

KOLOREKTALNI KARCINOM I PREHRANA – ŠTO KAŽU DOKAZI?

Ines Banjari¹

¹Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek,
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane, Osijek, Hrvatska

Sažetak

Kolorektalni karcinom (CRC) ostaje treći najčešći karcinom globalno. Izdvaja se po svojoj iznimno visokoj povezanosti s prehranom. Istraživanja pokazuju kako životne i prehrambene navike nadilaze genetsku predispoziciju i dijagnozu upalne bolesti crijeva.

Do sada je najjača pozitivna povezanost s CRC rizikom utvrđena za konzumaciju crvenog i procesiranog mesa te konzumaciju alkohola. Pretilost (udio masnog tkiva ukupno i abdominalno) također pokazuje jaku pozitivnu povezanost s rizikom za CRC, a povezana je i s agresivnijim tipom CRC-a kao i većom smrtnosti uslijed CRC. Iako visok unos voća i povrća pokazuju inverznu povezanost s CRC-om, u pušača ustvari povećavaju rizik od CRC-a.

S druge strane, samo 30 minuta svakodnevne fizičke aktivnosti smanjuje rizik za CRC za 11%. Konzumacija cjelovitih žitarica i prehrambenih vlakana općenito su najznačajniji zaštitni čimbenici povezani s prehranom. Za svakih 10 g prehrambenih vlakana na dan, rizik za CRC se smanjuje za 10% a učinak je nešto izraženiji u muškaraca. Rezultati istraživanja pokazuju značajan protektivan učinak unosa kalcija, iz mliječnih proizvoda i suplemenata, a čini se i kako bi vitamini D i C također mogli imati protektivnu ulogu. Nedavno je vitamin B12 predložen kao citoprotektor. Interesantno je što su neki od njegovih izvora u prehrani ujedno i najbolji izvori željeza, sugerirajući njegovu upletenost u bioraspoloživost željeza, najvažnijeg pro-kancerogenog nutrijenta.

Trenutni dokazi o utjecaju prehrane i specifičnih nutrijenata na etiologiju i patogenezu CRC-a sugeriraju kako se radi o kompleksnoj interakciji između vremena prolaska hrane kroz probavni trakt, pH stolice, učestalosti konstipacije i intraluminalnoj izloženosti željezu.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, čimbenici rizika, prehrana, nutrijenti, preporuke zasnovane na dokazima

COLORECTAL CARCINOMA AND NUTRITION – WHAT DOES THE EVIDENCE SAY?

Ines Banjari¹

¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Food Technology Osijek,
Department of Food and Nutrition Research, Osijek, Croatia

Abstract

Colorectal cancer (CRC) remains the third most common cancer around the globe. It is distinctive for its strikingly high correlation with the diet. The evidence show that lifestyle and dietary habits overcome genetic predisposition and diagnosis of inflammatory bowel disease.

So far, the strongest positive association with CRC risk has been found for intake of red and processed meat, and alcohol consumption. Body fatness, and abdominal fatness also show convincing evidence with increased risk for CRC and are associated with a more-aggressive CRC and higher risk of CRC mortality. While high intake of fruits and vegetables shows inverse association with CRC risk, in smokers it actually increases the risk of CRC.

On the other hand, only 30 min of physical activity per day decreases the risk of CRC by 11%. Dietary factors that show the strongest positive effect are wholegrains and dietary fibers in general. Per every 10 g of fibers a day, the risk of CRC lowers by 10%, and the effect is stronger in men than women. Evidence support intake of calcium, from both dairy and supplements as highly protective, while intake of vitamin D and C may also act protectively. Recently, vitamin B12 has been proposed as cytoprotector. Interestingly, some of its dietary sources are also the best dietary sources of iron, suggesting its implications in iron's bioavailability, the most important pro-carcinogenic nutrient.

Current evidence regarding the role of diet and specific nutrients in etiology and pathogenesis of CRC suggest a complex interaction between the bowel transit time, pH of the stool, prevalence of constipation and intraluminal exposure to iron.

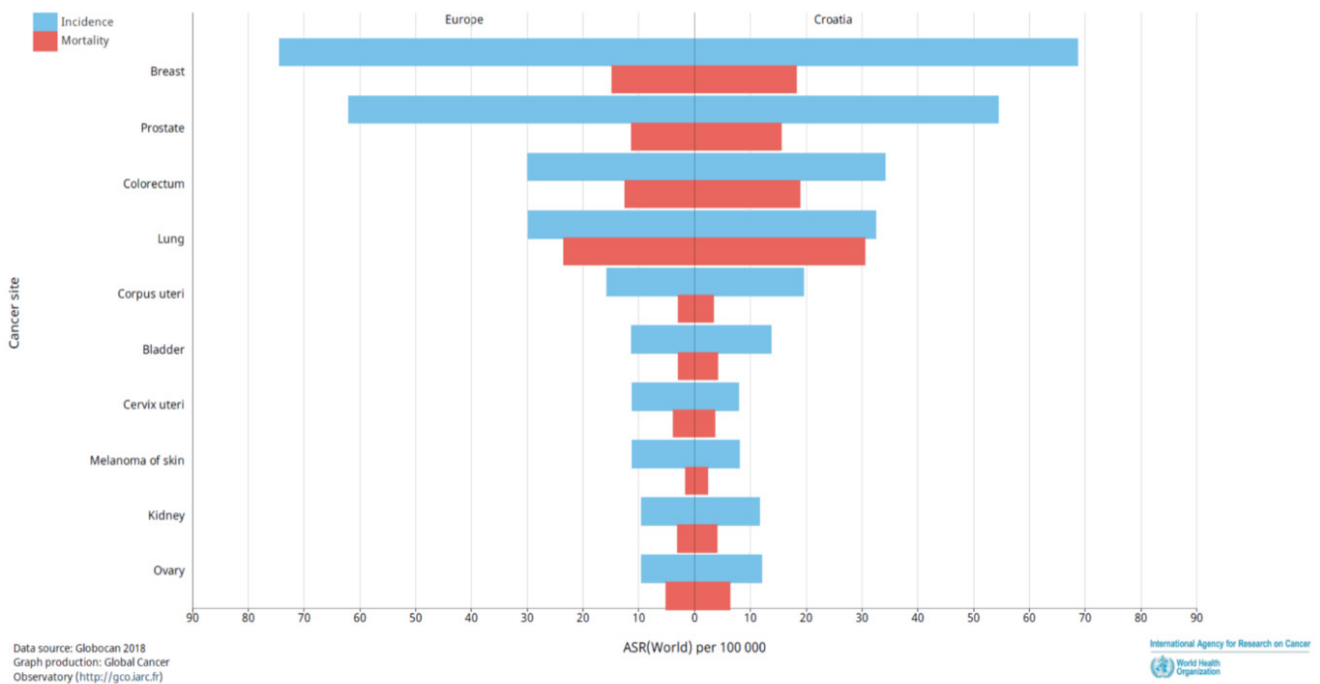
Keywords: colorectal carcinoma, risk factors, diet, nutrients, evidence-based recommendations

UVOD

Unatoč padu prevalencije u nekim zemljama, kolorektalni karcinom (CRC) ostaje treći najčešći karcinom globalno (WCRFI, 2018). Ipak, incidencija kontinuirano raste u osoba starijih od 50 godina (WCRFI, 2018; Siegel i sur., 2016).

Bitka s karcinomima se pretvorila u utrku za život. Globalno, Hrvatska je rangirana kao 19. zemlja sa stopom incidencije od 34,1 na 100.000 stanovnika, dok je prva Mađarska sa stopom od 51,2 na 100.000

stanovnika, a slijede Južna Koreja, Slovačka, Norveška i Slovenija (WCRFI, 2018). Slika 1 jasno pokazuje kako Hrvatska ni malo ne zaostaje za Europom, a ono što posebno zabrinjava je da se Hrvatska nalazi među pet zemalja s najlošijim petogodišnjim preživljenjem za CRC (kolon 51%, rektum 48%) (Allemani i sur., 2018). Danas je u Hrvatskoj CRC treći najčešći karcinom u muškaraca (s doprinosom od 16% u ukupnoj incidenciji) a drugi u žena (13% u ukupnoj incidenciji) (HRZJZ, 2018).

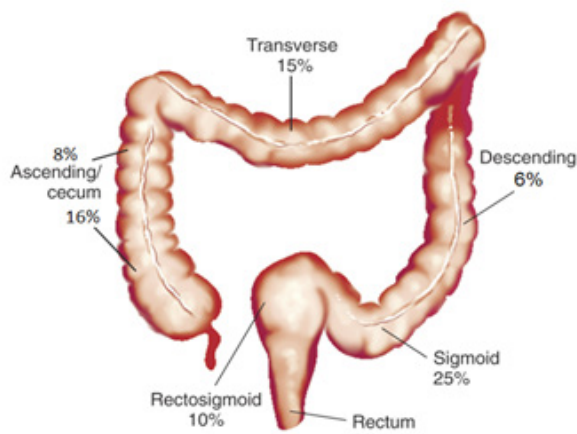


Slika 1. Dobno standardizirane stope incidencije i mortaliteta za 10 najčešćih karcinoma, usporedni prikaz za Europu i Hrvatsku (preuzeto s Globocan, 2018)

Rana dijagnoza je ključna za preživljenje, obzirom da je CRC fatalan u gotovo polovici svih slučajeva ukoliko se dijagnosticira u kasnijim fazama bolesti (Siegel i sur., 2016). Prema preporukama Vijeća Europske unije iz 2003. godine, u Hrvatskoj se krajem 2007. godine počinje provoditi Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Osnovni cilj ovog programa, kojim su obuhvaćeni i muškarci i žene u dobi od 50 do 74 godine je smanjiti mortalitet od CRC-a za 15% u periodu od 10-13 godina od početka programa. Odziv od svega 20,3% u Hrvatskoj je daleko ispod zadovoljavajućeg odziva od 45% prema smjernicama Europske unije (Antoljak i sur., 2013). No treba napomenuti kako i u zemljama Europske unije postoje velike varijacije u odzivu koji se kreće od 71,3% u Nizozemskoj do 16,7% u Poljskoj, za oba spola i sve dobne skupine od 50 godina (IARC, 2017).

POSEBNOST KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Ono po čemu se CRC razlikuje od svih drugih karcinoma je njegova najuvjerljivija korelacija s prehranom (Banjari i Fako, 2013). Meta-analiza koju su proveli Johnson i sur. (2013) je pokazala kako loše prehrambene i životne navike nadilaze genetsku predispoziciju (povijest CRC-a u prvom koljenu) i dijagnozu upalnih bolesti crijeva (Chronovu bolest, ulcerozni kolitis pa i sindrom iritabilnog crijeva). Od svih slučajeva CRC-a 10 do 30% su nasljedni, dok je preostalih 70% sporadično (Banjari i Hjärtaker, 2018), a distribucija sporadičnih slučajeva po segmentima kolona je prikazana na slici 2. Neke procjene govore kako se čak 90% slučajeva CRC-a može pripisati upravo lošim prehrambenim i životnim navikama (Banjari i Fako, 2013).



Slika 2. Distribucija sporadičnih slučajeva CRC-a prema segmentima (izvor: Autor)

S obzirom na veliki broj istraživanja koja se bave ulogom hrane, prehrambenih i životnih navika na rizik za obolijevanje od karcinoma još 2007. godine je pokrenut projekt (eng.) *The Continuous Update Project*. Osnovni cilj je kontinuirano sistematski prikupljati i sistematski analizirati istraživanja koja u fokusu imaju upravo vezu između prehrane, životnih navika i karcinoma na globalnoj razini. Sistematiziraju se rezultati od 2005. godine za ukupno 17 karcinoma. Svi dokazi se svrstavaju u dvije skupine: povećavaju rizik i smanjuju rizik, a dokazi se prema kvaliteti i jačini povezanosti rangiraju kao jaki, vjerovatni i limitirajući (sugeriraju povezanost, ali je potrebno više istraživanja kako bi se donijeli neki čvršći zaključci). U tablici 1 su prikazana dosadašnje spoznaje oko uloge hrane, odnosno specifičnih nutrijenata, prehrambenih i životnih navika na rizik od CRC-a.

Tablica 1. Preporuke vezane uz povezanost prehrane i životnih navika s rizikom za CRC (prilagođeno prema WCRFI, 2018)

	JAKI DOKAZI	VJEROVATNO	LIMITIRANI DOKAZI
SMANJUJE RIZIK	Fizička aktivnost	Unos cjelovitih žitarica Hrana bogata prehrambenim vlaknima Mlijeko i mlječni proizvodi Kalcij, iz suplemenata i hrane (unos >200 mg/dan)	Hrana koja sadrži vitamin C (samo za karcinom kolona) Riba Vitamin D (status, hrana i suplementi) <i>Multivitaminski suplementi**</i>
POVEĆAVA RIZIK	Procesirano meso Alkohol (>30 g/dan ili 2 pića) Povećan udio tjelesne masnoće (BMI, opseg struka i omjer struka i bokova) <i>Tjelesna visina u odrasloj dobi*</i>	Crveno meso	Nizak unos neškrobnog povrća (<100 g/dan) Nizak unos voća (<100 g/dan) Hrana koja sadrži hemsko željezo

*povezanost tjelesne visine s povećanim rizikom za CRC se djelomično pripisuje hormonu rasta, no smatra se kako nema direktan utjecaj

**definicije i kategorije nisu standardizirane

ŽIVOTNE NAVIKE I KOLOREKTALNI KARCINOM

Do danas, najjači dokazi u pogledu smanjenja rizika za CRC su utvrđene za fizičku aktivnost (Shaw i sur., 2018; Golshiri i sur., 2016). Fizička aktivnost od 30 min/dan pokazuje 11%-tno smanjenje rizika za CRC i 12% za karcinom kolona. Ono što je posebice važno istaknuti je da nedostatak fizičke aktivnosti u većoj mjeri pogađa pretile osobe (Kyrgiou i sur., 2017; Perera i sur., 2012). Također, pretilost je povezana s agresivnijom manifestacijom CRC-a i direktna je

odrednica preživljenja. Drugim riječima, dijagnoza pretilosti (indeks tjelesne mase, BMI ≥ 30 kg/m²) u trenutku postavljanja dijagnoze CRC-a, u odnosu na normalni BMI (18,5 – 24,9 kg/m²) je povezana s višim rizikom od mortaliteta uslijed CRC-a (Campbell i sur., 2012; Kyrgiou i sur., 2017).

Pušenje je dodatni čimbenik rizika za CRC, a posebice je visok ako je kombiniran s visokom konzumacijom voća i povrća (rezultati EPIC studije) (Van Duijnhoven i sur., 2009).

PREHRANA I KOLOREKTALNI KARCINOM

Općenito gledano, zapadnjački način prehrane, konzumacija procesiranog svinjskog mesa, mesa i krumpira i nekih drugi tradicionalni obrazasci prehrane su povezani s višim rizikom za CRC (relativni rizik, RR se kreće od 1,18 do nevjerovatnih 11,7, ovisno o tipu prehrane). S druge strane, mediteranski način prehrane je povezan s 12% nižim rizikom za CRC; promatrano kroz Mediterranean Diet Score, za svaki bod više rizik opada za 12% (Fung i Brown, 2013), a rizik je još niži za distalni karcinom kolona (Donovan i sur., 2017).

Ipak, najjači dokazi u kontekstu povećanja rizika za CRC pripisuje se konzumaciji procesiranog i crvenog mesa. Konzumacija crvenog mesa povećava rizik za CRC za 12%, a konzumacija procesiranog mesa 15% za CRC, odnosno 21% za karcinom kolona i čak 34% za distalni karcinom kolona (Zhao i sur., 2017; Abid i sur., 2014), dok zadnja meta-analiza koju su proveli Zhao i sur. (2017) ne pokazuje povezanost s karcinomom rektuma. S povećanjem konzumacije procesiranog mesa od 50 g na dan, rizik za CRC raste za 18% (Abid i sur., 2014). Djelomično se ovakav učinak pripisuje unosu željeza, posebice hemskog željeza koje ima visoku bioraspodivnost. Ipak, ne treba zanemariti ni doprinos drugih faktora, poput unosa nitrata i nitrita koji se koriste kao konzervansi u mesnoj industriji, način pripreme hrane, ali i ulogu infektivnih agenasa (npr. *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, HPV) (Banjari i Hjærtaker, 2018).

S druge strane, konzumacija ribe se povezuje s 12% nižim rizikom, a učinak je jači za rektalni karcinom (vjerojatnost, OR=0,79; za karcinom kolona OR=0,96) (Wu i sur., 2012).

Važno je istaknuti kako za svakih 10 g prehrambenih vlakana na dan rizik za CRC opada za 10%, odnosno 11% za karcinom kolona, a interesantno je kako je učinak jači kod muškaraca nego žena (Perera i sur., 2012; Park i sur., 2005). Ipak, trenutni dokazi ne pokazuju da će uvođenje prehrane bogate prehrambenim vlaknima (u usporedbi s prehranom s niskim sadržajem vlakana ili placebo) rezultirati redukcijom rizika za rekurentnu bolest unutar 2 do 8 godina nakon što je adenomatozni polip uklonjen (Yao i sur., 2017). Smatra se kako kruciferno povrće (npr. brokula, cvjetača, kelj) ima višestruki kemoprotektivni potencijal u kontekstu smanjenja rizika za CRC (Pan i sur., 2018), no do sada su pozitivni učinci utvrđeni samo za karcinom pluća (Lam i sur., 2009).

Konzumacija alkohola u količini od ≥ 50 g/dan gotovo

dvostruko povećava rizik za CRC (kumulativni RR 1,52), a negativan utjecaj se povezuje s općenito lošijim prehrambenim navikama osoba, lošijim statusom folata, promjenama kolonske makrobiote te aktivacija kaskada kancerogeneze preko metabolita koji nastaju prilikom metabolizma alkohola u jetri (Rossi i sur., 2017). Također treba napomenuti kako je negativan učinak alkohola jače izražen u muškaraca nego u žena, kao i pretilih osoba (BMI ≥ 30 kg/m²) (Rossi i sur., 2017). Nasuprot alkoholu, konzumacija kave, neovisno o tipu kave (čak je utvrđeno i za beskofeinsku kavu) smanjuje vjerojatnost za CRC za 26% (OR=0,74), a učinak je ovisan o dozi kave i maksimalan je kod $\geq 2,5$ šalice na dan (Schmit i sur., 2016; Hu i sur., 2018).

SUPLEMENTACIJA I KOLOREKTALNI KARCINOM

Unos čistih, koncentriranih nutrijenata u obliku suplemenata nije se pokazao učinkovitim u primarnoj prevenciji kako kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, ali nije se pokazala učinkovita ni u smanjenju mortaliteta neovisno o uzroku (Bjelaković i sur., 2012; Fortmann i sur., 2013; Banjari, 2014).

U prevenciji CRC-a često se preporučuju brojni suplementi, od omega-3 masnih kiselina, vitamina D, folne kiseline do vitamina B6 (Teixeira i sur., 2014). Ipak, jasni pozitivni dokazi za sada jedino postoje za suplementaciju kalcijem; rizik se smanjuje za 22%, posebice kod distalnog karcinoma kolona i kod unosa kalcija koji je veći od 700 mg/dan (WCRFI, 2018; Keum i sur., 2015). Treba istaknuti kako je pozitivan učinak utvrđen i za kalcij iz mlijeka i mlječnih proizvoda (Abid i sur., 2014; Keum i sur., 2015). Ujedno, postoje dokazi koji potvrđuju učinkovitost suplementacije kalcijem na rekurenciju bolesti u periodu od 36 do 60 mjeseci od inicijalne dijagnoze (Bonovas i sur., 2016).

Puno se polagalo na suplementaciju vitaminom D, no tek objavljeni rezultati VITAL studije (*Vitamin D and Omega-3 Trial*) nisu pokazala nikakav pozitivan učinak na prevenciju karcinoma (Manson i sur., 2018). Studija je provedena u SAD-u s praćenjem od 5,3 godine na 25.871 odraslih muškaraca i žena (studiju je završilo 80% uključenih ispitanika) koji su prosječno praćeni 5,3 godine. Analizirao se utjecaj suplementacije vitaminom D (u dozi od 2.000 IU) i omega-3 MK (1 g/dan) u usporedbi sa placebo na primarnu prevenciju invazivnih karcinoma i kardiovaskularnih bolesti. treba napomenuti kako se vitamin D nije pokazao učinkovitim čak ni kod

osoba s niskim serumskim 25-hidroksivitaminom D (<20 ng/ml po uključivanju u studiju), iako su raniji rezultati sugerirali kako je deficit 25(OH)D (<30 nmol/L) povezan s 31%-tnim povećanjem rizika za CRC, a učinak je bio značajniji za žene nego muškarce (McCullough i sur., 2018).

ZAKLJUČAK

Uz brojne spomenute čimbenike rizika povezane s prehranom i životnim navikama, treba uzeti u obzir i spol, dob ali i individualne razlike u fiziologiji probave, od vremena prolaska hrane kroz segmente probavnog trakta, pH vrijednosti stolice, učestalosti konstipacija i intraluminalnoj izloženosti brojnim nutrijentima, posebice željezu (Banjari i Hjærtaker, 2018). U Hrvatskoj postoje velike regionalne razlike u incidenciji CRC-a (HRZJZ, 2018), a preliminarna istraživanja sugeriraju na interakciju između željeza, vitamina B12 i kalcija, odnosno njihove izvore u hrani (mlječne proizvode, crveno i procesirano meso) i utjecaj na bioraspodjivost već spomenutog željeza (Banjari i Kožić, 2018). Iako je do sada jedino suplementacija kalcijem opravdana, istraživanja koja su u tijeku će sigurno dati neka nova saznanja, prvenstveno u kontekstu sekundarne prevencije CRC-a.

LITERATURA

1. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(Suppl 1):386S-393S.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391(10125):1023-1075.
3. Antoljak N, Jelavić M, Šupe Parun A. Nacionalni program ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. *MEDIX* 2013; 19(104/105):86-88.
4. Banjari I, Fako J. The importance of an up-to-date evidence based diet planning for colorectal cancer patients. *Arch Oncol* 2013; 21(3/4):160-162.
5. Banjari I. Ditch and switch--the question is how much supplements we actually need. *Med Pregl* 2014;67(5-6):261-263.
6. Banjari I, Hjærtaker A. Dietary sources of iron and vitamin B12: Is this the missing link in colorectal carcinogenesis? *Med Hypotheses* 2018; 116:105-110.
7. Banjari I, Kožić S. Dietary intake of vitamin B12 in relation to diet and lifestyle characteristics in a population at high risk for CRC. *Central Eur J Pub Health* 2018; 4: In Press.
8. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (3):CD007176.
9. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Malesci A, Danese S. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2016; 22(18):4594-4603.
10. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, Jacobs EJ, Patel AV, Gapstur SM. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012; 30(1):42-52.
11. Donovan MG, Selmin OI, Doetschman TC, Romagnolo DF. Mediterranean Diet: Prevention of Colorectal Cancer. *Front Nutr.* 2017; 4: 59.
12. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 159(12):824-834.
13. Fung TT, Brown LS. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. *Curr Nutr Rep.* 2013; 2(1):48-55.
14. Golshiri P, Rasooli S, Emami M, Najimi A. Effects of Physical Activity on Risk of Colorectal Cancer: A Case-control Study. *Int J Prev Med* 2016; 7:32.
15. HRZJZ. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018.
16. Hu Y, Ding M, Yuan C, Smith-Warner SA, Hu FB, Chan AT, i sur. Association between coffee intake after diagnosis of colorectal cancer and reduced mortality. *Gastroenterology* 2018;154:916-926.
17. IARC. International Agency for Research on Cancer. Cancer Screening in the European Union - Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Brussels: European Commission, 2017.
18. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24:1207-1222.
19. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Zhang X,

- Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal adenoma risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2015; 136(7):1680-1687.
20. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 56:j477.
 21. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels M, Hammond E, Tao XG, i sur. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):184-195.
 22. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, i sur. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2018 Nov 10; doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
 23. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, i sur. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2018 Jun 14. doi: 10.1093/jnci/djy087.
 24. Pan JH, Abernathy B, Kim YJ, Lee JH, Kim JH, Shin EC, Kim JK. Cruciferous vegetables and colorectal cancer prevention through microRNA regulation: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58(12):2026-2038.
 25. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, i sur. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 94(22):2849-57.
 26. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent Evidence for Colorectal Cancer Prevention Through Healthy Food, Nutrition, and Physical Activity: Implications for Recommendations. *Curr Nutr Rep* 2012; 1:44-54.
 27. Rossi M, Anwar MJ, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption—Populations to Molecules. *Cancers* 2018; 10:38.
 28. Schmit SL, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. Coffee Consumption and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(4):634-639.
 29. Shaw E, Farris MS, Stone CR, Derksen JWG, Johnson R, Hilsden RJ, i sur. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18:71.
 30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
 31. Teixeira MC, Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Primary prevention of colorectal cancer: Myth or reality? *World J Gastroenterol* 2014; 20(41):15060-15069.
 32. Van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, i sur. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1441-52.
 33. WCRFI. World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project – Colorectal Cancer Statistics. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics> [5.11.2018.]
 34. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, i sur. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012; 125(6): 551-559.
 35. Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD003430.
 36. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, Guo M, Zhao Q. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(47):83306-83314.