny	wiek, podaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodową aktywność fizyczną
Chiu BCH (2003) -CC (K) [46]*	1,00	0,70	1,60	>=37,2 mg/dz vs <=24,1 mg/dz		
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* rasa biała (Whites)	0,9	0,6	1,5	296 vs 6 mg/dz (mediany Q4 vs Q1)	the North Carolina Colon Cancer Study (NCCCS)	poaż energii, wiek, płeć, wykształcenie, BMI, palenie tytoniu, aktywność fizyczną, uwarunkowania rodzinne, stosowanie NSLPZ, suplementacja witaminami/minerałami, spożycie tłuszczu, błonnika, wapnia, folianów, warzyw i owoców
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* Afro-Amerykanie	0,3	0,1	0,6	140 vs 5 mg/dz (mediany Q4 vs Q1)		
Bostick RM (1993) -CC (K) [63]**	1,10	0,70	1,76	>13 502 vs <4 449 IU/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHHS)	wiek, wzrost, liczba ciąż, podaż energii, spożycie mięsa o niskiej zawartości tłuszczu (ryby morskie, owoce morza, drób bez skóry), spożycie wit. A
Jacobs EJ (2001) -CC [200]**	1,02	0,79	1,31	suplementacja >=10 lat vs brak suplementacji	Cancer Prevention Study II (CPS-II)	wiek, płeć, wykształcenie, BMI, spożycie warzyw i potraw o dużej zawartości błonnika, suplementację innych witamin, przyjmowanie aspiryny i estrogenowej terapii zastępczej
Jacobs EJ (2001) -RC [200]**	1,78	0,94	3,35			
Wu K (2002-1) -CC (M) [111]**	1,18	0,76	1,83	Q5 vs Q1 spożycia	Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	wiek, uwarunkowania rodzinne, BMI, aktywność fizyczna, palenie tytoniu, stosowanie aspiryny, spożycie czerwonego mięsa, spożycie alkoholu
Wu K (2002-2) -CC (M) [111]**	0,77	0,57	1,02	suplementacja >99 IU vs brak suplementacji		
Wu K (2002-1) -CC (K) [111]**	0,78	0,55	1,11	Q5 vs Q1 spożycia	Nurses' Health Study (NHS)	wiek, uwarunkowania rodzinne, BMI, aktywność fizyczna, palenie tytoniu, stosowanie aspiryny, spożycie czerwonego mięsa, spożycie alkoholu, stosowanie HTZ oraz wystąpienie menopauzy
Wu K (2002-2) -CC (K) [111]**	0,87	0,68	1,11	suplementacja >99 IU vs brak suplementacji		
Albanes D (2000) -CRC (M) [64]***	0,78	0,55	1,09	interwencja: 50 mg $\alpha$ - tokoferolu/dz; dieta: 10,7 mg wit. E/dz	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)	badanie wśród palących mężczyzn

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer); CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma);

DC -nowotwory przewodu pokarmowego ogółem (digestive cancer);

M -mężczyźni; K -kobiety;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

Próbowano także odpowiedzieć na pytanie jaki wpływ na ryzyko raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy ma spożywanie większych ilości witamin rozpuszczalnych w wodzie. Zwiększone spożycie witaminy B<sub>1</sub> (tiaminy) nie wpływało istotnie na ryzyko raka żołądka ani raka okrężnicy, natomiast zaobserwowano, że w grupie osób spożywających powyżej 0,53 mg/1000 kcal tej witaminy istotnie statystycznie wzrastało ryzyko raka odbytnicy (Isz = 2,10; 95% PU: 1,21-3,64). Drugą z analizowanych witamin była witamina B<sub>2</sub> (ryboflawina). Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu zwiększonego spożycia tej witaminy na ryzyko badanych nowotworów.

W czasie ostatnich kilkunastu lat niewielu autorów publikowało wyniki badań nad rakiem żołądka, okrężnicy lub odbytnicy zawierające informacje o roli tiaminy lub ryboflawiny. Blot w badaniu w Linxian nie stwierdził wpływu podawania przez 5 lat 3,2 mg ryboflawiny wraz z 40 mg niacyny na częstość nowych zachorowań oraz zgonów z powodu nowotworów ogółem i raka żołądka [201]. Podobnie spożywanie witaminy B<sub>1</sub>, ani witaminy B<sub>2</sub> nie wpływało na ryzyko raka żołądka w badaniach Harrisona [152] i Munoz [166]. Natomiast La Vecchia oceniając ryzyko raka jelita grubego zaobserwował zmniejszenie tego ryzyka u osób spożywających większe ilości obu omawianych witamin ( $\geq 1,28$  mg/dz B<sub>1</sub>: Isz = 0,65; 95% PU: 0,5-0,9 i  $\geq 2,23$  mg/dz B<sub>2</sub>: Isz = 0,72; 95% PU: 0,6-0,9) [67].

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę B<sub>1</sub> zależy od podaży energii i zostało ono ustalone na poziomie 0,5-0,8 mg/1000 kcal/dz [272]. Z tego powodu trudno wzrost ryzyka raka odbytnicy, obserwowany w prezentowanym w tej pracy badaniu, uzasadnić wielkością dawki ( $>0,52$  mg/1000 kcal/dz). Prawdopodobnie obserwowana wartość ryzyka wiąże się ze zwiększonym spożyciem czerwonego mięsa (zwłaszcza wieprzowego) i wędlin - produktów, które zawierają duże ilości witaminy B<sub>1</sub>. Czerwone mięso w czasie przygotowania do spożycia poddawane jest obróbce termicznej, z której zwłaszcza wędzenie i grilowanie zwiększa w nim ilość karcynogenów. Kolejnym źródłem szkodliwych związków w pokarmach mięsnych jest proces peklowania (konserwowania mięsa przez nasączenie go roztworami soli i związków azotowych), w wyniku którego wzrasta w mięsie ilość związków zwiększających ryzyko karcynogenezy [183].

Badając związek pomiędzy większym spożyciem witaminy PP (niacyny) a ryzykiem raka żołądka lub jelita grubego zaobserwowano zmniejszenie wartości ilorazu szans do wartości 0,70 dla raka żołądka i 0,59 dla raka okrężnicy. Oba zaobserwowane wyniki były na granicy istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnego wpływu większej podaży witaminy PP na ryzyko raka odbytnicy.

Blot nie zaobserwował wpływu niacyny na ryzyko zachorowania lub zgonu na raka żołądka [201]. Podobnie zależności takiej nie wykazał Chen w badaniach przeprowadzonych w USA (4 vs 1 kwartył spożycia niacyny: Isz = 1,0; 95% PU: 0,6-1,9) [160]. Natomiast Harrison stwierdził 40% zmniejszenie ryzyka raka żołądka typu jelitowego u osób spożywających większe ilości omawianej witaminy (spożycie większe o 1 SD: Isz = 0,6; 95% PU: 0,4-0,96) [152]. Znaczenie spożywania niacyny w etiologii raka jelita grubego badał także La Vecchia. U osób spożywających powyżej 23,9 mg/dz tej witaminy zaobserwował on 27% zmniejszenie ryzyka raka tego narządu (Isz = 0,73; 95% PU: 0,60-0,90) [67].

Witamina PP jest między innymi składnikiem dwóch koenzymów: dwunukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD) i fosforanu tego dwunukleotydu (NADP), które jako enzymy przenoszące wodór, biorą udział w procesach utleniania i redukcji, tworzeniu związków wysokoenergetycznych oraz w niektórych procesach biosyntezy zachodzących w ludzkim organizmie. Niacyna wraz z kwasem foliowym i witaminą B<sub>6</sub> (pirydoksyną) jest niezbędna do biosyntezy zasad azotowych nukleotydów DNA. W badaniach zaobserwowano, że niedobór witaminy PP prowadzi do nieprawidłowego parowania zasad w DNA, zwiększając liczbę mutacji i ryzyko transformacji nowotworowej [273]. Mechanizmy te mogłyby tłumaczyć obserwowany korzystny efekt spożywania większych ilości niacyny na ryzyko raka żołądka i okrężnicy, jednak w celu potwierdzenia tych zależności konieczne są dalsze badania.

W przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono statystycznie ochronnego wpływu witaminy C na ryzyko raka żołądka i raka odbytnicy, a w przypadku raka okrężnicy obserwowano nawet nieistotny statystycznie wzrost wartości ilorazu szans. Podobnie brak istotnego wpływu na ryzyko raka żołądka obserwowano w wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach (Tabela 5.1.2-5), choć w niektórych z nich wartości ryzyka malały nawet o 40% [160]. Także część badań nad ryzykiem jelita grubego nie pokazało statystycznie istotnych zależności (Tabela 5.1.2-6). Niemniej jednak, uważa

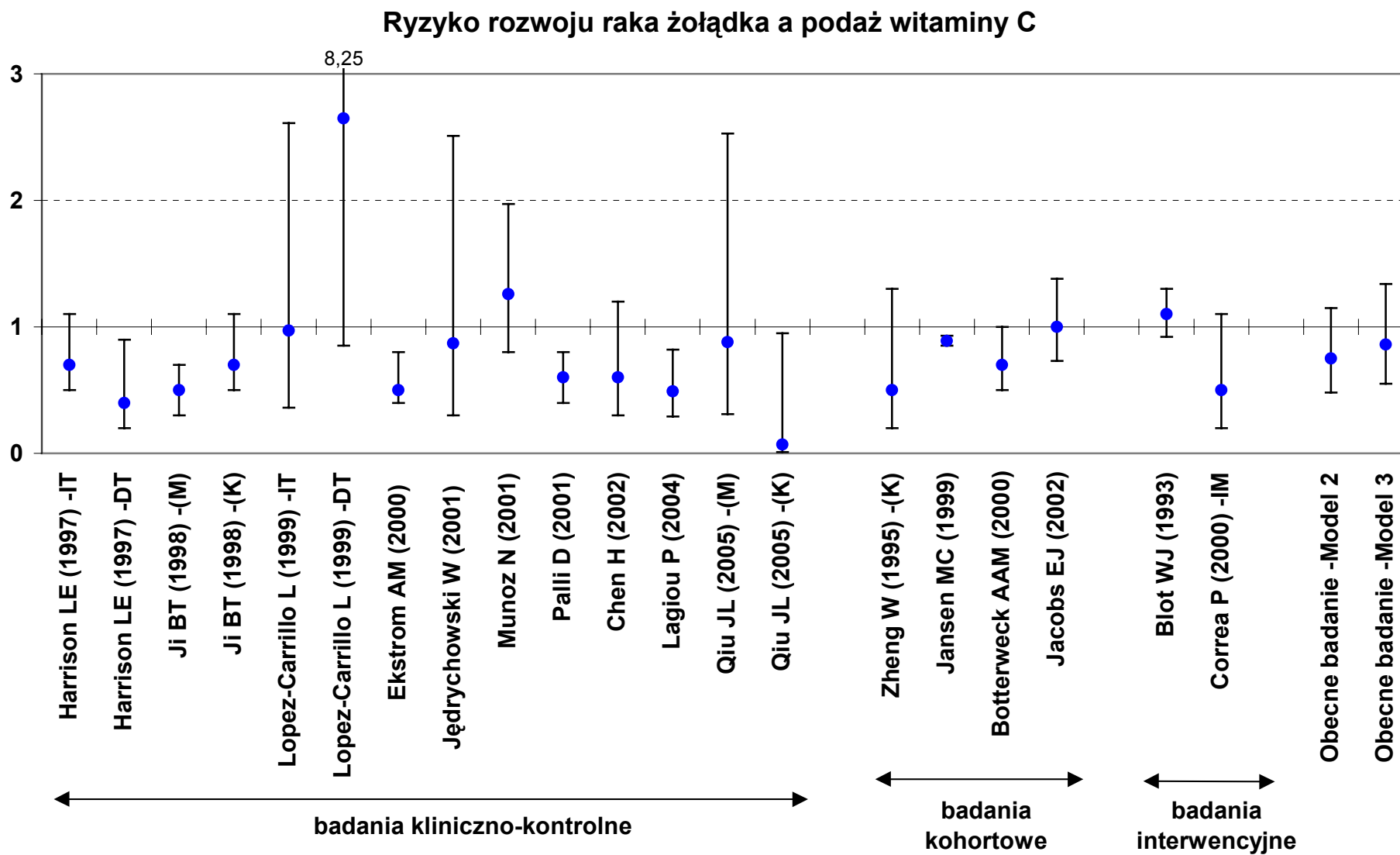


się, że witamina C powinna odgrywać ochronną rolę w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego, co sugeruje większość z przeprowadzonych w czasie ostatnich kilkunastu lat badań epidemiologicznych (Wykres 5.1.2-5 i Wykres 5.1.2-6). Za ochronnym działaniem witaminy C przemawiają jej właściwości antyoksydacyjne, zdolność usuwania wolnych rodników i przeciwdziałanie procesom peroksydacyjnym w organizmie. Dodatkowo w świetle żołądka posiada ona zdolność hamowania produkcji nitrozamin. Ochronną rolę tej witaminy w raku żołądka potwierdzały badania Ekstroma dla dawek od 65,5 mg/dz [173], Palli dla dawek rzędu 143 mg/dz [193], Jansena -dla każdego zwiększenia spożycia o 7,4 mg/dz [175] oraz Botterwecka dla 135 mg/dz [195]. Zmniejszenia ryzyka nie obserwowano w badaniu w Linxian, gdzie interwencja polegała na dodatkowym podaniu 120 mg witaminy C wraz z 30 µg molibdenu [201]. Prawdopodobnie przyczyną niepowodzenia był zbyt krótki okres czasu, w którym obserwowano badanych. W drugim z badań tego typu podawanie 2000 mg witaminy C dziennie zmniejszało ryzyko progresji zmian przednowotworowych żołądka typu metaplazji jelitowej o 50%, jednak wynik pozostawał statystycznie nieistotny [187].

Badając wpływ spożywania składników pokarmowych na ryzyko gruczolakoraka jelita grubego, ochronną rolę witaminy C zaobserwowali między innymi Howe [32], Ferraroni [61], La Vecchia [67] oraz Satia-Abouta [271]. Należy jednak zauważyć, że osoby z mniejszym ryzykiem nowotworu spożywały dawki witaminy C przekraczające 150 mg/dz. W przedstawionym w tej pracy badaniu badani w wydzielonej grupie „zwiększonej podaży” spożywali ponad 32 mg/1000 kcal co daje spożycie około 100 mg witaminy C dziennie (przy podaży energii rzędu 3000 kcal/dz). Być może na wykazanie ochronnej roli witaminy C nie pozwoliły zbyt małe dawki tej witaminy spożywane w pokarmach przebadanej tutaj populacji.

Oprócz działania antyoksydacyjnego, na przestrzeni ostatnich lat zaproponowano także dodatkowy mechanizm ochronnego działania witaminy C, polegający na bezpośrednim hamującym wpływie tej witaminy na wzrost *Helicobacter pylori*. Jednak nie wyjaśniono dotychczas mechanizmu, który tłumaczyłby proponowany hamujący wpływ omawianej witaminy na ten drobnoustrój [274].

Wykres 5.1.2-5. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat



**Tabela 5.1.2-5. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	podaż witaminy C	badanie	standaryzowano na /uwagi	
Harrison LE (1997) -IT [152]*	0,70	0,50	1,10	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) -DT [152]*	0,40	0,20	0,90			
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,50	0,30	0,70	>=86,1 vs <=48,7 mg/dz	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,70	0,50	1,10	>=77,3 vs <=46,8 mg/dz		wiek, dochód, wykształcenie
Lopez-Carrillo L (1999) -IT [192]*	0,97	0,36	2,61	>=392,0 vs <=186,6 mg/dz	Meksyk, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, spożycie chili, status społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, spożycie soli, rozpoznanie choroby wrzodowej, typ, czas trwania i miejsce wywiadu
Lopez-Carrillo L (1999) -DT [192]*	2,65	0,85	8,25			
Ekstrom AM (2000) [173]*	0,50	0,40	0,80	>=65,5 vs <=33,2 mg/dz	Szwecja, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, palenie tytoniu, BMI, rejon geograficzny, liczbę rodzeństwa, stan społeczno-ekonomiczny, liczba spożywanych posiłków dziennie, suplementacja witamin, dosalanie potraw, środowisko miejskie
Jędrzychowski W (2001) [198]*	0,87	0,30	2,51	>=85,11 vs <=66,05 mg/dz	Polska, szpitalna gr.kontr.	wykształcenie, podaż energii, spożycie błonnika, zawodowa aktywność fizyczna
Munoz N (2001) [166]*	1,26	0,80	1,97	Q4 vs Q1	Wenezuela, mieszana - szpitalna i populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, stan społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Palli D (2001) [193]*	0,60	0,40	0,80	142,7 vs 56,2 mg/dz	Włochy, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, klasa społeczna, uwarunkowania rodzinne w kierunku raka żołądka, miejsce zamieszkania, BMI, podaż energii
Chen H (2002) [160]*	0,60	0,30	1,20	Q4 vs Q1	USA-Nebraska, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, typ respondenta, picie alkoholu, palenie tytoniu, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, suplementacja witamin
Lagiou P (2004) [197]*	0,49	0,29	0,82	zwiększenie spożycia o 1 SD tj. 94,9 mg/dz	Grecja, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, miejsce urodzenia, BMI, wzrost, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Qiu JL (2005) -(M) [196]*	0,88	0,31	2,53	Q4 vs Q1	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, stan ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Qiu JL (2005) -(K) [196]*	0,07	0,01	0,95			
Zheng W (1995) -(K) [199]**	0,50	0,20	1,30	>5,56 vs <4,97 mg/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	wiek, palenie tytoniu, podaż energii
Jansen MC (1999) [175]**	0,89	0,85	0,93	zwiększenie spożycia o 7,4 mg/dz	the Seven Countries Study (SCS)	podaż energii, palenie tytoniu
Botterweck AA (2000) [195]**	0,70	0,50	1,00	134,8 vs 55,0 mg/dz	the Netherlands Cohort Study (NLCS)	wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne
Jacobs EJ (2002) [200]**	1,00	0,73	1,38	suplementacja >=10 lat vs brak suplementacji	USA, Cancer Prevention Study II (CPS-II)	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, spożycie warzyw, owoców cytrusowych/soków, zbóż o dużej zawartości błonnika, przyjmowanie aspiryny, suplementację innych witamin
Blot WJ (1993) [201]***	1,10	0,92	1,30	interwencja: wit.C 120mg/dz + molibden 30ug/dz	Chiny -Linxian; General Population Trial (GPT)	
Correa P (2000) -IM [187]***	0,50	0,20	1,10	interwencja: wit.C 1g 2x/dz	Kolumbia, Narino-Andy	oceniano ryzyko progresji zmian przednowotworowych typu metaplazji jelitowej

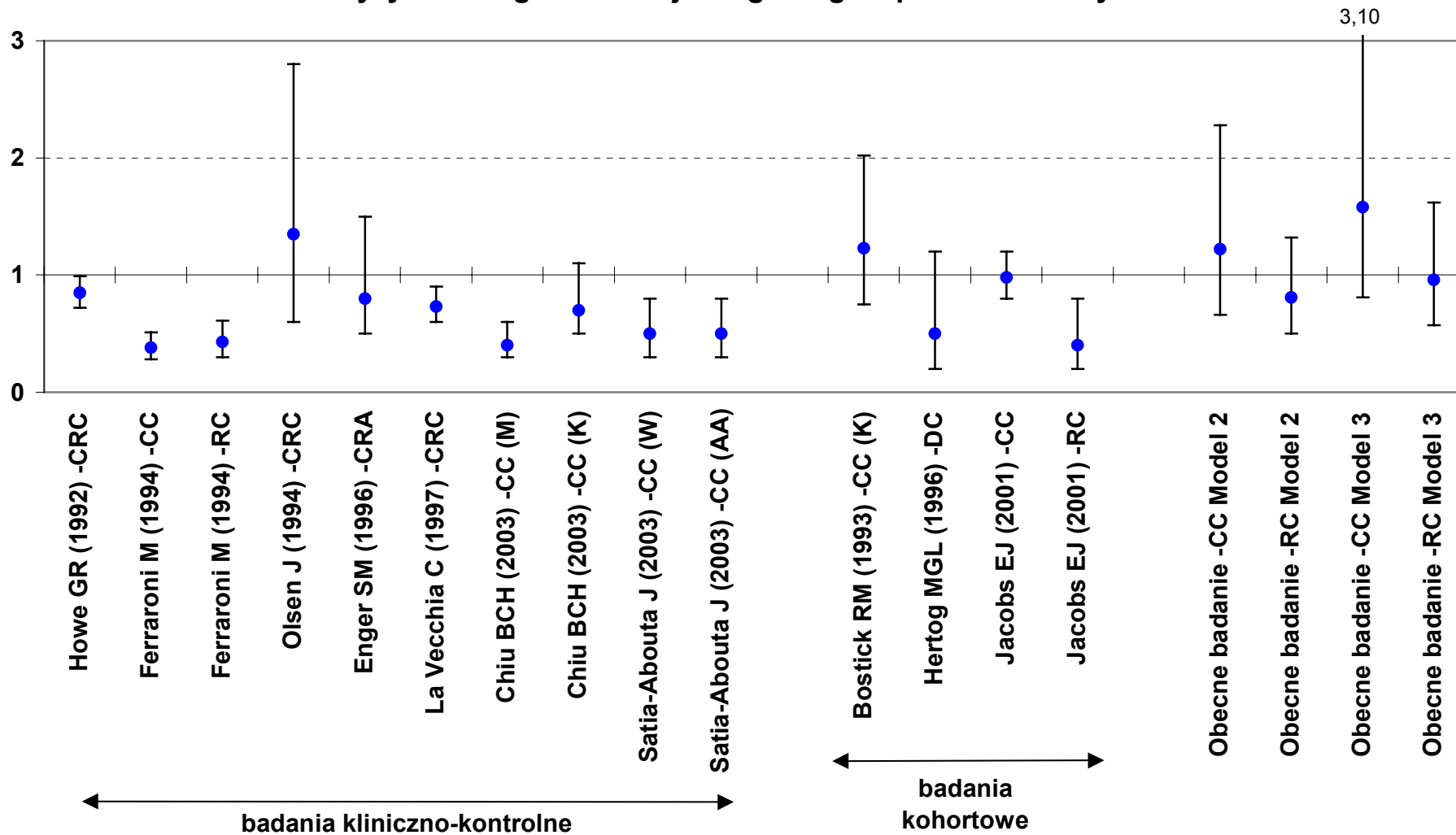
IT -intestinal type: typ jelitowy; DT -diffuse type: typ rozlany raka żołądka; IM -metaplazja jelitowa (intestinal metaplasia);

M -mężczyźni; K -kobiety; SD -odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

Wykres 5.1.2-6. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a podaż witaminy C



**Tabela 5.1.2-6. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		poaż witaminy C	badanie	standaryzowano na /uwagi
Howe GR (1992) -CRC [32]*	0,85	0,72	0,99	>177 vs <65 mg/dz	metaanaliza 13 badań kliniczno-kontrolnych	poaż energii, spożycie błonnika, badanie, wiek, płeć
Ferraroni M (1994) -CC [61]*	0,38	0,28	0,51	>157 vs <80 mg/dz	Milan, Włochy 1985-1992	wiek, płeć, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, BMI, poaż energii
Ferraroni M (1994) -RC [61]*	0,43	0,30	0,61			
Olsen J (1994) -CRC [261]*	1,35	0,60	2,80	>79 vs <48 mg/dz	podgrupa osób z badania RCT Funden, Dania	wiek, płeć, poaż energii
Enger SM (1996) -CRA [62]*	0,80	0,50	1,50	234,6 vs 60,3 mg/dz	Keiser Permanente Medical Care Program of Northern California	poaż energii, spożycie tłuszczów nasyconych, folianów, błonnika, alkoholu, palenie tytoniu, BMI, rasa, aktywność fizyczna, stosowanie NSLPZ
La Vecchia C (1997) -CRC [67]*	0,73	0,60	0,90	>313 vs <140 mg/dz	Milan, Włochy	wiek, płeć, wykształcenie, aktywność fizyczna, poaż energii i spożycie błonnika, ośrodek badawczy
Chiu BCH (2003) -CC (M) [46]*	0,40	0,30	0,60	>=57,0 vs <=29,8 mg/dz	Shanghai, Chiny	wiek, poaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodową aktywność fizyczną
Chiu BCH (2003) -CC (K) [46]*	0,70	0,50	1,10	>=54,4 vs <=28,9 mg/dz		
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* Rasa biała (Whites)	0,5	0,3	0,8	644 vs 59 mg/dz (mediany w Q4 vs Q1)	the North Carolina Colon Cancer Study (NCCCS)	poaż energii, wiek, płeć, wykształcenie, BMI, palenie tytoniu, aktywność fizyczną, uwarunkowania rodzinne, stosowanie NSLPZ, suplementacja witaminami/minerałami, spożycie tłuszczu, błonnika, wapnia, folianów, warzyw i owoców
Satia-Abouta J (2003) -CC [271]* Afro-Amerykanie	0,5	0,3	0,8	250 vs 46 mg/dz (mediany w Q4 vs Q1)		
Bostick RM (1993) -CC (K) [63]**	1,23	0,75	2,02	>392 vs <112 mg/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	wiek, wzrost, liczba ciąż, poaż energii, spożycie mięsa o niskiej zawartości tłuszczu (ryby morskie, owoce morza, drób bez skóry), spożycie wit. A i E
Hertog MGL (1996) -DC [48]**	0,50	0,20	1,20	>63 vs <37 mg/dz	the Caerphilly Study (CS)	wiek, palenie tytoniu, klasę społeczną, BMI, poaż energii, spożycie tłuszczu (%energii), spożycie alkoholu
Jacobs EJ (2001) -CC [200]**	0,98	0,80	1,20	suplementacja >=10 lat vs brak suplementacji	Cancer Prevention Study II (CPS-II)	wiek, płeć, wykształcenie, BMI, spożycie warzyw i potraw o dużej zawartości błonnika, suplementację innych witamin, przyjmowanie aspiryny i estrogenowej terapii zastępczej
Jacobs EJ (2001) -RC [200]**	0,40	0,20	0,80			

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer); CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma); DC -nowotwory przewodu pokarmowego ogółem (digestive cancer);

M -mężczyźni; K -kobiety;

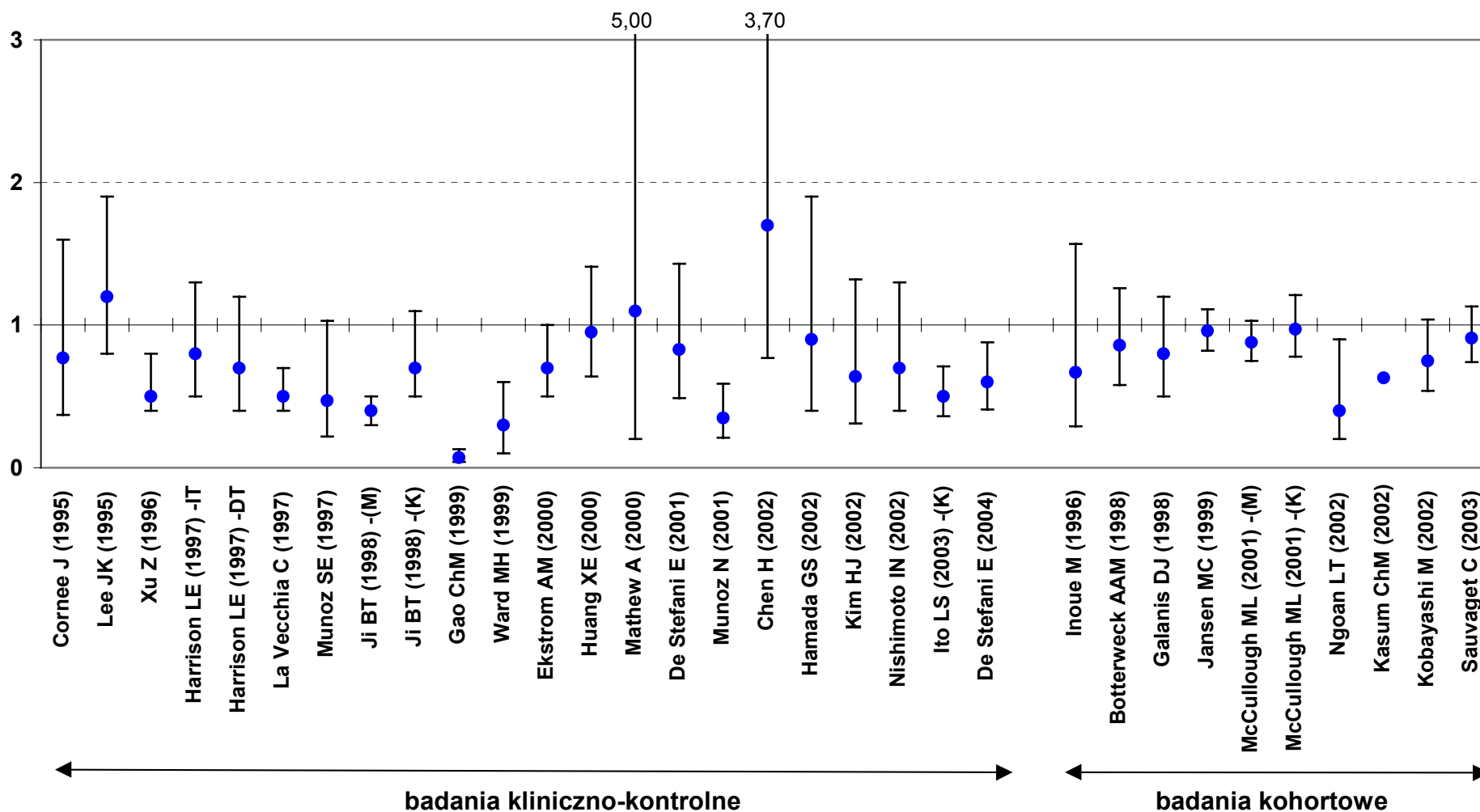
\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe; \*\*\* -badanie interwencyjne

W prezentowanym w tej pracy badaniu nie udało się jednoznacznie potwierdzić ochronnej roli witamin w raku żołądka i jelita grubego. Stwierdzenie braku wpływu zwiększonego spożycia niektórych z witamin na wartości ilorazu szans oraz uzyskiwanie wyników nieistotnych statystycznie może być związane z tym, że za rzeczywisty efekt przeciwnowotworowy odpowiada spożywanie nie jednego lub kilku wybranych składników pokarmowych, lecz wielu z nich i to nie tylko witamin. Ideę tą popierają wyniki badań nad rolą warzyw (Wykres 5.1.2-7 i Wykres 5.1.2-9) i owoców (Wykres 5.1.2-8 i Wykres 5.1.2-10) w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego. Warzywa i owoce oprócz licznych witamin zawierają błonnik pokarmowy oraz wiele innych związków (jak kwas foliowy, selen, flawonoidy, izoflawony, fitosterole, fitoestrogeny, inhibitory proteaz, saponiny, indole, izotiocyjany, kumaryny [74-76]), które wykazują działanie przeciwnowotworowe [77-82]. Pomimo, że i wyniki badań nad znaczeniem warzyw (Tabela 5.1.2-7 i Tabela 5.1.2-9) i owoców (Tabela 5.1.2-8 i Tabela 5.1.2-10) w nowotworach przewodu pokarmowego nie są jednoznaczne i część z nich nie wykazała ochronnego działania tych produktów, a część dała wyniki nieistotne statystycznie, World Cancer Research Fund i American Institute for Cancer Research uznały w oparciu o dostępne wyniki badań, że w celu ograniczenia zachorowań na nowotwory należy spożywać od 400 do 800 gramów warzyw i owoców dziennie przez cały rok [234]. Hoffman oszacował, że gdyby w populacji Francji (gdzie średnie spożycie warzyw i owoców wynosi 256 gramów na rok, a ponad 75% mieszkańców nie spożywa zalecanego minimum) zwiększyć spożycie tych produktów tylko do 400 gramów/rok, to można by było spodziewać się zmniejszenia zapadalności na nowotwory o 22% [275].

Niektórzy autorzy w celu znalezienia najlepszego sposobu żywienia, który ograniczyłby ryzyko rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego zaproponowali stworzenie wskaźników obejmujących grupy zalecanych pokarmów. Jednym z takich wskaźników jest RFS (*Recommended Foods Score*) [276]. Wskaźnik ten obejmuje 23 grupy potraw (warzyw, owoców, ryb, białego mięsa, zbóż, mleka), które w badaniach nad chorobami przewlekłymi wykazywały ochronną rolę. Jednak by możliwe było zweryfikowanie przydatności takich mierników do oceny roli zwyczajów żywieniowych w chorobach nowotworowych oraz do tworzenia wytycznych konieczne są dalsze badania.

Wykres 5.1.2-7. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka żołądka a spożywanie warzyw



**Tabela 5.1.2-7. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		spożycie warzyw	badanie	standaryzowano na / uwagi
Cornee J (1995) [151]*	0,77	0,37	1,60	Q3 vs Q1	Francja, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, zawód, podaż energii
Lee JK (1995) [158]*	1,20	0,80	1,90	Q3 vs Q1	Korea, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, wykształcenie, status ekonomiczny, miejsce zamieszkania
Xu Z (1996) [161]*	0,50	0,40	0,80	$\geq 7,4$ vs $\leq 5,4$ g/dz	Chiny, pracownicy przemysłu stalowego	wiek, palenie tytoniu, wykształcenie, spożycie owoców, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne raka żołądka
Harrison LE (1997) -IT [152]*	0,80	0,50	1,30	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) -DT [152]*	0,70	0,40	1,20			
La Vecchia C (1997) [162]*	0,50	0,40	0,70	$>=7$ vs $<5$ różnych warzyw/tydz	Włochy, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne w kierunku raka żołądka, liczba posiłków, BMI, podaż energii
Munoz SE (1997) [153]*	0,47	0,22	1,03	$>=8$ vs $\leq 6$ porcji/dz	Włochy, szpitalna gr.kontr.	płeć, wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,40	0,30	0,50	$>=263,5$ vs $\leq 158,9$ porcji/mies	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,70	0,50	1,10			
Gao CM (1999) [164]*	0,07	0,04	0,13	często vs prawie nigdy	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć
Ward MH (1999) [165]*	0,30	0,10	0,60	$>=6$ vs $<4$ razy/dz	Meksyk, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, spożycie chili, soli, chorobę wrzodową w przeszłości, palenie tytoniu, stan społeczno-ekonomiczny
Ekstrom AM (2000) [173]*	0,70	0,50	1,00	$>=2x/dz$ vs $\leq 5x/tydz$	Szwecja, populacyjna gr.kontr	wiek, płeć, podaż energii, palenie tytoniu, BMI, rejon geograficzny, liczbę rodzeństwa, stan społeczno-ekonomiczny, liczba posiłków, suplementacja witamin, solenie potraw, środowisko miejskie
Huang XE (2000) [156]*	0,95	0,64	1,41	$>3$ x/tydz vs $<3$ x/mies	Japonia, szpitalna gr.kontr. (HERPACC)	wiek, płeć, palenie tytoniu, picie alkoholu, spożycie kwaszonych i surowych warzyw, marchwi, sałaty, dyni; w grupie bez obciążeń rodzinnych
Mathew A (2000) [159]*	1,10	0,20	5,00	$>9$ vs $\leq 3$ porcje/tydz	Indie, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, wyznawaną religię, dochód, palenie tytoniu, picie alkoholu
De Stefani E (2001) [154]*	0,83	0,49	1,43	$>=128,8$ vs $\leq 71,6$ g/dz	Urugwaj; szpitalna gr.kontr.	płeć, wiek, miejsce zamieszkania, miejski/wiejski status, wykształcenie, BMI, podaż energii, spożycie owoców
Munoz N (2001) [166]*	0,35	0,21	0,59	Q4 vs Q1	Wenezuela, mieszana -szpitalna i populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, stan społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii
Chen H (2002) [160]*	1,70	0,77	3,70	Q4 vs Q1	USA, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, typ respondenta, BMI, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, wykształcenie, uwarunkowania rodzinne, suplementacja witamin

IT -intestinal type: typ jelitowy; DT -diffuse type: typ rozlany raka żołądka; M -mężczyźni; K -kobiety; SD -odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

\* -badanie kliniczno-kontrolne;



**Tabela 5.1.2-7 cd. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	spożycie warzyw	badanie	standaryzowano na / uwagi
Hamada GS (2002) [174]*	0,90	0,40	1,90	warzywa zielone: codziennie vs <1x/tydz	Brazylia, mieszana - szpit. i populacyjna gr.kontr. miejsce urodzenia; dobór parami pod względem płci i wieku
Kim HJ (2002) [176]*	0,64	0,31	1,32	>75 vs <25 percentyl spożycia	Korea, szpitalna gr.kontr. płeć, wiek, stan społeczno-ekonomiczny, uwarunkowania rodzinne, używanie lodówki
Nishimoto IN (2002) [177]*	0,70	0,40	1,30	warzywa zielone: codziennie vs <1x/tydz	Brazylia, szpitalna gr.kontr. wykształcenie, rasa, palenie tytoniu, spożycie owoców i innych warzyw
Ito LS (2003) -(K) [157]*	0,50	0,36	0,71	warzywa surowe: codziennie vs prawie nigdy	Japonia, szpitalna gr.kontr. (HERPACC) wiek, rok i sezon pierwszej hospitalizacji, palenie tytoniu, występowanie raka żołądka w rodzinie
De Stefani E (2004) [155]*	0,60	0,41	0,88	Q3 vs Q1	Urugwaj, szpitalna gr.kontr. wiek, płeć, miejsce zamieszkania, miejski/wiejski status, wykształcenie, BMI, podaż energii
Inoue M (1996) [168]**	0,67	0,29	1,57	warzywa surowe: codziennie vs rzadko	Japonia płeć, wiek
Botterweck AA (1998) [277]**	0,86	0,58	1,26	286 vs 103 g/dz	Netherlands Cohort Study (NCS) wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne raka żołądka, spożycie owoców
Galanis DJ (1998) [169]**	0,80	0,50	1,20	surowe warzywa: >=7 vs <7 x/tydz	Japończycy mieszkający na Hawajach wiek, płeć, wykształcenie, miejsce urodzenia
Jansen MC (1999) [175]**	0,96	0,82	1,11	zwiększenie spożycia o 18,2 g/dz	the Seven Countries Study (SCS) podaż energii, palenie tytoniu
McCullough ML (2001) -(M) [172]**	0,88	0,75	1,03	owoce cytrusowe i soki: Q3 vs Q1	USA, Cancer Prevention Study II (CPS-II) wiek, wykształcenie, palenie tytoniu, suplementacja wit. C i preparatami wielowitaminowymi, przyjmowanie aspiryny, uwarunkowania rodzinne
McCullough ML (2001) -(K) [172]**	0,97	0,78	1,21		
Ngoan LT (2002) [167]**	0,40	0,20	0,90	warzywa żółte i zielone: wysokie vs niskie spożycie	Japonia, Fukuoka wiek, płeć, palenie tytoniu, spożycie mięsa, wątroby, oleju, kwaszonych pokarmów
Kasum CM (2002) [194]**	0,63	bd		warzywa żółte i pomarańczowe: >=3,5 vs <=1,0 porcji/dz	the Iowa Women's Health Study (IWHS) wiek, podaż energii, spożycie alkoholu, zbóż, palenie tytoniu
Kobayashi M (2002) [170]**	0,75	0,54	1,04	Q5 vs Q1	Japan Public Health Center Study (JPHS) wiek, płeć, region, wykształcenie, palenie tytoniu, BMI, spożycie alkoholu, suplementacja witaminami A, C, E; podaż energii, spożycie pokarmów z dużą zawartością soli, zaburzenia żołądkowe, występowanie rodzinne raka żołądka
Sauvaget C (2003) [171]**	0,91	0,74	1,13	warzywa zielone i żółte: codziennie vs <=1x/tydz	Japonia; Life Span Study (LSS) wiek, płeć, dawka promieniowania, miejsce zamieszkania, BMI, palenie tytoniu, picie alkoholu, wykształcenie

M -mężczyźni; K -kobiety;

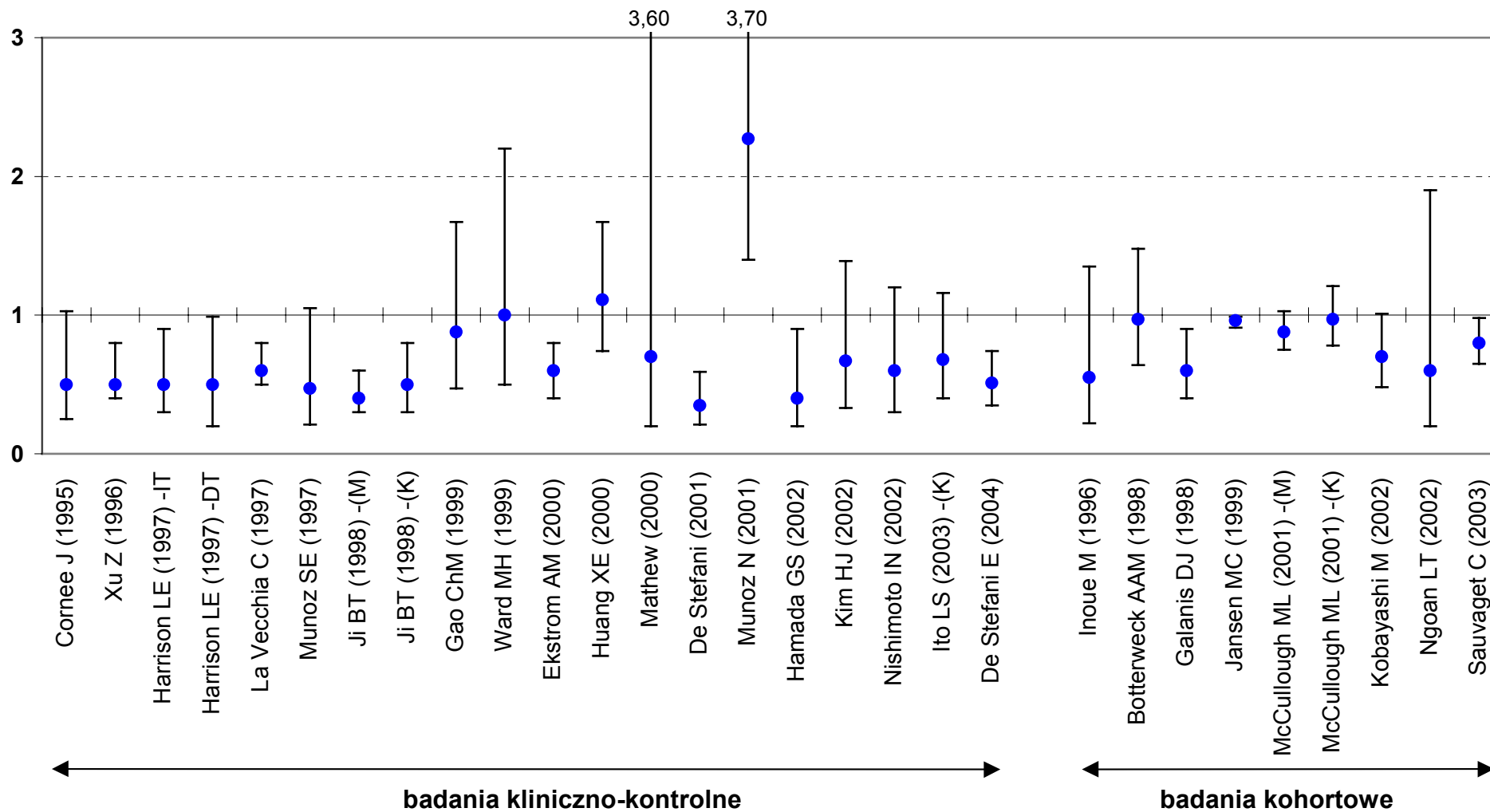
gr.kontr -grupa kontrolna;

bd -brak danych;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe;

Wykres 5.1.2-8. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka żołądka a spożywanie owoców



**Tabela 5.1.2-8. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	spożycie owoców		badanie	standaryzowano na / uwagi
Cornee J (1995) [151]*	0,50	0,25	1,03	Q3 vs Q1	Francja, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, zawód, podaż energii
Xu Z (1996) [161]*	0,50	0,40	0,80	>=55 vs 0 g/dz	Chiny, pracow. przemysłu stalowego	wiek, wykształcenie, palenie tytoniu, choroby żołądka, uwarunkowania rodzinne
Harrison LE (1997) - IT [152]*	0,50	0,30	0,90	zwiększenie spożycia o 1 SD	USA, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, rasa, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, BMI, podaż energii
Harrison LE (1997) - DT [152]*	0,50	0,20	0,99			
La Vecchia C (1997) [162]*	0,60	0,50	0,80	>=7 vs <5 różnych owoców/tydz	Włochy, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, miejsce zamiesz., wykształcenie, rodzinne występowanie raka żołądka, liczba posiłków, BMI, podaż energii
Munoz SE (1997) [153]*	0,47	0,21	1,05	>=11 vs <=5 porcji/dz	Włochy -Milan	płeć, wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie
Ji BT (1998) -(M) [163]*	0,40	0,30	0,60	>=263,5 vs <=158,9 porcji/mies	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, dochód, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu
Ji BT (1998) -(K) [163]*	0,50	0,30	0,80			
Gao CM (1999) [164]*	0,88	0,47	1,67	często vs prawie nigdy	Chiny, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć
Ward MH (1999) [165]*	1,00	0,50	2,20	>=5 vs <2 razy/dz	Meksyk, populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, podaż energii, spożycie chili, soli, chorobę wrzodową w przeszłości, palenie tytoniu, stan społeczno-ekonomiczny
Ekstrom AM (2000) [173]*	0,60	0,40	0,80	>1x/dz vs <=2x/tydz	Szwecja, populacyjna gr.kontr	wiek, płeć, podaż energii, palenie tytoniu, BMI, rejon geograficzny, liczbę rodzeństwa, stan społeczno-ekonomiczny, liczba posiłków dziennie, suplementacja witamin, solenie potraw, środowisko miejskie
Huang XE (2000) [156]*	1,11	0,74	1,67	>3 x/tydz vs <3 x/mies	Japonia, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, palenie tytoniu, picie alkoholu, spożycie kwaszonych warzyw, owoców, marchwi, sałaty, dyni; w grupie bez obciążenia rodzinnego
Mathew A (2000) [159]*	0,70	0,20	3,60	>9 vs <=3 x/tydz	Indie, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, wyznanie, dochód, palenie tytoniu, picie alkoholu
De Stefani E (2001) [154]*	0,35	0,21	0,59	>=195 vs <=99,3 g/dz	Urugwaj, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, miejsce zamieszkania, miejski/wiejski status, wykształcenie, BMI, podaż energii, spożycie warzyw
Munoz N (2001) [166]*	2,27	1,40	3,70	Q4 vs Q1	Wenezuela, mieszana - szpitalna i populacyjna gr.kontr.	wiek, płeć, stan społeczno-ekonomiczny, palenie tytoniu, picie alkoholu, podaż energii

IT -intestinal type: typ jelitowy; DT -diffuse type: typ rozlany raka żołądka; M -mężczyźni; K -kobiety; SD -odchylenie standardowe; gr.kontr -grupa kontrolna;

\* -badanie kliniczno-kontrolne;

**Tabela 5.1.2-8 cd. Wyniki badań nad wpływem spożycia owoców na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		spożycie owoców	badanie	standaryzowano na / uwagi
Hamada GS (2002) [174]*	0,40	0,20	0,90	codziennie vs <1 razy /tydz	Brazylia, mieszana -szpit. i popul. gr.kontr.	miejsce urodzenia, spożycie wołowiny; dobór parami pod względem płci i wieku
Kim HJ (2002) [176]*	0,67	0,33	1,39	>75 vs <25 percentyl spożycia	Korea, szpitalna gr.kontr.	płeć, wiek, stan społeczno-ekonomiczny, uwarunkowania rodzinne, używanie lodówki
Nishimoto IN (2002) [177]*	0,60	0,30	1,20	codziennie vs <1 razy /tydz	Brazylia, szpitalna gr.kontr.	wykształcenie, rasa, palenie tytoniu, spożycie warzyw
Ito LS (2003) -(K) [157]*	0,68	0,40	1,16	codziennie vs prawie nigdy	Japonia, szpitalna gr.kontr.	wiek, rok i sezon pierwszej hospitalizacji, palenie tytoniu, występowanie raka żołądka w rodzinie
De Stefani E (2004) [155]*	0,51	0,35	0,74	Q3 vs Q1	Urugwaj, szpitalna gr.kontr.	wiek, płeć, miejsce zamieszk., status społeczny, wykształcenie, BMI, podaż energii
Inoue M (1996) [168]**	0,55	0,22	1,35	codziennie vs rzadko	Japonia	płeć, wiek
Botterweck AA (1998) [277]**	0,97	0,64	1,48	325 vs 46 g/dz	Netherlands Cohort Study	wiek, płeć, palenie tytoniu, wykształcenie, choroby żołądka, raka żołądka w rodzinie, spożycie warzyw
Galanis DJ (1998) [169]**	0,60	0,40	0,90	świeże owoce: >=7 vs <7 razy /tydz	Japończycy mieszkający na Hawajach	wiek, płeć, wykształcenie, miejsce urodzenia
Jansen MC (1999) [175]**	0,96	0,91	0,99	zwiększenie spożycia o 13,1 g/dz	the Seven Countries Study (SCS)	podaż energii, palenie tytoniu
McCullough ML (2001) -(M) [172]**	0,88	0,75	1,03	owoce cytrusowe i soki: Q3 vs Q1	USA, Cancer Prevention Study II (CPS-II)	wiek, wykształcenie, palenie tytoniu, suplementacja wit. C i preparatami wielowitamin., przyjmowanie aspiryny, rak żołądka w rodzinie
McCullough ML (2001) -(K) [172]**	0,97	0,78	1,21			
Kobayashi M (2002) [170]**	0,70	0,48	1,01	prawie codzienne vs <1 raz /tydz	Japan Public Health Center Study (JPHS)	wiek, płeć, region, wykształcenie, palenie tytoniu, BMI, spożycie alkoholu, suplementacja witaminami A, C, E; podaż energii, spożycie pokarmów z dużą zawartością soli, choroba wrzodowa, rak żołądka w rodzinie
Ngoan LT (2002) [167]**	0,60	0,20	1,90	wysokie vs niskie spożycie	Japonia, Fukuoka	wiek, płeć, palenie tytoniu, spożycie mięsa, wątroby, oleju, kwaszonych pokarmów
Sauvaget C (2003) [171]**	0,80	0,65	0,98	warzywa zielone i żółte: codziennie vs <=1 raz /tydz	Japonia; Life Span Study (LSS)	wiek, płeć, dawka promieniowania, miejsce zamieszkania, BMI, palenie tytoniu, picie alkoholu, wykształcenie

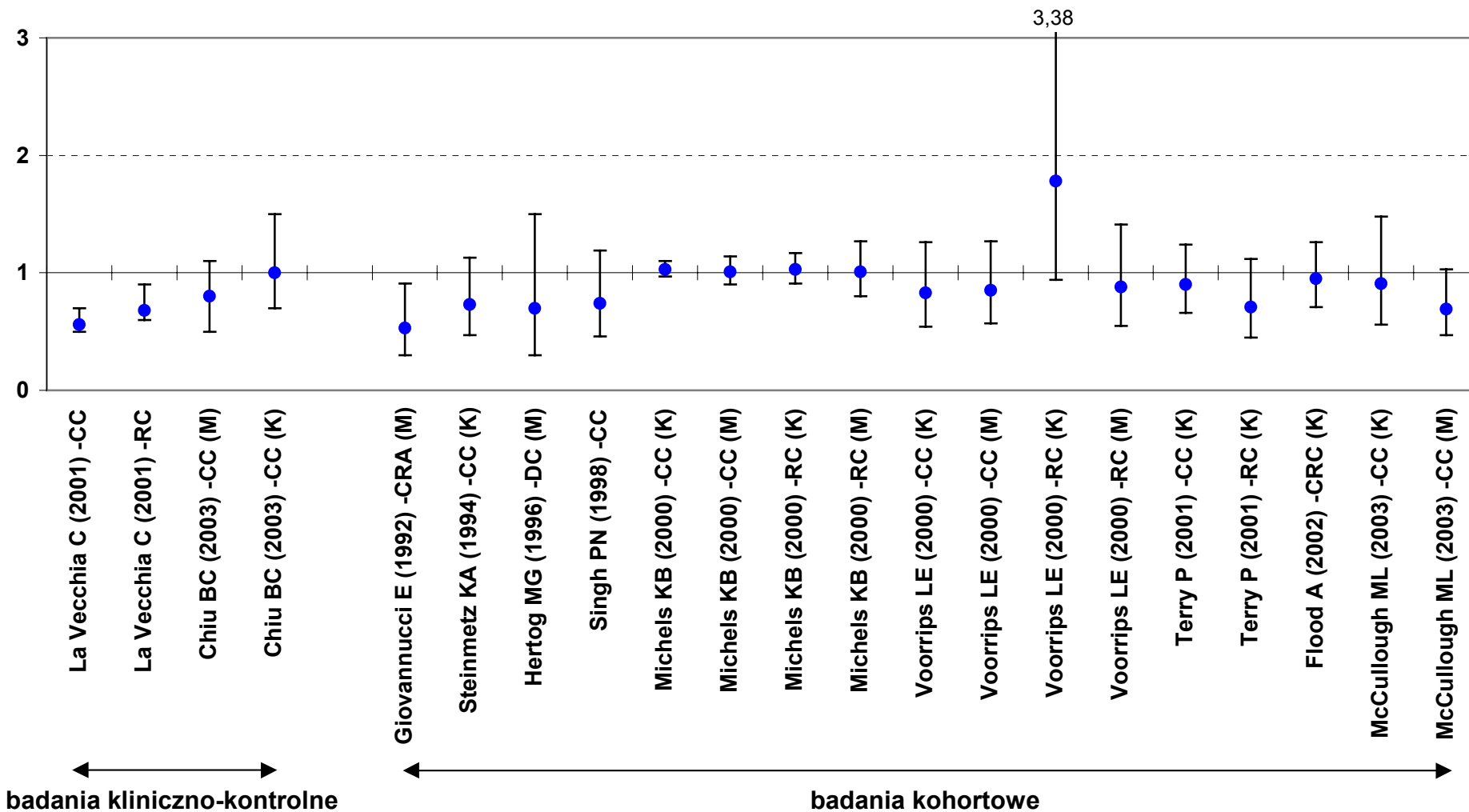
M -mężczyźni; K -kobiety;

gr.kontr -grupa kontrolna;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe;

Wykres 5.1.2-9. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a spożycie warzyw



**Tabela 5.1.2-9. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		spożycie warzyw	badanie	standaryzowano na / uwagi
La Vecchia C (2001) - CC [278]*	0,56	0,50	0,70	Q3 vs Q1	przeliczone wyniki badań Włoskich, Milan 1983-1999	wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, okres kalendarzowy zbierania wywiadu
La Vecchia C (2001) - RC [278]*	0,68	0,60	0,90			
Chiu BC (2003) -CC (M) [46]*	0,80	0,50	1,10	$\geq 122,2$ vs $\leq 68,6$ porcji/tydz	Shanghai, Chiny	wiek, podaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodową aktywność fizyczną
Chiu BC (2003) -CC (K) [46]*	1,00	0,70	1,50	$\geq 118,6$ vs $\leq 66,7$ porcji/tydz		
Giovannucci E (1992) -CRA (M) [34]**	0,53	0,30	0,91	$>9,3$ vs $<3,7$ g/dz	Health Professionals Follow-up St. (HPFS)	podaż energii, wiek, uwarunkowania rodzinne
Steinmetz KA (1994) -CC (K) [37]**	0,73	0,47	1,13	$>30,4$ vs $<15,1$ porcji/tydz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	podaż energii, wiek
Hertog MG (1996) - DC (M) [48]**	0,70	0,30	1,50	$>149$ vs $<79$ g/dz	the Caerphilly Study (CS)	wiek, palenie tytoniu, klasę społeczną, BMI, podaż energii, spożycie tłuszczu (%energii), spożycie alkoholu
Singh PN (1998) -CC [49]**	0,74	0,46	1,19	$\geq 1x/dz$ vs $\leq 2x/tydz$	the Adventist Health Study (AHS)	wiek, płeć, BMI, aktywność fizyczna, rak okrężnicy u rodziców, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, przyjmowanie aspiryny
Michels KB (2000) - CC (K) [47]**	1,03	0,97	1,10	1 dodatkowa porcja dziennie	the Nurses' Health Study (NHS)	wiek, uwarunkowania rodzinne, wykonywanie sigmoidoskopii w przeszłości, wzrost, BMI, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, aktywność fizyczną, wystąpienie menopauzy, HTZ, przyjmowanie aspiryny, suplementację witamin, podaż energii, spożycie czerwonego mięsa
Michels KB (2000) - RC (K) [47]**	1,03	0,91	1,17			
Michels KB (2000) - CC (M) [47]**	1,01	0,90	1,14	1 dodatkowa porcja dziennie	Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	wiek, uwarunkowania rodzinne, wykonywanie sigmoidoskopii w przeszłości, wzrost, BMI, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, aktywność fizyczną, przyjmowanie aspiryny, suplementację witamin, podaż energii, spożycie czerwonego mięsa
Michels KB (2000) - RC (M) [47]**	1,01	0,80	1,27			

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer);

CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma); DC -nowotwory przewodu pokarmowego ogółem (digestive cancer);

M -mężczyźni; K -kobiety;

\* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe;

**Tabela 5.1.2-9 cd. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU	spożycie warzyw	badanie	standaryzowano na / uwagi
Voorrips LE (2000) - CC (K) [56]**	0,83	0,54	1,26	293 vs 107 g/dz the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer (NCSDC)	wiek, uwarunkowania rodzinne, spożycie alkoholu
Voorrips LE (2000) - RC (K) [56]**	1,78	0,94	3,38		
Voorrips LE (2000) - CC (M) [56]**	0,85	0,57	1,27		
Voorrips LE (2000) - RC (M) [56]**	0,88	0,55	1,41		
Terry P (2001) -CC (K) [39]**	0,90	0,66	1,24	>2,0 vs <1,0 porcji/dz the Swedish Mammography Screening Cohort	wiek, podaż energii, spożycie czerwonego mięsa i produktów mlecznych
Terry P (2001) -RC (K) [39]**	0,71	0,45	1,12		
Flood A (2002) -CRC (K) [57]**	0,95	0,71	1,26	>0,79 vs <0,32 porcji/dz the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)	podaż energii, suplementację witamin, BMI, wzrost, przyjmowanie NSLPZ, palenie tytoniu, wykształcenie, aktywność fizyczna, spożycie zbóż, czerwonego mięsa, wapnia, witaminy D, alkoholu i owoców
McCullough ML (2003) -CC (K) [250]**	0,91	0,56	1,48	>3,3 vs <1,3 porcji/dz the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II)	wiek, wysiłek fizyczny (METs), przyjmowanie aspiryny, palenie tytoniu, wywiad rodzinny, BMI, wykształcenie, podaż energii, przyjmowanie preparatów wielowitaminowych, spożycie wapnia i czerwonego mięsa, przyjmowanie HTZ
McCullough ML (2003) -CC (M) [250]**	0,69	0,47	1,03	>3,3 vs <1,3 porcji/dz the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II)	wiek, wysiłek fizyczny (METs), przyjmowanie aspiryny, palenie tytoniu, wywiad rodzinny, BMI, wykształcenie, podaż energii, przyjmowanie preparatów wielowitaminowych, spożycie wapnia i czerwonego mięsa

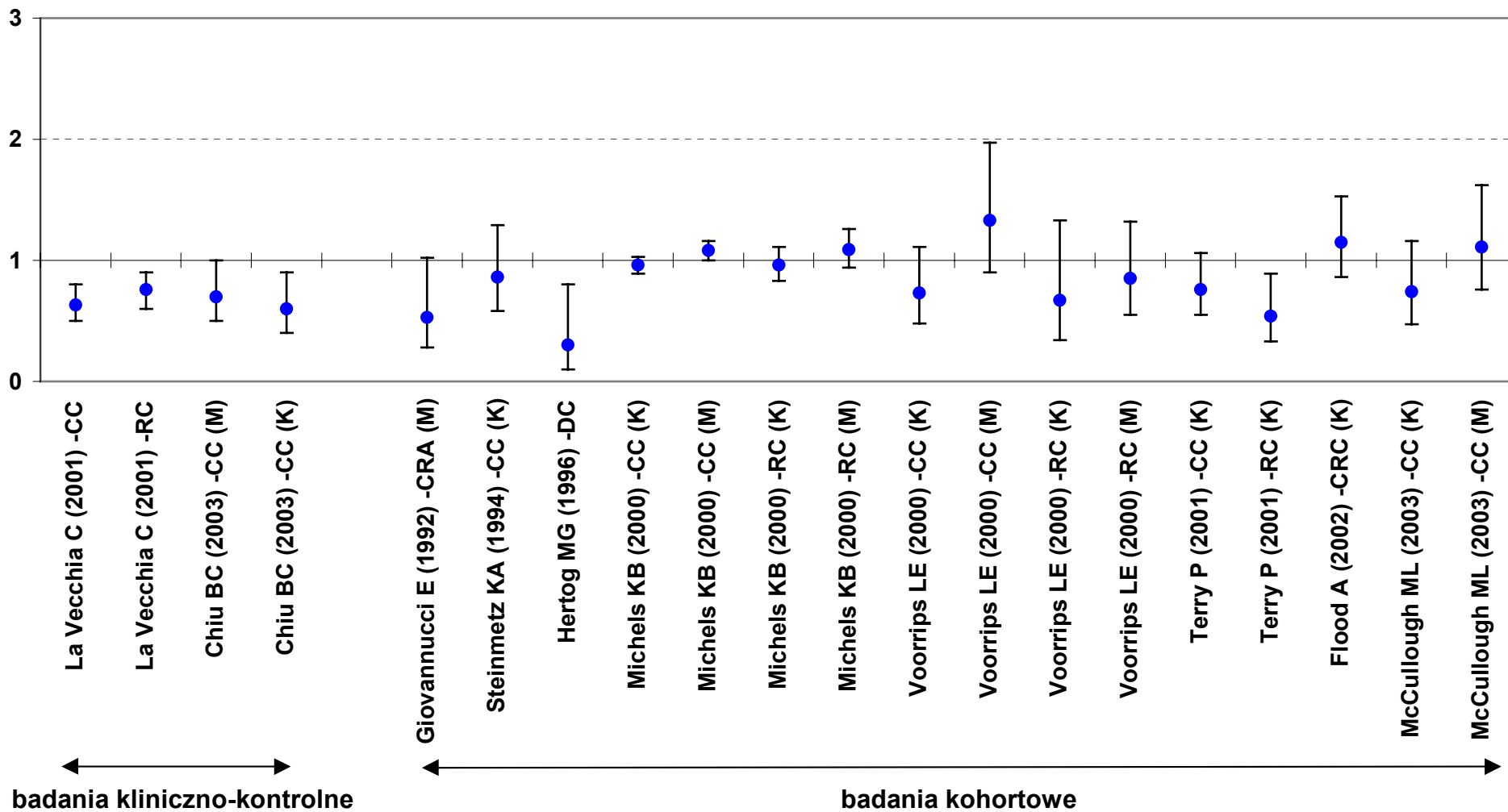
CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer);

M -mężczyźni; K -kobiety;

\*\* -badania kohortowe;

Wykres 5.1.2-10. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich

### Ryzyko raka/gruczolaka jelita grubego a spożycie owoców





**Tabela 5.1.2-10. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat**

	Ryzyko	95% PU		spożycie owoców	badanie	standaryzowano na / uwagi
La Vecchia C (2001) - CC [278]*	0,63	0,50	0,80	Q3 vs Q1	przeliczone wyniki badań Włoskich, Milan 1983-1999	wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie, palenie tytoniu, picie alkoholu, okres kalendarzowy zbierania wywiadu
La Vecchia C (2001) - RC [278]*	0,76	0,60	0,90			
Chiu BC (2003) -CC (M) [46]*	0,70	0,50	1,00	≥14,7 vs ≤1,7 porcji/tydz	Shanghai, Chiny	wiek, podaż energii, wykształcenie, BMI, dochód, zawodową aktywność fizyczną
Chiu BC (2003) -CC (K) [46]*	0,60	0,40	0,90	≥16,5 vs ≤2,1 porcji/tydz		
Giovannucci E (1992) - CRA (M) [34]**	0,53	0,28	1,02	>7,1 vs <1,9 g/dz	Health Professionals Follow-up St(HPFS)	podaż energii, wiek, uwarunkowania rodzinne
Steinmetz KA (1994) - CC (K) [37]**	0,86	0,58	1,29	>17,4 vs <7,5 porcji/tydz	the Iowa Women's Health Study (IWHs)	podaż energii, wiek
Hertog MG (1996) -DC (M) [48]**	0,30	0,10	0,80	>118 vs <27 g/dz	the Caerphilly Study (CS)	wiek, palenie tytoniu, klasę społeczną, BMI, podaż energii, spożycie tłuszczu (%energii), spożycie alkoholu
Michels KB (2000) -CC (K) [47]**	0,96	0,89	1,03	1 dodatkowa porcja dziennie	the Nurses' Health Study (NHS)	wiek, uwarunkowania rodzinne, wykonywanie sigmoidoskopii w przeszłości, wzrost, BMI, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, aktywność fizyczną, wystąpienie menopauzy, HTZ, przyjmowanie aspiryny, suplementację witamin, podaż energii, spożycie czerwonego mięsa
Michels KB (2000) -RC (K) [47]**	0,96	0,83	1,11			
Michels KB (2000) -CC (M) [47]**	1,08	1,00	1,16	1 dodatkowa porcja dziennie	Health Professionals Follow-up Study (HPFS)	j.w. bez menopauzy i HTZ
Michels KB (2000) -RC (M) [47]**	1,09	0,94	1,26			
Voorrips LE (2000) -CC (K) [56]**	0,73	0,48	1,11	343 vs 65 g/dz	the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer (NCSDC)	wiek, uwarunkowania rodzinne, spożycie alkoholu
Voorrips LE (2000) -RC (K) [56]**	0,67	0,34	1,33			
Voorrips LE (2000) -CC (M) [56]**	1,33	0,90	1,97	286 vs 34 g/dz		
Voorrips LE (2000) -RC (M) [56]**	0,85	0,55	1,32			
Terry P (2001) -CC (K) [39]**	0,76	0,55	1,06	>2,0 vs <1,0 porcji/dz	the Swedish Mammography Screening Cohort	wiek, podaż energii, spożycie czerwonego mięsa i produktów mlecznych
Terry P (2001) -RC (K) [39]**	0,54	0,33	0,89			
Flood A (2002) -CRC (K) [57]**	1,15	0,86	1,53	>0,38 vs <0,09 porcji/dz	the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)	podaż energii, suplementację witamin, BMI, wzrost, przyjmowanie NSLPZ, palenie tytoniu, wykształcenie, aktywność fizyczna, spożycie zbóż, czerwonego mięsa, wapnia, witaminy D, alkoholu i warzyw
McCullough ML (2003) -CC (K) [250]**	0,74	0,47	1,16	>6,0 vs <1,2 porcji/dz	the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II)	wiek, wysiłek fizyczny (METs), przyjmowanie aspiryny, palenie tytoniu, wywiad rodzinny, BMI, wykształcenie, podaż energii, przyjmowanie preparatów wielowitaminowych, spożycie wapnia i czerwonego mięsa, przyjmowanie HTZ
McCullough ML (2003) -CC (M) [250]**	1,11	0,76	1,62	>6,2 vs <1,2 porcji/dz	the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II)	j.w. bez HTZ

CRC -rak jelita grubego (colorectal cancer); CC -rak okrężnicy (colon cancer); RC -rak odbytnicy (rectal cancer);  
 CRA -gruczolak jelita grubego (colorectal adenoma); DC -nowotwory przewodu pokarmowego ogółem (digestive cancer);  
 M -mężczyźni; K -kobiety;  
 \* -badanie kliniczno-kontrolne; \*\* -badania kohortowe;

W obecnym badaniu nie stwierdzono szkodliwego wpływu zwiększonego spożycia soli kuchennej (NaCl) na ryzyko raka żołądka. Obecnie uważa się, że chlorek sodu może zwiększać ryzyko tego nowotworu. Substancja ta ma działanie drażniące na błonę śluzową i może prowadzić do jej uszkodzenia. W miejscu uszkodzenia dochodzi do przyspieszenia podziałów komórkowych, co przy dodatkowym oddziaływaniu szkodliwych substancji może prowadzić do zapoczątkowania procesu nowotworowego [187]. Teorię o szkodliwym oddziaływaniu soli kuchennej popierały wyniki badań wielu autorów [152,188,279,280]. Także Ward stwierdził 80% wzrost ryzyka raka żołądka u osób spożywających częściej niż dwa razy w miesiącu solone chrupki lub krakersy (Isz = 1,8; 95% PU: 1,2-2,8) [165]. Lee ponad 3,5-krotny wzrost ryzyka u tych, którzy preferowali spożywanie dużej ilości soli (RW = 3,7; 95% PU: 1,1-12,5) [158]. Z kolei Qiu wykazał zwiększenie ryzyka raka u badanych, którzy znaleźli się w czwartym kwartylu spożycia sodu, według autora pochodzącego głównie z soli kuchennej (dla mężczyzn: Isz = 3,22; 95% PU: 1,25-8,26; dla kobiet: Isz = 8,40; 95% PU: 1,09-64,77) [196]. Podobnie szkodliwe działanie sodu pokazała praca Harrisona, jednak zaobserwowany stopień zwiększenia ryzyka raka żołądka nie był tak duży jak w poprzednich badaniach (Isz = 1,4; 95% PU: 1,0-2,0) [152].

Nie wszystkie badania epidemiologiczne nad nowotworami żołądka wskazywały na szkodliwość spożywania soli kuchennej. Munoz w 2001 roku opublikowała pracę, w której u osób zawsze dodających soli do posiłków zaobserwowała ponad 5-krotny wzrost ryzyka raka żołądka (Isz = 5,2; 95% PU: 2,2-12,2) [166]. Z drugiej strony wyniki tego samego badania pokazały, że w grupie o najwyższym spożyciu soli na osobę ( $\geq 8$  g/dz) ryzyko tego nowotworu malało o 30% (Isz = 0,7; 95% PU: 0,5-1,1) a u osób, które miały najwyższe stężenie sodu w moczu, ryzyko to było jeszcze mniejsze (Isz = 0,3; 95% PU: 0,2-0,5) [166]. Podobnie w okresie ostatnich 5 lat brak szkodliwego wpływu chlorku sodu na ryzyko raka żołądka obserwowali Ito [157] Chen [160,281], Kim [176] oraz Huang [156].

Pomimo, że nie wszystkie badania jednoznacznie wskazywały na szkodliwy wpływ soli kuchennej na ryzyko raka żołądka, dotychczasowe wyniki były wystarczająco przekonujące by World Cancer Research Fund i American Institute for Cancer Research w wytycznych mających na celu ograniczenie zachorowań na nowotwory zalecały ograniczenie spożycia chlorku sodu do ilości poniżej 6 gramów dziennie (mając na uwadze całkowitą ilość soli w spożywanych pokarmach). W prezentowanym w tej pracy badaniu zaleceń tych nie spełniało aż 330 osób (76,6%) z grupy wszystkich

zrekrutowanych chorych na nowotwór przewodu pokarmowego i 390 (71,2%) badanych z grupy kontrolnej.

W przedstawionym tutaj badaniu nie wykazano wpływu zwiększonego spożycia wapnia na ryzyko raka okrężnicy lub odbytnicy. Podobnie korzystnej roli wapnia w nowotworach jelita grubego nie potwierdziła metaanaliza badań przeprowadzona przez Martinez i Willetta (RW = 0,74; 95% PU: 0,36-1,50) [109]. Ochronnej roli wapnia nie potwierdziła także praca Bergasma-Kadijk, w której po przeanalizowaniu wyników 27 badań kliniczno-kontrolnych oraz 16 badań kohortowych opublikowanych na przestrzeni lat 1980 - 1994 stwierdzono niewielką i statystycznie nieistotną redukcję ryzyka raka jelita grubego (RW = 0,89; 95% PU<sub>po uwzględnieniu jakości badań</sub>: 0,50-1,60) [116]. Z drugiej strony zarówno Pietinen w badaniu fińskim ATBC jak i Wu w HPFS w grupach o większym spożyciu wapnia zaobserwowali zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (RW odpowiednio: 0,6; 95% PU: 0,4-0,9 [110] i 0,64; 95% PU: 0,43-0,95 [111]). Także Baron w badaniu interwencyjnym CPPS w grupie, która suplementowała 3 gramy węglanu wapnia w czasie 3 lat stwierdził 15% zmniejszenie ryzyka nawrotu gruczolaka jelita grubego (RW = 0,85; 95% PU: 0,74-0,98) [117]. Analiza 10 badań kohortowych wykazała ochronne działanie mleka. Cho i wsp. zaobserwowali w grupie spożywającej  $\geq 250$  gramów tego produktów znamienne 15% zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (RW = 0,85; 95% PU: 0,78-0,94), które po uwzględnieniu lokalizacji okazało się istotne dla nowotworów dystalnego odcinka okrężnicy i odbytnicy [115]. Autorzy ci nie stwierdzili takiej zależności dla spożywania sera lub jogurtu.

Uważa się, że ochronna rola wapnia w etiologii nowotworów jelita grubego polega na wiązaniu wtórnych kwasów tłuszczowych i tworzeniu nierozpuszczalnych soli, w ten sposób pozbawiając tych kwasów potencjału karcynogennego [104]. W badaniach zaobserwowano także, że wapń ma zdolność hamowania aktywności proliferacyjnej komórek [108].

Badania epidemiologiczne i przeprowadzone metaanalizy często nie potwierdzały ochronnego znaczenia zwiększonej podaży wapnia w nowotworach jelita grubego. Podobnie nie do końca jednoznaczne były wyniki badań nad witaminą D [282,283,284]. Na podstawie dostępnej wiedzy szacuje się, że spodziewana redukcja ryzyka omawianych nowotworów w przypadku zwiększenia zawartości wapnia w diecie nie byłaby na tyle duża, by w celu zmniejszenia ryzyka raka jelita grubego zalecać zwiększenie spożywania tego składnika pokarmowego [285].

## 5.2. Zalety i wady prezentowanego badania

Badanie prezentowane w tej pracy jest badaniem kliniczno-kontrolnym z grupą kontrolną stworzoną z pacjentów hospitalizowanych. Badanie takie ma swoje zalety i swoje wady [286]. Wśród zalet przeprowadzonego badania należy wymienić:

- włączenie do badania relatywnie dużej liczby badanych osób,
- przeprowadzenie dokładnej weryfikacji rozpoznań w grupie chorych na nowotwory i włączenie do badania wyłącznie osób z rozpoznaniem po raz pierwszy gruczolakorakiem (typu sporadycznego) - co umożliwiło stworzenie grup jednorodnych pod względem nozologicznym,
- uzyskanie rzetelnej informacji o rodzaju i ilości spożywanych pokarmów, dzięki wykorzystaniu zwalidowanego kwestionariusza FFQ, zgodnie z obecnie uznanymi metodami oceny żywienia w badaniach epidemiologicznych [287,288],
- przeprowadzenie wywiadów żywieniowych przez specjalnie przeszkolonych ankieterów, co jak pokazały badania, pozwala na uzyskanie bardziej wiarygodnych informacji o spożywanych pokarmach [289],
- uzyskanie informacji na temat zwyczajów żywieniowych sprzed 5 lat przed wystąpieniem dolegliwości (lub 5 lat przed momentem wywiadu w grupie kontrolnej) co zmniejszyło ryzyko, że dolegliwości i wystąpienie choroby wpłynęły na zmianę zwyczajów żywieniowych i co pozwoliło na opisanie sposobu żywienia badanych z okresu przed wystąpieniem choroby.
- przeprowadzenie standaryzacji na energię przy wykorzystaniu „gęstości spożycia” tzn. wyrażenia ilości spożywanych składników pokarmowych na 1000 kcal pochłoniętej energii co, w porównaniu do analizowania wartości bezwzględnych, daje bardziej trafną ocenę wpływu ilości spożywanych składników pokarmowych na ryzyko występowania chorób [290],
- uwzględnienie w analizach wielowymiarowych dużej liczby zmiennych zakłócających, wśród których znalazły się: wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika (dla innych niż błonnik badanych składników pokarmowych), podaż energii, suplementacja witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, obciążenie rodzinne nowotworami przewodu pokarmowego, wskaźnik masy ciała (BMI) oraz poziom aktywności fizycznej,

---

Jak każde badanie kliniczno-kontrolne posiada ono także pewne wady. W przeprowadzonym badaniu:

- uzyskiwano informacje na temat zwyczajów żywieniowych z przeszłości, co związane jest z zapominaniem pewnych faktów przez respondentów. Natomiast, ze względu na podobny sposób uzyskiwania danych od wszystkich respondentów, założono, że powstały poziom błędów był podobny w grupie chorych na nowotwór oraz w grupie kontrolnej i nie wpłynął istotnie na obserwowane wyniki. Dodatkowo celem oceny było określenie przeciętnego sposobu odżywiania respondentów, a nie uzyskania szczegółów dotyczących okazynego spożywania nietypowych pokarmów.
- wykorzystano grupę kontrolną stworzoną z pacjentów hospitalizowanych. Biorąc jednak pod uwagę charakterystykę rozpoznań w tej grupie, należy zauważyć, że główną przyczyną hospitalizacji w grupie kontrolnej były choroby układu krążenia, najczęstszej przyczyny chorobowości i umieralności w populacji generalnej, co w pewnym stopniu broni trafności zewnętrznej przeprowadzonego badania.
- nie można stwierdzić z całą pewnością, że wywołana dolegliwościami zmiana sposobu żywienia w grupie chorych na raka nie miała wpływu na jakość informacji o ilości i rodzaju spożywanych pokarmów z okresu przed chorobą.
- nie uwzględniono potencjalnego wpływu innych zmiennych zakłócających (jak zakażenie *Helicobacter pylori*, spożywanie kwasu foliowego, przyjmowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych) mogących mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Odnosząc się do ograniczeń tego badania, zakażenie *Helicobacter pylori* jest uznanym czynnikiem ryzyka raka żołądka [291,292,293]. W obecnym badaniu nie były dostępne informacje na temat obecności zakażenia tym patogenem u badanych. W badaniu tym w analizach uwzględniono natomiast wykształcenie - jeden z elementów statusu społeczno-ekonomicznego, który, jak pokazały badania, ściśle związany jest z częstością zakażeń *H. pylori* [294]. Tym samym uwzględnienie wykształcenia pozwoliło przynajmniej częściowo wyeliminować zakłócający wpływ *H. pylori*.

Czynnikiem wpływającym na ryzyko raka jelita grubego jest kwas foliowy i witamina B<sub>12</sub> [295,296]. Niskie spożycie kwasu foliowego i niedobory witaminy B<sub>12</sub>

mogą zaburzać metylację DNA oraz produkcję prawidłowego DNA [296]. Niedawno przeprowadzone badania wykazały, że zaburzenia syntezy DNA oraz hipometylacja DNA są ważnymi czynnikami ryzyka rozwoju raka jelita grubego [297]. W przeprowadzonym badaniu nie uwzględniono tych witamin w analizach, gdyż dostępne oprogramowanie nie umożliwiało oceny spożycia tych składników pokarmowych.

Nie posiadano także informacji o stosowaniu przez badanych niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ). Wyniki epidemiologicznych badań obserwacyjnych pokazują, że dłuższe stosowanie NSLPZ może odgrywać ochronną rolę, zmniejszając ryzyko raka żołądka [298] i raka jelita grubego [299,300]. Mechanizm działania tych związków nie został do końca wyjaśniony. NSLPZ blokują syntezę prostaglandyn przez hamowanie cyklooksygenazy. Jak pokazują badania za procesy karcynogenezy odpowiada szlak cyklooksygenazy-2. Jednak najczęściej stosowane dawki aspiryny nie zawsze hamowały tę izoformę enzymu [301]. Proponowano także mechanizmy ochronnego działania NSLPZ niezależne od cyklooksygenazy [302,303]. W omawianych nowotworach korzystny efekt aspiryny obserwowano, gdy lek ten przyjmowano przez 10 do 20 lat [304], co ze względu na liczne działania niepożądane, a zwłaszcza zwiększone ryzyko krwawień, związane z przewlekłym przyjmowaniem leków tej grupy [300,305], znacznie ogranicza przydatność ich stosowania w celu zapobiegania rakom jelita grubego.

Podsumowując można stwierdzić, że prowadząc badania nad rolą spożywanych składników pokarmowych na ryzyko nowotworów należy także wziąć pod uwagę, że pokarmy, w tym także warzywa i owoce zawierają liczne substancje toksyczne. Są to między innymi związki pochodzenia organicznego stosowane w rolnictwie i przemyśle, wśród których, ze względu na szkodliwość, szczególną uwagę zwracają organiczne związki chloru (OCs), polichlorowane bifenole (PCBs), pestycydy (DDT), linolany (HCH), a także metale ciężkie i inne związki o potencjalnym działaniu nowotworowym [306,307]. W żywności znajdują się także mykotoksyny (uważa się, że jednym z czynników odpowiedzialnych za spadek zapadalności na raka żołądka w krajach rozwiniętych na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat jest między innymi poprawa sposobów przechowywania żywności [234]).

Toksyczne związki obecne w pokarmach mogą w znaczący sposób wpływać na obserwowane ryzyko związane ze spożywaniem różnych składników pokarmowych. Wydaje się, że istnieje dodatkowa potrzeba opracowania informacji o zawartości

szkodliwych związków w pokarmach, by możliwe było uwzględnienie ich wpływu w prowadzonych badaniach nad rolą żywienia w etiologii chorób.

Badania nad znaczeniem zwyczajów żywieniowych nie są badaniami prostymi. Wielu autorów pomimo stwierdzanego wpływu spożywania różnych składników pokarmowych na ryzyko badanych nowotworów nie uzyskało wyników statystycznie istotnych. Występujące w badaniach epidemiologicznych trudności w uzyskaniu jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o rolę spożywanych pokarmów w etiologii chorób nowotworowych przewodu pokarmowego mogą być związane z bardzo dużą różnorodnością spożywanych pokarmów oraz dodatkowym oddziaływaniem wielu zmiennych zakłócających. Ponadto nie znamy czynników odpowiedzialnych za dużą zmienność osobniczą reakcji poszczególnych osób na te same czynniki środowiska zewnętrznego. Nie potrafimy także oszacować w jaki sposób czynniki, na które badani narażeni byli w przeszłości, zwłaszcza w okresie wczesnego dzieciństwa, mogą warunkować występowanie podatności na rozwój chorób nowotworowych.

Także w prezentowanym w tej pracy badaniu nie udało się potwierdzić wszystkich spodziewanych zależności, na obecność których wskazywały wyniki badań na zwierzętach lub obserwacje innych autorów. Niemniej jednak w oparciu o wyniki uzyskane w tym badaniu wyciągnięto następujące wnioski:

## 6. Wnioski

1. Podaż dużych ilości energii może stanowić czynnik ryzyka raka żołądka i jelita grubego. Przy generowaniu wytycznych co do ilości pochłanianej energii należy, uwzględniając poziom aktywności fizycznej, starać się zapobiegać rozwojowi nadwagi i otyłości.
2. Zwiększone spożywanie błonnika zmniejsza o około 30-40% ryzyko raka żołądka i jelita grubego. Korzystny efekt był widoczny przy spożywaniu relatywnie małych ilości tego składnika pokarmowego.
3. Zwiększone spożycie mono- i polisacharydów może podnosić ryzyko raka żołądka i okrężnicy. Jednak doniesienia te należy traktować z ostrożnością i w celu potwierdzenia istnienia takiej zależności potrzebne są dalsze badania.
4. Zwiększona podaż nasyconych kwasów tłuszczowych może podnosić ryzyko wystąpienia raka żołądka i raka odbytnicy. Nie wykazano znamiennego wpływu zwiększonego spożycia pozostałych kwasów tłuszczowych na ryzyko badanych nowotworów.
5. Spożywanie większej ilości witamin, w tym witamin antyoksydacyjnych nie było jednoznacznie związane z mniejszym ryzykiem raka żołądka, okrężnicy lub odbytnicy, natomiast uzyskane wyniki wraz z zaobserwowaną ochronną rolą błonnika wspierają słuszność zaleceń mówiących o zwiększeniu spożycia pokarmów zawierających większe ilości tych składników pokarmowych.
6. Nie wykazano wpływu zwiększonego spożycia soli kuchennej na ryzyko raka żołądka oraz wapnia na ryzyko raka jelita grubego. W celu jednoznacznego określenia rzeczywistej roli tych składników mineralnych potrzebne są zakrojone na szeroką skalę dalsze badania.
7. Mając na uwadze zmniejszenie zagrożenia zachorowaniem na raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy zasadne jest propagowanie zwiększenia spożycia warzyw i owoców do zalecanych 400 do 800 gramów dziennie przy jednoczesnym ograniczeniu podaży tłuszczów.



## 7. Streszczenie

Celem badania było określenie związku pomiędzy zwyczajami żywieniowymi mierzonymi ilością spożywanych makro i mikroelementów a ryzykiem wystąpienia raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy. Badaniami kliniczno-kontrolnymi objęto 192 osoby z potwierdzonym histopatologicznie pierwotnym gruczolakorakiem żołądka, 98 chorych z rakiem okrężnicy oraz 141 osób z rakiem odbytnicy. Do grupy kontrolnej włączono 548 osób hospitalizowanych, u których nie stwierdzono żadnych chorób przewodu pokarmowego oraz chorób wymagających stosowania ograniczeń dietetycznych.

Informacje o zwyczajach żywieniowych uzyskano wykorzystując kwestionariusz żywieniowy FFQ obejmujący 148 pokarmów i grup produktów spożywczych. Wywiad obejmował ocenę zwyczajów żywieniowych w okresie pełnego roku kalendarzowego. Pytania dotyczyły spożywania pokarmów na 5 lat przed wystąpieniem dolegliwości (w grupie kontrolnej 5 lat przed wywiadem). Ilość dziennej podaży energii oraz spożytych makro i mikroskładników pokarmowych wyliczono wykorzystując specjalny program komputerowy. Składniki pokarmowe wyrażono w postaci gęstości tzn. na każde 1000 kcal pochłoniętej energii i skategoryzowano zgodnie z rozkładem tercyłowym spożycia w grupie kontrolnej. Dolny tercył spożycia przyjęto za grupę odniesienia.

Ryzyko wystąpienia raka żołądka, okrężnicy i odbytnicy związane z podażą składników pokarmowych oszacowano w modelu wielowymiarowej regresji logistycznej za zmienne zakłócające uznając wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, spożycie błonnika, podaż energii, suplementację witamin, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, uwarunkowania rodzinne, BMI oraz aktywność fizyczną.

W badaniu zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia raka żołądka i odbytnicy w grupie o zwiększonej podaży energii oraz wzrost ryzyka raka okrężnicy u osób spożywających większe ilości mono- i polisacharydów. Polisacharydy zwiększały także ryzyko raka żołądka, jednak wynik nie był statystycznie istotny. Analizując rolę tłuszczów zaobserwowano jedynie wzrost ryzyka raka żołądka i raka odbytnicy wśród osób spożywających większe ilości nasyconych kwasów tłuszczowych oraz nieznamiennie zmniejszenie ryzyka tych nowotworów dla zwiększonego spożycia kwasu  $\alpha$ -linolenowego. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono także, że zwiększone spożycie błonnika zmniejszało ryzyko badanych nowotworów.

Badając wpływ witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zaobserwowano, że zwiększona podaż  $\beta$ -karotenu związana była z redukcją raka żołądka i raka odbytnicy. Podobnie ryzyko badanych nowotworów zmniejszało zwiększone spożycie witaminy E. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego wpływu podaży składników mineralnych na ryzyko analizowanych nowotworów.

Wyniki przeprowadzonego badania popierają obserwacje innych autorów o szkodliwej roli zwiększonej podaży energii w etiologii nowotworów przewodu pokarmowego. Wspierają one także słuszność spożywania produktów o dużej zawartości błonnika i witamin. Zaobserwowane zwiększone ryzyko raka żołądka i okrężnicy związane ze zwiększoną podażą mono i polisacharydów może być tłumaczone przez wpływ tych składników na uwalnianie greliny, jednak w celu potwierdzenia tych zależności konieczne są dalsze ukierunkowane badania.

## 8. Summary

The aim of the study was to evaluate the relationship between dietary factors, expressed by intake of macro and micronutrients, and the risk of stomach cancer, colon cancer and rectal cancer. In total, 192 histologically confirmed primary adenocarcinomas of the stomach, 98 of the colon and 141 of the rectum were included into the case-control study. There were 548 hospital-based controls without diagnoses of any gastrointestinal disease and other illnesses, where dietary restrictions are required.

Food frequency questionnaire (FFQ) was used to collect data on 148 dietary items. One-year dietary recalls on usual past diet, in 5 years prior to the onset of the symptoms (or 5 years before the interview among controls) were administered. The average amount of daily energy intake and consumption of macro and micronutrients were assessed by special software. Nutrients were expressed as density, i.e. the amount consumed per 1000 kcal of energy. Subjects were categorised by tertiles on the basis of daily consumption of nutrient items in the control group. Low tertile was defined as a reference level.

Odds ratios for the cancer of stomach, colon and rectum were calculated by multivariable logistic regression models. Age, sex, education, marital status, fibre and energy intake, multivitamin use, alcohol consumption, cigarette smoking, family history, BMI and physical activity were considered as potential confounders.

The results of the study showed, that higher energy intake increased the cancer risk for stomach and rectum. The elevated colon cancer risk for higher consumption of mono and polysaccharides was also observed. Polysaccharides were also found to increase the risk of stomach cancer, but the result was statistically insignificant. The role of fatty acids was analysed too. There was only increased stomach and rectal cancer risk among these, who consumed higher amount of saturated fatty acids. Otherwise, the reduced risk for the higher consumption of  $\alpha$ -linoleic acid was observed, however the risk estimates were insignificant. The current study also showed, that higher consumption of fibre decreased the risk of evaluated cancer sites. There was observed reduced risk for stomach and rectal cancer connected with higher intake of  $\beta$ -carotene.

Similarly, the risk of gastrointestinal cancer was reduced by higher consumption of vitamin E. There was no significant relation between the risk estimates and the consumption of minerals.

The results of the study support observations on harmful effect of energy consumption in the aetiology of gastrointestinal cancers. Moreover, the legitimacy of consumption of foods rich in fibre and vitamins are also supported by this study. The increased risk of stomach and colon cancer, connected with higher intake of mono and polysaccharides, might be explained by the influence of these nutrients on the releasing of ghrelin. However, further accurate investigations are required to confirm this hypothesis.

## 9. Spis tabel i wykresów

### 9.1. Spis tabel

Tabela 4.1.1-1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka żołądka i grupy kontrolnej	52
Tabela 4.1.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej	56
Tabela 4.1.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	58
Tabela 4.1.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka	58
Tabela 4.1.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	59
Tabela 4.1.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	60
Tabela 4.1.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia węglowodanów	61
Tabela 4.1.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	61
Tabela 4.1.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia błonnika	62
Tabela 4.1.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	63
Tabela 4.1.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	64
Tabela 4.1.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia tłuszczów	66
Tabela 4.1.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	67
Tabela 4.1.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	67
Tabela 4.1.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach	69
Tabela 4.1.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	70
Tabela 4.1.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	71
Tabela 4.1.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie	71
Tabela 4.1.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej	72

---

Tabela 4.1.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	73
Tabela 4.1.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia składników mineralnych	73
Tabela 4.2.1-1. Charakterystyka demograficzno-społeczna chorych na raka okrężnicy i grupy kontrolnej	74
Tabela 4.2.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej	77
Tabela 4.2.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej	78
Tabela 4.2.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka	79
Tabela 4.2.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej	80
Tabela 4.2.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	80
Tabela 4.2.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia węglowodanów	81
Tabela 4.2.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej	82
Tabela 4.2.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia błonnika	82
Tabela 4.2.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej	83
Tabela 4.2.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	84
Tabela 4.2.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia tłuszczów	85
Tabela 4.2.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej	86
Tabela 4.2.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	86
Tabela 4.2.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach	88
Tabela 4.2.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej	88
Tabela 4.2.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka żołądka oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	89
Tabela 4.2.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie	89
Tabela 4.2.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej	90
Tabela 4.2.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka okrężnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	91

---

---

Tabela 4.2.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka okrężnicy dla zwiększonego spożycia składników mineralnych	92
Tabela 4.3.1-1. Charakterystyka społeczno-demograficzna chorych na raka odbytnicy i grupy kontrolnej	93
Tabela 4.3.3-1. Elementy stylu życia i uwarunkowania rodzinne w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej	95
Tabela 4.3.4-1. Podaż energii oraz spożycie białka w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	96
Tabela 4.3.4-2. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonej podaży energii oraz większego spożycia białka	97
Tabela 4.3.4-3. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	98
Tabela 4.3.4-4. Spożycie węglowodanów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	98
Tabela 4.3.4-5. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia węglowodanów	99
Tabela 4.3.4-6. Spożycie błonnika w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	100
Tabela 4.3.4-7. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia błonnika	100
Tabela 4.3.4-8. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	101
Tabela 4.3.4-9. Spożycie tłuszczów w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	102
Tabela 4.3.4-10. Ryzyko (iloraz szans) raka żołądka dla zwiększonego spożycia tłuszczów	103
Tabela 4.3.4-11. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	104
Tabela 4.3.4-12. Spożycie wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	104
Tabela 4.3.4-13. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach	106
Tabela 4.3.4-14. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	107
Tabela 4.3.4-15. Spożycie witamin rozpuszczalnych w wodzie w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	108
Tabela 4.3.4-16. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia witamin rozpuszczalnych w wodzie	108
Tabela 4.3.4-17. Spożycie wybranych składników mineralnych wśród chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej	109
Tabela 4.3.4-18. Spożycie wybranych składników mineralnych w grupie chorych na raka odbytnicy oraz w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	110
Tabela 4.3.4-19. Ryzyko (iloraz szans) raka odbytnicy dla zwiększonego spożycia składników mineralnych	110

---

Tabela 5.1.1-1. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	117
Tabela 5.1.1-2. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	119
Tabela 5.1.2-1. Wyniki badań nad wpływem $\beta$ -karotenu na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	126
Tabela 5.1.2-2. Wyniki badań nad wpływem $\beta$ -karotenu na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	128
Tabela 5.1.2-3. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	132
Tabela 5.1.2-4. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	134
Tabela 5.1.2-5. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	139
Tabela 5.1.2-6. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	141
Tabela 5.1.2-7. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	144
Tabela 5.1.2-8. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	147
Tabela 5.1.2-9. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	150
Tabela 5.1.2-10. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	153

## 9.2. Spis wykresów

Wykres 4.1.2-1. Lokalizacja nowotworu oraz klasyfikacja Laurena w badanej grupie chorych na raka żołądka	54
Wykres 4.1.2-2. Przyczyny hospitalizacji osób z grupy kontrolnej	55
Wykres 4.1.4-1. Indywidualna średnia dzienna podaż energii w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej	57
Wykres 4.1.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie błonnika w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	62
Wykres 4.1.4-3. Indywidualne średnie dzienne spożycie $\beta$ -karotenu i witaminy E w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	68
Wykres 4.1.4-4. Indywidualna średnia dzienna podaż witaminy C w grupie chorych na raka żołądka i w grupie kontrolnej	70



---

Wykres 4.2.2-1. Lokalizacja nowotworu w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy	75
Wykres 4.2.4-1. Indywidualna średnia podaż energii w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej	78
Wykres 4.2.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie witaminy E w grupie chorych na raka okrężnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	87
Wykres 4.3.4-1. Indywidualna średnia podaż energii w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej	96
Wykres 4.3.4-2. Indywidualne średnie dzienne spożycie błonnika w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	99
Wykres 4.3.4-3. Indywidualne średnie dzienne spożycie $\beta$ -karotenu i witaminy E w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej (na 1000 kcal)	105
Wykres 4.3.4-4. Indywidualna średnia dzienna podaż witaminy C w grupie chorych na raka odbytnicy i w grupie kontrolnej	107
Wykres 5.1.1-1. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka żołądka opublikowane w czasie ostatnich kilkunastu lat	116
Wykres 5.1.1-2. Wyniki badań nad wpływem błonnika na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	118
Wykres 5.1.2-1. Wyniki badań nad wpływem $\beta$ -karotenu na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	125
Wykres 5.1.2-2. Wyniki badań nad wpływem $\beta$ -karotenu na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	127
Wykres 5.1.2-3. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	131
Wykres 5.1.2-4. Wyniki badań nad wpływem witaminy E na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	133
Wykres 5.1.2-5. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	138
Wykres 5.1.2-6. Wyniki badań nad wpływem witaminy C na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	140
Wykres 5.1.2-7. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	143
Wykres 5.1.2-8. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka żołądka opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	146
Wykres 5.1.2-9. Wyniki badań nad wpływem spożywania warzyw na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	149
Wykres 5.1.2-10. Wyniki badań nad wpływem spożywania owoców na ryzyko raka jelita grubego opublikowanych w czasie ostatnich kilkunastu lat	152

## 10. Literatura

---

- <sup>1</sup> Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncology* 2001;2:533-543
- <sup>2</sup> Adami HO HD, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology. Cancer in the World*. New York: Oxford University Press; 2002: 16-18
- <sup>3</sup> Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
- <sup>4</sup> Facchini U, Camnasio M, Cantaboni A, Decarli A, La Vecchia C. Geographical variation of cancer mortality in Italy. *Int J Epidemiol* 1985;14:538-548
- <sup>5</sup> Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75:154-170
- <sup>6</sup> Zeeb H, Razum O, Blettner M, Stegmaier C. Transition in cancer patterns among Turks residing in Germany. *Eur J Cancer* 2002;38:705-711
- <sup>7</sup> Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000;11:403-411
- <sup>8</sup> Doll R, Peto R. The causes of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308
- <sup>9</sup> Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environmental Health Perspectives* 1995;103 Suppl 8:165-170
- <sup>10</sup> Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488
- <sup>11</sup> Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Zakład Poligraficzno-Wydawniczy "Weda". Warszawa 2004, s.72-73.
- <sup>12</sup> Trowell H. Definition of dietary fiber and hypothesis is a prospective factor in certain diseases. *Am J Clin Nutr* 1976;29:417
- <sup>13</sup> Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.): *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Warszawa, PWN, 1998;138-151
- <sup>14</sup> Prosky L. When is dietary fiber considered a functional food? *Biofactors* 2000;12:289-297
- <sup>15</sup> Prosky L. What is dietary fiber? *JAOAC Int* 2000;83:985-987
- <sup>16</sup> Spiller RC. Pharmacology of dietary fibre. *Pharmacol Ther* 1994;62:407-427
- <sup>17</sup> Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut* 1997;41:245-251
- <sup>18</sup> Fleming SE, Marthinsen D, Kuhnlein H. Colonic function and fermentation in men consuming high fiber diets. *J Nutr* 1983;113:2535-2544
- <sup>19</sup> Staniforth DH, Baird IM, Fowler J, Lister RE. The effects of dietary fibre on upper and lower gastrointestinal transit times and faecal bulking. *J Int Med Res* 1991;19:228-233
- <sup>20</sup> McCullogh JS, Ratcliffe B, Mandir N, Carr KE, Goodlad RA. Dietary fibre and intestinal microflora: effects on intestinal morphometry and crypt branching. *Gut* 1998;42:799-806
- <sup>21</sup> Fleming SE, Rodriguez MA. Influence of dietary fiber on fecal excretion of volatile fatty acids by human adults. *J Nutr* 1983;113:1613-1625
- <sup>22</sup> Scheppach W, Luehrs H, Menzel T. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *Br J Nutr* 2001;85 Suppl 1:S23-30

- 
- <sup>23</sup> Wolever TMS, Fernandes J, Rao AV. Serum acetate:propionate ratio is related to serum cholesterol in men but not women. *J Nutr* 1996;126:2790-2797
- <sup>24</sup> Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997;6 Suppl 1:S43-45
- <sup>25</sup> Champ MM. Physiological aspects of resistant starch and in vivo measurements. *J AOAC Int* 2004;87:749-755
- <sup>26</sup> Pool-Zobel BL, Selvaraju V, Sauer J, Kautenburger T, Kiefer J, Richter KK, Soom M, Wolf S. Butyrate may enhance toxicological defence in primary, adenoma and tumor human colon cells by favourably modulating expression of glutathione S-transferases genes, an approach in nutrigenomics. *Carcinogenesis* 2005;26:1064-1076
- <sup>27</sup> Naaeder SB, Evans DF, Archampong EQ. Effect of acute dietary fibre supplementation on colonic pH in healthy volunteers. *West Afr J Med* 1998;17:153-156
- <sup>28</sup> Jacobs LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:747-760
- <sup>29</sup> Hu Y, Martin J, Le Leu R, Young GP. The colonic response to genotoxic carcinogens in the rat: regulation by dietary fibre. *Carcinogenesis* 2002;23:1131-1137
- <sup>30</sup> Brownlee IA, Havler ME, Dettmar PW, Allen A, Pearson JP. Colonic mucus: secretion and turnover in relation to dietary fibre intake. *Proc Nutr Soc* 2003;62:245-249
- <sup>31</sup> Satchithanandam S, Vargofcak-Apker M, Calvert RJ, Leeds AR, Cassidy MM. Alteration of gastrointestinal mucin by fiber feeding in rats. *J Nutr* 1990;120:1179-1184
- <sup>32</sup> Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA, Kune S, L'Abbe KA, Lee HP, Lee M, Miller AB, Peters RK, Potter JD, Riboli E, Slattery ML, Trichopoulos D, Tuyns A, Tzonou A, Whittemore AS, Wu-Williams AH, Shu Z. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887-1896
- <sup>33</sup> Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T, Boffetta P, Garfinkel L, Heath CW Jr. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1491-1500
- <sup>34</sup> Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:91-98
- <sup>35</sup> Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-1672
- <sup>36</sup> Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-176
- <sup>37</sup> Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR, Potter JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1-15
- <sup>38</sup> Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999;10:387-396
- <sup>39</sup> Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525-533

- 
- <sup>40</sup> Mai V, Flood A, Peters U, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int J Epidemiol* 2003;32:234-239
- <sup>41</sup> Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000;356:1300-1306
- <sup>42</sup> Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2002
- <sup>43</sup> Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper MR, Kikendall JW, Cahill J. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1149-1155
- <sup>44</sup> Jacobs ET, Giuliano AR, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Hess LM, Alberts DS, Martinez ME. Intake of supplemental and total fiber and risk of colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:906-914
- <sup>45</sup> Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-1039
- <sup>46</sup> Chiu BC, Ji BT, Dai Q, Gridley G, McLaughlin JK, Gao YT, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:201-208
- <sup>47</sup> Michels KB, Edward Gi, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1740-1752
- <sup>48</sup> Hertog MG, Bueno-de-Mesquita HB, Fehily AM, Sweetnam PM, Elwood PC, Kromhout D. Fruit and vegetable consumption and cancer mortality in the Caerphilly Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:673-677
- <sup>49</sup> Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998;148:761-774
- <sup>50</sup> Beecher CW. Cancer preventive properties of varieties of Brassica oleracea: a review. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1166S-1170S
- <sup>51</sup> Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:1244-1251
- <sup>52</sup> Zhang Y, Kensler TW, Cho CG, Posner GH, Talalay P. Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3147-3150
- <sup>53</sup> Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-331
- <sup>54</sup> Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, Sharoni Y. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer* 1995;24:257-266

- 
- <sup>55</sup> Witte JS, Longnecker MP, Bird CL, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol* 1996;144:1015-1025
- <sup>56</sup> Voorrips LE, Goldbohm RA, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000;152:1081-1092
- <sup>57</sup> Flood A, Velie EM, Chatterjee N, Subar AF, Thompson FE, Lacey JV Jr, Schairer C, Troisi R, Schatzkin A. Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr* 2002;75:936-943
- <sup>58</sup> Dietrich M, Block G, Hudes M, Morrow JD, Norkus EP, Traber MG, Cross CE, Packer L. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F(2)-isoprostanes in plasma of smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:7-13
- <sup>59</sup> Gałaś A. Clinical picture and natural history of the diseases. Stomach cancer. In Jędrychowski W (ed.) *Gastrointestinal cancer in Poland -Nutritional epidemiologic study*. Jagiellonian University Press, Kraków 2004; 25-41
- <sup>60</sup> Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1385S-1392S
- <sup>61</sup> Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994;70:1150-1155
- <sup>62</sup> Enger SM, Longnecker MP, Chen MJ, Harper JM, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Dietary intake of specific carotenoids and vitamins A, C, and E, and prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:147-153
- <sup>63</sup> Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA, Folsom AR. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993;53:4230-4237
- <sup>64</sup> Albanes D, Malila N, Taylor PR, Huttunen JK, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, Hartman AM, Barrett MJ, Pietinen P, Hartman TJ, Sipponen P, Lewin K, Teerenhovi L, Hietanen P, Tangrea JA, Virtanen M, Heinonen OP. Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:197-205
- <sup>65</sup> Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437-446
- <sup>66</sup> Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW, Mandel JS, Nierenberg DW, Rothstein R, Snover DC, Stevens MM, Summers RW, van Stolk RU, for The Polyp Prevention Study Group. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:141-147
- <sup>67</sup> La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S, Russo A, Conti E, Falcini F, Giacosa A, Montella M, Decarli A. Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1997;73:525-530
- <sup>68</sup> Slattery ML, Benson J, Curtin K, Ma KN, Schaeffer D, Potter JD. Carotenoids and colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2000;71:575-582

- 
- <sup>69</sup> MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, Lambert J, Newland RC, Ngu M, Russell A, Ward M, Wahlqvist ML, the Australian Polyp Prevention Project. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1760-1766
- <sup>70</sup> Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Barnhart S, Balmes J, Cherniack M, Cullen M, Glass A, Keogh J, Liu D, Meyskens Jr F, Perloff M, Valanis B, Williams Jr J. Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers. *IARC Sci Publ* 1996:67-85
- <sup>71</sup> Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2102-2106
- <sup>72</sup> Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11:617-626
- <sup>73</sup> Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR, Beck GJ, Greenberg ER. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:717-722
- <sup>74</sup> Lechner D, Kallay E, Cross HS. Phytoestrogens and colorectal cancer prevention. *Vitam Horm* 2005;70:169-198
- <sup>75</sup> Potter JD, Steinmetz K. Vegetables, fruit and phytoestrogens as preventive agents. *IARC Sci Publ* 1996;61-90
- <sup>76</sup> Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560-568
- <sup>77</sup> Singh RP, Agarwal R. Natural flavonoids targeting deregulated cell cycle progression in cancer cells. *Curr Drug Targets* 2006;7:345-354
- <sup>78</sup> Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999;20:1657-1666
- <sup>79</sup> Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer (review). *Anticancer Res* 1988;8:739-748
- <sup>80</sup> Lee SY, Munerol B, Pollard S, Youdim KA, Pannala AS, Kuhnle GG, Debnam ES, Rice-Evans C, Spencer JP. The reaction of flavanols with nitrous acid protects against N-nitrosamine formation and leads to the formation of nitroso derivatives which inhibit cancer cell growth. *Free Radic Biol Med* 2006;40:323-334
- <sup>81</sup> Weisburger JH, Chung FL. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1145-1154
- <sup>82</sup> Bagchi M, Balmoori J, Bagchi D, Ray SD, Kuszynski C, Stohs SJ. Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis, and antioxidants in human oral keratinocytes. *Free Radic Biol Med* 1999;26:992-1000
- <sup>83</sup> Kim YI. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *J Nutr* 2005;135:2703-2709

- 
- <sup>84</sup> Kim YI. Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:511-519
- <sup>85</sup> Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999;10:66-88
- <sup>86</sup> Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:265-273
- <sup>87</sup> Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129:517-524
- <sup>88</sup> Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2001;11:65-72
- <sup>89</sup> Miller AB, Howe GR, Jain M, Craib KJ, Harrison L. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colo-rectal cancer. *Int J Cancer* 1983;32:155-161
- <sup>90</sup> Potter JD, McMichael AJ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:557-569
- <sup>91</sup> Hursting SD, Thornquist M, Henderson MM. Types of dietary fat and the incidence of cancer at five sites. *Prev Med* 1990;19:242-253
- <sup>92</sup> Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996;74:159-164
- <sup>93</sup> Weisburger JH, Reddy BS, Barnes WS, Wynder EL. Bile acids, but not neutral sterols, are tumor promoters in the colon in man and in rodents. *Environ Health Perspect* 1983;50:101-107
- <sup>94</sup> Qiao D, Gaitonde SV, Qi W, Martinez JD. Deoxycholic acid suppresses p53 by stimulating proteasome-mediated p53 protein degradation. *Carcinogenesis* 2001;22:957-964
- <sup>95</sup> Magnuson BA, Shirliff N, Bird RP. Resistance of aberrant crypt foci to apoptosis induced by azoxymethane in rats chronically fed cholic acid. *Carcinogenesis* 1994;15:1459-1462
- <sup>96</sup> Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1564S-1571S
- <sup>97</sup> Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Parpinel M, Decarli A, Giacosa A, Trichopoulos D. Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. *Cancer* 1998;82:448-453
- <sup>98</sup> Welsch CW. Review of the effects of dietary fat on experimental mammary gland tumorigenesis: role of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1995;18:757-773
- <sup>99</sup> Tsai WS, Nagawa H, Kaizaki S, Tsuruo T, Muto T. Inhibitory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on sigmoid colon cancer transformants. *J Gastroenterol* 1998;33:206-212
- <sup>100</sup> Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83:217-244
- <sup>101</sup> Slattery ML, Potter JD, Duncan DM, Berry TD. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997;73:670-677
- <sup>102</sup> Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:913-914

- 
- <sup>103</sup> Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2003;32:200-209
- <sup>104</sup> Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1323-1325
- <sup>105</sup> Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003;3:601-614
- <sup>106</sup> Pence BC. Role of calcium in colon cancer prevention: experimental and clinical studies. *Mutat Res* 1993;290:87-95
- <sup>107</sup> Pence BC, Buddingh F. Inhibition of dietary fat-promoted colon carcinogenesis in rats by supplemental calcium or vitamin D3. *Carcinogenesis* 1988;9:187-190
- <sup>108</sup> Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, Grambsch P, Grandits GA, Lillemoe TJ, Louis TA, Potter JD. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1307-1315
- <sup>109</sup> Martinez ME, Willett WC. Calcium, vitamin D, and colorectal cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:163-168
- <sup>110</sup> Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999;10:387-396
- <sup>111</sup> Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437-446
- <sup>112</sup> Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, McKenzie DR, Kushi LH, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1302-1317
- <sup>113</sup> Hyman J, Baron JA, Dain BJ, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Dietary and supplemental calcium and the recurrence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:291-295
- <sup>114</sup> Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Lee IM, Buring JE. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2005;161:755-764
- <sup>115</sup> 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. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015-1022
- <sup>116</sup> Bergsma-Kadijk JA, van 't VeP, Kampman E, Burema J. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology* 1996;7:590-597
- <sup>117</sup> Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ, Bond JH, Greenberg ER. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:101-107



- 
- <sup>118</sup> Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ, Frankl H, Pearson L, Bond JH, Greenberg ER. Calcium supplements and colorectal adenomas. Polyp Prevention Study Group. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:138-145
- <sup>119</sup> Wallace K, Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Karagas MR, Beach MA, Haile RW, Burke CA, Pearson LH, Mandel JS, Rothstein R, Snover DC. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:921-925
- <sup>120</sup> van Gorkom BA, Karrenbeld A, van der Sluis T, Zwart N, van der Meer R, de Vries EG, Kleibeuker JH. Calcium or resistant starch does not affect colonic epithelial cell proliferation throughout the colon in adenoma patients: a randomized controlled trial. *Nutr Cancer* 2002;43:31-38
- <sup>121</sup> Cole TRP, Sleightholme HV. ABC of colorectal cancer -The role of clinical genetics in management. *BMJ*, 2000; 321: 943-946
- <sup>122</sup> Calvert PM, Frucht H: The genetics of colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 137:603-612
- <sup>123</sup> Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer -Molecular basis for risk factors. *BMJ*, 2000; 321:886-889
- <sup>124</sup> Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61:759-767
- <sup>125</sup> Bal J (red.): *Badania molekularne i cytogenetyczne w medycynie. Elementy genetyki klinicznej.* Springer PWN. Warszawa 1998; 142-145
- <sup>126</sup> Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:1130-1134
- <sup>127</sup> Shih IM, Yu J, He TC, Vogelstein B, Kinzler KW. The beta-catenin binding domain of adenomatous polyposis coli is sufficient for tumor suppression. *Cancer Res* 2000;60:1671-1676
- <sup>128</sup> Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:55-67
- <sup>129</sup> Kaplan KB, Burds AA, Swedlow JR, Bekir SS, Sorger PK, Nathke IS. A role for the Adenomatous Polyposis Coli protein in chromosome segregation. *Nat Cell Biol* 2001;3:429-432
- <sup>130</sup> Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science*. 1993;262:1734-1737
- <sup>131</sup> Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science*. 1998;280:1036-1037
- <sup>132</sup> Prior TW, Chadwick RB, Papp AC, Arcot AN, Isa AM, Pearl DK, Stemmermann G, Percesepe A, Loukola A, Aaltonen LA, De La CA. The I1307K polymorphism of the APC gene in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1999;116:58-63
- <sup>133</sup> Shtoyerman-Chen R, Friedman E, Figer A, Carmel M, Patael Y, Rath P, Fidler HH, Bar-Meir S, Theodor L. The I1307K APC polymorphism: prevalence in non-Ashkenazi Jews and evidence for a founder effect. *Genet Test* 2001;5:141-146
- <sup>134</sup> Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:891-904
- <sup>135</sup> Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2545-2550
- <sup>136</sup> Servomaa K, Kiuru A, Kosma VM, Hirvikoski P, Rytomaa T. p53 and K-ras gene mutations in carcinoma of the rectum among Finnish women. *Molecular Pathology* 2000;53:24-30

- 
- <sup>137</sup> Sturlan S, Kapitanovic S, Kovacevic D, Lukac J, Spaventi S, Spaventi R, Pavelic K. Loss of heterozygosity of APC and DCC tumor suppressor genes in human sporadic colon cancer. *J Mol Med* 1999;77:316-321
- <sup>138</sup> Yuan Y, Han H, Zheng S, Park J. Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic early-onset colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 1998;41:434-440
- <sup>139</sup> Orimo H, Nakajima E, Ikejima M, Emi M, Shimada T. Frameshift mutations and a length polymorphism in the hMSH3 gene and the spectrum of microsatellite instability in sporadic colon cancer. *Japanese Journal of Cancer Research* 1999;90:1310-1315
- <sup>140</sup> Slattery ML, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:541-548
- <sup>141</sup> Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-1018
- <sup>142</sup> Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:694-701
- <sup>143</sup> Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-1549
- <sup>144</sup> Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Stewart ET, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Wayne JD. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992;70:1236-1245
- <sup>145</sup> Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Zakład Poligraficzno-Wydawniczy "Weda". Warszawa 2004;38-40
- <sup>146</sup> Bedikian AY, Chen TT, Khankhanian N, Heilbrun LK, McBride CM, McMurtrey MJ, Bodey GP. The natural history of gastric cancer and prognostic factors influencing survival. *J Clin Oncol* 1984;2:305-310
- <sup>147</sup> Choi HJ, Kim YK, Kim YH, Kim SS, Hong SH. Occurrence and prognostic implications of micrometastases in lymph nodes from patients with submucosal gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:13-19
- <sup>148</sup> Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hedelin G, Matsuda T, Moller H, Moller T, Verdecchia A, Capocaccia R, Gatta G, Micheli A, Santaquilani M, Roazzi P, Lisi D, CN. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v61-118
- <sup>149</sup> Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85

- 
- <sup>150</sup> Danaei G, van der Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366:1784-1793
- <sup>151</sup> Cornee J, Pobel D, Riboli E, Guyader M, Hemon B. A case-control study of gastric cancer and nutritional factors in Marseille, France. *Eur J Epidemiol* 1995;11:55-65
- <sup>152</sup> Harrison LE, Zhang ZF, Karpeh MS, Sun M, Kurtz RC. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma: a case-control study in the U.S. *Cancer* 1997;80:1021-1028
- <sup>153</sup> Munoz SE, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Gastric cancer risk factors in subjects with family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:137-140
- <sup>154</sup> De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Ronco A, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M. Plant foods and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:357-364
- <sup>155</sup> De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric Cancer* 2004;7:211-220
- <sup>156</sup> Huang XE, Tajima K, Hamajima N, Xiang J, Inoue M, Hirose K, Tominaga S, Takezaki T, Kuroishi T, Tokudome S. Comparison of lifestyle and risk factors among Japanese with and without gastric cancer family history. *Int J Cancer* 2000;86:421-424
- <sup>157</sup> Ito LS, Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Kodera Y, Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Kuroishi T, Tominaga S. Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women: a comparison between the differentiated and non-differentiated subtypes. *Ann Epidemiol* 2003;13:24-31
- <sup>158</sup> Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995;24:33-41
- <sup>159</sup> Mathew A, Gangadharan P, Varghese C, Nair MK. Diet and stomach cancer: a case-control study in South India. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:89-97
- <sup>160</sup> Chen H, Ward MH, Graubard BI, Heineman EF, Markin RM, Potischman NA, Russell RM, Weisenburger DD, Tucker KL. Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr* 2002;75:137-144
- <sup>161</sup> Xu Z, Brown LM, Pan GW, Liu TF, Gao GS, Stone BJ, Cao RM, Guan DX, Sheng JH, Yan ZS, Dosemeci M, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Cancer risks among iron and steel workers in Anshan, China, Part II: Case-control studies of lung and stomach cancer. *Am J Ind Med* 1996;30:7-15
- <sup>162</sup> La Vecchia C, Munoz SE, Braga C, Fernandez E, Decarli A. Diet diversity and gastric cancer. *Int J Cancer* 1997;72:255-257
- <sup>163</sup> Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Zheng W, Shu XO, Jin F, Gao RN, Gao YT, Fraumeni JF Jr. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 1998;76:659-664
- <sup>164</sup> Gao CM, Takezaki T, Ding JH, Li MS, Tajima K. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:614-621
- <sup>165</sup> Ward MH, Lopez-Carrillo L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999;149:925-932
-

- 
- <sup>166</sup> Munoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno V, De Sanjose S, Lopez G, Oliver W. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer* 2001;93:417-423
- <sup>167</sup> Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer*. 2002;87:37-42
- <sup>168</sup> Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, Shirai M, Nakamura S, Inuzuka K, Tominaga S. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer—data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996;66:309-314
- <sup>169</sup> Galanis DJ, Kolonel LN, Lee J, Nomura A. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among the Japanese residents of Hawaii: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 1998;27:173-180
- <sup>170</sup> Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S, JPHC Study Group. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow-up of the JPHC Study Cohort I. *Int J Cancer* 2002;102:39-44
- <sup>171</sup> Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 2003;88:689-694
- <sup>172</sup> McCullough ML, Robertson AS, Jacobs EJ, Chao A, Calle EE, Thun MJ. A prospective study of diet and stomach cancer mortality in United States men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1201-1205
- <sup>173</sup> Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000;87:133-140
- <sup>174</sup> Hamada GS, Kowalski LP, Nishimoto IN, Rodrigues JJ, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S, for the Sao Paulo-Japan Cancer Project Gastric Cancer Study Group. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among Japanese Brazilians in Sao Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:284-290
- <sup>175</sup> Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasanen L, Fidanza F, Menotti A, Nissinen A, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Consumption of plant foods and stomach cancer mortality in the seven countries study. Is grain consumption a risk factor? Seven Countries Study Research Group. *Nutr Cancer* 1999;34:49-55
- <sup>176</sup> Kim HJ, Chang WK, Kim MK, Lee SS, Choi BY. Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. *Int J Cancer* 2002;97:531-535
- <sup>177</sup> Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Rodrigues JG, Iriya K, Sasazuki S, Hanaoka T, Tsugane S, for the Sao Paulo-Japan Cancer Project Gastric Cancer Study Group. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:277-283
- <sup>178</sup> Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology. Stomach cancer -Risk factors*. New York: Oxford University Press; 2002:171-181
- <sup>179</sup> Ferguson LR. Natural and man-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Mutat Res* 1999;443:1-10
- <sup>180</sup> Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000;21:387-395
-

- 
- <sup>181</sup> IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some natural occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1993;56:165-195
- <sup>182</sup> Fritz W, Soos K. Smoked food and cancer. *Bibl Nutr Dieta* 1980;29:57-64
- <sup>183</sup> Magee PN. Nitrosamines and human cancer: introduction and overview. *Eur J Cancer Prev* 1996;5 Suppl 1:7-10
- <sup>184</sup> Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. Intra-gastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:629-647
- <sup>185</sup> Ruddell WS, Walters CL. Nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice. *Lancet* 1980;1:1187
- <sup>186</sup> Mirvish SS. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer* 1986;58:1842-1850
- <sup>187</sup> Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740
- <sup>188</sup> La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Case-control study on influence of methionine, nitrite, and salt on gastric carcinogenesis in northern Italy. *Nutr Cancer* 1997;27:65-68
- <sup>189</sup> Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:41-55
- <sup>190</sup> van den Brandt PA, Botterweck AA, Goldbohm RA. Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). *Cancer Causes Control* 2003;14:427-438
- <sup>191</sup> Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004;90:128-134
- <sup>192</sup> Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramirez-Espitia A. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999;83:601-605
- <sup>193</sup> Palli D, Russo A, Decarli A. Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy. *Cancer Causes Control* 2001;12:163-172
- <sup>194</sup> Kasum CM, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, Folsom AR. Dietary risk factors for upper aerodigestive tract cancers. *Int J Cancer* 2002;99:267-272
- <sup>195</sup> Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer* 2000;88:737-748
- <sup>196</sup> Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *World J Gastroenterol* 2005;11:4311-4316
- <sup>197</sup> Lagiou P, Samoli E, Lagiou A, Peterson J, Tzonou A, Dwyer J, Trichopoulos D. Flavonoids, vitamin C and adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Causes Control* 2004;15:67-72
- <sup>198</sup> Jedrychowski W, Popiela T, Steindorf K, Tobiasz-Adamczyk B, Kulig J, Penar A, Wahrendorf J. Nutrient intake patterns in gastric and colorectal cancers. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14:391-395

- 
- <sup>199</sup> Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995;142:955-960
- <sup>200</sup> Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML, Chao A, Jonas CR, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:35-41
- <sup>201</sup> Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, Yu Y, Liu B, Tangrea J, Sun YH, Liu F, Fraumeni Jr JF, Zhang YH, Li B. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1483-1492
- <sup>202</sup> Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-1149
- <sup>203</sup> Malila N, Taylor PR, Virtanen MJ, Korhonen P, Huttunen JK, Albanes D, Virtamo J. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on gastric cancer incidence in male smokers (ATBC Study, Finland). *Cancer Causes Control* 2002;13:617-623
- <sup>204</sup> Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF, Martin J, Birch JM, Evans DG. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995;32:942-945
- <sup>205</sup> Lissowska J, Groves FD, Sobin LH, Fraumeni JF Jr, Nasierowska-Guttmejer A, Radziszewski J, Regula J, Hsing AW, Zatonski W, Blot WJ, Chow WH. Family history and risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:223-227
- <sup>206</sup> El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402
- <sup>207</sup> Katoh T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N, Ookuma R, Bell DA. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 1996;17:1855-1859
- <sup>208</sup> Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:73-80
- <sup>209</sup> Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, Zack M, Meirik O. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 1988;319:195-200
- <sup>210</sup> Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965; 64: 31-49
- <sup>211</sup> Stadlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20:2195-2208
- <sup>212</sup> Choi IS, Wu TT. Epigenetic alterations in gastric carcinogenesis. *Cell Res* 2005;15:247-254

- 
- <sup>213</sup> Arber N, Shapira I, Ratan J, Stern B, Hibshoosh H, Moshkowitz M, Gammon M, Fabian I, Halpern Z. Activation of c-K-ras mutations in human gastrointestinal tumors. *Gastroenterology* 2000;118:1045-1050
- <sup>214</sup> Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, Ichii S, Nagase H, Kato Y, Yanagisawa A, Nakamura Y. The APC gene, responsible for familial adenomatous polyposis, is mutated in human gastric cancer. *Cancer Res* 1992;52:3231-3233
- <sup>215</sup> Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, Valiante F. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994;107:1288-1296
- <sup>216</sup> Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-2159
- <sup>217</sup> Nakatsuru S, Yanagisawa A, Furukawa Y, Ichii S, Kato Y, Nakamura Y, Horii A. Somatic mutations of the APC gene in precancerous lesion of the stomach. *Hum Mol Genet* 1993;2:1463-1465
- <sup>218</sup> Tamura G, Maesawa C, Suzuki Y, Tamada H, Satoh M, Ogasawara S, Kashiwaba M, Satodate R. Mutations of the APC gene occur during early stages of gastric adenoma development. *Cancer Res* 1994;54:1149-1151
- <sup>219</sup> Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 1978;163:297-309
- <sup>220</sup> Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S71-81
- <sup>221</sup> Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss S, Wahrendorf J. The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S82-90
- <sup>222</sup> Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Voss S, Moseneder J, Thielecke F, Noack R, Boeing H. Validation of a self-administered food-frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes estimated with the doubly labeled w. *Am J Clin Nutr* 1999;70:439-447
- <sup>223</sup> Friedenreich CM, Courneya KS, Neilson HK, Matthews CE, Willis G, Irwin M, Troiano R, Ballard-Barbash R. Reliability and validity of the past year total physical activity questionnaire. *Am J Epidemiol* 2006;163:959-970
- <sup>224</sup> Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504
- <sup>225</sup> Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71-80
- <sup>226</sup> Kleinbaum DG, Klein M. Statistics for Biology and Health. Logistic Regression. Springer-Verlag, New York 2002
-

- 
- <sup>227</sup> Stata Corp. 2003. Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX: Stata Corporation
- <sup>228</sup> Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:127-146
- <sup>229</sup> Bullough WS. Mitotic activity and carcinogenesis. *Br J Cancer* 1950;4:329-336
- <sup>230</sup> Winic M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1966;89:300-306
- <sup>231</sup> Gonzalez CA, Riboli E, Badosa J, Batiste E, Cardona T, Pita S, Sanz JM, Torrent M, Agudo A. Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol* 1994;139:466-473
- <sup>232</sup> Jędrychowski W, Galaś A, Pac A, Schmidt M, Popiela T, Wahrendorf J, Steindorf K. Obciążenie wieloletnim wysiłkiem fizycznym a występowanie raka żołądka; Badania kliniczno-kontrolne. *Pol Przegl Chir* 2006;78:424-437
- <sup>233</sup> Steindorf K, Jedrychowski W, Schmidt M, Popiela T, Penar A, Galas A, Wahrendorf J. Case-control study of lifetime occupational and recreational physical activity and risks of colon and rectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:363-371
- <sup>234</sup> American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Goals for populations, advice for individuals. In: *Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington 1997;508-523
- <sup>235</sup> Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guerne G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Van Gulpen B, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920-931
- <sup>236</sup> Kaaks R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp* 2004;262:247-60; discussion 260-6
- <sup>237</sup> Qiao JG, Wu L, Lei DX, Wang L. Insulin promotes sinusoidal endothelial cell proliferation mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2005;11:5978-5983
- <sup>238</sup> Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660
- <sup>239</sup> van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-457
- <sup>240</sup> Hattori N, Saito T, Yagyu T, Jiang BH, Kitagawa K, Inagaki C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4284-4291
- <sup>241</sup> Koo GC, Huang C, Camacho R, Trainor C, Blake JT, Sirotina-Meisher A, Schleim KD, Wu TJ, Cheng K, Nargund R, McKissick G. Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J Immunol* 2001;166:4195-4201



- 
- <sup>242</sup> Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, Deghenghi R, Reissmann T, Ghigo E, Muccioli G. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1738-1745
- <sup>243</sup> Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002;23:531-536
- <sup>244</sup> Hague A, Butt AJ, Paraskeva C. The role of butyrate in human colonic epithelial cells: an energy source or inducer of differentiation and apoptosis?. *Proc Nutr Soc* 1996;55:937-943
- <sup>245</sup> Hague A, Paraskeva C. The short-chain fatty acid butyrate induces apoptosis in colorectal tumour cell lines. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:359-364
- <sup>246</sup> Department of Health. *Nutritional Aspects of the Development of Cancer. Report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy.* Report on health and social subjects number 48. London: The Stationary Office, 1998
- <sup>247</sup> Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology* 2001;120:387-391
- <sup>248</sup> Arbmán G, Axelson O, Ericsson-Begodzki AB, Fredriksson M, Nilsson E, Sjodahl R. Cereal fiber, calcium, and colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:2042-2048
- <sup>249</sup> Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, Bernard D, Boyle P. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer* 1997;80:858-864
- <sup>250</sup> McCullough ML, Robertson AS, Chao A, Jacobs EJ, Stampfer MJ, Jacobs DR, Diver WR, Calle EE, Thun MJ. A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. *Cancer Causes Control* 2003;14:959-970
- <sup>251</sup> Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL, Sampliner RE. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000;342:1156-1162
- <sup>252</sup> Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliövaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001;85:357-361
- <sup>253</sup> Rao AV, Janezic SA, Friday D, Kendall CW. Dietary cholesterol enhances the induction and development of colonic preneoplastic lesions in C57BL/6J and BALB/cJ mice treated with azoxymethane. *Cancer Lett* 1992;63:249-257
- <sup>254</sup> Hiramatsu Y, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Saito K, Yamamoto M. Effect of dietary cholesterol on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 1983;4:553-558
- <sup>255</sup> Cichoń R, Wądołowska L. Zapotrzebowanie organizmu na tłuszcze. W: Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.) *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu.* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998:169-176

- 
- <sup>256</sup> Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52
- <sup>257</sup> Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390-2397
- <sup>258</sup> Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E. Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997;28:276-281
- <sup>259</sup> Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.) Zapotrzebowanie organizmu na białko. W: *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998:192-197
- <sup>260</sup> Ziemiański Ś. Zapotrzebowanie na energię, białko, tłuszcze i węglowodany. *Nowa Medycyna*, 1995;3
- <sup>261</sup> Olsen J, Kronborg O, Lynggaard J, Ewertz M. Dietary risk factors for cancer and adenomas of the large intestine. A case-control study within a screening trial in Denmark. *Eur J Cancer* 1994;30A:53-60
- <sup>262</sup> Gronowska-Senger A. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Witamina A W: Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.) *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998;281-296
- <sup>263</sup> Krinsky NI, Denke SM. Interaction of oxygen and oxy-radicals with carotenoids. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:205-210
- <sup>264</sup> Micozzi MS, Beecher GR, Taylor PR, Khachik F. Carotenoid analyses of selected raw and cooked foods associated with a lower risk for cancers. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:282-285
- <sup>265</sup> Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J* 1995;9:1551-1558
- <sup>266</sup> Zhang LX, Cooney RV, Bertran JS. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemioprevention action. *Carcinogenesis* 1991;12:2109-2114
- <sup>267</sup> Burton GW, Ingold KU. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984;224:569-573
- <sup>268</sup> Bowen HT, Omaye ST. Oxidative changes associated with beta-carotene and alpha-tocopherol enrichment of human low-density lipoproteins. *J Am Coll Nutr* 1998;17:171-179
- <sup>269</sup> Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029-1035
- <sup>270</sup> Garcia-Closas R, Gonzalez CA, Agudo A, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control* 1999;10:71-75
- <sup>271</sup> Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Potter JD, Ammerman, Sandler RS. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and Whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:747-754
- <sup>272</sup> Gawęcki J, Hryniewiecki L (red.) Składniki odżywcze. Witamina B<sub>1</sub>. W: *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998:253
-

- 
- <sup>273</sup> Folkers K. Relevance of the biosynthesis of coenzyme Q10 and of the four bases of DNA as a rationale for the molecular causes of cancer and therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;224:358-361
- <sup>274</sup> Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, Yamamoto T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997;80:1897-1903
- <sup>275</sup> Hoffmann K, Boeing H, Volatier JL, Becker W. Evaluating the potential health gain of the World Health Organisation's recommendation concerning vegetable and fruit consumption. *Publ Health Nutr* 2003;6:765-772
- <sup>276</sup> Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:785-791
- <sup>277</sup> Botterweck AA, van den Brandt PA, Goldbohm RA. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in the Netherlands. *Am J Epidemiol* 1998;148:842-853
- <sup>278</sup> La Vecchia C, Altieri A, Tavani A. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr* 2001;40:261-267
- <sup>279</sup> Kneller RW, McLaughlin JK, Bjelke E, Schuman LM, Blot WJ, Wacholder S, Gridley G, CoChien HT, Fraumeni JF Jr. A cohort study of stomach cancer in a high-risk American population. *Cancer* 1991;68:672-678
- <sup>280</sup> Nazario CM, Szklo M, Diamond E, Roman-Franco A, Climent C, Suarez E, Conde JG. Salt and gastric cancer: a case-control study in Puerto Rico. *Int J Epidemiol* 1993;22:790-797
- <sup>281</sup> Chen H, Tucker KL, Graubard BI, Heineman EF, Markin RS, Potischman NA, Russell RM, Weisenburger DD, Ward MH. Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Nutr Cancer* 2002;42:33-40
- <sup>282</sup> Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. *Nutr Cancer* 2002;43:39-46
- <sup>283</sup> Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing A, Kampman E, Willett WC. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:907-917
- <sup>284</sup> Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. *Am J Epidemiol* 1995;142:608-611
- <sup>285</sup> Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS. Research and public health implications of the intricate relationship between calcium and vitamin D in the prevention of colorectal neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1736-1737
- <sup>286</sup> Breslow NE. Case-control studies. In: Ahrens W, Pigeot I (ed.) *Handbook of epidemiology*, Springer, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, 288-313
- <sup>287</sup> Block G, Subar AF. Estimates of nutrient intake from a food frequency questionnaire: the 1987 National Health Interview Survey. *J Am Diet Assoc* 1992;92:969-977
- <sup>288</sup> Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. Monographs in Epidemiology and Biostatistics, vol. 30. New York: Oxford University Press, 1998; ss: 74-94
- <sup>289</sup> Sobell J, Block G, Koslowe P, Tobin J, Andres R. Validation of a retrospective questionnaire assessing diet 10-15 years ago. *Am J Epidemiol* 1989;130:173-187

- 
- <sup>290</sup> Brown CC, Kipnis V, Freedman LS, Hartman AM, Schatzkin A, Wacholder S. Energy adjustment methods for nutritional epidemiology: the effect of categorization. *Am J Epidemiol* 1994;139:323-338
- <sup>291</sup> Parsonet J, Friedman GD, Vandersteen DP. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med.* 1991;325:1127-1131
- <sup>292</sup> Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. Helicobacter pylori infection and carcinogenesis of the stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:69-74
- <sup>293</sup> Raport of a Joint FAO/WHO Expert Consultation: "Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases", World Health Organization, Geneva 2003
- <sup>294</sup> Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-297
- <sup>295</sup> Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002;132:2350S-2355S.
- <sup>296</sup> Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999;10:66-88
- <sup>297</sup> Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. *J Nutr* 2003;133:3731S-3739S
- <sup>298</sup> Akre K, Ekstrom AM, Signorello LB, Hansson LE, Nyren O. Aspirin and risk for gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden. *Br J Cancer* 2001;84:965-968
- <sup>299</sup> Arber N. Do NSAIDs prevent colorectal cancer? *Can J Gastroenterol* 2000;14:299-307
- <sup>300</sup> IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 1 Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer, 1997
- <sup>301</sup> Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1529-1536
- <sup>302</sup> Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1:11-21
- <sup>303</sup> Shiff SJ, Rigas B. The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *J Exp Med.* 1999;190:445-50
- <sup>304</sup> Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-246
- <sup>305</sup> Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187
- <sup>306</sup> Howsam M, Grimalt JO, Guino E, Navarro M, Marti-Rague J, Peinado MA, Capella G, Moreno V, for the Bellvitge Colorectal Cancer Group. Organochlorine exposure and colorectal cancer risk. *Environ Health Perspect* 2004;112:1460-1466
- <sup>307</sup> IARC. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 1991;53:179-250