Utjecaj prehrane na razvoj tumora

Pandžić, Marta

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:941460

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

Utjecaj prehrane na razvoj tumora

Impact of nutrition on tumor development

SEMINARSKI RAD

Marta Pandžić

Preddiplomski studij biologije

Mentor: doc. dr. sc. Inga Marijanović

Zagreb, 2016.

POPIS KRATICA

ADH Alkohol dehidrogenaza

ALDH2 Aldehid dehidrogenaza 2

AICR *American Institute for Cancer Research* (Američki institut za istraživanje raka)

DNA Deoksiribonukleinska kiselina

EPIC *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (Europsko prospektivno istraživanje raka i prehrane)

HCA *Heterocyclic amines* (Heterociklički amini)

HZA Hrvatska zdravstvena anketa

HZJZ Hrvatski zavoz za javno zdravstvo

IARC *International Agency for Research on Cancer* (Međunarodna agencija za istraživanje raka)

NCI *National Cancer Institute* (Nacionalni institut za rak)

PAH *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (Policiklički aromatski ugljikovodici)

PUFA *Polyunsaturated fatty acid* (Polinezasićene masne kiseline)

ROS *Reactive oxygen species* (Reaktivne vrste kisika)

SZO Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization, WHO*)

WCRF *World Cancer Research Fund* (Svjetski fond za istraživanje raka)

SADRŽAJ

1. UVOD....3
2. TUMOR....5
2.1. VRSTE TUMORA....5
2.1.1. DOBROĆUDNI (BENIGNI) TUMOR....5
2.1.2. ZLOĆUDNI (MALIGNI) TUMOR....6
2.2. INICIJACIJA, PROMOCIJA I PROGRESIJA TUMORA....6
2.3. TUMORSKA ANGIOGENEZA....7
2.4. METASTAZIRANJE....7
3. PREHRAMBENE NAVIKE....8
3.1. MESO....10
3.2. MASTI....12
3.3. MLIJEČNI PROIZVODI....13
3.4. VOĆE I POVRĆE....14
3.5. ŽITARICE....16
3.6. KAVA I ČAJ....18
3.7. ALKOHOL....18
4. ZAKLJUČAK....20
5. LITERATURA....21
6. SAŽETAK....32
7. SUMMARY....32

1. UVOD

Tumor ili neoplazma predstavlja nakupinu ili masu abnormalnih stanica koja nekontrolirano raste. Svi tumori nastaju kao posljedica promjene specifičnih gena stanične deoksiribonukleinske kiseline (DNA) koji im daju nove biološke osobine, poput sposobnosti neograničenog rasta i prodiranja u prostor i okolno tkivo (preuzeto sa www.cancer.gov).

Tumori se najčešće dijele po stupnju invazivnosti u okolno tkivo i mogućnosti metastaziranja na dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne) tumore. Strukturu dobroćudnih tumora čini nakupina transformiranih stanica koje ostaju zajedno, oštro ograničene od okolnog tkiva, čineći ju vrlo sličnoj strukturi normalnog tkiva. Dobroćudni tumori nemaju sposobnost prodiranja u okolna tkiva i stvaranja metastaza. Većina ih nije štetna za ljudsko zdravlje, ali ako ih se ostavi netretiranima, zbog svoje veličine mogu uzrokovati različite negativne posljedice. Za razliku od dobroćudnih, zloćudni tumori (rak ili maligna neoplazma) rastu brže, urastaju u okolno tkivo i metastaziraju odvajanjem pojedinih stanica od matičnog tumora. One prodiru u krvne ili limfne puteve, šire se tijelom gdje stvaraju novo tkivo abnormalnih stanica. Podjela može uključivati i treću, premalignu vstu tumora, koji ima visoku tendenciju prijelaza u maligni tumor, poput aktiničke keratoze, displazije vrata maternice, metaplazije pluća i leukoplakije [1]. Svjetska zdravstvena (SZO) u podjelu dodaje i četvrtu vrstu neoplazme, i to onu nepoznatog ponašanja.

Rak, kao jedan od najčešćih uzroka smrti kod ljudi, tema je mnogih istraživanja koja se bave problematikom njegova nastanka kao i načina prevencije. Postoji više od 100 vrsta raka, najčešće nazvanih po organu ili vrstu tkiva gdje se prvi puta formirali tkivo [2], od kojih su rak pluća, rak dojke, rak debelog crijeva i rak prostate najčešće i najsmrtonosnije vrste raka (preuzeto sa www.wcrf.org).

Zloćudne tumore izazivaju razni kancerogeni koji se mogu podijeliti na kemijske, fizikalne i biološke. U ranim epidemiološkim istraživanjima, pojava zloćudnog tumora se povezivala sa određenim zanimanjem. Naprimjer, bio je primjećen visoki postotak raka dojke kod časnih sestara, rak pluća kod rudara te visoki postotak raka skrotuma kod dimnjačara (zbog izloženosti čađi) i radnika koji su bili u kontaktu sa katranom. Kasnije su uspostavili da tvari poput benzo(a)pirena, koji se nalazi u tragovima u katranu, dovode do razvoja raka [3]. 80-ih godina 20. stoljeća došlo je do novih dokaza da razni virusi izazivaju ljudske tumore. Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (IARC) kancerogeno djelovanje posjeduju virus hepatitisa B, hepatitisa C [4], hepatitisa 8, Epstein-Barr virus [5], virus humane imunodeficijencije, humani papiloma virus i humani limfotropni virus T stanica.

Međunarodna agencija za istraživanje raka također je identificirala i neke ostale vrste kancerogena: ultraljubičasto zračenje, lijekove, hormone (prvo je dokazano kancerogeno djelovanje estrona), parazite, gljivice, bakterije, piljevinu, alkohol, soljenu ribu, duhan i biljke vrste roda *Aristolochia* koje su se koristile kao začin [3].

Tijekom 40-ih i 50-ih godina 20. stoljeća provedeno je prvo ozbiljnije istraživanje utjecaja prehrane, prekomjerne težine, stupnja fizičke aktivnosti i dodataka prehrani na razvoj i prevenciju zloćudnih tumora. Istraživanje su proveli Svjetski fond za istraživanje raka (WCRF) i Američki institut za istraživanje raka (AICR) [6] i došli do zaključka da ograničavanje unosa kalorija drastično smanjuje stopu nastanka raka u miševa, ali to nisu mogli primijeniti na ljudima zbog nemogućnosti precizne procjene unosa količine kalorija [7]. Daljnja istraživanja orijentirala su se na tjelesnu težinu i njezinu povezanost sa zloćudnim tumorima. Pokazano je da su prekomjerna težina i pretilost povezane sa rakom jednjaka, bubrega i endometrija [6]. Premalo fizičke aktivnosti povećava rizik nastanka raka debelog crijeva, a vjerojatno i raka dojke i endometrija [6]. Istraživanja utjecaja crvenog mesa i mesnih prerađevina na razvoj raka pokazala su da umjerena dnevna konzumacija spomenutih namirnica povećava rizik od nastanka raka debelog crijeva za oko 20% [6]. Takav način prehrane, baziran na mesu i njegovim prerađevinama, često je siromašna vlaknima. Za razliku od toga, prehrana bogata vlaknima, odnosno voćem, povrćem i žitaricama, povezana je sa 10%-tnim smanjenjem rizika od nastanka raka debelog crijeva [8]. Daljnje studije istraživale su utjecaj mliječnih proizvoda, kave, čaja te različitih spojeva koji su prisutni u biljkama na nastanak ili prevenciju raka [3]. U ovom radu orijentirat ću se na utjecaj prehrane te konzumaciju određenih namirnica na razvoj zloćudnih, tj. malignih tumora kod ljudi.

2. TUMOR

Tumor (*lat*. oteklina) ili neoplazma predstavlja nakupinu ili masu abnormalnih stanica koja nekontrolirano raste (preuzeto sa www.cancer.gov). Najčešće se tumor i neoplazma koriste kao sinonimi u medicinskom, ali i u ostalim kontekstima iako tumor u širem smislu predstavlja svaku oteklinu ili izraslinu, dok neoplazma označava abnormalni rast tkiva [9]. Neoplazma obično razvije masu ili nakupinu što ju čini tumorom, osim u slučaju leukemije i *in situ* karcinoma gdje ne dolazi do razvoja mase ili tumora [10].

Tumori nastaju iz jedne transformirane stanice, odnosno monoklonalnog su podrijetla. Svi nastaju kao posljedica promjene specifičnih gena stanične DNA ili promjene u njihovoj ekspresiji koji im daju nove biološke osobine, poput sposobnosti neograničenog rasta i prodiranja u prostor i okolno tkivo. Da bi došlo do promjene u staničnoj DNA ishodišne tumorske stanice, potrebno je dugotrajno izlaganje nekom kancerogenu. Tijekom izlaganja dolazi do progresivnih genetskih promjena koje najčešće uključuju mutacije u tumor-supresorskim genima, onkogenima i genima za provjeravanje i popravak DNA. Transformaciji zdrave stanice u tumorsku doprinose i epigenetske promjene koje utječu na razinu ekspresije pojedinih gena, a pogotovo su važne promjene u ekspresiji gena za popravak DNA [11].

2.1. VRSTE TUMORA

Tumori se dijele po stupnju invazivnosti u okolno tkivo i mogućnosti metastaziranja. Prema SZO postoje četiri vrste tumora: dobroćudni (benigni) i zloćudni (maligni) tumor, premaligna vrsta tumora (*in situ* karcinom), koji ima visoku tendenciju prijelaza u maligni tumor, poput aktiničke keratoze, displazije vrata maternice, metaplazije pluća i leukoplakije, te četvrta vrsta neoplazme, i to ona nepoznatog ponašanja [1].

2.1.1. DOBROĆUDNI (BENIGNI) TUMOR

Strukturu dobroćudnih ili benignog tumora čini nakupina transformiranih stanica koje ostaju oštro ograničene od okolnog tkiva, čineći ju vrlo sličnoj strukturi normalnog tkiva. Jedna od glavnih razlika benignog i malignog tumora je u nemogućnosti prodiranja benignog tumora u okolna tkiva kao i stvaranja metastaza. Većina ih nije štetna za ljudsko zdravlje, ali ako ih se ostavi netretiranima, zbog svoje veličine mogu uzrokovati različite negativne posljedice [1].

Postoji mnogo različitih vrsta benignih tumora, od kojih su adenomi, fibromi, lipomi, hemangiomi, miomi i madeži jedni od najučestalijih vrsta [12].

2.1.2. ZLOĆUDNI (MALIGNI) TUMOR

Za razliku od dobroćudnih, zloćudni ili maligni tumori (najčešćeg naziva rak) rastu brže, imaju mogućnost urastanja u okolno tkivo i metastaziranja odvajanjem pojedinih tumorskih stanica od matičnog tumora. One prodiru u krvne ili limfne puteve, šire se tijelom u pojedine organe gdje stvaraju novo tkivo abnormalnih stanica.

Rak, uz kardiovaskularne bolesti, jedan je od najčešćih uzroka smrti kod ljudi. Zbog toga, tema je mnogobrojnih istraživanja koja se bave problematikom njegova nastanka kao i načina prevencije. Postoji više od 100 vrsta raka, najčešće nazvanih po organu ili vrstu tkiva gdje su se prvi puta formirali [2], od kojih su rak pluća, rak dojke, rak debelog crijeva i rak prostate najčešće i najsmrtonosnije vrste raka u svijetu (preuzeto sa www.wcrf.org). Maligni tumori se razlikuju na temelju vrste stanica od kojih su prvotno nastali. Tako razlikujemo karcinome, sarkome, blastome, leukemiju i tumor pluripotentnih stanica [12].

2.2. INICIJACIJA, PROMOCIJA I PROGRESIJA TUMORA

Razvoj tumora se sastoji od više koraka: inicijacije, promocije i progresije. Ideja višestupanjskog razvoja tumora proizišla je iz ranih istraživanja Rousa i suradnika na tumorima koji su uzrokovani virusima. Zaključili su da tumorske stanice imaju takozvano dormantno stanje te da inicijacija tumora i njegov daljnji razvoj imaju različite mehanizme.

Inicijacija je primarni korak u razvoju tumora i događa se nakon jednokratnog izlaganja tvari, odnosno inicijatoru, koji potiče promjenu normalne stanice u dormantnu tumorsku stanicu nakon samo jedne mitotičke diobe. Takve promjene posljedica su mutacije DNA ili epigenetičkih promjena u ekspresiji određenih gena koje su nastale kancerogenim djelovanjem inicijatora. Inicijacija se može potaknuti i jednokratnim izlaganjem kancerogenoj dozi tvari koja posjeduje inicijatorsku i promocijsku aktivnost poput benzo(a)pirena, koji je policiklički aromatski ugljikovodik (PAH). Uočeno je da je proces inicijacije ireverzibilan, te kako bi mogao stanicama kćeri prenijeti nastale promjene u iniciranoj stanici, mora biti i nasljedan.

Geni i procesi uključeni u faze promocije i progresije tumora se preklapaju ili su slični te je ponekad teško odrediti kada završava promocija, a počinje progresija.

Za razliku od inicijacije, promocija je sporiji, postepeni proces i zahtjeva dugotrajnije izlaganje promocijskom faktoru. Promocijski faktori djeluju kao mutageni potičući staničnu proliferaciju i klonalnu ekspanziju inicirane stanice. Promocija tumora obuhvaća veći dio

dormatnog perioda karcinogeneze, djelomično je reverzibilna, a može se spriječiti ili zaustaviti djelovanjem nekih antikancerogenih faktora.

Progresija tumora je postepen proces razvoja malignog tumora koji u ljudi može potrajati dugi niz godina. Uključuje daljnju staničnu proliferaciju gdje dolazi do gubitka kontrole rasta stanica i prilagodbe na odgovore imunološkog sustava domaćina. Zbog inducirane genetske nestabilnosti pojavljuju se tipični procesi stanica raka; kromosomske translokacije i aneuploidija. Takve promjene u genomu stanice neoplazme su ireverzibilne te dovode do povećanih stopa rasta, invazivnosti i sposobnosti metastaziranja.

Tijekom faze progresije događa se postepena evolucija genotipski i fenotipski izmijenjenih stanica koja dovodi do heterogenosti među tumorskim stanicama. Imunološki obrambeni sustav domaćina u mogućnosti je prepoznati i uništiti neke vrste tumorskih stanica bolje od drugih, pa kako bi se održala progresija, jedna vrsta malignih tumorskih stanica će imati selektivnu prednost u razvoju nad drugim vrstama. Takve maligne tumorske stanice imaju sposobnost akumuliranja mutacija koje favoriziraju njihovo preživljavanje i osiguravaju daljnju progresiju tumora [11].

2.3. TUMORSKA ANGIOGENEZA

Da bi tumor mogao rasti iznad određene veličine (iznad 1-2 mm^3) potrebna mu je dobra prokrvljenost koja bi osigurala kisik i ostale bitne hranjive tvari [13,14]. Postoji nekoliko različitih tipova stanica koje su od velike važnosti za rast tumora. Kritične za angiogenezu, odnosno rast krvnih žila tumora, su endotelne prekursorske stanice [15].

Tumori induciraju angiogenezu izlučivanjem različitih faktora rasta. Faktori rasta poput faktora rasta vaskularnog endotela i bazičnog faktora rasta fibroblasta mogu inducirati razvoj kapilara u tumoru koji ga opskrpljuju potrebnim hranjivim tvarima za njegovo širenje. Neki znanstvenici smatraju da angiogeneza služi kao otpadni put tumorima kako bi uklonili izlučene biološke produkte malignih stanica [16]. U svakom slučaju, angiogeneza je nužan i potreban korak pri prijelazu iz male bezazlene nakupine stanica do velikog tumora. Pokazalo se da je potrebna i u procesu širenja tumora, odnosno metastaziranja [17].

2.4. METASTAZIRANJE

Metastaziranje je proces širenja stanica malignih tumora iz jednog dijela tijela u drugi putem krvotoka, limfnog sustava ili lokalnom infiltracijom. Maligne se stanice odvoje od primarnog tumora, vežu se i razgrađuju proteine ekstracelularnog matriksa koji čini barijeru između

tumora i susjednog tkiva. Razgradnjom proteina tumorske stanice su u mogućnosti probiti ekstracelularni matriks i pobjeći u krvotok ili limfni sustav kojim će doći na novo mjesto invazije [18]. Na tom mjestu dolazi do ulaska i proliferacije maligne stanice u tkivu, i eventualno, razvoja sekundarnog tumora ili metastaza [19].

Istraživanja pokazuju da mjesto stvaranja metastaza nije uvijek nasumično, te da različite vrste raka preferiraju određene organe i tkiva u kojim će se dogoditi metastaziranje [18]. Tako stanice raka dojke u stvaranju metastaza preferiraju kosti i pluća kao mjesta daljne invazije [20].

Epigenetska regulacija se pokazala važnim čimbenikom u razvoju metastaza rasprostranjenih tumorskih stanica. Uspoređujući primarni tumor i njegove metastaze, u metastazama je uočena razlika u modifikacijama histona, poput metilacije lizina na mjestu 4 i 9 na histonu 3 (H3K4 i H3K9) [21]. Ove epigenetske modifikacije omogućuju rasprostranjenim tumorskim stanicama proliferaciju i preživljavanje u udaljenim tkivima [22].

3. PREHRAMBENE NAVIKE

Brojna istraživanja ukazuju na sve veću povezanost načina prehrane i nastanka različitih vrsta malignih tumora. Prema WCRF barem jedna trećina svih malignih tumora može se spriječiti promjenom ponašanja. Uklanjanjem promjenjivih rizičnih faktora poput nepravilne prehrane, prekomjerne težine i povećanjem tjelesne aktivnosti, može se utjecati na smanjenje rizika obolijevanja (preuzeto sa www.wcrf.org).

Za smanjenje rizika obolijevanja od malignih tumora, WCRF preporučuje održavanje optimalne tjelesne težine, odnosno održavanje indeksa tjelesne mase između vrijednosti 21 i 23, umjerenu tjelesnu aktivnost od 30 do 60 minuta na dan i ograničavanje sedentarnih navika u svakodnevnom životu. Također preporučuju ograničavanje unosa mastima bogatih namirnica, namirnica koje sadrže mnogo dodanog šećera ili su siromašne vlaknima. U WCRF-ovim preporukama za prevenciju malignih tumora preporučeno je nužno ograničavanje konzumacije crvenog mesa na 500 grama tjedno i potpuno izbjegavanje kozumacije prerađenog mesa. Konzumacija namirnica biljnog podrijetla trebala bi obuhvaćati unos od barem 400 grama neškrobnog povrća i voća svakodnevno. Trebalo bi unositi relativno neprerađene žitarice i mahunarke sa svakim jelom i ograničiti konzumaciju rafiniranih ugljikohidrata. Pretjerana konzumacija soli u prehrani također je povezana sa povećanim rizikom obolijevanja od malignih tumora. Zato je prema WCRF potrebno izbjegavati presoljenu hranu i namirnice kozervirane solju te ograničiti unos soli na 6 grama dnevno. Važno je izbjegavati i konzumaciju vlažnih i pljesnivih žitarica i mahunarki kako bi

se izbjegla izloženost aflatoksinima, koji su poznati kancerogeni u ljudi. Zbog kancerogenog utjecaja alkohola nije preporučljivo konzumirati ga na svakodnevnim bazama, kao ni oslanjati se na raznovrsne dodatke prehrani u nadi prevencije malignih tumora (preuzeto sa www.wcrf.org).

Prehranu hrvatske populacije karakterizira energetska neuravnoteženost, preveliki unos masti i rafiniranih ugljikohidrata i nedovoljna potrošnja voća i povrća [23].

Prema podacima Hrvatske zdravstvene ankete (HZA) iz 2003. godine 15,9% odrasle populacije (20,2% muškaraca i 12,1 % žena) ima loše prehrambene navike. Najveća zastupljenost loših prehrambenih navika utvrđena je u Istočnoj (23,8%) i Središnjoj (23,0%) regiji, a najmanja u priobalnom dijelu Hrvatske (8,6%) i Gradu Zagrebu (8,9%) [24].

Prema istraživanju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo [25] o incidenciji raka u Hrvatskoj ukupno je 487,9 slučajeva raka na 100 000 osoba. Muške osobe u Hrvatskoj imaju veću incidenciju raka (538,9/ 100 000) nego ženske osobe (440,3/100 000). Najčešća mjesta nastanka malignih tumora se razlikuju u muških i ženskih osoba. Pet najčešćih mjesta nastanka malignih tumora čine ukupno 57% novih slučajeva malignih tumora u muškaraca: traheja, bronh i pluća (18%), prostata (15%), kolon (10%), mokraćni mjehur (7%) i rektum, rektosigma i anus i (7%). Pet najčešćih mjesta nastanka malignih tumora u žena u Hrvatskoj su: dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronh i pluća (7%), tijelo maternice (6%) i rektum, rektosigma i anus (5%), te čine 52% novih slučajeva malignih tumora u žena. U županije sa najvećim postotkom malignih tumora se, među ostalima, ubrajaju Virovitičko – posavska, Varaždinska, Koprivničko – križevačka i Međimurska županija. Takvi podaci istraživanja HZJZ-a podudaraju se sa podacima loših prehrambenih navika HZA iz 2003. godine. Jedino što odstupa je podatak vrlo visoke incidencije malignih tumora u ženskih osoba na području Grada Zagreba (487,7/100 000) i nalazi se odmah iza Virovitičko – posavske županije, koja je županija najveće incidencije malignih tumora u ženskih osoba u Hrvatskoj (489,7/100 000).

U zemljama s niskim socio-ekonomskim statusom glavne prehrambene namirnice su voće, povrće i žitarice, dok je unos mesa svega oko 15% [26]. Porastom socio-ekonomskog statusa raste i potrošnja mesa. Obzirom da je incidencija raka veća u zapadnim razvijenijim zemljama, ona se može pripisati njihovom načinu prehrane koja je bogata mesom i mastima, a siromašna voćem, povrćem i vlaknima [27].

3.1. MESO

Crveno i prerađeno meso povezano je sa povećanim rizikom obolijevanja od raka debelog crijeva [28], a istraživanja upućuju i na pozitivnu povezanost sa rakom jetre [29] i raka gušterače (kod muškaraca) [30]. U crveno meso se ubraja: janjetina, teletina, govedina, junetina, svinjetina; a u obrađeno: kobasice, slanina, pljeskavice, šunka, hrenovke i hladni naresci, odnosno suhomesnati proizvodi [31].

Rezultati meta analize trinaest epidemioloških istraživanja ukazuju na povezanost unosa ukupnog i crvenog mesa sa povećanim rizikom od razvoja raka debelog crijeva. Dobiveni rezultati ukazuju na to da svako povećanje ukupnog unosa mesa (ili crvenog mesa) više od 100 grama dnevno povećava rizik za razvoj raka debelog crijeva za 12-17% i statistički značajno povećanje rizika za čak 49% kod unosa više od 25 grama prerađenog mesa na dan [32]. Konzumacija mesa može biti izravno povezana s rizikom za rak debelog crijeva (stvaranje kancerogenih spojeva) ili neizravno, budući da je prehrana bogata mesom uglavnom siromašna voćem, povrćem i vlaknima [33].

Brojna istraživanja o povezanosti unosa crvenog i prerađenog mesa i ostalih vrsta raka su često nedosljedna i oprečna. U istraživanju Nacionalnog instituta za rak (NCI) uočen je povećani rizik za razvoj raka jednjaka, jetre i pluća kod osoba sa najvišim postotkom konzumacije crvenog mesa [34]. Daljnje istraživanje pokazalo je pozitivnu povezanost konzumacije crvenog mesa i raka bubrega [35], gušterače (u muškaraca) [30] i raka prostate [36]. Ipak, novija istraživanja ne ukazuju na značajnu povezanost konzumacije crvenog mesa i raka bubrega [37] i jednjaka [38]. U meta analizi 15 kohortnih istraživanja o povezanosti raka prostate i crvenog mesa nije nađena značajna povezanost [39]. U istraživanju NCI unos prerađenog mesa pozitivno je povezan sa rakom pluća [34,40], dok neka istraživanja ukazuju na suprotno [41]. Pozitivna povezanost također je uočena između povećane kozumacije prerađenog mesa i raka prostate [36], bubrega [37], gušterače [42] i raka želuca [43].

Perad i riba se svrstavaju u bijelo meso, a najčešća konzumirana perad je iz reda *Galliformes*, odnosno kokošje i pileće meso. U proučavanju utjecaja konzumacije bijelog mesa na rizik obolijevanja od različitih vrsta raka, uočen je smanjen rizik za rak debelog crijeva [44]. No, javlja se problematika u ovakvim istraživanjima jer se ne može sa sigurnošću reći da li je povećana kozumacija bijelog mesa povezana sa smanjenim rizikom od obolijevanja ili upravo smanjenje i/ili zamjena konzumacije crvenog mesa sa bijelim mesom [45].

Brojna istraživanja pokušavala su povezati utjecaj konzumacije ribe i različitih vrsta raka, no nije nađena značajna povezanost konzumacije ribe i raka dojke [46], raka želuca [47], prostate [48],

mjehura [49] i raka jetre [50]. Ipak, uočena je pozitivna povezanost raka debelog crijeva i konzumacije ribe [51].

Riba je bogat izvor n-3 masnih kiselina, D vitamina i selena, za koje se smatra da djeluju preventivno u razvoju raka debelog crijeva [52]. Smatra se da n-3 masne kiseline mogu smanjiti rizik od raka debelog crijeva inhibicijom enzima ciklooksigenaza-2 koji je jedan od odgovornih enzima u razvoju raka debelog crijeva [53]. Istraživanje provedeno u Japanu o povezanosti mesa, masti i ribe i rizika za razvoj raka debelog crijeva ukazalo je da prehrana bogata ribom i n-3 polinezasićenim masnim kiselinama (*Polyunsaturated fatty acid*, PUFA), a siromašna n-6 PUFA ima zaštitni učinak i smanjuje rizik za razvoj raka distalnog debelog crijeva [54]. U 22-godišnjem praćenju američkih liječnika uočen je protektivni učinak ribe i dugolančanih n-3 masnih kiselina iz ribe [53]. Nasuprot tome, istraživanje o utjecaju šestomjesečnog konzumiranja ribe na razvoj raka debelog crijeva provedeno u Velikoj Britaniji i Nizozemskoj nije dokazalo protektivni učinak ribe [55].

Postoji nekoliko mogućih mehanizama i mutagenih i/ili kancerogenih spojeva koji bi objasnili povezanost konzumacije crvenog mesa i različitih vrsta raka, a pogotovo raka debelog crijeva. Mogući kancerogeni faktori crvenog mesa uključuju N-nitrozo spojeve, heterocikličke amine (HCA), PAH, hem željezo, PUFA, žučne kiseline, sijaličnu kiselinu ne-ljudskog podrijetla i infektivne faktore [56].

Meso je većini osoba među glavnim izvorima proteina, a proizvodi metabolizma proteina su, poput amonijaka i N-nitrozo spojeva, odavno prepoznati kao toksični. Pripremanjem mesa na visokim temperaturama i procesima obrađivanja mesa nitritima ili na dimu stvaraju se opasni mutageni i kancerogeni spojevi od kojih su najviše istraživani HCA i PAH, od kojih je najopasniji benzo(a)piren [57] i N-nitrozo spojevi [58].

N-nitrozo spojevi nastaju sušenjem mesa dimom ili tijekom prerade mesa sa nitritima i nitratima te aminima ili amidima te su zato prisutni u različitim prerađevinama mesa poput slanine, kobasica, šunke i suhomesnatih proizvoda [59] [58]. Nalaze se u obliku kalijevog nitrita (E249) i nitrata (E252) i natrijevog nitrita (E250) i nitrata (E251) koji se koriste kao aditivi u hrani koji su neophodni za prevenciju trovanja s *Clostridium botulinum* [60]. Postoje dvije glavne podvrste N-nitrozo spojeva; N-nitrozamini i N-nitrozamidi kojima je dokazano kancerogeno djelovanje u laboratorijskim životinjama, a prema IARC su i vjerojatni kancerogeni u ljudi. Oni su alkilirajući spojevi te zbog toga mogu doći u reakciju sa DNA. N-nitrozo spojevi se mogu formirati i u debelom crijevu nakon kozumiranja crvenog i prerađenog mesa. Sintetiziraju se iz amina i amida nastalih bakterijskom dekarboksilacijom aminokiselina [61].

Istraživanja su pokazala da se kod dugotrajnog kuhanja i kuhanja na visokoj temperaturi stvaraju velike količine HCA spojeva. PAH spojevi se formiraju kod izlaganja mesa otvorenom plamenu, (pečenje na žaru, roštiljanje) i za vrijeme sušenja na dimu [62]. Istraživanje Joshija i suradnika o povezanosti rizika od raka debelog crijeva i unosa crvenog mesa prženog u tavi, pečenog u pećnici ili na roštilju više od tri puta tjedno značajno povećava rizik obolijevanja, čak od 80% [63]. HCA i PAH se sintetiziraju pirolizom (kemijska razgradnja organskih tvari djelovanjem topline na visokoj temperaturi, bez prisutnosti kisika i vode) mesa [64]. Visoka temperatura kuhanja uzrokuje reakciju aminokiselina, kreatina i šećera, što rezultira nastankom niza spojeva HCA [65].

Jedna od glavnih razlika crvenog i bijelog mesa je hem molekula, koja je prisutna u crvenom mesu u visokoj koncentraciji [66]. Corpet je uspio povezati hem željezo sa promocijom razvoja raka debelog crijeva. Hem životinjskog podrijetla razgrađuje se enzimom hem oksigenazom 1 u tankom crijevu na slobodne Fe^{2+} ione koji potiču različite mehanizme. Jedan od njih je katalitička uloga hem željeza iz crvenog ili nitrozil hema iz prerađenog mesa u sintezi N-nitrozo spojeva. Drugi mogući mehanizam je put peroksidacije masti čiji je proizvod, malondialdehid, kancerogen. Hem željezo također promovira proizvodnju reaktivnih vrsta kisika (ROS) koji induciraju genetske mutacije [67].

3.2. MASTI

Prehrana bogata mastima, posebice zasićenim mastima, i mesom povezuje se sa povećanim rizikom obolijevanja od raka debelog crijeva i raka dojke. Unatoč tome, druga mnogobrojna istraživanja ne ukazuju na nikakvu povezanost raka i unosa masti. Podaci za rak endometrija, jajnika i prostate su ograničeni, ali bi mogli ukazivati na povezanost tih vrsta raka i unosa masti [68].

Nedavna istraživanja ukazuju na potrebu smanjenja unosa masti na 20% od ukupnih kalorija (uz ograničavanje unosa masti životinjskog podrijetla na 5% i povećanja unosa masti biljnog podrijetla) kod osoba oboljelih od raka dojke, debelog crijeva i prostate, vrsta raka koje su povezane sa hormonalnim utjecajem. Esencijalne masne kiseline su od velike važnosti za pravilnu funkciju mozga i živčanog sustava i zdravu teksturu kože te ih ne bi trebalo u potpunosti izbaciti iz prehrane [69].

Iako mnogobrojna istraživanja nisu uspjela povezati različite vrste masti sa rakom dojke, postoje neki dokazi u povećanoj incidenciji raka dojke u mladih žena. U Nurses' Health Study II pokazana je veća incidencija raka dojke (40 do 50% veći rizik) u mladih žena koje su imale

prehranu bogatu mastima životinjskog podrijetla nasuprot onih koje su konzumirale najmanju količinu životinjskih masti [70]. Nije nađena poveznica masti biljnog podrijetla i povećanog rizika od raka, pa bi povećana incidencija raka dojke mogla biti i posljedica većeg unosa hormona iz crvenog mesa i mliječnih proizvoda povećanog udjela masti. U nekim europskim istraživanjima uočena je smanjena incidencija raka dojke pri povećanom unosu mono-nezasićenih masti (u obliku maslinovog ulja) [71] [72]. Istraživanja incidencije raka debelog crijeva sa unosom masti nisu pokazala značajnu povezanost, dok su podaci za rak prostate oprečni [73–75].

Mehanizam kojim bi povećani unos masti uzrokovao povećani rizik od razvoja raka je povećanje broja anaeroba u mikroflori crijeva. To doprinosi konverziji normalnih žučnih kiselina u sekundarne i tercijarne koje imaju kancerogeno djelovanje (osobito litoholna kiselina). Kancerogeno djeluju i slobodni radikali koji nastaju metabolizmom masti [76]. Iako većina istraživanja nije uspjela povezati kancerogeno djelovanje masti, prehrana bogata mastima utječe na povećani rizik od pretilosti. Pretilost povećava otpornost na inzulin i tako promovira rast tumora [77].

3.3. MLIJEČNI PROIZVODI

Mlijeko i mliječni proizvodi (sir, jogurt, kefir, maslac, mliječni i sirni namazi..) često su povezani sa protektivnim učinkom od razvoja različitih vrsta raka. U njihovom sastavu prisutne su zasićene i mono-nezasićene masti, proteini, kao i kalcij, vitamini A i D i magnezij. Neke od tih sastavnica povezane su sa smanjenim rizikom od obolijevanja od raka, dok neke promoviraju nastanak raka.

Mnoga istraživanja usmjerila su se na proučavanje kalcija u povezanosti sa rizikom različitih vrsta raka. Esencijalni je element koji se može naći u mlijeku, jogurtu, siru, tamnozelenom povrću i nekim žitaricama i mahunarkama.

U istraživanju prevencije raka Američkog društva za rak analizirali su se prehrana i način života za više od 100 000 muškaraca i žena. Kod osoba koje su imale najveći unos kalcija primjetio se jedva značajni smanjeni rizik za rak debelog crijeva [78]. U drugim istraživanjima (Nurses' Health Study i Health Professionals Follow-up Study) nađena je značajnija pozitivna povezanost unosa kalcija i raka debelog crijeva. Osobe koje su dnevno unosile više od 700 mg kalcija su imale 35 do 45% manji rizik od nastanka raka donjeg dijela debelog crijeva, dok nije nađena poveznica za gornji dio debelog crijeva [79]. Rezultati meta analize 10 kohortnih istraživanja ukazuju da je veća potrošnja kalcija i mlijeka povezana sa smanjenim rizikom od

raka debelog crijeva. Ti rezultati govore u prilog protektivnog djelovanja mlijeka pri konzumiranju više od 250 g na dan nasuprot manje od 70 g na dan, i unosa kalcija, ukupnog (iz prehrane i suplementi) ili samo iz prehrane [80].

Rezultati nekih istraživanja, poput Europskog prospektivnog istraživanja raka i prehrane (EPIC), upućuju na kancerogeni utjecaj kalcija u slučaju raka prostate. Istraživanje je uključivalo više od 142 000 muških ispitanika u kojima je nađena veća incidencija raka prostate pri povećanoj konzumaciji proteina i kalcija iz mliječnih proizvoda. Kalcij iz ostalih izvora nije povezan sa većim rizikom raka prostate [81].

Istraživanje o povezanosti raka dojke sa unosom kalcija iz mliječnih proizvoda pokazalo je pozitivnu povezanost za unos od 800 mg dnevno. Preventivni učinak kalcija primjećen je u mladih žena, ali ne i kod žena u menopauzi [82].

Jedan od načina na koji bi kalcij imao preventivni učinak na rak je vezanje za žučne i masne kiseline u probavnom sustavu i stvaranja netopivih kompleksa. Formiranje netopivih kompleksa bi smanjilo negativni utjecaj kiselina na stanice debelog crijeva. Kalcij također može poboljšati komunikaciju među stanicama i uzrokovati diferencijaciju ili smrt stanica raka [83,84].

Prema nekim istraživanjima specifične kulture bakterija mliječne kiseline koje se upotrebljavaju u fermentaciji mlijeka pripadaju u antimutagene i antikancerogene tvari [85]. Fermentirani mliječni proizvodi sadrže vrste roda *Lactobacillus* koji proizvodi mliječnu kiselinu. Neki autori navode da probiotici stvaraju kratkolančane masne kiseline u debelom crijevu koje smanjuju razinu prokancerogenih enzima poput beta-glukuronidaze, nitroreduktaze i azoreduktaze [86]. Probiotičke bakterije, uglavnom iz roda *Bifidobacterium* sudjeluju u regulaciji crijevne homeostaze, moduliraju lokalni i sustavni imunološki odgovor te igraju važnu ulogu u zaštiti od upalnih bolesti crijeva i raka [87]. To se povezuje sa protektivnim djelovanjem vitamina A iz punomasnog mlijeka, mrkve i rajčice, te kalcija i vitamina C [88].

3.4. VOĆE I POVRĆE

Voće i povrće bogat su izvor esencijalnih mikronutrijenata kao što su vitamini, minerali i fitokemikalije. Provedena su brojna istraživanja kako bi se istražila povezanost konzumiranja voća i povrća i različitih vrsta raka. Rezultati tih istraživanja su različiti i često oprečni [89]. Prehrana bogata voćem i povrćem doprinosi manjem riziku obolijevanja od raka usne

šupljine, ždrijela, grkljana, jednjaka, želuca i pluća, a neka istraživanja ukazuju i na pozitivnu povezanost voća i povrća i raka debelog crijeva, gušterače i prostate.

Nekoliko epidemioloških istraživanja pokazala su pozitivnu povezanost raka prostate i ukupnog unosa voća i povrća [90], te unosa biljnih vrsta iz porodice *Brassicaceae* (poput cvjetače, kupusa, brokule, prokulica, vrtne salate) sa rakom prostate [91,92]. Vrste roda *Allium*, poput češnjaka, poriluka, vlasca i luka sadrže brojne sumporne fitokemikalije za koje se vjeruje da poboljšavaju imunološki sustav, inhibiraju rast stanice, moduliraju ekspresiju gena koji reagiraju na androgene i induciraju apoptozu [93] te bi zbog svojeg utjecaja mogle imati preventivni učinak [94].

Dok neke studije ukazuju na zaštitnu ulogu voća i povrća od raka debelog crijeva, kao EPIC Norfolk istraživanje (- 42% smanjenje rizika), druge nisu dokazale nikakvu povezanost, kao NHS istraživanje 1999. godine [26]. Komponente voća koje bi mogle pružiti zaštitnu ulogu od raka debelog crijeva su: karotenoidi, vitamin C, flavonoidi, izotiocijanati i glukozinolati [95]. Isti autori potvrđuju da prehrana bogata crvenim mesom, a siromašna voćem i povrćem povećava rizik razvoja raka debelog crijeva. Istraživanje antioksidacijske aktivnosti jagoda i borovnica pokazalo je da flavonoli i fenolne kiseline iz borovnice imaju tri puta višu antioksidacijsku aktivnost, a antocijanini gotovo 3,5 puta višu u usporedbi sa istim spojevima u jagodi [96]. Flavonolima su bogati agrumi, jabuke, luk, zeleni lisnati začini (celer, peršin i majčina dušica), čajevi, crno vino, soja, trešnje, jagode [97]. Polifenoli mogu imati antiupalno, antialergijsko i antikancerogeno djelovanje [96]. Međutim, u meta analizi 13 slučaj-kontrola i 10 kohortnih istraživanja, nađeni su slabi dokazi o pozitivnoj povezanosti raka želuca i debelog crijeva i unosa flavanoida, te ne potvrđuju hipotezu o protektivnoj ulozi prehrambenih flavonoida [97]. Vidal i suradnici u pregledu 15 istraživanja koja su ispitivala povezanost unosa voća i povrća i raka debelog crijeva navode kako nije dokazana značajna povezanost [98].

U opširnom istraživanju o utjecaju prehrane na incidenciju raka jetre dan je pregled mogućih mehanizama prevencije različitih vrsta voća i povrća [99]. Povećani udio polifenola daje voću snažnu antioksidativnu aktivnost koja bi mogla biti korisna u smanjenju rizika od razvoja različitih vrsta raka [100,101]. Spojevi poput stilbena, antocijanina i procijanidina u grožđu i crvenom vinu imaju snažnu antioksidativnu i antiupalnu aktivnost [102]. Procijanidini iz grožđa ukazuju na mogućnost inhibicije angiogeneze tumora jetre, a s time i njegovog metastaziranja, djelujući negativno na staničnu proliferaciju endotelnih prekursorskih stanica [103]. Prevencijski učinci u razvoju različitih vrsta raka pokazana je i u šljivama, naru, jabukama, vrstama *Annona squamosa, Hippophae rhamnoides* [99], bobičastom voću [104] i mnogim drugim vrstama.

Prehrana bogata povrćem, pogotovo cvjetačom, brokulom, prokulicama i kupusom (porodica krstašica), rajčicom [105] i mahunarkama ukazuje na preventivni utjecaj od razvoja raka probavnog sustava. Povrće iz porodice krstašica bogato je hranjivim karotenoidima, vitaminom C, E i K, mineralima i prehrambenim vlaknima. Također sadrže glukozinolate koji se tijekom probave razgrađuju na indole, nitrile, tiocijanate i izotiocijanate [106]. Upravo su indoli i izotiocijanati najčešće proučavani zbog svojih antikancerogenih utjecaja. Uočen je inhibitorni utjecaj indola i izotiocijanata na razvoj raka mjehura, dojke, debelog crijeva, jetre, pluća i želuca u laboratorijskih životinja [107,108], dok su rezultati istraživanja na ljudima nedosljedni. Ovi spojevi bi mogli djelovati kao preventivni faktori u razvoju različitih vrsta raka jer imaju antivirusno, antibakterijsko i antiupalno djelovanje, štite stanicu od oštećenja DNA, pomažu u inaktivaciji kancerogena, induciraju apoptozu i inhibiraju angiogenezu tumora [108] .

Najpoznatija i najbolje istražena tvar s protektivnim djelovanjem je beta-karoten. Najveće koncentracije beta-karotena nalaze se u povrću narančaste boje (mrkva i tikva), u zelenim listovima povrća (špinat, blitva, zelje) i marelicama. Antikarcinogena svojstva dokazana su i kod drugih karotenoida: likopena iz rajčica [105] ili ksantofila iz zelja [109]. Redoviti unos većih količina namirnica bogatih karotenoidima pozitivno je povezan s manjim rizikom nastanka raka, osobito raka pluća, prostate i dojke. Antikarcinogeno djelovanje karotenoida zasniva se na inhibiciji enzimatskih procesa inicijalne faze u nastanku raka (blokada citokrom-P450-ovisne monooksigenaze, tzv. Phase-I-enzimi), te antioksidacijskom učinku, stimulaciji imunološkog sustava, utjecaju na rast i diferencijaciju stanica [109]. Neka istraživanja ukazala su na negativan utjecaj povećane konzumacije suplemenata beta-karotena na razvoj raka pluća. Povećani rizik je uočen samo u osoba pušača koje su uzimale suplemente beta-karotena, dok u nepušača nije nađena nikakva povezanost [110].

3.5. ŽITARICE

Žitarice i proizvodi od žitarica su bogati složenim ugljikohidratima, proteinima, vitaminima i prehrambenim vlaknima. Posebno se ističu žitarice od cjelovitog zrna kao glavni izvor prehrambenih vlakana, vitamina, minerala i fitokemikalija koje imaju antikancerogeno djelovanje [8].

Fitokemikalije su bioaktivne biljne tvari koje su povezane sa smanjenim rizikom obolijevanja od različitih vrsta raka i kardiovaskularnih bolesti. Za njihov preventivni učinak odgovorna je snažna antioksidativna i antiproliferativna aktivnost u tijelu [111].

Ferulna kiselina jedna je od najistraženijih fenolnih kiselina u cjelovitim žitaricama. Njezina antioksidativna aktivnost važna je za zaštitu od slobodnih radikala [112,113]. Andreasen i suradnici dokazali su da probavna esteraza u probavnom sustavu čovjeka može osloboditi ferulnu kiselinu iz hrane te na taj način doprinosi smanjenju rizika od obolijevanja raka debelog crijeva [114]. Najviši postotak fenolnih kiselina imaju kukuruz, pšenica, zob i, naposljetku, riža [115].

Karotenoidi su jedni od spojeva koji su također nađeni u cjelovitim žitaricama, a značajni su po svojoj antioksidativnoj aktivnosti i mogućnosti aktivnosti provitamina A u tijelu [112,113].

Cjelovite žitarice sadrže vlakna i oligosaharide koji doprinose smanjenju razine kolesterola, smanjenju rizika obolijevanja od određenih rakova probavnog sustava , poboljšanju probave i održavanju zdrave razine glukoze i inzulina u krvi [116]. Među snažne antioksidanse prisutne u žitaricama svrstani su i lignani. Mikroflora crijeva pretvara biljne lignane u lignane sisavaca (enterolakton i enterodiol) te bi na taj način mogli sudjelovati u prevenciji raka povezanih sa hormonalnim utjecajem [112,116].

Visoki unos prehrambenih vlakana povezan je sa smanjenjem rizika od razvoja raka debelog crijeva i raka dojke [117] .

Brojna istraživanja zadnjih 30-ak godina istražuju utjecaj žitarica i vlakana na razvoj raka debelog crijeva. Do tada su se prehrambena vlakna smatrala nevažnima i nepotrebnima u svakodnevnoj prehrani. Već 60-ih godina prošlog stoljeća Burkitt je proučavao efekte prehrane bogate vlaknima. Uočio je da stanovništvo u Africi puno manje obolijeva od nekih kroničnih bolesti, poput raka debelog crijeva, konzumirajući hranu bogatu vlaknima. Fekalni mikroorganizmi razgrađuju komponente prehrambenih vlakana i proizvode hlapljive kratkolančane masne kiseline: maslačnu, propionsku i octenu koje djeluju kao antikancerogeni [118]. U analizi 13 prospektivnih kohortnih studija Park i suradnici navode kako nisu našli statistički značajnu povezanost prehrambenih vlakana i raka debelog crijeva, dok EPIC Norfolk istraživanje izvještava o 25% manjem riziku od raka debelog crijeva [118]. Autori meta analize 25 prospektivnih istraživanja zaključili su da prehrambena vlakna, osobito iz cjelovitih žitarica, smanjuju rizik raka debelog crijeva. Autori ukazuju na smanjenje rizika od 10% za svakih 10 grama unosa ukupnih prehrambenih vlakana i vlakana iz žitarica na dan [8].

U novijim istraživanjima pokazan je preventivni učinak prehrambenih vlakana u razvoju raka dojke. Farvid i suradnici analizirali su više od 44 000 ženskih ispitanika i njihov unos

prehrambenih vlakana tijekom adolescencije i zrele dobi. Našli su da je povećana konzumacija prehrambenih vlakana u adolescenciji povezana sa značajnim smanjenjem rizika obolijevanja od raka dojke [119].

Prehrambena vlakna utječu na smanjenje rizika od razvoja raka dojke tako da smanjuju cirkulirajuće razine estrogena utječući na mikrofloru crijeva i povećavajući izlučivanje estrogena u probavni sustav [120].

3.6. KAVA I ČAJ

Kava je, uz vodu i čaj, najčešće konzumiran napitak na svijetu. Meta analiza 40 prospektivnih kohortnih istraživanja utvrdila je da ne postoji povezanost umjerene konzumacije kave i povećanog rizika obolijevanja od raka [121]. Revijalni članak objavljen u *The Lancet Oncology* upućuje da bi konzumacija kave mogla smanjiti rizik od nastanka određenih vrsta raka, poput raka usne šupljine, ždrijela, jetre, mozga, debelog crijeva i rektuma [122]. Podaci u slučaju povezanosti raka dojke, želuca i endometrija sa konzumacijom kave su oprečni, a u slučaju raka mjehura i pluća podaci pokazuju potencijalni povećani rizik od obolijevanja (preuzeto sa www.coffeeandhealth.org). U svakom slučaju, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se donijeli konačni zaključci.

Glavni sastojak kave je kofein. Uz njega kava sadrži brojne polifenole koji djeluju kao antioksidansi. U slučaju raka debelog crijeva kafestol i kahveol iz kave mogu smanjiti rizik od obolijevanja smanjenjem izlučivanja žućnih kiselina u debelo crijevo [123]. S druge strane, ove tvari povisuju razinu serumskog kolesterola koji je rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti [124].

Čaj se radi od listova biljke *Camellia sinensis* i bogat je polifenolima, alkaloidima (kofein, teofilin i teobromin), aminokiselinama i mineralima [125]. Katehini, koji spadaju u polifenole, smatraju se odgovornim za protektivno djelovanje čaja [126]. Posebno bogat katehinima je zeleni čaj, a jedan od najaktivnijih katehina je epigalokatehin-3-galat. Polifenoli su antioksidansi i u mogućnosti su zaštititi DNA od štetnih utjecaja ROS-a [127]. Pokazan je i inhibitorni utjecaj polifenola na staničnu proliferaciju [128,129] i angiogenezu [130] te mogućnost induciranja apoptoze stanica [128,129].

3.7. ALKOHOL

Alkohol ili etanol je kemijski spoj prisutan u alkoholnim pićima, kao i u nekim lijekovima i ostalim svakodnevnim proizvodima. Na temelju mnogobrojnih i detaljnih istraživanja,

utvrđena je snažna povezanost konzumacije alkohola i nekih vrsta raka, svrstavajući ga među poznate kancerogene u ljudi [131,132].

Alkohol utječe na povećani rizik od razvoja raka na nekoliko načina:

1. Razgradnjom etanola u alkoholnim pićima do acetaldehida koji može oštetiti DNA i proteine;
2. Uzrokuje stvaranje ROS-a koji mogu oksidacijom oštetiti DNA, proteine i lipide;
3. Ometajući apsorpciju i razgradnju raznovrsnih nutrijenata u tijelu koji su povezani sa smanjenjem rizika od raka: vitamina A, kompleks vitamina B, vitamina C, D i E i karotenoida;
4. Povećavajući količinu estrogena u krvi, hormona koji je povezan sa povećanim rizikom nastanka raka dojke.

Alkoholna pića mogu sadržavati ostale kancerogene tvari poput nitrozamina, azbesta, fenola i PAH-a koji nastaju tijekom procesa same proizvodnje i fermentacije alkoholnih pića (preuzeto sa www.cancer.gov).

Na stupanj rizika od razvoja raka kod osoba utječu i geni, posebno oni koji kodiraju za enzime uključene u proces razgradnje alkohola [133].

Jedan od enzima uključenih u metabolizam alkohola je alkohol dehidrogenaza (ADH) koja u mnogih pojedinaca iz Kine, Koreje i Japana egzistira u „superaktivnom“ obliku. Takva ADH ubrzava razgradnju alkohola i uzrokuje nakupljanje toksičnog acetaldehida. Kod osoba kod kojih je prisutan gen za „superaktivnu“ ADH postoji povećan rizik od razvoja raka gušterače [134].

Zadaća enzima aldehid dehidrogenaze 2 (ALDH2) u metabolizmu alkohola je pretvorba toksičnog acetaldehida u manje toksične spojeve. U nekih osoba istočne Azije prisutan je gen koji kodira za neispravni oblik enzima koji uzrokuje nakupljanje acetaldehida. Prilikom veće konzumacije alkohola osoba sa neispravnim oblikom ALDH2, nakuplja se acetaldehid i utječe na pojavu crvenila u licu i povećanog broja otkucaja srca. Takvi neugodni učinci onemogućuju veću konzumaciju alkohola tih osoba pa time i smanjuje rizik od razvoja raka uzrokovanih alkoholom. Ipak, neke osobe mogu postati tolerantne na neugodne učinke acetaldehida. U istraživanjima je primjećeno da ako takve osobe konzumiraju veće količine alkohola, imat će povećani rizik od razvoja raka jednjaka, kao i raka glave i vrata [135].

Dosada je negativan učinak alkohola na razvoj raka utvrđen prilikom razvoja raka usne šupljine, ždrijela i grkljana [136], raka jednjaka [132], raka jetre [137] i dojke [138] te raka debelog crijeva i rektuma [139]. Neka istraživanja pokazuju i smanjeni rizik od raka bubrega i non-

Hodgkinovog limfoma prilikom veće konzumacije alkohola, ali mehanizam takvog utjecaja još nije razjašnjen [140,141].

4. ZAKLJUČAK

Mnogobrojna istraživanja ukazuju na sve veću povezanost načina života i prehrambenih navika s pojavom različitih vrsta malignih tumora. Nepravilna prehrana, uz prekomjernu težinu i nedostatak dostatne tjelesne aktivnosti dodatno povećava rizik obolijevanja od malignih tumora.

Kako bi se izbjegao povećani rizik obolijevanja, potrebno je pratiti preporučene preventivne korake u svakodnevnom životu. Tako bi se unos crvenog mesa trebao ograničiti na 500 grama tjedno, a konzumacija prerađenog mesa u potpunosti eliminirati. Voće i povrće kao bogat izvor vitamina, minerala, fitokemikalija i prehrambenih vlakana bi se trebalo kozumirati u velikim količinama na dnevnoj bazi. Preporučen je unos od barem 400 grama svaki dan. Cjelovite žitarice i mahunarke bi se trebale konzumirati sa svakim jelom zbog njihovog bogatstva hranjivim tvarima, povezanosti sa poboljšanom probavom i preventivnim učinkom kroničnih bolesti. Dosadašnja saznanja ukazuju da mliječni proizvodi smanjuju rizik od raka debelog crijeva, ali povećavaju rizik za rak prostate pa se ne preporučuju veće količine konzumacije za muškarce. Povećana konzumacija alkohola smatra se čimbenikom rizika za razvoj malignih tumora, te se preporuča izbjegavanje ili ograničavanje dnevnog unosa alkohola.

Osim izbora namirnica bitan je i način njihove termičke obrade. Pripremanjem mesa na visokim temperaturama i procesima obrađivanja nitritima ili na dimu stvaraju se opasni mutageni i kancerogeni spojevi poput heterocikličkih amina, policikličkih aromatskih ugljikovodika i N-nitrozo spojeva.

Obzirom da je razvoj tumora dugotrajan proces, nužno je brinuti se o zdravim životnim navikama od najranije dobi koje uključuju održavanje optimalne tjelesne težine, umjerenu svakodnevnu tjelesnu aktivnost i prehranu bogatu voćem, povrćem i žitaricama.

5. LITERATURA

1. Cooper GM. Classification and development of neoplasms. In: *Elements of Human Cancer*. Boston: Jones & Bartlett Learning; 1992:16.
2. Cooper GM. Classification and development of neoplasms. In: *Elements of Human Cancer*. Boston: Jones & Bartlett Learning; 1992:16-17.
3. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*. 2016;7(1):54-86.
4. World Health Organization/ International Agency for Research on Cancer. Integration of HBV DNA. Hepatitis viruses. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 59. Lyon; 1994:117-120.
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 70. Lyon; 1997:1-492.
6. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. In: *In: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC; 2007:211-228.
7. Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: A review. *Nutr Cancer*. 1987;9(4):199-217.
8. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343:6617.
9. Albert D. Tumor. In: *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Philadeplhia: Saunders; 2012:1-5.
10. Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, et al. Principles of screening for cancer. In: *Oncology: An Evidence-Based Approch*. New York: Springer Science & Business Media; 2007:162.
11. Ruddon RW. Characteristics of human cancer. In: *Cancer Biology*. New York: Oxford University Press; 2007:3-15.
12. Cooper GM. Classification and development of neoplasms. In: *Elements of Human Cancer*. Boston: Jones & Bartlett Learning; 1992:17-20.

13. Folkman J. Angiogenic therapy of the human heart. *Circulation*. 1998;97(7):628-629.
14. McDougall SR, Anderson ARA, Chaplain MAJ. Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies. *J Theor Biol*. 2006;241(3):564-589.
15. Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science*. 2008;319(5860):195-198.
16. Spill F, Guerrero P, Alarcon T, Maini PK, Byrne HM. Mesoscopic and continuum modelling of angiogenesis. *J Math Biol*. 2015;70(3):485-532.
17. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6897-6904.
18. Nguyen DX, Massagué J. Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet*. 2007;8(5):341-352.
19. Coleman JF. Robbins and Cotran's pathologic basis of disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):132.
20. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF-β Signaling in breast cancer cell invasion and bone metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011;16(2):97-108.
21. Franci C, Zhou J, Jiang Z, et al. Biomarkers of residual disease, disseminated tumor cells, and metastases in the MMTV-PyMT breast cancer model. Ahmed A, ed. *PLoS One*. 2013;8(3):e58183.
22. Lujambio A, Esteller M. How epigenetics can explain human metastasis: A new role for microRNAs. *Cell Cycle*. 2009;8(3):377-382.
23. Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, et al. Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: A systematic assessment. *Lancet Glob Heal*. 2015;3:e132-e142.
24. Pilić L, Džakula A. Socioekonomski status i rizična zdravstvena ponašanja odrasle hrvatske populacije. *Acta Medica Croat*. 2013;67(1):25-35.
25. HZJZ. *Incidencija Raka U Hrvatskoj*.; 2013.
26. Vano Y-A, Rodrigues M-J, Schneider S-M. Epidemiological link between eating habits and cancer: The example of colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2009;96(6):647-658.
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11*.; 2014.
28. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food,*

Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC; 2007.

29. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1354-1365.
30. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, et al. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2664-2675.
31. Williams CD, Satia JA, Adair LS, et al. Associations of red meat, fat, and protein intake with distal colorectal cancer risk. *Nutr Cancer*. 2010;62(6):701-709.
32. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):439-446.
33. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Can Fam physician Médecin Fam Can*. 2007;53(11):1913-1920.
34. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med*. 2007;4(12):325.
35. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):155-162.
36. Sinha R, Park Y, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1165-1177.
37. Alexander DD, Cushing CA. Quantitative assessment of red meat or processed meat consumption and kidney cancer. *Cancer Detect Prev*. 2009;32(5-6):340-351.
38. Huang W, Han Y, Xu J, Zhu W, Li Z. Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):193-201.
39. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Sceurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J*. 2010;9:50.
40. Tasevska N, Sinha R, Kipnis V, et al. A prospective study of meat, cooking methods, meat mutagens, heme iron, and lung cancer risks. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1884-

1894.

41. Tasevska N, Cross AJ, Dodd KW, Ziegler RG, Caporaso NE, Sinha R. No effect of meat, meat cooking preferences, meat mutagens or heme iron on lung cancer risk in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *Int J cancer*. 2011;128(2):402-411.
42. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012;106(3):603-607.
43. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1078-1087.
44. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010;70(6):2406-2414.
45. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2014;(1):386-393.
46. Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer*. 2002;44(1):1-6.
47. Wu S, Liang J, Zhang L, Zhu X, Liu X, Miao D. Fish consumption and the risk of gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):26.
48. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: A review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1223-1233.
49. Li Z, Yu J, Miao Q, et al. The association of fish consumption with bladder cancer risk: A meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2011;9:107.
50. Gao M, Sun K, Guo M, et al. Fish consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2015;26(3):367-376.
51. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(6):551-559.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.022.
52. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(9):935-941.
53. Hall MN, Chavarro JE, Lee I-M, Willett WC, Ma J. A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(5):1136-1143.
54. Kimura Y, Kono S, Toyomura K, et al. Meat, fish and fat intake in relation to subsite-

specific risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci*. 2007;98(4):590-597.

55. Pot GK, Majsak-Newman G, Geelen A, et al. Fish consumption and markers of colorectal cancer risk: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):354-361.
56. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncol Rev*. 2015;9(1):288.
57. Sinha R, Peters U, Cross AJ, et al. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res*. 2005;65(17):8034-8041.
58. Lijinsky W. N-Nitroso compounds in the diet. *Mutat Res*. 1999;443(1-2):129-138.
59. Stuff JE, Goh ET, Barrera SL, Bondy ML, Forman MR. Construction of an N-nitroso database for assessing dietary intake. *J Food Compost Anal*. 2009;22(1):S42-S47.
60. Parthasarathy DK, Bryan NS. Sodium nitrite: The ″cure″ for nitric oxide insufficiency. *Meat Sci*. 2012;92(3):274-279.
61. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):131-144.
62. Wang J, Joshi AD, Corral R, et al. Carcinogen metabolism genes, red meat and poultry intake, and colorectal cancer risk. *Int J cancer*. 2012;130(8):1898-1907.
63. Joshi AD, Corral R, Siegmund KD, et al. Red meat and poultry intake, polymorphisms in the nucleotide excision repair and mismatch repair pathways and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(3):472-479.
64. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906-916.
65. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):387-395.
66. Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle modifications and colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014;10(1):45-54.
67. Corpet DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci*. 2011;89(3):310-316.
68. La Vecchia C. Cancers associated with high-fat diets. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992;(12):79-85.
69. Katzin C. The Cancer Nutrition Center handbook. In: Light Z, ed. Third. ; 2011:2-5.
70. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(14):1079-1085.
71. Sieri S, Krogh V, Pala V, et al. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET

cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):567-572.

72. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. 2002:63S-70S.
73. Van Blarigan EL, Kenfield SA, Yang M, et al. Fat intake after prostate cancer diagnosis and mortality in the Physicians' Health Study. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1117-1126.
74. Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):697-707.
75. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1405-1413.
76. Hadžić N, Štulhofer M, Roth A, Krajina Z. Karcinom debelog crijeva. In: *Karcinom Debelog Crijeva*. ; 1996:347-370.
77. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591.
78. McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(1):1-12.
79. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *CancerSpectrum Knowl Environ*. 2002;94(6):437-446.
80. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: A cooled analysis of 10 cohort studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96(13):1015-1022.
81. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2008;98(9):1574-1581.
82. Shin M-H, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(17):1301-1311.
83. Milner JA, McDonald SS, Anderson DE, Greenwald P. Molecular targets for nutrients involved with cancer prevention. *Nutr Cancer*. 2001;41(1-2):1-16.
84. Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952:73-87.

85. Strnad M, Babuš V. Antitumorsko djelovanje fermentiranih mliječnih proizvoda. *Mljekarstvo*. 1997;47(3):201-207.
86. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed*. 2006;77(2):118-123.
87. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*. 2011;3(1):118-134.
88. Thompson FE, Potischman N, Subar AF, et al. Adolescent and mid-life diet : Risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1607-1619.
89. Lin P-H, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: The latest evidence. *BMC Med*. 2015;13:3.
90. Askari F, Parizi MK, Jessri M, Rashidkhani B. Fruit and vegetable intake in relation to prostate cancer in Iranian men: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5223-5227.
91. Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: A meta-analysis. *Int J Urol*. 2012;19(2):134-141.
92. Richman EL, Carroll PR, Chan JM. Vegetable and fruit intake after diagnosis and risk of prostate cancer progression. *Int J cancer*. 2012;131(1):201-210.
93. Hsing AW, Chokkalingam AP, Gao Y-T, et al. Allium vegetables and risk of prostate cancer: A population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1648-1651.
94. Chan R, Lok K, Woo J. Prostate cancer and vegetable consumption. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(2):201-216.
95. Turner F, Smith G, Sachse C, et al. Vegetable, fruit and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;112(2):259-264.
96. Jakobek L, Šeruga M, Novak I. Antioksidacijska aktivnost polifenola iz borovnice i jagode. *Pomol Croat*. 2008;14(1):13-26.
97. Woo HD, Kim J. Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1011-1019.
98. Marques-Vidal P, Ravasco P, Ermelinda Camilo M. Foodstuffs and colorectal cancer risk: A review. *Clin Nutr*. 2006;25(1):14-36.
99. Zhou Y, Li Y, Zhou T, Zheng J, Li S, Li H-B. Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. *Nutrients*. 2016;8(3):156.
100. Fu L, Xu B-T, Xu X-R, et al. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62

fruits. *Food Chem*. 2011;129(2):345-350.

101. Deng G-F, Shen C, Xu X-R, et al. Potential of fruit wastes as natural resources of bioactive compounds. *Int J Mol Sci*. 2012;13(7):8308-8323.
102. Xia E-Q, Deng G-F, Guo Y-J, Li H-B. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci*. 2010;11(2):622-646.
103. Feng L-L, Liu B-X, Zhong J-Y, Sun L-B, Yu H-S. Effect of grape procyanidins on tumor angiogenesis in liver cancer xenograft models. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):737-741.
104. Afrin S, Giampieri F, Gasparrini M, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of edible berries: A focus on colon cancer prevention and treatment. *Molecules*. 2016;21(2):169.
105. Martí R, Roselló S, Cebolla-Cornejo J. Tomato as a source of carotenoids and polyphenols targeted to cancer prevention. *Cancers (Basel)*. 2016;8(6):58.
106. Hayes JD, Kelleher MO, Eggleston IM. The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Eur J Nutr*. 2008;47(2):73-88.
107. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. *Drug Metab Rev*. 2000;32(3-4):395-411.
108. Murillo G, Mehta RG. Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr Cancer*. 2001;41(1-2):17-28.
109. Toniolo P, Kappel AL Van, Akhmedkhanov A, et al. Serum carotenoids and breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2001;153(12):1142-1147.
110. Russell RM. The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: What can be learned from animal studies. *J Nutr*. 2004;134(1):262S-268S.
111. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: Mechanism of action. *J Nutr*. 2004;134(12 Suppl):3479S-3485S.
112. Okarter N, Liu RH. Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(3):193-208.
113. Adom KK, Sorrells ME, Liu RH. Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties. *J Agric Food Chem*. 2005;53(6):2297-2306.
114. Andreasen MF, Kroon PA, Williamson G, Garcia-Conesa MT. Intestinal release and uptake of phenolic antioxidant diferulic acids. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(3):304-314.
115. Adom KK, Liu RH. Antioxidant activity of grains. *J Agric Food Chem*. 2002;50(21):6182-6187.

116. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev*. 2004;17(1):99-110.
117. Maćkowiak K, Torlińska-Walkowiak N, Torlińska B. Dietary fibre as an important constituent of the diet. *Postępy Hig i Med doświadczalnej*. 2016;70:104-109.
118. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;294(22):2849-2857.
119. Farvid MS, Eliassen AH, Cho E, Liao X, Chen WY, Willett WC. Dietary fiber intake in young adults and breast cancer risk. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151226.
120. Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS, et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science*. 2013;342(6162):1094-1098.
121. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: A meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2011;11:96.
122. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):877-878.
123. Naganuma T, Kuriyama S, Akhter M, et al. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: A prospective cohort study in Japan. *Int J cancer*. 2007;120(7):1542-1547.
124. Urgert R, Schulz AG, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(1):149-154.
125. Cabrera C, Giménez R, López MC. Determination of tea components with antioxidant activity. *J Agric Food Chem*. 2003;51(15):4427-4435.
126. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea--a review. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):79-99.
127. Henning SM, Niu Y, Lee NH, et al. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1558-1564.
128. Seeram NP, Henning SM, Niu Y, Lee R, Scheuller HS, Heber D. Catechin and caffeine content of green tea dietary supplements and correlation with antioxidant capacity. *J Agric Food Chem*. 2006;54(5):1599-1603.
129. Lambert JD, Yang CS. Mechanisms of cancer prevention by tea constituents. *J Nutr*. 2003;133(10):3262S-3267S.
130. Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: Medicinal uses in cancer and

noncancer applications. *Life Sci*. 2006;78(18):2073-2080.

131. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Alcohol consumption and ethyl carbamate. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 96. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010:3-1383.
132. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 100. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012:373-472.
133. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):173-180.
134. Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, et al. Impact of alcohol consumption with polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on pancreatic cancer risk in Japanese. *Cancer Sci*. 2009;100(2):296-302.
135. Yokoyama A, Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(3):111-121.
136. Cao Y, Giovannucci EL. Alcohol as a risk factor for cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):325-331.
137. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):839-850.
138. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245.
139. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972.
140. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2235-2244.
141. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(3):268-273.

INTERNETSKI IZVORI

http://coffeeandhealth.org/topic-overview/cancer/

http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet

http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers

http://www.wcrf.org/sites/default/files/CUP-Summary-Report.pdf

6. SAŽETAK

Tumor ili neoplazma predstavlja nakupinu abnormalnih stanica koja nekontrolirano raste i nastaje kao posljedica mutacije DNA ili pod utjecajem određenih epigenetičkih utjecaja. Tumori se dijele po stupnju invazivnosti u okolno tkivo i mogućnosti metastaziranja na dobroćudne (benigne) i zloćudne (maligne) tumore. Jedna od glavnih razlika benignog i malignog tumora je u nemogućnosti prodiranja benignog tumora u okolna tkiva kao i stvaranja metastaza. Većina benignih tumora nije štetna za ljudsko zdravlje, dok je rak jedan od najčešćih uzroka smrti u ljudi. Najčešće i najsmrtonosnije vrste raka u svijetu su rak prostate, dojke, pluća i rak debelog crijeva.

Brojna istraživanja ukazuju na sve veću povezanost načina prehrane i nastanka različitih vrsta malignih tumora. Kako bi se rizik od nastanka raka sveo na minimum, WCRF preporučuje ograničavanje konzumacije crvenog i prerađenog mesa te bitno povećanje unosa voća, povrća i cjelovitih žitarica, koji su izvori vitamina, minerala i prehrambenih vlakana. Konzumacija alkohola trebala bi se svesti na minimum, dok je svakodnevna umjerena konzumacija kave i čaja bezopasna za razvoj malignih tumora.

7. SUMMARY

Tumor or neoplasm represents a cluster of abnormal, uncontrollably growing cells. Tumors occur as a result of DNA mutations or certain epigenetic alterations.

Tumors can be benign or malignant according to their possibility of metastasis and possibility to spread into the surrounding tissue. One of the main differences between benign and malignant tumor is that benign tumors does not have the ability to invade the surrounding tissue or spread to other parts of the body. Most benign tumors are not harmful to human health, while cancer is one of the most common causes of death in people. The most common and most deadly cancers worldwide are prostate, breast, lung and colon cancer.

Numerous studies point to the growing connection between diet and the development of various types of malignant tumors. In order to maintain the risk of developing cancer to a minimum, WCRF recommends limiting red and processed meat intake and increasing the intake of fruits, vegetables and whole grains, which are important sources of vitamins, minerals and dietary fiber. Alcohol consumption should be kept to a minimum, while the daily moderate consumption of coffee and tea is harmless for the development of malignant tumors.