

# PREHRANA IN OGROŽENOST ZA RAZVOJ RAKA

Taja Jordan, Eva Peklaj

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Neuravnotežena prehrana in pogosto posledično neustrezna telesna masa sta dejavnika ogroženosti za razvoj različnih vrst raka. Vpliv prehrane na razvoj raka je ocenjen na kar 30 % vseh rakov v razvitih državah. Znanstveno dobro podprte povezave prehrane z nastankom raka ter smrtnostjo imamo le za nekatera živila, ostale vplive pa še ugotavljamo z raziskavami.

Svetovna zdravstvena organizacija je v priporočilih objavila tabelo živil, ki bi lahko pomembno vplivala na nastanek raka, ter jih razdelila glede na prepričljivost dokazov. Še pomembnejše je vzdrževanje primerne telesne mase in njene sestave ter tako preprečevanje pretirane prehranjenosti in debelosti. Priporočeno je tudi omejevanje uživanja slanih rib, pripravljenih na kitajski način (Chinese-style salted fish), in minimalna izpostavljenost aflatoksinu. Verjetno na zmanjšanje ogroženosti za razvoj raka vpliva tudi uživanje uravnotežene prehrane, ki je bogata s sadjem in zelenjavo, polnovrednimi žitaricami in ribami ali perutnino ter z majhnimi količinami predelane in rdečega mesa.

## Uvod

Neuravnotežena prehrana in pogosto posledično neustrezna telesna masa sta dejavnika tveganja za razvoj različnih vrst raka. Vpliv prehrane na nastanek raka je ocenjen na kar 30 % vseh rakov v razvitih državah, kar prehrano postavlja na drugo mesto vplivov, ki jih lahko preprečimo, takoj za kajenjem. Prekomerna masa in fizična neaktivnost lahko vplivata na nastanek približno 1/5 do 1/3 najbolj pogostih rakov, predvsem raka dojke, črevesja, endometrija, ledvic in požiralnika. V ZDA pa je prekomerna telesna masa oz. debelost povezana s 14-20 % smrti zaradi raka.

## Prehrana in ogroženost za razvoj raka

Človeška prehrana je zelo zapletena in oskrba s hrano se nenehno spreminja. Poleg tega je rak bolezen, kjer traja leta, da se razvije, zato so randomizirane kontrolne študije težko izvedljive. Večina dokazov v zvezi s prehrano in

preprečevanjem raka so dale opazovalne epidemiološke študije in raziskave mehanizmov sestavin hrane na laboratorijskih živalih in celičnih kulturah. Prepričljivo povezavo med prehrano in nastankom raka ter smrtnostjo imamo tako le za nekatera živila, ostali vplivi pa so še predmet raziskav.

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je v priporočilih objavila tabelo živil, ki naj bi, glede na podatke številnih študij, vplivala na nastanek raka, ter jih razdelila glede na prepričljivost dokazov (Tabela 1).

**Tabela 1:** Prepričljivost dokazov in vplivi na razvoj raka.

DOKAZI	ZAVIRAJO NASTANEK RAKA	POSPEŠUJEJO NASTANEK RAKA
<b>Prepričljivi</b>		Prekomerna prehranjenost in debelost Aflatoksin Slane ribe, pripravljene na kitajski način (Chinese-style salted fish)
<b>Verjetni</b>	Sadje in zelenjava	Predelano meso Hrana, konzervirana s soljo, in sol Zelo vroča hrana in pijača Živalske maščobe Heterociklični amini Policiklični aromatski ogljikovodiki Nitrozamini
<b>Možni/ Nezadostni</b>	Vlaknine Soja Ribe maščobne kisline omega-3 Karatenoidi Vitamini B2, B6, folat, B12, C, D, E Kalcij, cink, selen	/

## Telesna masa

Prekomerna telesna masa in debelost sta jasno povezani s povečano ogroženostjo za razvoj številnih vrst raka, vključno z rakom dojke, debelega črevesa in danke, endometrija, ledvic, požiralnika in trebušne slinavke ter rakom žolčnika, jeter, materničnega vratu in ne-Hodgkinovega limfoma.

Prekomerna telesna masa in debelost vplivata na ogroženost za razvoj raka preko več mehanizmov, ki so različni za različne vrste raka. Ti mehanizmi vključujejo učinke na: delovanje imunskega sistema in vnetja; raven in metabolizem posameznih hormonov (inzulin in estradiol); dejavnike, ki uravnavajo celično proliferacijo in rast (IGF); in proteine, ki omogočajo ali onemogočajo dostopnost hormonov za tkiva.

Večina raziskav o energetskem neravnotežju in raku se osredotoča na ogroženost, povezana s prekomerno telesno maso in debelostjo. Nekatere študije, ki preučujejo namerno izgubo telesne mase, kažejo, da lahko izguba mase zmanjša ogroženost za raka dojk pri postmenopavzalnih ženskah in morda še nekaterih rakih. Rezultati velikih študij življenjskega sloga in vedenjskih ukrepov hujšanja so pokazali, da že majhna izguba telesne mase izboljša inzulinsko občutljivost in metabolizem hormonov, ki prispevajo k povezavi med debelostjo in nekaterimi raki.

## **Predelano in rdeče meso**

Številne epidemiološke študije so poročale o pomembni povezavi med visokim vnosom predelanega mesa (kot so slanina, klobase in hrenovke) ter rdečim mesom (opredeljeno kot govedina, svinjina ali jagnjetina) in povečanjem pojavnosti in umrljivosti zaradi raka kot tudi smrti iz drugih razlogov. Študije so pokazale, da obstaja 15-20 % večja ogroženost za raka debelega črevesa ali danke, če zaužijemo 100 gramov rdečega mesa ali 50 g predelanega mesa na dan.

Meso vsebuje več sestavin, ki lahko povečajo ogroženost za razvoj raka. Mutageni in karcinogeni dejavniki (heterociklični amini in policiklični aromatski ogljikovodiki) nastanejo pri toplotni obdelavi mesa pri visokih temperaturah in pečenju mesa na žaru (ogljje). Nitrati/nitriti in soli, ki se uporabljajo za predelavo mesa, prispevajo k nastanku nitrozaminov, za katere vemo, da imajo mutagen in karcinogen učinek pri živalih. Železo iz hem-skupine mioglobina v rdečem mesu lahko deluje kot katalizator za nastanek nitrozamina in ustvarja proste radikale, ki lahko poškodujejo DNK. Možno je tudi, da maščobe v mesu prispevajo k povečanju koncentracije sekundarnih žolčnih kislin in drugih spojin v blatu, ki bi lahko bile karcinogene ali promotorji karcinogeneze. Več kot en mehanizem lahko vpliva na ogroženost za razvoj raka.

## **Sadje in zelenjava**

Zelenjava in sadje so kompleksna živila, saj vsebujejo številne potencialno koristne vitamine, minerale, vlaknine, karotenoide in druge bioaktivne snovi, kot so terpeni, steroli, indoli in fenoli, ki pomagajo preprečiti raka. Čeprav ni neodvisne povezave med uživanjem zelenjave in sadja ter ogroženostjo za nastanek raka, celota dokazov še vedno podpira, da je ogroženost za razvoj raka pljuč, ust, žrela, grla, požiralnika, želodca in črevesja/danke manjše, če uživamo sadje in zelenjavo. Za druge vrste raka, in za celotno pojavnost raka ali umrljivosti za rakom, so dokazi omejeni ali neskladni. Uživanje sadja in zelenjave posredno vpliva na ogroženost za nastanek raka tudi zaradi učinkov na energijski vnos in na sposobnost ohranjanja ustrezne telesne mase.

## Vlaknine

Žitarice, kot so pšenica, riž, oves in ječmen, ter živila, izdelanih iz njih, so pomemben del zdrave prehrane. Polnovredni izdelki so narejeni iz celotnega semena in imajo nižjo energijsko gostoto kot rafinirani izdelki. Tako lahko pomagajo pri ohranjanju energijskega ravnovesja. Poleg tega so polnovredni izdelki bogatejši z vlakninami, vitamini in minerali. Na splošno je dokaz o polnovrednih živilih in ogroženosti za nastanek raka omejen, saj večina vprašalnikov v epidemioloških študijah ni vključevala dovolj podrobnosti o vrstah polnovrednih živil. Nove študije podpirajo vlogo polnovrednih živil pri zmanjševanju ogroženosti za razvoj raka na prebavnem traktu. Poleg tega je uživanje polnovrednih živil in zmanjšanje vnosa rafiniranih živil povezano z manjšo ogroženostjo za smrt zaradi raka. Prehrana z visoko vsebnostjo vlaknin in polnovrednih živil omogoča boljši nadzor nad telesno maso.

## Ribe

Ribe so naravno bogat vir maščobnih kislin omega-3. Študije na živalih so pokazale, da te maščobne kisline zavirajo nastanek raka oz. zavirajo napredovanje raka. Uživanje rib, bogatih z maščobnimi kislinami omega-3, je povezano tudi z zmanjšano ogroženostjo za bolezni srca in ožilja.

## Sol

Obstajajo prepričljivi dokazi, da prehrana, ki vsebuje velike količine živil, konzerviranih s soljo, poveča ogroženost za raka želodca, nazofaringealnega raka in raka grla. Zmanjševanje vnosa živil, konzerviranih s soljo, in vloženi živil tako pomaga pri preprečevanju nekaterih vrst raka. Prepričljivih dokazov, da raven soli, uporabljena pri kuhanju ali dodajanju živilom med predelavo, vpliva na ogroženost za nastanek raka, nimamo.

## Sojini izdelki

Soja in sojini izdelki so odlični vir beljakovin in s tem zagotavljajo dobro alternativo mesu. Soja vsebuje več fitokemikalij in je bogat vir izoflavona. Izoflavon ima šibko estrogensko aktivnost in lahko ščiti pred hormonsko odvisnimi raki. Vedno več je dokazov iz epidemioloških študij, da lahko uživanje soje in njenih izdelkov zmanjša ogroženost za raka dojk, prostate ali endometrija ter nekaterih drugih vrst raka. Nimamo pa dokazov, ki bi podprli uporabo dopolnil z izoliranimi sojinimi fitokemikalijami za zmanjšanje ogroženosti za raka.

## Karotenoidi

Beta-karoten je eden od družine antioksidantov, imenovanih karotenoidi, ki so odgovorni za pigment v oranžno obarvanih rastlinah. Beta-karoten je tudi prekurzor vitamina A, ki sodeluje pri celični diferenciaciji, ki naj bi domnevno pomagala pri preprečevanju raka. Beta-karoten se nahaja v zelenjavi in sadju in ker je uživanje zelenjave in sadja povezano z zmanjšano ogroženostjo za nastanek raka, se je zdelo verjetno, da bi visoki odmerki beta-karotena v obliki dopolnil zmanjšali ogroženost za nastanek raka. Vendar pa rezultati nekaterih večjih kliničnih študij tega niso podprli. V dveh študijah, v katerih so ljudem dali visoke odmerke beta-karotena v dopolnilu, z namenom preprečiti pljučnega raka ter druge oblike raka, so ugotovili, da dodatki celo povečajo ogroženost za nastanek pljučnega raka pri kadilcih. Tretja študija ni pokazala niti koristi niti škode. Uživanje beta-karotena v obliki sadja in zelenjave je lahko koristno, vendar se je treba izogibati velikim dozam beta-karotena v obliki dopolnil, predvsem pri kadilcih.

## Vitamini

Folat je vitamin B, ki ga v naravi najdemo v zelenjavi, fižolu, sadju, žitaricah. Nekatere prospektivne kohortne študije iz leta 1990 kažejo, da lahko pomanjkanje folata poveča ogroženost za kolorektalnega raka in raka dojk, še posebej pri ljudeh, ki uživajo alkohol. Nekatere študije kažejo, da lahko dopolnila folne kisline povečajo ogroženost za raka prostate in napredovale kolorektalne adenome ter možno tudi raka dojk. Glede na možne škodljive učinke folne kisline in nizko verjetnost za njeno pomanjkanje, je priporočilo, da je njen glavni vir običajna hrana.

Številne študije so povezale uživanje živil, bogatih z vitaminom C, z zmanjšanim ogroženostm za raka. Tistih nekaj študij, v katerih je bil vitamin C zaužit kot dodatek, pa niso pokazale zmanjšane ogroženost za raka.

Številni dokazi iz epidemioloških študij kažejo, da lahko vitamin D pomaga preprečiti kolorektalnega raka. Do sedaj pa dokazi ne kažejo preprečevanja drugih vrst raka. Randomizirane kontrolirane študije trenutno še potekajo, rezultati pa bodo na voljo čez nekaj let.

Alfa-tokoferol je poznan kot najbolj aktivna oblika vitamina E v ljudeh in je močan biološki antioksidant. Zmanjšanje incidence raka prostate so opazili pri moških (kadilci), ki so naključno prejeli alfa-tokoferol. V drugi študiji so želeli raziskati učinke selena in vitamina E pri preprečevanju raka prostate, rezultati so pokazali, da ti dodatki niso znižali verjetnosti razvoja raka prostate. Še ena študija je preučevala pojavnosti in umrljivosti zaradi raka ob prejemanju vitamina E v primerjavi s placebom. Tudi tukaj ni bilo razlik med skupinami.

## Kalcij

Številne študije so pokazale, da lahko živila z visoko vsebnostjo kalcija pomagajo zmanjšati ogroženost za raka debelega črevesa. Dodatki kalcija naj bi nekoliko zmanjšali tudi možnost za ponovitev kolorektalnih adenomov. Obstajajo pa tudi študije, da povečan vnos kalcija s hrano ali dopolnili poveča ogroženost za razvoj raka prostate. Smernice tako priporočajo, da moški ne presežejo priporočene dnevne doze kalcija, bodisi z vnosom s hrano ali dopolnili. Za ženske, ki imajo večje ogroženost za osteoporozo kot moški, priporočajo uživanje priporočene ravni kalcija, predvsem iz hrane. Priporočen dnevni vnos kalcija je 1000 mg/dan za ljudi od 19 do 50 let in 1.200 mg/dan za ljudi, stare več kot 50 let. Mlečni izdelki so odličen vir kalcija, izbrati je priporočljivo tiste z manj maščobami.

## Selen

Selen je mineral, ki prispeva k antioksidativni obrambi organizma. Študije na živalih kažejo, da selen varuje pred rakom. Ena izmed eksperimentalnih študij je pokazala, da dopolnila selena zmanjšajo ogroženost za raka pljuč, debelem črevesu in prostati. Randomizirana študija je ovrgla hipotezo, da dopolnilo selena preprečuje raka prostate. Torej nimamo nobenih dokazov, da dopolnilo selena zmanjšuje ogroženost za raka.

## Aditivi, kontaminanti in gensko spremenjena hrana

Mnoge snovi so namenoma dodane živilom za podaljšanje roka trajanja ter za okrepitev barve, okusa in teksture. Vse aditive v hrani mora v ZDA odobriti Zvezni urad za hrano in zdravila (FDA) in pred vključitvijo v oskrbo s hrano morajo biti strogo testirani na živalskih modelih, da se ugotovijo morebitni vplivi na nastanek raka ali drugih bolezni. Aditivi so običajno prisotni v zelo majhnih količinah v hrani, nekateri aditivi so hranila, ki imajo lahko pozitivne učinke (npr. vitamini C in E se včasih dodajajo kot konzervansi). Druge spojine najdejo svojo pot v oskrbo s hrano skozi kmetijsko uporabo, živinorejo ali predelavo hrane, tudi če njihova uporaba ni namenjena zaužitju. Takšen primer je uporaba rastnih hormonov ali antibiotikov v živinoreji, pesticidov in herbicidov v kmetijskih proizvodih ter spojine, kot so bisfenol A ali ftalati, ki pronicajo iz embalaže za živila. Nekateri od teh spojin niso znani karcinogeni, vendar pa povzročajo mutacije, ki lahko posledično vplivajo na nastanek raka. Poleg tega lahko te snovi spremenijo metabolne poti, ki lahko vplivajo na ogroženost za nastanek raka (delujejo kot motilci ali modifikatorji metabolizma hormonov). Nenamerne kontaminacije živil so posledica izpostavljenosti kemikalijam in so lahko povezane z ogroženostjo za nastanek raka. Primer je glivična kontaminacija žit ali stročnic, ki so shranjene v vlažnih okoljih, z *Aspergillus flavus*,

ki lahko proizvaja aflatoksin. Aflatoksin je močan karcinogen v živalskih modelih in možen povzročitelj raka jeter pri ljudeh. Lahko pride tudi do nenamerne kontaminacije hrane s težkimi kovinami, kot je kadmij, ki je karcinogen, in živo srebro, ki je potencialno karcinogeno. Te kovine lahko vstopijo v hrano preko akumulacije v prehranjevalni verigi (ribe) ali se prenesejo iz okoljskega onesnaženja ali njihove naravne prisotnosti v zemlji ali vodi. Nekatere vrste rib lahko vsebujejo visoke količine živega srebra, polikloriranega bifenila (PCB), dioksine in druge okoljske onesnaževalce. Ravni teh snovi so običajno večje v starejših in večjih ribah roparicah, kot so mečarica, tuna, morski pes in kraljeva skuša. Poleg tega so nekatere študije pokazale, da je več teh škodljivih snovi prisotnih v gojenih ribah kot v tistih, ulovljenih v divjini.

Kot je navedeno zgoraj, uporaba konzervansov, na primer nitrit v nekaterih mesnih izdelkih, poveča varnost pri preprečevanju mikrobnе kontaminacije živil. Z obsevanjem živil zmanjšamo možnost kontaminacije z mikrobi in zastrupitve s hrano na minimum. Zaradi uporabe radioaktivnih izotopov v procesu obsevanja in dejstva, da je sevanje znan človeški karcinogen, lahko obsevanje hrane predstavlja tveganja za raka. Kljub temu ni dokazov, da obsevanje živil povzroča raka ali ima škodljive učinke na zdravje ljudi.

Gensko spremenjena hrana je narejena tako, da se ji doda gene iz drugih rastlin ali organizmov. S tem lahko povečamo odpornost rastline proti škodljivcem, podaljšamo rok trajanja, omogočimo lažji prevoz, izboljšamo okus, hranilno sestavo ali druge zaželene lastnosti. V zadnjih letih je prišlo do porasta uporaba genskega inženiringa v proizvodnji živil. V tem trenutku ni nobenih dokazov, da so gensko spremenjena živila, ki so trenutno na trgu, škodljiva za zdravje ljudi ali da bi bodisi povečala ali zmanjšala ogroženost za nastanek raka.

## **Zaključek**

Številne študije preučujejo povezanost prehrane z ogroženostjo za raka. Glavni zaključki so vključeni v smernice za preventivo obolenosti za rakom tako pri Svetovni zdravstveni organizaciji kot tudi pri Ameriškem združenju za raka. Najpomembnejši ukrepi so vzdrževanje primerne telesne mase in preprečevanje pretirane prehranjenosti ter debelosti, omejevanje uživanja Kitajskih slanin in minimalna izpostavljenost aflatoksinu. Ob tem smernice priporočajo tudi primeren vnos sadja in zelenjave ter manjši vnos predelane in rdečega mesa, soli in živil, kondenziranih s soljo, in zelo vroče pijače in hrane.

## Viri in literatura

1. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010; 23: 349-365.
2. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13: 71-76.
3. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4: 177-184.
4. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet.* 2000; 356: 1300-1306.
5. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1294-1302.
6. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 1063-1072.
7. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1625-1638.
8. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011; 6: e20456.
9. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2005; 293: 172-182.
10. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1015-1022.
11. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;( 183): 1-420
12. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007; 297: 2351-2359.
13. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2004; 44: 44-55.
14. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;( 5): CD005195.
15. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003; 91: 608-612
16. Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion
17. Economos CD, Irish-Hauser S. Community interventions: a brief overview and their application to the obesity epidemic. *J Law Med Ethics.* 2007; 35: 131-137.



18. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 432-435.
19. 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: 1354-1365
20. Gaziano JM, Glynn RJ, Ghristen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 52-62.
21. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 203-210.
22. Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 314S-317S.
23. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, Van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation.* 2009; 118: 230-237.
24. Hunter JE. Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses. *Lipids.* 2006; 41: 967-992.
25. Jacobs ET, Giuliano AR, Roe DJ, et al. Intake of supplemental and total fiber and risk of colorectal adenoma recurrence in the wheat bran fiber trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 906-914.
26. Jacobs ET, Lanza E, Alberts DS, et al. Fiber, sex, and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 343-349.
27. Jiang L, Yang KH, Tian JH, et al. Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Cancer.* 2010; 62: 719-727.
28. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition.* 2003; 7: 187-200
29. Kolonel LN. Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001; 23: 72-81.
30. Konig A, Cockburn A, Crevel RW, et al. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42: 1047-1088.
31. Kushi LH, Doyle C, McCullough M et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *Cancer Journal for Clinicians* 2012; 62 (1): 30-67
32. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1695-1706.
33. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women' Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294: 56-65.
34. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009; 301: 39-51.

35. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 1338-1347.
36. McCullough ML, Patel AV, Kushi LH, et al. Following cancer prevention guidelines reduces risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20: 1089-1097.
37. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4074-4080.
38. Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, Lazarus P, Hartman TJ. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*. 2010; 62: 413-424.
39. Nestle M. Increasing portion sizes in American diets: more calories, more obesity. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103: 39-40.
40. Norat T, Chan D, Lau R, Vieira R. The Associations Between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2008.
41. Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. The Associations Between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2010.
42. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295: 629-642.
43. Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, et al. Weight change and the risk of late-onset breast cancer in the original Framingham cohort. *Nutr Cancer*. 2004; 49: 7-13.
44. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371: 569-578.
45. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, et al. Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 211-216.
46. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1222-1227.
47. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1149-1155.
48. Slattery ML, Fitzpatrick FA. Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: a novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prev Res*. 2009; 2: 922-930.
49. Smedley B, Syme S, eds. *Promoting Health: Intervention Strategies from Social and Behavioral Research*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.

50. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 895-904.
51. Wallin A, Orsini N, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer.* 2011; 104: 1196-1201.
52. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 1997; 337: 869-873.
53. World Health Organisation: Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases.* Geneva, 2003, 95-105.
54. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300: 2012-2021.