

VÝŽIVA V PREVENCI NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

NUTRITION IN CANCER PREVENTION

FIALA J., BRÁZDOVÁ Z.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERSITY

Souhrn: Dietární faktory patří mezi vůbec nejvýznamnější determinanty rizika nádorového onemocnění a představují tedy mohutný potenciál pro prevenci. Pouze dietárními faktory je preventabilních až 40 % všech nádorů, přičemž míra preventability značně závisí na nádorové lokalizaci. Nádory zažívacího traktu, jako jícnu, žaludku a kolorekta jsou dietárními faktory preventabilní až ze 75 %, ale velmi významný je i efekt na řadu nádorů mimo gastrointestinální trakt; nádory prsu a endometria jsou dietárními faktory preventabilní až z 50 %, nádory plic až ze 30 %. Výživa může obsahovat jednak faktory zvyšující riziko, jednak faktory protektivní. Vůbec největší efekt má hojná konzumace zeleniny a ovoce, díky obsahu velkého množství různých přirozených antikarcinogenních látek, kromě obsahu známých vitaminů, minerálů a vlákniny. Naopak riziková je vysoká konzumace tuků, červeného masa, soli, cukru, nadměrná tepelná úprava a konzumace potravin zasažených plísní. Mezi nejvýznamnější karcinogenní faktory patří alkohol, který výrazně zvyšuje riziko řady nádorů již při relativně nízké konzumaci. Mezi dietární faktory patří rovněž tělesná hmotnost a pohybová aktivita; vysoký BMI je významným rizikovým faktorem, zatímco vysoká pohybová aktivita významným protektivním faktorem. Odvozená doporučení pro prevenci nádorů dietárními prostředky jsou podložena dostatečnými důkazy a jsou jednoznačně formulována a kvantifikována. Pro jejich uplatňování na individuální i skupinové úrovni existují adekvátní metodologické evaluačně-intervenční nástroje.

Klíčová slova: zhoubné nádory - výživa - dietární faktory - etiologie - prevence - dietární doporučení pro prevenci nádorů

Summary: Dietary factors fall among the most important determinants of cancer risk and represent a powerful potential for prevention. Up to 40 % of cancers are preventable by dietary factors alone, with extent of preventability depending considerably on cancer site. Digestive tract cancers, as oesophagus, stomach, and colorectal carcinomas are preventable up to 75 % by dietary factors, however the effect is also very significant for many sites apart from gastrointestinal tract; cancer of breast and endometrium cancers are preventable up to 50 % by dietary means, lung cancer up to 30 %. Nutrition can contain either factors increasing risk or protective factors. A plentiful consumption of vegetables and fruits has the greatest effect at all, owing to the content of large amount of various natural anticarcinogenic agents, in addition to the content of known vitamins, minerals and fibre. On the contrary, high intake of fat, red meat, salt, sugar, over-cooked food and consumption of mouldy food are risky. Dietary factors include also body mass and physical activity; high body mass is a significant risk factor, while high physical activity is a significant protective factor. Derived recommendations for cancer prevention by dietary means are well-founded by adequate evidence and are unequivocally formulated and quantified. Adequate methodological evaluative-interventional tools exist for their invoking on both individual and population level.

Key words: cancer - nutrition - dietary factors - etiology - prevention - dietary guidelines for cancer prevention

Úvod

Význam výživy v souvislosti s nádorovými onemocněními je dnes z obecného hlediska nepochybně široce akceptován. Avšak znalosti konkrétních souvislostí a zejména jejich praktické využívání jsou celkově stále na nedostatečné úrovni, a to nejen u laické veřejnosti, ale i u lékařů a do jisté míry dokonce i u specialistů - onkologů, alespoň co se týče primární prevence. Předpokládaný mohutný potenciál výživy v prevenci nádorů tak dosud zůstává z větší části nevyužit. Jedním z podstatných důvodů je komplikovanost vztahu výživy a rizika nádorových onemocnění, daná velkým množstvím konkrétních dietárních faktorů a zejména jejich možným účinkem ve dvou protichůdných úrovních, jednak jako faktorů nepříznivých, zvyšujících riziko, jednak jako faktorů protektivních. V posledních letech však došlo k významnému zdokonalení našich znalostí, v němž za velmi důležité lze považovat zkvalitnění posuzování epidemiologické průkaznosti, zejména ve smyslu rozlišování hypotéz a zprostředkovaných asociací od průkazů asociací takové síly, že opravňují k formulaci konkrétních doporučení. Tento článek se pokouší shrnout současné znalosti o vztahu dietárních faktorů k riziku nádorových onemocnění s vyústěním v konkrétní formulovaná doporučení.

Historický vývoj, kvantifikace významu výživy

Přestože zmínky o vztahu výživy a nádorů se průběžně vyskytují v historii i dříve, první seriózní práce se objevily až ve 30. letech 20. století. Mezi nejstarší epidemiologické studie výživy

a rakoviny patří ekologická studie orálních nádorů v Indii, kterou provedl Orr (121) a dále case-control studie nádorů v Anglii a Walesu, kterou provedl Stocks (151), kdy obě tyto práce identifikovaly mezi příčinami nedostatky ve výživě, zejména nízkou konzumaci zeleniny a ovoce. Další jsou práce Tannenbauma, který zkoumal efekt dietárních změn na vznik nádorů u laboratorních zvířat (157, 158). Přestože Tannenbaum spolu se Silverstonem později publikovali významnou práci upozorňující na roli jednotlivých makronutrientů při vzniku nádorů (159), s nástupem druhé poloviny 20. století byly teorie o dietárním původu rakoviny přehlíženy a pozornost byla zaměřena především na vliv environmentálních specifických chemických a fyzikálních karcinogenů na straně jedné a na genetickou podstatu karcinogeneze na straně druhé. Po delší pomlce teprve v 70. letech dochází renesanci zájmu o dietární etiologii nádorů. Významným objevem byla zjištění z Afriky a Asie, že mykotoxiny v potravinách mohou způsobovat rakovinu jater (105). Začala být věnována pozornost studiu regionálních rozdílů výskytu nádorů a vlivu změny kulturního prostředí na migrující populace (150, 181), přičemž výživa se ukázala jako jeden z pravděpodobných významných vysvětlujících faktorů pro zjištěné rozdíly. První vědecké sympozium o výživě ve vztahu k nádorům se konalo teprve r. 1975 a jeho závěry zatím postrádaly přesnější kvantifikaci jak podílu výživy na etiologii nádorů, tak i formulovaných doporučení (1). Teprve v pozdějším review Wyndera a Goriho (180) se objevuje kvantifikovaný odhad, že výživa způsobuje 40 % všech nádorů u mužů a 60 % u žen. Dosud

V roce 1982 vydala Národní americká akademie věd (NAS) první skutečně komplexní a specifickou vědeckou zprávu o výživě a nádorech (118). Multidisciplinární panel expertů poprvé provedl důkladnou analýzu a shrnutí všech dostupných epidemiologických a experimentálních dat (více než 2000 citací) a závěrem byla rovněž první systematická formulace příslušných doporučení. Od roku 1982 potom bylo publikováno velké množství studií a zpráv ohledně výživy a rakoviny. Stále dosud nejvýznamnější kritické shrnutí těchto poznatků představuje obsáhlá zpráva „Strava, výživa a prevence zhoubných nádorů. Globální perspektiva“ (177), vydaná v roce 1997 panelem expertů pod hlavičkou WCR a AICR (World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research). Publikace je založena na vyhodnocení více než 4500 studií a do značné míry posloužila rovněž jako zdroj informací pro vypracování tohoto článku. Jedním z výstupů je i revize kvantifikace podílu výživy na etiologii nádorů, který je dnes formálně vyjadřován spíše jako podíl preventabilní dietárními faktory. Na základě současných potvrzených důkazů byl tento podíl propočítán na rozmezí 29,3 až 40,6 % všech nádorů celkově, přičemž pochopitelně jsou velké rozdíly mezi jednotlivými typy nádorů dle jejich lokalizace. Odhadovanou preventabilitu specifických nádorů dietárními prostředky blíže ukazuje obrázek 1.

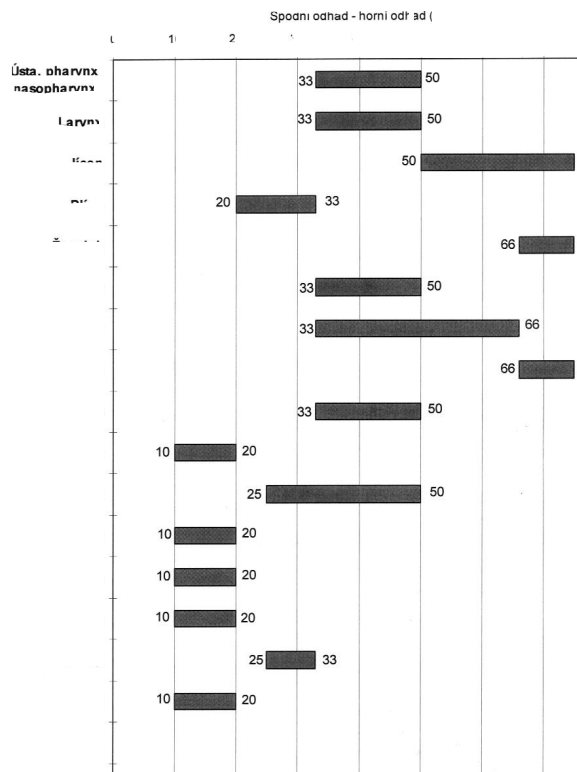
Základní principy a způsob vlivu výživy při vzniku nádorů

Mechanismus karcinogeneze byl rozsáhle studován především na zvířecím modelu a byl kategorizován do tří základních stádií: iniciace, promoce a progres (59, 128). Avšak zatímco v experimentálních systémech se jednotlivá stadia mohou jevit jako ohraničené diskrétní události navazující na sebe v daném pořadí, karcinogeneze v reálných nelaboratorních podmínkách a zejména u člověka je komplikovanější a méně přehledný kontinuální proces, během něhož se souběžně vyskytují nejrůznější stadia dysplastických a neoplastických změn (177). Lidská karcinogeneze může být nahlížena jako série událostí a interakcí, zahrnující i tři původní stadia popsaná u zvířecího modelu. Základní schéma ukazuje obrázek 2. Dietární faktory do procesu kancerogeneze mohou zasahovat prakticky na všech stupních. Působí nejen formou jednotlivých specifických chemických látek, ale i komplexněji cestou potravin a celých potravinových skupin a navíc v neustálé interakci s ostatními environmentálními faktory a v rámci individuálních genetických predispozic. To vše činí mechanismy působení výživy v karcinogenezi natolik složité a spletené, že jejich bližší popis přesahuje možnosti tohoto přehledu. Z hlediska preventability je výživa značně odlišná od ostatních významných environmentálních faktorů zejména nutnou mírou expozice a souběžnou přítomností faktorů protichůdných co do účinku. Zatímco například u kouření se expozice týká pouze kuřáků a je možné ji relativně jednoduše zcela eliminovat, expozice dietárním faktorům je naprosto nevyhnutelným atributem života každého člověka, a to v mimořádném rozsahu (příjem řádově kilogramů potravy a tekutin denně). V cigaretovém kouři jsou pouze rizikové faktory; výživa sice může obsahovat také faktory škodlivé, podporující karcinogenezi, ale na druhé straně obsahuje látky protektivní (nedostatek protektivních agens pak funguje jako faktor rizikový). Celkový efekt tedy záleží na dosaženém stupni rovnováhy mezi těmito dvěma skupinami.

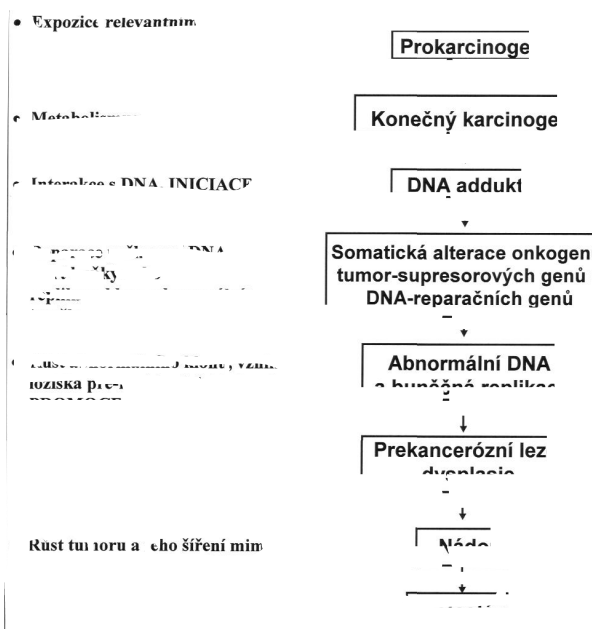
Vliv jednotlivých dietárních faktorů

Popis vlivu výživy na nádory je možné pojímat v zásadě dvojím způsobem: Buď postupovat podle jednotlivých typů nádorových onemocnění (dle jejich lokalizace) a u každého hodnotit efekt všech dietárních faktorů, nebo naopak postupovat podle jednotlivých

Obr 1: Míra preventability nádorů dietárními prostředky
(Volně podle dat AICR/WCRF -177)



Obr 2: Schéma lidské karcinogeneze
(Volně podle AICR/WCRF -177)



dietárních faktorů a u každého se zabývat jeho efektem na různé nádory. Pro tento přehled byla zvolena druhá varianta. Komplexní kritické hodnocení vlivu dietárních faktorů bylo z větší části převzato z již zmíněné zprávy WCR/AICR (177), kde síla důkazů o souvislosti mezi faktorem a onemocněním byla posuzována podle přísných epidemiologicko-statistických kritérií. Pro každý faktor byly posuzovány všechny dostupné publikované studie a dle jejich

kvality, počtu a výsledků byly důkazy o kauzální souvislosti zařazeny do některé z odstupňovaných kategorií: 1. Přesvědčivé - epidemiologické studie ukazují konzistentní kauzální asociaci; žádné nebo málo dokladů o opaku. Více než 20 kvalitních studií pro příslušný dietární parametr, asociace je biologicky plausibilní. 2. Pravděpodobné - studie nejsou tak konzistentní (větší proporce studií nepodporujících asociaci); jejich počet nebo typ není dostatečně přesvědčivý pro definitivní závěry. 3. Možné - epidemiologické studie celkově podporují hypotézu, ale jsou limitované co do kvantity, kvality nebo konzistence. Mohou být rovněž sice málo nebo žádná epidemiologická data, ale silně podporující důkazy jiného charakteru. 4. Nedostačující - pouze několik studií, celkově konzistentních, ale zpravidla pouze naznačují možnou asociaci; je třeba dalšího zkoumání. Popisované nutriční faktory lze členit do čtyř skupin, a to I. Energie a související faktory, II. Základní nutriční složky, III. Komplexnější složky ve formě potravin a nápojů, IV. Zpracování, skladování a příprava potravy.

I. Energie a související faktory

Kromě míry vlastního energetického příjmu jsou v této skupině zahrnuty i tzv. související faktory, jmenovitě hmotnost, výška, BMI, fyzická aktivita a růst v dětství. Efekt celkového energetického příjmu nemůže totiž být posuzován odděleně od těchto faktorů a je mezi nimi navzájem velmi úzká souvislost. Vztah k riziku ukazuje v přehledu tabulka 1.

Energetický příjem: Příliš vysoký příjem energie se ve svém důsledku zpravidla projevuje vzrůstem BMI, zejména při spolupůsobení relativně nízkého energetického výdeje fyzickou aktivitou. Proto je většinou hodnocený spíše ve formě výsledného BMI, nebo přinejmenším v úzké souvislosti s uvedenými faktory. Při izolovaném hodnocení se projevuje vztah k nádorům pankreatu (65), mezinárodní korelační studie rovněž svědčí pro obecné zvýšení rizika nádorového onemocnění při vysokém energetickém příjmu (5). Možným mechanismem přímého vlivu energetického příjmu je, že nadbytek přívodu energie do buňky může zvýšit pohotovost k replikaci a tím i nádorové riziko (177).

BMI: Vysoká hodnota BMI (nadváha a obezita) zvyšuje riziko řady nádorů, nejprokazatelnější je to u endometria (6, 34, 94, 99, 103, 140, 152, 162, 163), dále u prsu (10, 69, 72, 98, 131), ledvin (87, 109, 112, 114, 115, 183), žlučníku (104, 187) a tlustého střeva (11, 42, 43, 54, 101, 119, 123, 126, 172, 173, 178). Mechanismy vlivu obezity mohou být různé, tukové zásoby mohou představovat zvýšenou nabídku energie ostatním buňkám (a tím i stimul k replikaci), v tělesném tuku se může hromadit více karcinogenů, v případě hormonálně závislých nádorů (prs, endometrium) je známý význam tukové tkáně v metabolismu a produkci hormonů (177). Příslušná doporučení ohledně BMI jsou jasně kvantifikována a představují rozmezí BMI 18,5-25 pro dospělé jedince a celkový váhový přírůstek během dospělosti (od 18 let) < 5 kg (177).

Pohybová aktivita: Vysoká pohybová aktivita se projevuje jako významný protektivní faktor proti nádorům, zejména tlustého střeva (9, 45, 48, 96, 135, 178), dále prsu (3, 13, 37, 122) a plic (3, 122, 135), ale předpokládá se obecný anti-neoplastický efekt (3, 15, 122). Mechanismy účinku jsou komplexní a jsou dány jednak ovlivněním obezity, především však širokým ovlivněním charakteru celkového metabolismu, včetně metabolismu krevních lipidů, glukózy a inzulínu. V případě nádorů tlustého střeva dochází k ovlivnění rychlosti pasáže, v případě hormonálně závislých nádorů je významný vliv metabolismu steroidních hormonů (177). Příslušná doporučení jsou plně oprávněná i obecněji (zejména vzhledem ke kardiovaskulárním onemocněním) a konkrétně představují aktivní životní styl odpovídající dennímu nejméně 1,75 násobku bazálního metabolismu; doporučení ke konkrétnímu naplnění pak představuje 1 hodinu ostré chůze denně a dále alespoň 1 hodinu týdně (v součtu) intenzivního cvičení (177). Celkově by během dne mělo být věnováno 4 hodiny „non-sedentary“ aktivitám, tedy mimo židli a postel (71).

Tab. 1: Energie a související faktory - prokázaný efekt na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Vysoký BMI		Endometrium*** Prs** Ledviny** Žlučník* Colon*
Vysoký příjem energie		Pancreas*
Pohybová aktivita	Colon*** Prs* Plíce*	
Rychlý růst, větší výška		Prs***

Tab. 2: Sacharidy - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
NSP / Vláknina	Colon, rectum* Pancreas* Prs*	
Jednoduché cukry		Colon, rectum*

Tab. 3: Tuky - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Celkový tuk		Plíce* Colon, rectum* Prs* Prostata*
Saturované / živošné tuky		Plíce* Colon, rectum* Prs* Endometrium* Prostata*
Cholesterol		Plíce* Pancreas*

Rychlý růst a větší výška: Rychlý růst a větší výška v dospělosti, je-li následkem rychlého růstu v dětství, představují zvýšení rizika nádorů prsu (177), zároveň tyto faktory úzce souvisí s věkem menarche a rovněž s příjmem energie. Souvislost je jasně prokázána, z hlediska možné preventability je však význam tohoto zjištění omezený.

II. Základní nutriční složky (sacharidy, tuky, proteiny, vitamíny, minerály)

Sacharidy: Skupinu sacharidů tvoří jednoduché cukry, polysacharidy typu škrobu a tzv. neškrobové polysacharidy (NSP), kam patří i vláknina. Vztah k nádorovému riziku ukazuje v přehledu tabulka 2. Výsledky studií ukázaly možný protektivní efekt komplexních neškrobových polysacharidů proti nádorům tlustého střeva a konečníku (36, 65, 164), pankreatu (66) a prsu (64, 133, 184, 186). U ostatních nádorů zatím nejsou důkazy dostatečné. Protože komplexní polysacharidy se nacházejí zpravidla v potravinách, kde jsou i jiné protektivní látky (zelenina a ovoce, cereálie), je nesnadné hodnotit jejich efekt izolovaně. Naopak nepříznivý efekt zvýšením rizika se ukázal u vysoké konzumace jednoduchých cukrů, a to vzhledem k nádorům tlustého střeva a konečníku (11, 14, 26, 93, 165). Odvozená doporučení podporují konzumaci polysacharidů, zejména ve formě cereálií, zeleniny a ovoce, naopak rafinovaný cukr by měl tvořit méně než 10 % celkového energetického příjmu (177).

Tuky: Skupina tuků byla hodnocena ve smyslu celkového tuku, saturovaných / živočišných tuků, mono-nesaturovaných, poly-nesaturovaných / rostlinných tuků a cholesterolu. Vztah k nádorovému riziku ukazuje v přehledu tabulka 3. Vysoká konzumace tuků se vesměs ukázala jako možný rizikový faktor

- celkový tuk a saturevané/živočišné tuky vzhledem k nádorům plic (4, 25, 84, 52, 179), tlustého střeva (43, 89, 125, 130, 145), prsu (17, 64) a prostaty (19, 127) a cholesterol vzhledem k nádorům plic (52, 79, 136) a pankreatu (8, 63). Výsledky se týkají značného počtu nádorových lokalizací, nelze je však označit za bezvýhradně přesvědčivé a prokázaná skutečně kauzální asociace je obvykle poměrně slabá. U tuků se ale projevuje i jejich významný nepřímý efekt, neboť jejich vysoká konzumace zvyšuje riziko obezity, která prokazatelně zvyšuje nádorové riziko. Celkově tedy data opravňují k doporučením (177) která jsou navíc plně v souladu s obecně-nutričními doporučeními. V obecném vyjádření hovoří o pouze limitované konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu a o přednostním výběru monosaturovaných olejů s minimem hydrogenace. V kvantifikovaném vyjádření by tuky měly tvořit maximálně 30 % celkového energetického příjmu.

Proteiny: Nejsou žádné důkazy o tom, že by příjem proteinu, ať již celkového, či děleného podle rostlinného a živočišného původu, zvyšoval či naopak snižoval riziko onkologického onemocnění. Některé korelační studie sice přisuzují živočišným proteinům zvýšení rizika, zejména vzhledem k nádorům prsu, ale efekt může být zprostředkován jinými látkami, které živočišné proteiny ve stravě doprovázejí; celkově jsou důkazy nedostatečné (177).

Vitamíny: Z hlediska možného efektu na riziko nádorového onemocnění byly v různých studiích hodnoceny karotenoidy (jako prekursor vitamínu A), retinol (vitamín A), vitamín C, vitamín E a vitamín B₁₂. Byl hodnocen jednak příjem stravou, jednak ve formě suplement. Vliv vitamínů obsažených ve stravě na riziko zobrazuje v přehledu tabulka 4. Vesměs se ukázaly jako mající protektivní efekt - karotenoidy proti nádorům plic (83, 137), jícnu (29, 55, 68, 167), žaludku (58, 74, 132, 189), tlustého střeva (35, 90, 173, 185), prsu (64, 70, 95, 186) acervixu (91, 170, 190); vitamín C proti nádorům žaludku (189, 51, 58, 24), ústní dutiny a pharyngu (56, 113, 134), jícnu (22, 68, 166, 191), plic (83, 88, 139), pankreatu (66, 138) acervixu (60, 144, 170); vitamín E proti nádorům plic (27, 108, 111) a cervixu (170).

Naopak vitamíny v purifikované formě suplement se jeví jako neúčinné a některé studie, mající původně ověřit protektivní efekt vitamínových preparátů dokonce naopak zjistily zvýšení rizika rakoviny po podávání beta-karotenu (120, 159). Všechna uvedená zjištění mají velký praktický význam vzhledem k doporučením. Vitamíny s prokázaným příznivým efektem je třeba doporučovat, ale formou konzumace komplexnějších celků, potravin, ve kterých jsou obsaženy (zejména zelenina a ovoce). Naopak konzumace vitamínových preparátů ke snížení nádorů se nedoporučuje je považována za přinejmenším neúčinnou (28, 71, 177). Užívání vitamínových tablet může být nebezpečné i tím, že vede k falešnému uspokojení a omezení snahy zajišťovat přísun vitamínů přirozenými zdroji, ve kterých je však mnohem širší spektrum prospěšných látek.

Minerály: Vzhledem k nádorům byly v různých studiích hodnoceny kalcium (spolu s vitamínem D, selén, jód a železo). Role ostatních minerálů a stopových prvků v onkogenezi je považována za nepodstatnou (177). Jediným průkazným dostatečně podloženým zjištěním je, že strava deficientní jódem pravděpodobně zvyšuje riziko nádorového onemocnění štítné žlázy (49, 86) a strava bohatá na selén snižuje riziko rakoviny plic (20, 160), tabulka 5. V obou případech je však možný významný spolek ostatních nutričních složek. Obsah obou látek ve stravě závisí především na jejich obsahu v půdě, ačkoliv suplementace je možná.

Ostatní bioaktivní sloučeniny: Potraviny rostlinného původu obsahují kromě běžně známých makronutrientů a mikronutrientů (vitaminů a minerálů) velké množství dalších bioaktivních látek, tzv. „fytochemikálií“. Zkoumání těchto látek je zatím v samém počátku, ale u značné části z nich se již nyní předpokládá významný antikarcinogenní účinek. Předpokládá se, že z podstatné části jsou odpovědné za již prokázaný silný komplexní antikarcinogenní efekt zeleniny a ovoce (viz dále);

Tab. 4: Vitamíny ve stravě - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Karotenoidy	Plíce** Jícen* Žaludek* Colon, rectum* Prs* Cervix*	
Vitamín C	Žaludek** Ústa a pharynx* Jícen* Plíce* Pancreas* Cervix*	
Vitamín E	Plíce* Cervix*	

Tab. 5: Minerály ve stravě - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Jód (deficience)		Štítná žláza**
Selén	Plíce*	

současné jsou pokládány za vysvětlení, proč u izolovaných vitamínů a minerálů ve formě tablet protektivní efekt nefunguje. Přestože u mnoha těchto látek již byly identifikovány plausibilní biologické mechanismy antikarcinogenního účinku, v současné době zatím není dostatek epidemiologických důkazů, s výjimkou efektu látek skupiny Allium na snížení rizika rakoviny žaludku (31, 32). Pro prevenci nádorových onemocnění však lze v těchto látkách spatřovat obrovský potenciál, a to ve formě přirozených potravinových mediátorů těchto látek. Stručný přehled dosud známých skupin bioaktivních rostlinných látek ukazuje tabulka 6.

III. Potraviny a nápoje

Cereálie: Epidemiologická data o efektu skupiny cereálií jsou zatím z větší části nekonzistentní. Předpokládanou příčinou je skutečnost, že většina dosavadních studií nebrala do úvahy faktor míry zpracování cereálií (177). Vlákna, vitamíny, minerály a ostatní bioaktivní látky jsou totiž v cereáliích koncentrovány především ve slupce a jejich obsah tedy velmi závisí na stupni vymletí a dalších formách zpracování. Dosavadní důkazy svědčí zatím pouze o pravděpodobném efektu celozrnných cereálií na snížení rizika rakoviny žaludku (78), avšak související data (včetně efektu na riziko ostatních nemocí) a předpoklady opravňují k doporučení málo zpracovaných cereálií jako základního pilíře stravy. Měly by tvořit 45-60 % celkového energetického příjmu, denní konzumace by měla představovat 5-10 porcí, tj. 400-800 g (177).

Zelenina a ovoce: Jsou silné a konzistentní důkazy, že zelenina a ovoce snižují riziko mnoha typů nádorů a zřejmě onkologických onemocnění obecně. Důkazy o tomto efektu jsou vůbec nejrozsáhlejší a nejpřesvědčivější ze všech dietárních faktorů. V současné době již existuje tolik studií, že je obtížné citovat je jednotlivě a spíše je možno odkázat na jejich přehledy (16, 147, 177). Obecnou sumarizaci výsledků celkem 217 studií uvádí tabulka 7. Jestliže dosud publikované studie posoudíme celkově, pak 78 % ukázalo signifikantní snížení rizika jako následek vyššího příjmu alespoň jedné hodnocené kategorie zeleniny a/nebo ovoce (177). Prokázaný účinek na jednotlivé nádory dle lokalizace shrnuje tabulka 8. Nejpřesvědčivější jsou tyto výsledky pro nádory ústní dutiny a pharyngu, jícnu, plic, žaludku a tlustého střeva, poměrně silné jsou i pro nádory laryngu, prsu, pankreatu a močového měchýře; dále jako možný efekt jsou důkazy klasifikovány pro nádory cervixu, ovarií, endometria, štítné žlázy, jater, prostaty a ledvin. Za zprostředkovatele účinku zeleniny a ovoce lze považovat

kombinaci jednak známých nutričních komponent jako vlákniny, vitamínů a minerálních látek, jednak velkého množství dosud málo prozkoumaných bioaktivních látek. Právě tento dosud těžko postižitelný komplex mnoha pozitivních faktorů působících souběžně a ve vzájemném ovlivňování je pro zeleninu a ovoce v přirozené formě jedinečný a nenahraditelný izolovanými preparáty. Významu prokazaného efektu odpovídají příslušná doporučení (177). Měla by být zajištěna celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující minimálně 7 % celkového příjmu energie. Denní konzumace by měla představovat minimálně 400 gramů denně (bez brambor a luštěnin), tj. alespoň 5 porcí.

Maso, drůbež, ryby a vejce: Shrnutí vlivu této potravinové skupiny na riziko ukazuje tabulka 9. Jako relativně nepříznivé se jeví především tzv. červené maso (vepřové, hovězí, skopové). Dieta obsahující značné množství červeného masa pravděpodobně zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu (11, 47, 50, 175, 176), možné je zvýšení rizika nádorů pankreatu (23, 188), prsu (38, 161, 169), prostaty (39, 100) a ledvin (61, 109, 175). Dieta s vysokým obsahem vajec může zvyšovat riziko kolorektálního karcinomu (12, 117, 148). Pro nepříznivé účinky drůbeže a ryb žádné známky nejsou. Interpretace zjištěných výsledků je poněkud komplikovaná, protože u masa prakticky vždy vstupuje do hry faktor přípravy a je tedy nesnadné odlišit tento efekt od vlivu vlastního substrátu. Dieta obsahující hojně masa je zpravidla rovněž bohatá na energii a tuk, což jsou další faktory ovlivňující riziko. Nicméně výše uvedené atributy jsou natolik neoddelitelné od běžné konzumace masa, že význam zjištěného efektu nesnižují. Je doporučeno omezit konzumaci červeného masa na méně než 80 g / denně (< 1 porce) a nahradit je spíše rybami a drůbeží. Maso (červené) by mělo poskytovat méně než 10 % celkové energie (177).

Mléko a mléčné výrobky: Vlivu této potravinové skupiny bylo zatím věnováno relativně méně výzkumného zájmu. Dosavadní výsledky hovoří o možném zvýšení rizika pro nádory prostaty (92, 100, 155) a ledvin (61, 87, 154) při vysoké konzumaci. Data nepředstavují důvod ke specifickým doporučením, platí obecná dietární doporučení, respektive doporučení ve vztahu ke kardiovaskulárním nemocem, preferující konzumaci ménětučného mléka a mléčných výrobků.

Alkohol: Jsou přesvědčivé důkazy, že konzumace alkoholu zvyšuje riziko řady nádorů. Shrnutí ukazuje tabulka 10. Nejvýraznější potvrzení se týká ústní dutiny a faryngu (2, 73), laryngu (2, 141), jícnu (75), a jater (7, 75), přičemž u těchto lokalizací je riziko výrazně potencováno kombinací s kouřením, pravděpodobně je zvýšení rizika u kolorektálního karcinomu (46, 61, 67, 82, 116, 125, 149) a nádorů prsu (41, 62, 75, 102, 106, 107, 110), možné u nádorů plic (129). Obecně je riziko funkcí množství konzumovaného alkoholu a prakticky neexistuje bezpečná hranice. Zejména u nádorů prsu se riziko významně zvyšuje již při velmi nízké úrovni konzumace, např. již příjem 20 g etanolu denně zvyšuje riziko o 25-30 % (40, 107, 110, 146, 168). Riziko zvyšuje jakýkoliv alkoholický nápoj, bez ohledu na druh a koncentraci (177). Alkoholické nápoje byly klasifikovány jako karcinogeny první třídy - tj. karcinogenní pro člověka (75). Předpokládaný mechanismus účinku může být různorodý, zahrnující jak přímý efekt na specifické cílové tkáně či orgány, tak i nepřímý efekt systémový. Přímý efekt, který se zřejmě uplatňuje zejména u nádorů epitelového původu v zažívacím traktu, zahrnuje změnu permeability a metabolismu karcinogenů, dále i na obecnější úrovni tvorbu DNA-adduktů, volných radikálů, inhibici reparačních enzymů a další mechanismy. Nepřímý efekt zahrnuje změnu jaterních funkcí, změnu hladin estrogenů a případně některé nutriční deficiencie (177). Vzhledem ke zjištěným datům byla formulována poměrně striktní doporučení: Konzumace alkoholu se nedoporučuje vůbec; pro ty, kdo se přesto ke konzumaci rozhodnou, má být limitována na méně než 2 dávky / den pro muže a méně než 1 dávku / den pro ženy (177). Jedna dávka je definována jako 250 ml piva, sklenka 100 ml vína nebo 25 ml lihoviny. Zejména ženy ve vyšším riziku rakoviny prsu by se měly přiklonit k úplné abstinenci (177). Údaje o vlivu alkoholu na nádory jsou částečné

Tab. 6. Ostatní bioaktivní sloučeniny - přehled skupin antikarcinogenních látek v rostlinných potravinách

Skupina	Poznámka
Skupina Allium ..	Obsaženo v cibuli česneku, pažitce apod. (jsou odpovědné za charakteristické aroma a chuť). Obsahují síru.
Dithiolthiony	Obsaženy v zelenině skupiny „cruciferae“ (květák, kapusta, brokolice, zelí apod.). Rovněž obsahují síru.
Isothiocyanáty	Ve skupině „cruciferae“, dále ostatní zelenině, koření.
Terpenoidy (D-limonen, geraniol, menthol, carvon...)	Například v citrusech, ale řadě dalších rostlin. Silně aromatické.
Rostlinné steroly (fytoestrogeny), včetně isoflavonů a lignanů.	V obilninách, luštěninách, zejm. sóji. Lignany též v semenech a bobulích.
Flavonoidy (quercetin, kaempferol, myricetin, tangeretin, nobiletin, rutin ...)	Obsáhlé nacházené v ovoci, zelenině, kávě, čaji, kole a alkoholických nápojích. Quercetin zejm. v bobulích, rajčatech, bramborách, fazolích, brokolici a cibuli. Kaempferol - ředkvičky, ředkev, křen, kapusta.
Polyfenoly, další fenolové sloučeniny (kyselina ellagová, ferulová ..)	Tangeretin, nobiletin, rutin - v citrusových plodech.
Inhibitory proteázy	V čerstvém sklizném ovoci a zelenině, v čaji a víně. Ellagová kys. zejména v jahodách, malinách, ostružinách, vlašských ořešcích.
Kyselina fytová (fosforový ester inositolu)	Zdrojem obzvláště cereálií a luštěnin.
Glukosinoláty a indoly	Zejména v cereáliích, ořešcích, semenech a luštěninách.
Saponiny	Především ve skupině zeleniny „cruciferae“.
Kumariny	V rozličných potravinách rostlinného

Tab. 7: Efekt zeleniny a ovoce na riziko nádorového onemocnění - sumarizace výsledků 217 kohortových a „case-control“ studií. Volné podle dat AICR/WCRF (177)

Kategorie	Celkový počet studií	Počet studií ukazujících snížení rizika	% studií ukazujících snížení rizika
Zelenina	74	59	80
Ovoce	56	36	64
Syrová zelenina	46	40	87
Zelenina „Cruciferae“	55	38	69
Zelenina „Allium“	35	27	77
Zelená zelenina	88	68	77
Mrkev	73	59	81
Rajčata	51	36	71
Citrusy	42	27	66

konfliktní s údaji o preventivním účinku mírných dávek vzhledem ke kardiovaskulárním nemocem, kdy např. doporučení WHO (174) hovoří o „redukci koronárního rizika při 1 dávce alkoholu obden“, proto je akceptování konzumace a stanovení horních limitů považováno za kompromis, v neposlední řadě i vzhledem k těžké udržitelnosti výzvy ke kompletní abstinenci. I vzhledem k dřívějším doporučením ohledně nádorového rizika však lze pozorovat zpřísnění limitů, neboť např. známý „Evropský kód proti rakovině“ doporučoval pouze „umírněnou konzumaci“ nepřekračující 3 dávky denně pro muže a 2 pro ženy (18).

Káva, čaj: Ohledně kávy bylo provedeno značné množství studií, ale většina neukázala významný vztah k nádorovému

riziku. Jedinou výjimkou je možný příspěvek ke zvýšení rizika rakoviny močového měchýře (76, 171), ale i v tomto případě zůstává nejistota a možnost vysvětlení přidruženými faktory, zejména kouřením. Možné riziko by se navíc týkalo poměrně vysoké konzumace, přesahující 5 šálků denně. V případě čaje jsou naopak očekávány spíše příznivé účinky. Jsou známky, že pravidelné pití zeleného čaje snižuje riziko rakoviny žaludku (81, 153, 182). V případě dalších nádorů však studie zatím spíše potvrzují, že podstatný vztah k riziku při běžné konzumaci není.

IV. Zpracování, uchovávání a příprava potravy

Shrnutí vlivu této skupiny faktorů na riziko ukazuje tab. 11.

Kontaminanty: Do potravin se v průběhu celého potravního řetězce mohou dostávat nejrůznější znečišťující chemické látky. Patří mezi ně rezidua pesticidů, herbicidů, fertilizérů, veterinárních léků, průniky chemikálií z obalů, rezidua průmyslových chemikálií, těžké kovy a rovněž rezidua v pitné vodě. Přestože tyto látky poutají pozornost především nejrůznějších ekologických aktivit a zejména laická veřejnost jim přisuzuje značnou roli při vzniku nádorů, dosavadní vědecké důkazy hovoří o zcela marginálním významu. Neprokázalo se, že by jakákoliv kontaminační látka modifikovala riziko kteréhokoliv nádoru a nejsou dokonce ani žádné známky o pravděpodobném kauzálním vztahu (177). Současně je však třeba zdůraznit, že toto konstatování se týká pouze obvyklých kontaminačních koncentrací, tedy stavu normálního používání a kontroly těchto látek v souvislosti s obecně platnými předpisy a pravidly ve vyspělých zemích. Vysoká kontaminace způsobená nesprávným použitím, zneužitím či průmyslovou havárií je zcela jinou situací a nepochybně může představovat zvýšení rizika.

Mikrobiální kontaminanty: Kromě chemických látek vznikajících lidskou činností mohou být potraviny kontaminovány mikroorganismy, respektive chemickými látkami vznikajícími jejich činností. Nejdůležitější formou je kontaminace různými typy mykotoxinů, což jsou metabolity plísní. Dle výsledků provedených studií je pravděpodobné, že aflatoxin, jeden z mykotoxinů, zvyšuje riziko primární rakoviny jater (77). Příslušné doporučení hovoří o skladování potravin způsobem minimalizujícím fungální kontaminaci, pro jednotlivce je potom důležité nekonzumovat potraviny plísní zasažené.

Aditiva: Aditiva jsou chemické látky, které jsou na rozdíl od kontaminantů přidávány do potravin úmyslně za účelem vylepšení vlastností či konzervace. Do této skupiny patří barviva, arómata, ochucovadla, rozpouštědla, umělá sladidla, náhražky tuku a dále řada konzervačních látek, jako antioxidanty, dusičnany, dusitanu a další. Situace je podobná jako u chemických kontaminantů, neboť nejsou žádné důkazy o tom, že by řádně regulované využívání těchto látek jakkoliv modifikovalo riziko nádorových onemocnění a nejsou ani známky nějakého pravděpodobného kauzálního vztahu (177). **Sůl:** Dieta bohatá na sůl a slané potraviny pravděpodobně zvyšuje riziko rakoviny žaludku (53, 80, 97, 132). Příjem soli ze všech zdrojů by měl být nižší než 6 g/den u dospělých, u dětí méně než 3 g/1000 kcal. Formulace pro jedince doporučuje omezit konzumaci slaných potravin, používání soli při přípravě potravin a dosolování jídla na stole, k ochucování používat spíše koření a bylinky (177).

Zmražování: Jsou přesvědčivé epidemiologické důkazy, že zmražování potravin chrání proti rakovině žaludku (53, 57, 97). Pravděpodobným mechanismem je redukování potřeby soli jako konzervační látky a zvýšení celoroční dostupnosti zeleniny a ovoce. Chlazení a zmražování se jeví vůbec jako nejvhodnější způsob uchovávání potravin podléhajících zkáze a mělo by být využíváno přednostně oproti jiným způsobům konzervace (177).

Konzervace a uzení: V rámci hodnocení tohoto faktoru byla posuzována konzervace zejména masa (respektive masných výrobků) a ryb uzením a přidáváním dusičnanů a dusitanů; v podstatě tedy byla posuzována skupina označovaná v našich podmínkách jako uzeniny. Dle získaných dat se jeví jako možné, že vysoká konzumace uzenin zvyšuje riziko kolorektálního

Tab. 8: Zelenina a ovoce - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Zelenina a ovoce	Ústa a pharynx*** Jícen*** Plíce*** Žaludek*** Colon, rectum*** Larynx** Prs** Pancreas** Močový měchýř** Cervix* Ovarium* Endometrium* Štítná žláza* Prostata* Ledviny*	

Tab. 9: Maso, drůbež, ryby a vejce - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Maso (červené)		Colon, rectum** Prs* Pancreas* Prostata* Ledviny*
Vejce		Colon, rectum*

Tab. 10: Alkohol - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Alkohol		Ústa a pharynx*** Larynx*** Jícen*** Játra*** Colon, rectum** Prs** Plíce*

Tab. 11: Zpracování, uchovávání a příprava potravy - vliv na nádorové riziko

Faktor	Snížení rizika	Zvýšení rizika
Kontaminace aflatoxiny		Játra**
Sůl		Žaludek** Nasopharynx*** (solené ryby)
Konzervované maso		Colon, rectum* Ledviny*
Zmražování	Žaludek***	
Tepelná úprava - grilování, rožnění		Žaludek* Colon, rectum*

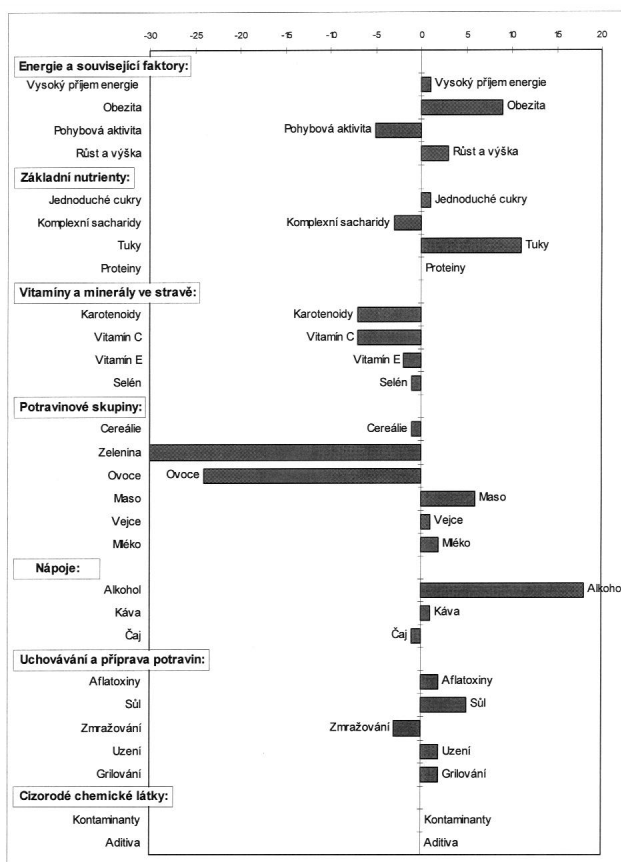
karcinomu (14, 44, 125, 176). Uzeniny a jinak konzervované maso a masné výrobky by neměly být pravidelnou součástí stravy, akceptovatelná je pouze příležitostná konzumace (177).

Tepelná úprava: Příprava potravy užitím velmi vysokých teplot, obzvláště v plameni, způsobuje tvorbu karcinogenních látek, jako například heterocyklických aminů. Dle provedených studií je nutno považovat za možné, že strava bohatá na maso upravované při vysokých teplotách, zejména grilováním, zvyšuje riziko žaludečního a kolorektálního karcinomu (24, 44, 81, 85, 97, 142, 143). Při přípravě zejména masa a ryb by se měly používat relativně nižší teploty a mělo by být upřednostňováno vaření a dušení před grilováním či smažením (177).

Závěry

Dosud publikované údaje dostatečně prokazují, že dietární faktory patří mezi vůbec nejvýznamnější determinanty rizika nádorových onemocnění. Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých dietárních faktorů shrnuje obrázek 3. Ukazuje se, že nejdůležitější je zajištění dostatečného příjmu protektivních látek v přirozené formě, obsažených především v zelenině a ovoci. Z dalších protektivních faktorů je velmi významná pohybová aktivita; naopak mezi rizikovými faktory dominuje alkohol, dále vysoká konzumace tuků, obezita a nadměrná konzumace červeného masa. Důkazy o kauzální souvislosti opravňují k odvození příslušných dietárních doporučení pro prevenci nádorů, tak jak je formuloval panel expertů WCRF/AICR a jak byly průběžně uvedeny v textu. V přehledu tato doporučení uvádí tabulka 12. Přestože jsou to doporučení odvozená cíleně pro prevenci specifického zdravotního problému, nádorových onemocnění, jsou z převážné části shodná s doporučeními vzhledem ke kardiovaskulárním i dalším nemocem s významnou dietární etiologií a jsou zcela konzistentní s obecně zaměřenými a platnými výživovými doporučeními pro naši populaci (21). Protože se jedná o doporučení zcela konkrétní a kvantifikovaná, je možné je nejen uplatňovat, ale jejich plnění i monitorovat a hodnotit jak na individuální, tak i populační úrovni. K tomuto účelu existují adekvátní metodologické nástroje, které umožňují kvantifikované hodnocení relativně snadným a rychlým dotazníkovým způsobem s bezprostředním počítačovým vyhodnocením (33). Je pochopitelné, že adekvátní efekt lze jen stěží očekávat od zcela obecně formulovaných doporučení a bez zpětné vazby, kterou umožňuje evaluace skutečných výživových

Obr. 3: Celkový přehled míry prokazaného efektu jednotlivých dietárních faktorů



Stanovení míry efektu: Vliv dietárního faktoru na konkrétní druh nádoru (dle lokalizace) byl podle přesvědčivosti důkazů hodnocen stupnicí 1-3, celkové hodnocení pak představuje součet za všechny nádory s prokázanou kauzální asociací.

Tab. 12: Dietární doporučení k prevenci nádorových onemocnění (AICR/WCRF)

I. (1-3) Výživa obecně a související faktory:	
1. Základní obecný výběr stravy	Nutričně adekvátní a pestrá dieta, založená převážně na potravinách rostlinného původu. Strava bohatá na různé druhy zeleniny a ovoce, luštěniny a minimálně zpracované škrobové potraviny (cereálie).
2. Tělesná hmotnost	BMI u dospělých jedinců v rozmezí 18.5 - 25, váhový přírůstek za dospělost < 5 kg.
3. Pohybová aktivita	- Aktivní životní styl odpovídající úrovni pohybové aktivity PAL (násobek bazálního metabolismu) více než 1,75. <i>Způsob naplnění:</i> 1 hodina ostré chůze denně + alespoň 1 hodina týdně (v součtu) intenzivního cvičení (<i>frekvence min. 3x/týdně, intenzivní = min. 65 % SF_{max}</i>) 4 hodiny denně „non-sedentary“, tj. mimo postel a židli
II. (4-8) Specifické potraviny a nápoje:	
4. Zelenina a ovoce	- Celoroční konzumace rozmanitých druhů zeleniny a ovoce, poskytující min. 7 % celkového příjmu energie. 400-800 g denně (5-10 porcí) (Pozn: Nejsou zde započítány brambory a luštěniny)
5. Ostatní rostlinné potraviny	- Rozmanitost rostlinných potravin bohatých na škrob a proteiny - cereálie (obilniny), luštěniny, hlízy, poskytující min. 45-60 celkového příjmu energie. 600-800 g (min. 7 porcí) denně - Limitovaná konzumace rafinovaného cukru - max. 10 % celk. energie
6. Alkoholické nápoje	- Konzumace alkoholu se nedoporučuje. - Pro ty, kdo konzumují: omezit na méně než 2 jednotky/denně u mužů, a < 1 u žen. - Alkohol by neměl tvořit více než 5 % energ. příjmu pro muže a 2,5 % pro ženy.
7. Maso	- Limitovat konzumaci červeného masa na < 80 g / den (< 1 porce denně). - Nahradit spíše rybami, drůbeží nebo masem nedomestikovaných zvířat. - Maso (červené) by mělo poskytovat < 10 % celkové energie. (Pozn: Červené maso = vepřové, hovězí, jehněčí a produkty z těchto mas; nevztahuje se na ryby, drůbež a maso nedomestikovaných zvířat a ptáků)
8. Tuky	- Limitovat konzumaci tučných potravin, zejména živočišného původu. - Tuky by měly poskytovat od 15 do max. 30 % celkové energie. - Vybírat v mírném množství rostlinné oleje (přednostně monosaturované s minimem hydrogenace).
III. (9-13) Zpracování potravin:	
9. Sůl a solení	- Příjem soli ze všech zdrojů by měl být < 6 g denně pro dospělé. - Omezte konzumaci slaných potravin a použití soli při vaření a dosolování na stole. - K ochucení potravy používejte koření a bylinky.
10. Skladování	- Potraviny podléhající zkáze skladovat způsobem minimalizující fungální kontaminaci. - Nekonzumovat potravu kontaminovanou plísní, hnilobou či jinak zkaženou.
11. Uchování, ochrana - zmražování	Potraviny podléhající zkáze uchovávat pomocí chlazení a zmražování, přednostně oproti jiným způsobům konzervace.
12. Aditiva a rezidua	Pokud je hladina aditiv, kontaminantů a ostatních reziduí řádně regulována a monitorována, není známo, že by měly škodlivé účinky.
13. Tepelná úprava	- Pro přípravu masa a ryb používat relativně nízké teploty. Upřednostňovat vaření a dušení. - Nejíst spálené (zejm. zuhelnatělé maso), přepálenou šťávu z masa. <i>Pouze příležitostně:</i> - Grilované a rožněné maso (použití přímého ohně), konzervované maso a uzeniny.
IV. (14-15) Suplementa, tabák:	
14. Dietární suplementa (vitamínové preparáty)	Při dodržování ostatních uvedených doporučení je užívání dietárních suplementů pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytující žádný prospěch.
15. Tabák	Nekouřit, neužívat tabák ani v žádné jiné formě. <i>Důvod zařazení doporučení:</i> Synergistický efekt s nepříznivými dietárními faktory.

zvyklostí jedince, individualizovaná intervence a následná kontrola efektu. Je politováníhodné, že skutečná primární prevence nádorů je naší lékařskou obcí zatím uplatňována vesměs v nepatrné míře, ať již jako důsledek neznalosti, či

podceňování. Na druhé straně to je značný rezervní potenciál do budoucna, jehož využití v širším měřítku by nepochybně představovalo významný posun v boji proti nádorovým onemocněním.

Literatura:

1. AACR (American Association for Cancer Research): Nutrition in the Causation of Cancer. Symposium organised by the American Cancer Society and National Cancer Institute. Cancer Res 35, 1975, 3221-3550.
2. Adami H O et al: Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. Cancer Causes Control, 3, 1992, 419-425.
3. Albanes D et al: Physical activity and risk of cancer in the NHANES I population. Am J Public Health, 79, 1989, 744-750.
4. Alevanja M C et al: Saturated fat intake and lung cancer risk among nonsmoking women in Missouri. JNCI, 85, 1993, 1906-1916.
5. Armstrong B, Doll R: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. Int J Cancer, 15, 1975, 617-631.
6. Austin H et al: Endometrial cancer, obesity, body fat distribution. Cancer Res, 51, 1991, 568-572.
7. Austin H et al: The role of tobacco use and alcohol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. In: Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America (Ed E Tabor). Golf Publishing, Houston, 1991, 962-966.
8. Baghurst P A et al: A case-control study of diet and cancer of the pancreas. Am J Epidemiol, 134, 1991, 167-179.
9. Ballard-Barbash R et al: Physical activity and risk of large bowel cancer in the Framingham study. Cancer Research, 50, 1990, 3610-3613.
10. Barnes-Josiah D et al: Early body size and subsequent weight gain as predictors of breast cancer incidence (Iowa, US). Cancer Causes Control, 6, 1994, 112-118.
11. Benito E et al: A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. Int J Cancer, 45, 1990, 69-76.
12. Benito E et al: Nutritional factors in colorectal cancer risk: A case-control study in Majorca. Int J Cancer, 49, 1991, 161-167.
13. Bernstein L et al: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. JNCI, 86, 1994, 1403-1408.
14. Bidoli E et al: Food consumption and cancer of the colon and rectum in north-eastern Italy. Int J Cancer, 50, 1992, 223-229.
15. Blair S N et al: Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. JAMA, 262, 1989, 221-260.
16. Block G et al: Fruit, vegetables and cancer prevention: A review of the Epidemiological Evidence. Nutrition and Cancer, 18, 1992, 1-29.
17. Boyd N F et al: A metaanalysis of studies of dietary-fat and breast-cancer risk. British J Cancer, 68, 1993, 627-636.
18. Boyle P et al: European Code Against Cancer. Eur J Cancer, 31A, 1995.
19. Boyle P, Zaridze D G: Risk factors for prostate and testicular cancer. Eur J Cancer, 29A, 1993, 1048-1055.
20. Bratakos M S et al: Selenium status of cancer patients in Greece. Sci Total Environ, 92, 1990, 207-222.
21. Brázdová Z, Fiala J: Dietary Guidelines in the Czech Republic. Monografie Scripta Medica 115, Masarykova Universita, Brno 1998, 247 s.
22. Brown L M et al: Environmental factors and high risk of esophageal cancers among men in coastal South Carolina. JNCI, 80, 1988, 1620-1625.
23. Bueno de Mesquita H B: Intake of foods and nutrients and exocrine carcinoma of the pancreas: A population-based case-control study in The Netherlands. Int J Cancer, 48, 1991, 540-549.
24. Buiaiti E et al: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. II. Association with nutrients. Int J Cancer, 45, 1990, 896-901.
25. Byers T E et al: Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study. Am J Epidemiol, 125, 1987, 351-363.
26. Centonze S et al: Dietary habits and colorectal cancer in a low risk area. Results from a population-based case-control study in Southern Italy. Nutr Cancer, 21, 1994, 233-246.
27. Comstock G et al: Serum retinol, beta-carotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer at specific sites. Am J Epidemiol, 135, 1992, 115-121.
28. Cummings J H, Bingham S A: Diet and the prevention of cancer. BMJ, 317, 1998, 1636-1640.
29. DeCarli A et al: Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. Nutr Cancer, 10, 1987, 29-37.
30. Doll R, Peto R: The causes of human cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States. J Natl Cancer Inst, 66, 1981, 1192-1308.
31. Dorant E et al: Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. Gastroenterology, 110, 1996, 12-20.
32. Dorant E et al: Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical review. Br J Cancer, 67, 1993, 424-429.
33. Fiala J, Brázdová B, Kozina V: Nová metoda hodnocení výživových zvyklostí. Hygiena, 44, 1999, 1, 14-23.
34. Folsom A R et al: Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight, fat distribution in older women: early findings of the Iowa women's health study. Cancer Res, 49, 1989, 6828-6831.
35. Freudenheim J L et al: A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. Am J Epidemiol, 131, 1990, 612-624.
36. Freudenheim J L et al: Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. Cancer Res, 50, 1990, 3295-3300.
37. Frish R E et al: Lower prevalence of breast cancer and cancers of reproductive system among former college athletes compared to nonathletes. Br J Cancer, 52, 1985, 885-891.
38. Gaard M et al: Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. Int J Cancer, 63, 1995, 13-17.
39. Gann P H et al: Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. JNCI, 86, 1994, 281-286.
40. Gapstur S M et al: Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. Am J Epidemiol, 136, 1992, 1221-1231.
41. Garfinkel L et al: Alcohol and breast cancer: a cohort study. Prev Med, 17, 1988, 686-693.
42. Garland C et al: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: A 19 year prospective study in men. Lancet, 1, 1985, 307-309.
43. Gerhardsson de Verdier M et al: Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study. Int J Cancer, 46, 1990, 832-838.
44. Gerhardsson de Verdier M et al: Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. Int J Cancer, 49, 1991, 520-525.
45. Gerhardsson M et al: Physical activity and colon cancer risk. Int J Epidemiol, 17, 1988, 743-746.
46. Giovannucci E et al: Alcohol, methyl-deficient diets and risk of colon cancer in men. JNCI, 87, 1995, 265-273.
47. Giovannucci E et al: Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. Cancer Research 54, 1994, 2930-2997.
48. Giovannucci E et al: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med, 122, 1995, 327-334.
49. Glatte E et al: Norwegian case-control study testing the hypothesis that seafood increases the risk of thyroid cancer. Cancer Causes Control, 4, 1993, 11-16.
50. Goldbohm R A et al: A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. Cancer Res, 54, 1994, 718-723.
51. Gonzales C A et al: Nutritional factors and gastric cancer in Spain. Am J Epidemiol, 139, 1994, 466-473.
52. Goodman M T et al: The effect of dietary cholesterol and fat on the risk of lung cancer in Hawaii. Am J Epidemiol, 128, 1988, 1241-1255.
53. Graham S et al: Diet in the epidemiology of gastric cancer. Nutr Cancer 13, 1990, 19-34.
54. Graham S et al: Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. J Nat Cancer Inst, 61, 1978, 709-714.
55. Graham S et al: Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus. Am J Epidemiol, 131, 1990, 454-467.
56. Gridley G et al: Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. Nutr Cancer, 14, 1990, 219-225.
57. Hansson L E et al: Diet and risk of gastric cancer: A population-based case-control study in Sweden. Int J Cancer, 55, 1993, 181-189.
58. Hansson L E et al: Nutrients and risk of gastric cancer: A population-based case-control study in Sweden. Int J Cancer, 57, 1994, 638-644.
59. Harris C C: Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990's. Cancer Res (Suppl) 51, 1991, 5023s-5044s.
60. Herrero R et al: A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators. Am J Epidemiol, 134, 1991, 1335-1346.
61. Hirayama T: Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a Japanese cohort study. Lancet, 1989, 725-727.
62. Holmberg L et al: Diet and breast cancer risk: results from a population-based, case-control study in Sweden. Archives of Internal Medicine, 154, 1994, 1805-1811.
63. Howe G R et al: A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the SEARCH program. Int J Cancer, 51, 1992, 365-372.
64. Howe G R et al: Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. JNCI, 82, 1990, 561-569.
65. Howe G R et al: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. J Natl Cancer Inst, 84, 1992, 1887-1896.
66. Howe G R, Burch J D: Nutrition and pancreatic cancer. Cancer Causes and control, 7, 1996, 69-82.
67. Hu J et al: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. Int J Epidemiol, 20, 1991, 362-367.
68. Hu J et al: Risk factors for oesophageal cancer in northeast China. Int J Cancer, 57, 1994, 38-46.
69. Huang Z et al: Body mass index, weight change and risk of breast cancer among women. Am J Epidemiol, 143, 1996, S85.
70. Hunter D J et al: A prospective study of intake of vitamin C, E, and A and the risk of breast cancer. N Engl J Med, 329, 1993, 234-240.
71. Chávez M M, Chávez A: Diet that prevents cancer: Recommendations from the American institute for cancer research. Int J Cancer, 11, 1998, 85-89.
72. Chu S Y et al: The relationship between body mass and breast cancer among women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study. J Clin Epidemiol, 44, 1991, 1197-1206.
73. Chyou P et al: Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men. Int J Cancer, 60, 1995, 616-621.
74. Chyou P H et al: A case-control study of diet and stomach cancer. Cancer Res, 50, 1990, 7501-7504.
75. IARC: Alcohol drinking. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, vol 44, Lyon 1988.
76. IARC: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 51: Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC, Lyon 1991.
77. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. IARC, Lyon, 1993, 245-395.
78. Jacobs D R et al: Whole grain intake and cancer: a review of the literature. Nutr Cancer, 24, 1995, 221-229.
79. Jain M et al: Dietary factors and risk of lung cancer: results from a case-control study, Toronto, 1981-1985. Int J Cancer, 45, 1990, 287-293.
80. Joossens J V et al: Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Int J Epidemiol, 25, 1996, 494-504.
81. Kato I et al: A comparative case-control analysis of stomach cancer and atrophic gastritis. Cancer Res, 50, 1990, 6559-6564.
82. Klatzky A L et al: The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. Am J Epidemiol, 128, 1988 1007-1525.
83. Knekt P et al: Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. Am J Epidemiol, 134, 1991, 471-479.
84. Knekt P et al: Dietary cholesterol, fatty acids, and the risk of lung cancer among men. Nutr Cancer, 16, 1991, 267-275.
85. Knize M G et al: Food heating and the formation of heterocyclic aromatic amine and polycyclic aromatic hydrocarbon mutagens/carcinogens. Adv Exp Med Biol, 459, 1999, 179-193.
86. Kolonel L N et al: An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. Cancer Causes Control, 1, 1990, 223-234.
87. Kreiger N et al: Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. Cancer Causes Control, 4, 1993, 101-110.
88. Kromhout D: Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. Am J Clin Nutr, 45, 1987, 1361-1367.
89. Kune G A, Kune S: The nutritional causes of colorectal cancer: an introduction to the Melbourne study. Nutr Cancer, 9, 1987, 1-4.
90. La Vecchia C et al: A case-control study of diet and colo-rectal cancer in northern Italy. Int J Cancer, 41, 1988, 492-498.

91. LaVecchia C et al: Dietary vitamin A and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 30, 1988, 187-195.
92. LaVecchia C et al: Height and cancer risk in a network of case-control studies from northern Italy. *Int J Cancer*, 45, 1990, 275-279.
93. LaVecchia C et al: Refined sugar intake and the risk of colorectal cancer in humans. *Int J Cancer*, 55, 1993, 386-389.
94. LaVecchia F C et al: Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. *Eur J Cancer*, 27, 1991, 487-490.
95. Lee H P et al: Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet*, 337, 1991, 1197-1200.
96. Lee I M et al: Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *JNCI*, 83, 1991, 1324-1329.
97. Lee J K et al: Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol*, 24, 1995, 33-41.
98. LeMarchand L et al: Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 128, 1988, 137-152.
99. LeMarchand L et al: Early age body size, adult weight gain, endometrial cancer risk. *Int J Cancer*, 48, 1991, 807-811.
100. LeMarchand L et al: Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiol*, 5, 1994, 276-282.
101. LeMarchand L et al: Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes and Control*, 3, 1994, 349-354.
102. Levi F et al: Dietary factors and breast cancer risk in Vaduz, Switzerland. *Nutr Cancer*, 19, 1993, 327-335.
103. Levi F et al: Dietary factors, the risk of endometrial cancer. *Cancer*, 71, 1993, 3575-3581.
104. Lew E A, Garfinkel I: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis*, 32, 1979, 563-576.
105. Linsell C A, Peers F G: Aflatoxin and liver cell cancer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 71, 1977, 471-477.
106. Longnecker M P et al: Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*, 5, 1994, 73-82.
107. Longnecker M P et al: Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *JNCI*, 87, 1995, 923-929.
108. Lopez S A et al: Vitamins A, C and E in relation to lung cancer incidence. *Am J Epidemiol*, 35, 1982, 851.
109. Maclure M, Willett W: A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology*, 1, 1990, 430-440.
110. Martin-Moreno J M et al: Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Causes Control*, 4, 1993, 345-353.
111. Mayne S T et al: Dietary beta-carotene and lung cancer risk in US nonsmokers. *JNCI*, 86, 1994, 33-38.
112. McCredie M et al: Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control*, 3, 1992, 323-331.
113. McLaughlin J K et al: Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 80, 1988, 1237-1243.
114. McLaughlin J K et al: Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer*, 52, 1992, 562-565.
115. Møllerhaug A et al: Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer*, 56, 1994, 66-71.
116. Meyer F, White E: Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol*, 13B, 1993, 225-236.
117. Miller A B et al: Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer*, 32, 1983, 155-161.
118. NAS (US National Academy of Sciences): Diet, Nutrition and Cancer. National Academy Press, Washington 1982, 478 s.
119. Nomura A et al: Body mass index as a predictor of cancer in men. *JNCI*, 74, 1985, 319-323.
120. Omenn G S et al: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334, 1996, 1150-1155.
121. Orr I M: Oral cancer in betel nut chewers in Travancore: its aetiology, pathology and treatment. *Lancet* ii, 1933, 575-580.
122. Paffenbarger R S J et al: Physical activity and incidence of cancer in diverse populations: a preliminary report. *Am J Clin Nutr*, 45 (Suppl), 1987, 312-317.
123. Peters R K et al: A case-control study of occupational and dietary factors in colorectal cancer in young men by subsite. *Cancer Res*, 49, 1989, 5459-5468.
124. Peters R K et al: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*, 3, 1995, 121-130.
125. Peters R K et al: Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control*, 3, 1992, 457-473.
126. Phillips R L, Snowden D A: Dietary relationship with fatal colorectal cancer among Seventh-Day Adventists. *JNCI*, 74, 1985, 307-317.
127. Pienta K J, Esper P S: Risk factors for prostate cancer. *Ann Int Med*, 118, 1993, 793-803.
128. Pitot H C, Dragan Y P: The multistage nature of chemically induced hepatocarcinogenesis in the rat. *Drug Metab Rev*, 26, 1994, 209-220.
129. Potter J D et al: Alcohol, beer, and lung cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Ann Epidemiol*, 2, 1992, 587-595.
130. Potter J D, McMichael A J: Diet and cancer of the colon and rectum: A case-control study. *JNCI*, 76, 1986, 557-569.
131. Radimer K et al: Relation between anthropometric indicators and risk of breast cancer among Australian women. *Am J Epidemiol*, 138, 1993, 77-89.
132. Ramon J M et al: Nutrient intake and gastric cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer*, 71, 1993, 1731-1735.
133. Rohan T E et al: Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*, 4, 1993, 29-37.
134. Rossing M A et al: Diet and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 44, 1989, 593-597.
135. Severson R K et al: A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol*, 130, 1989, 522-529.
136. Shekelle R B et al: Dietary cholesterol and incidence of lung cancer: the Western Electric Study. *Am J Epidemiol*, 134, 1991, 480-484.
137. Shekelle R B et al: Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet*, 2, 1981, 1186-1190.
138. Shibata A et al: A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer*, 58, 1994, 46-49.
139. Shibata A et al: Dietary beta-carotene, cigarette smoking, and lung cancer in men. *Cancer Causes and Control*, 3, 1992, 207-214.
140. Shu X O et al: Relation of obesity, body fat distribution to endometrial cancer in Shanghai, China. *Cancer Res*, 52, 1992, 3865-3870.
141. Schmidt W et al: The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer*, 47, 1981, 1031-1041.
142. Sinha R, Rothman N: Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines (HCAs) in the etiology of human cancer. *Cancer Lett*, 143, 1999, 189-194.
143. Skog K I et al: Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. *Food Chem Toxicol*, 36, 1998, 879-896.
144. Slattery M et al: Dietary vitamins A, C, and E and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiol*, 1, 1990, 8-15.
145. Slattery M L et al: Physical activity, diet and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol*, 128, 1988, 989-999.
146. Snely M J et al: Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 48, 1991, 812-815.
147. Steimetz K A, Potter J D: Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*, 96, 1996, 1027-1037.
148. Steinmetz K A, Potter J D: Food group consumption and colon cancer in the Adelaide Case-control Study. II. Meat, poultry, seafood, dairy foods, and eggs. *Int J Cancer*, 53, 1993, 720-727.
149. Stemmermann G N: Prospective study of alcohol intake and large bowel cancer. *Digest Dis Sci*, 35, 1990, 1414-1420.
150. Stocks P: Breast cancer anomalies. *Br J Cancer*, 24, 1970, 633-643.
151. Stocks P: Cancer incidence in North Wales and Liverpool region in relation to habits and environment. *British Empire Cancer Campaign 35th Ann Report*, Suppl to Part 2, 1933, 1-127.
152. Swanson C A: Relation of endometrial cancer risk to past, contemporary body size, body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers, Prevention*, 2, 1993, 321-327.
153. Tajima K, Tominaga S: Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res*, 76, 1985, 705-716.
154. Talamini R et al: A case-control study of risk factors for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control*, 1, 1990, 125-131.
155. Talamini R et al: Diet and prostatic cancer: a case-control study in Northern Italy. *Nutr Cancer*, 18, 1992, 277-286.
156. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumours: I. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Res*, 2, 1942, 460-467.
157. Tannenbaum A: The genesis and growth of tumours: II. Effects of a high-fat diet. *Cancer Res*, 2, 1942, 468-474.
158. Tannenbaum A, Silverstone H: Nutrition and the genesis of tumours. In: Raven R W, ed, *Cancer*. London, Butterworth, 1957, 306-334.
159. The Alpha-Tocopherol, beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 330, 1994, 1029-1035.
160. Tominaga K et al: An evaluation of serum microelement concentrations in lung cancer and matched non-cancer patients to determine the risk of developing lung cancer: a preliminary study. *Jpn J Clin Oncol*, 22, 1992, 96-101.
161. Toniolo P et al: Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer - A prospective cohort study in New York. *Epidemiol*, 5, 1994, 391-397.
162. Tornberg S A, Carstensen J M: Relationship between Quetelet's index, cancer of breast, female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer*, 69, 1994, 358-361.
163. Tretli S, Magnus K: Height, weight in relation to uterine corpus cancer morbidity, mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer*, 46, 1990, 165-172.
164. Trock B et al: Dietary fiber, vegetables, and colon cancer, critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *JNCI*, 82, 1990, 650-661.
165. Tuyns A J et al: Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. *Nutr Cancer*, 11, 1988, 189-204.
166. Tuyns A J: Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and non-drinking smokers. *Int J Cancer*, 32, 1983, 443-444.
167. Valsecchia M G et al: Modeling the relative risk of esophageal cancer in a case control study. *J Clin Epidemiol*, 45, 1992, 347-355.
168. Van den Brandt P A et al: Alcohol and breast cancer. results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 141, 1995, 907-915.
169. Vatten L J et al: Body mass index and risk of breast cancer. A prospective study of 23,826 Norwegian women. *Int J Cancer*, 45, 1990, 440-444.
170. Verreault R et al: A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer*, 43, 1989, 1050-1054.
171. Viscoli C M et al: Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet*, 341, 1993, 1432-1437.
172. West D W et al: Dietary intake and colon cancer: Sex and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiol*, 130, 1989, 883-894.
173. Whittemore A S et al: Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *JNCI*, 82, 1990, 915-926.
174. WHO: The World Health Report. Geneva, 1997.
175. Willet W C et al: Relation of meat, fat and fibre intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*, 323, 1990, 1664-1672.
176. Wollheib J C et al: Aromatic amine acetyltransferase as a marker for colorectal cancer: environmental and demographic associations. *Int J Cancer*, 46, 1990, 22-30.
177. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research: Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. WCR/AICR. Washington D.C., 1997.
178. Wu A H et al: Alcohol, physical activity, and other risk factors for colorectal cancer: A prospective study. *Br J Cancer*, 55, 1987, 687-694.
179. Wu Y et al: Dietary cholesterol, fat, and lung cancer incidence among older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes and Control*, 5, 1994, 395-400.
180. Wynder E L, Gori G B: Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst*, 58, 1977, 825-832.
181. Wynder E L, Shigematsu T: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 20, 1967, 1520-1561.
182. Yu G P et al: Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control*, 6, 1995, 532-538.
183. Yu M C et al: Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *JNCI*, 77, 1986, 351-356.
184. Yuan J M et al: Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer*, 71, 1995, 1353-1358.
185. Zaridze D et al: Diet and colorectal cancer: results of two case-control studies in Russia. *Eur J Cancer*, 29A, 1993, 112-115.
186. Zaridze D et al: Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer*, 48, 1991, 493-501.
187. Zatonski W A et al: Risk factors for gallbladder cancer: a Polish case-control study. *Int J Cancer*, 51, 1992, 707-711.
188. Zheng W et al: A cohort study of smoking, alcohol and dietary factors for pancreatic cancer. *Cancer Causes and Control*, 4, 1993, 477-482.
189. Zheng W et al: Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 142, 1995, 955-960.
190. Ziegler R et al: Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol*, 132, 1990, 432-445.
191. Zigler R et al: Esophageal cancer among black men in Washington DC. II. Role of nutrition. *JNCI*, 67, 1981, 1199-1206.