

Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część II. Składniki mineralne, witaminy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, probiotyki, prebiotyki

Nutrition in cancer prevention. Part II. Minerals, vitamins, polyunsaturated fatty acids, probiotics, prebiotics

JUSTYNA ZAŁĘGA^{1/}, DOROTA SZOSTAK-WĘGIEREK^{2/}

^{1/} Studenckie Koło Naukowe Higieny i Profilaktyki, Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

^{2/} Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, IMS, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wśród naturalnych składników pożywienia odgrywających istotną rolę w profilaktyce chorób nowotworowych ważną pozycję zajmują składniki mineralne (wapń, selen), witaminy (C, E, D, foliany), wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 oraz probiotyki i prebiotyki. Selen może odgrywać istotną rolę w profilaktyce między innymi nowotworów prostaty, jelita grubego, żołądka i płuc. Z kolei wapń wykazuje ochronne działanie w stosunku do choroby nowotworowej jelita grubego i piersi. Duże nadzieje w chemioprewencji schorzeń nowotworowych jelita grubego, trzustki oraz piersi wiązane są także z aktywnością biologiczną witaminy D. Zwraca się uwagę na prozdrowotne właściwości folianów w stosunku do częstości zachorowania na raka trzustki, jelita grubego, przełyku i piersi. Ponadto witamina C może przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na nowotwory, między innymi przełyku, żołądka, jamy ustnej oraz trzustki. Uważa się, że antyoksydanty, w tym witamina E, mogą zapobiegać rozwojowi schorzeń nowotworowych, między innymi przełyku, prostaty, płuc i jelita grubego. Zwraca się również uwagę na korzystną rolę kwasów tłuszczowych n-3 w chemioprowfilaktyce chorób nowotworowych piersi, jelita grubego, trzustki, prostaty, płuc i żołądka. Probiotyki oraz prebiotyki są również badane pod kątem możliwości wykorzystania ich w prewencji schorzeń nowotworowych, przede wszystkim jelita grubego.

Słowa kluczowe: nowotwory, składniki mineralne, witaminy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, probiotyki, prebiotyki

Among natural food components important in the prevention of cancer there are minerals (calcium, selenium), vitamins (C, E, D, folate), omega-3 polyunsaturated fatty acids, probiotics and prebiotics. Selenium may play an important part in the prevention of various cancers, including that of prostate, colon, stomach and lungs. Calcium exerts a protective effect against colon and breast cancers. Great hopes are being associated with the role of biological activity of vitamin D in the chemoprevention of colorectal, pancreatic, and breast cancers. Attention is being focused on the health promoting properties of folate in relation to the incidence of cancer of the pancreas, colon, esophagus and breast. In addition, vitamin C can help to reduce the incidence of various cancers, including that of esophagus, stomach, mouth and pancreas. It is believed that antioxidants, including vitamin E, may prevent the development of cancers, including esophageal, prostate, lung and colon cancer. Attention is also drawn to the beneficial role of n-3 fatty acids in the chemoprevention of breast, colorectal, pancreatic, prostate, lung and stomach cancers. Probiotics and prebiotics are also investigated for the possible use in prevention of cancers, especially colorectal cancer.

Key words: cancer, minerals, vitamins, polyunsaturated fatty acids, probiotics, prebiotics

© Probl Hig Epidemiol 2013, 94(1): 50-58

www.phie.pl

Nadesłano: 10.12.2012

Zakwalifikowano do druku: 12.03.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Dorota Szostak-Węgierek

Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, IMS

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa

tel. 22 6215197, fax 22 6215256, dorota.szostak-wegierek@wum.edu.pl

Wykaz skrótów

AA – kwas arachidonowy, AICR – Amerykański Instytut Badań nad Rakiem, ALA – kwas α -linolenowy, COX – cyklooksygenaza, DHA – kwas dokozaheksaenowy, EPA – kwas eikozapentaenowy, EPIC – *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, HPFS – *the Health Professionals Follow-up Study*, IS – iloraz

szans, LA – kwas linolowy, LOX – lipoksygenaza, NHS – *the Nurses' Health Study*, PGE2 – prostaglandyna E2, PGE3 – prostaglandyna E3, PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial cohort*, PU – przedział ufności, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, RW – ryzyko względne, WCRF – Światowa Fundacja Badań nad Rakiem

W pierwszej części tej pracy opisano rolę polifenoli roślinnych, karotenoidów i błonnika pokarmowego w profilaktyce nowotworów. Wśród naturalnych składników pożywienia odgrywających istotną rolę w profilaktyce, ważną pozycję zajmują także składniki mineralne (wapń, selen), witaminy (witamina C, E, D, foliany), wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 oraz probiotyki i prebiotyki.

Składniki mineralne

Selen

Selen, którego źródłem dla organizmu człowieka są między innymi ryby, zbożowe produkty pełnoziarniste, orzechy brazylijskie, a także nasiona słonecznika, zaliczany jest do grupy związków o potencjalnym zastosowaniu w profilaktyce chorób nowotworowych [1].

Ochronne działanie tego składnika mineralnego w chemioprewencji schorzeń nowotworowych może polegać na tym, że selen [1-3]:

- wchodzi w skład licznych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak: peroksydaza glutationowa, reduktaza tioredoksynowa, selenoproteina P, fosfolipidowa wodorotlenkowa peroksydaza glutationowa, dzięki czemu wykazuje w stosunku do komórek działanie ochronne przed skutkami stresu oksydacyjnego, który z kolei jest kojarzony ze wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu;
- wzmacnia komórkową odpowiedź immunologiczną;
- wykazuje działanie przeciwzapalne;
- hamuje peroksydację lipidów i oksydacyjne uszkodzenie DNA;
- wpływa stabilizująco na materiał genetyczny;
- wykazuje działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek nowotworowych;
- wpływa hamująco na proces wzrostu nowotworu;
- może indukować proces apoptozy komórek;
- wykazuje działanie antyangiogenetyczne;
- wpływa na metabolizm kancerogenów, poprzez hamowanie enzymów I fazy metabolizowania ksenobiotyków – aktywacji metabolicznej kancerogenów oraz aktywację enzymów II fazy – detoksykacji;
- uczestniczy w metabolizmie testosteronu.

Według Raportu opublikowanego przez Światową Fundację Badań nad Rakiem (*World Cancer Research Fund* – WCRF) i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (*American Institute for Cancer Research* – AICR) produkty zawierające selen prawdopodobnie wykazują działanie ochronne przed chorobą nowotworową prostaty. Ograniczone dowody świadczą o tym, że pierwiastek ten posiada właściwości ochronne w stosunku do raka płuc, żołądka i jelita grubego [1].

Podsumowanie wyników badań nad zastosowaniem selenu w profilaktyce chorób nowotworowych

przedstawili Peters i Takata [4]. Również ich zdaniem składnik ten odgrywa ważną rolę w zapobieganiu nowotworom prostaty i jelita grubego. Michaud i wsp. [5] zwrócili dodatkowo uwagę na powiązania między spożyciem selenu i ryzykiem zachorowania na raka pęcherza moczowego. W badaniu kliniczno-kontrolnym, wykorzystującym kohorty badań *the Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) i *the Nurses' Health Study* (NHS), określano stężenie tego pierwiastka w paznokciach 338 osób ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza oraz 341 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono zmniejszone ryzyko wystąpienia raka pęcherza u kobiet z najwyższym stężeniem selenu (0,933 µg/gł). Podobnej zależności nie zaobserwowano jednak u mężczyzn.

Zalecane dzienne spożycie selenu wynosi, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, 55 µg/dzień. Dowiedziono, że zastosowanie tego pierwiastka w dawce 100-200 µg dziennie hamowało uszkodzenie materiału genetycznego i rozwój procesu nowotworowego w organizmie człowieka [6].

Wapń

Raport opublikowany przez WCRF i AICR wskazuje, że produkty dostarczające wapnia prawdopodobnie wykazują działanie ochronne przed chorobą nowotworową jelita grubego. Ograniczone dowody świadczą o tym, że pierwiastek ten zapobiega ponadto rakowi piersi [1].

Mechanizmy przeciwrakowego działania wapnia są różnorodne i wynikają między innymi z wpływu tego składnika mineralnego na wzrost komórek oraz proces apoptozy. Dane literaturowe wskazują na jego działanie antyproliferacyjne (ograniczające wzrost zmienionych nowotworowo komórek jelitowych), proapoptyczne, przeciwmutagenne (poprzez wiązanie wtórnych kwasów żółciowych i kwasów tłuszczowych; dzięki ich deaktywacji wykazuje działanie ochronne w stosunku do komórek tkanki nabłonkowej jelita), a także inicjujące różnicowanie w komórkach atypowych [1, 2].

W badaniu kliniczno-kontrolnym Mizoue i wsp. [7] ocenili wpływ spożycia wapnia i witaminy D na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej jelita grubego w populacji japońskiej, charakteryzującej się dość niskim spożyciem wapnia, natomiast wysokim witaminy D. Badaniami objęto 836 osoby z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz 831 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono, że większe spożycie wapnia (900 i 947 mg, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet) i witaminy D (15,7 µg (628 IU) i 14,7 µg (588 IU), odpowiednio dla mężczyzn i kobiet) wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowotworu jelita grubego. Ponadto wskazuje się na możliwość synergistycznego działania witaminy

D i wapnia. Witamina D zwiększa efekt protekcyjny wapnia w stosunku do procesu kancerogenezy w jelicie grubym.

Związek między spożyciem wapnia, witaminy D oraz niskotłuszczowych produktów mlecznych a ryzykiem zachorowania na raka piersi zaobserwowali McCullough i wsp. [8] podczas prospektywnego badania 68 000 kobiet w okresie pomenopauzalnym w czasie 9-letniej obserwacji. Stwierdzono, że kobiety, których dieta dostarczała największej ilości wapnia (>1250 mg/d) miały o 20% zmniejszone ryzyko rozwoju raka piersi w porównaniu do kobiet o najniższym spożyciu tego składnika mineralnego (<500 mg/d) ($p=0,02$).

Witaminy

Witamina D

Duże nadzieje w chemioprewencji różnorodnych schorzeń nowotworowych wiązane są z aktywnością biologiczną witaminy D. W randomizowanym badaniu prospektywnym Lappe i wsp. [9] ocenili efektywność stosowania wyłącznie wapnia lub wapnia w połączeniu w witaminą D w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej (wszystkie typy nowotworów). Badaniami objęto 1179 kobiet w okresie pomenopauzalnym (>55 roku życia), u których przez 12 miesięcy stosowano suplementację samym wapniem (1400-1500 mg/dzień) lub suplementację wapniem i witaminą D₃ (1400-1500 mg Ca i 1100 IU witaminy D₃ dziennie) lub placebo. Stwierdzono 60% zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową w grupie kobiet przyjmujących suplementację skojarzoną ($p<0,03$) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Metaanaliza 7 badań epidemiologicznych wykazała 50% redukcję ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową jelita grubego u osób ze stężeniami 25-hydroksy witaminy D (25(OH)D) w osoczu ≥ 33 ng/mL w porównaniu z uczestnikami cechującymi się stężeniami tej witaminy ≤ 12 ng/mL ($p<0,0001$). Stwierdzono, że codzienne spożycie 1000-2000 IU witaminy D₃ ma istotne znaczenie w chemioprewencji raka jelita grubego [10]. W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym Otani i wsp. [11] dowiedli, że niskie stężenie 25-hydroksy witaminy D w osoczu wiązało się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju raka odbytnicy, zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Odnotowano, że osoby ze zdiagnozowanym nowotworem odbytnicy, w porównaniu do innych grup, miały najniższe stężenia (25(OH)D) w osoczu, wynoszące średnio 24,3 ng/ml oraz 20,6 ng/ml, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet.

Podsumowanie wyników dwóch obserwacyjnych badań nad znaczeniem witaminy D w chemioprewencji

raka piersi, wykonanych u 1760 kobiet, przedstawili Garland i wsp. [12]. Dowiedli oni, że poprzez suplementację witaminą D₃ w dawce 2000 IU/dzień oraz poprzez jednoczesną ekspozycję na światło słoneczne (około 12 minut w ciągu dnia) można osiągnąć stężenie 25-hydroksy witaminy D (25(OH)D) w surowicy krwi wynoszące 52 ng/ml. Przy takich wartościach zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi o 50%.

W pracy przeglądowej Bulathsinghala i wsp. [13] zebrali wyniki dotychczasowych badań nad wpływem witaminy D na ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej trzustki. Stwierdzono, że większe stężenie witaminy D może wykazywać działanie ochronne przed rozwojem raka trzustki poprzez różne mechanizmy. Należy do nich między innymi hamowanie proliferacji, indukcja apoptozy, działanie antyangiogenetyczne, przeciwzapalne, indukujące różnicowanie w komórkach oraz immunomodulujące. Związek między witaminą D a ryzykiem zachorowania na tego typu nowotwór zaobserwowali Skinner i wsp. [14] podczas prospektywnego badania, w którym uczestników objęto 16-letnią obserwacją. Autorzy stwierdzili 41% obniżenie ryzyka zachorowania na raka trzustki w grupie osób spożywających dziennie ≥ 600 IU witaminy D, w porównaniu do grupy spożywającej ≤ 150 IU/dzień tego składnika pokarmowego.

Foliany

Wśród naturalnych składników pożywienia odgrywających istotną rolę w profilaktyce schorzeń nowotworowych ważną pozycję zajmują foliany, występujące powszechnie w warzywach oraz owocach. Foliany są niezbędne do prawidłowego przebiegu syntezy, transkrypcji oraz naprawy DNA. Zaburzenie tych funkcji biologicznych prowadzi do zwiększenia uszkodzeń materiału genetycznego, a także obniżenia poziomu metylacji DNA, co w rezultacie może zapoczątkować proces kancerogenezy. Ponadto niedobory tej witaminy sprzyjają wzrostowi aktywności protoonkogenów, co z kolei sprzyja transformacji nowotworowej komórek [2, 15].

Według Raportu opublikowanego przez WCRF i AICR foliany prawdopodobnie wykazują działanie ochronne w stosunku do choroby nowotworowej trzustki, natomiast ograniczone dowody świadczą o tym, że składnik ten posiada właściwości ochronne przed rakiem przełyku i jelita grubego [1].

Prozdrowotne właściwości folianów w stosunku do częstości zachorowania na raka trzustki potwierdziły badania Oaksa i wsp. [16] {*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) cohort*}, przeprowadzone w grupie 51 988 mężczyzn oraz 57 187 kobiet w latach 1998-2006. Odnotowano, że kobiety o najwyższym spożyciu

folianów ($\geq 253,3$ $\mu\text{g}/\text{d}$) miały o 53% niższe ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej trzustki w porównaniu do grupy o najniższym spożyciu tego składnika pokarmowego ($\leq 179,1$ $\mu\text{g}/\text{d}$). Zależności takiej nie wykazano u mężczyzn. Podobnych dowodów dostarczyły prospektywne badania szwedzkie (the Swedish Mammography Cohort oraz the Cohort of Swedish Men), w których stwierdzono istotne statystycznie obniżenie ryzyka częstości występowania raka trzustki o 75% i 67%, odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, w przypadku zwiększonego spożycia folianów (≥ 350 $\mu\text{g}/\text{d}$ w porównaniu do ≤ 200 $\mu\text{g}/\text{d}$). Ponadto uzyskane wyniki wskazują, że dieta bogata w foliany może bardziej skutecznie zredukować ryzyko zachorowania na tego typu nowotwór w porównaniu do suplementacji kwasem foliowym. We wspomnianym badaniu nie zaobserwowano bowiem związku między spożyciem kwasu foliowego pochodzącego z suplementów diety z częstością występowania raka trzustki (dla ≥ 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ w porównaniu do 0 $\mu\text{g}/\text{d}$ suplementowanego kwasu foliowego) [17].

Wyniki metaanalizy 7 kohortowych oraz 9 kliniczno-kontrolnych badań wykazały odwrotną zależność między spożyciem folianów a częstością zachorowania na nowotwory jelita grubego [18]. Wykazano obniżenie o 25% ryzyka wystąpienia tego nowotworu w przypadku wyższego spożycia folianów (>422 $\mu\text{g}/\text{d}$ w porównaniu do <103 $\mu\text{g}/\text{d}$). Zależność ta była także silniejsza dla folianów dostarczanych wraz z dietą w porównaniu do całkowitego spożycia folianów, w tym suplementów diety. Jednakże korzystny wpływ przyjmowania suplementów kwasu foliowego w chemioprewencji jelita grubego wykazano w badaniu ankietowym pielęgniarek (*Nurses' Health Study*, $n=88\ 000$), w którym podawanie kwasu foliowego w dawce powyżej 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ przez okres ponad 15 lat spowodowało istotne (75%) obniżenie ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową jelita grubego [19].

Badania przeprowadzone przez zespół Ericsona potwierdziły także zależność między spożyciem folianów a ryzykiem rozwoju nowotworu piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym ($n=11\ 699$). Na podstawie 9,5-letniej obserwacji stwierdzono zmniejszenie ryzyka tej choroby nowotworowej w przypadku najwyższego spożycia folianów, dostarczanych wraz z dietą (302 $\mu\text{g}/\text{d}$ w porównaniu do 153 $\mu\text{g}/\text{d}$, $p=0,02$) oraz całkowitego spożycia folianów, z uwzględnieniem suplementów diety (456 $\mu\text{g}/\text{d}$ w porównaniu do 160 $\mu\text{g}/\text{d}$, $p=0,006$) [20].

Witamina C

Wiele badań wskazuje, że witamina C może przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na nowotwory, między innymi przełyku, żołądka, jamy ustnej oraz trzustki [21-24]. Uważa się, że antyoksydanty,

w tym witamina C, witamina E, selen oraz karotenoidy, mogą zapobiegać rozwojowi nowotworów, a ich działanie ochronne może polegać na hamowaniu oksydacyjnych uszkodzeń tkanek lub DNA dzięki zmiataniu wolnych rodników tlenowych, regulacji proliferacji, indukcji różnicowania oraz apoptozy komórek atypowych. Ponadto dane literaturowe wskazują na wpływ tych witamin na procesy regulujące transkrypcję różnych genów, czy aktywność enzymów odpowiedzialnych za procesy naprawcze DNA. W związku z tym niedobory tych składników odżywczych w ustroju mogą spowodować inicjację procesu karcynogenezy, jako konsekwencję stresu oksydacyjnego, uszkodzeń materiału genetycznego, a także proliferacji komórek [23, 25].

Zgodnie z Raportem opublikowanym przez WCRF i AICR produkty spożywcze zawierające witaminę C prawdopodobnie posiadają właściwości ochronne w stosunku do raka przełyku [1]. Badania kliniczno-kontrolne wskazują na odwrotną zależność pomiędzy spożyciem witaminy C a częstością zachorowania na nowotwory, w tym raka przełyku. Według wyników metaanalizy 10 badań (1 badanie kohortowe, 9 kliniczno-kontrolnych, które objęły 1 057 przypadków choroby nowotworowej przełyku), większe spożycie witaminy C, a także β -karotenu/witaminy A oraz witaminy E wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka rowoju tego nowotworu (witamina C: IS: 0,49; 95% przedział ufności: 0,39-0,62; β -karoten: IS: 0,46; 95% PU: 0,36-0,59; witamina E: IS: 0,80; 95% PU: 0,63-1,03) [26].

Badania przeprowadzone przez zespół Ramosa i wsp. [24] na modelu zwierzęcym, również potwierdziły protekcyjny wpływ witaminy C w stosunku do raka przełyku, powstałego w wyniku podania szczurom rasy Wistar dietylonitrozoaminy (związek rakotwórczy). Grupa zwierząt, którym oprócz dietylonitrozoaminy (10 mg/kg/d) podawano także witaminę C (200 mg/d) charakteryzowała się statystycznie istotną redukcją ryzyka rozwoju nowotworów przełyku ($p<0,05$).

Na podstawie wyników kliniczno-kontrolnego badania Jenaba i wsp. [27], przeprowadzonego w ramach badania EPIC (*the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort*) można wnioskować o ochronnej roli witaminy C również w stosunku do raka żołądka. Wykazano odwrotną zależność między ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową żołądka a stężeniem witaminy C w osoczu. Odnotowano obniżenie tego ryzyka w przypadku stężenia witaminy C w osoczu ≥ 51 $\mu\text{mol}/\text{l}$ w porównaniu do <29 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (IS: 0,55; 95% PU: 0,31-0,97; $p=0,043$). Autorzy badania wskazują, że istotne dla ochrony przed schorzeniami nowotworowymi mogą być nie tylko własności antyoksydacyjne witaminy C, ale także

jej właściwości antymikrobiologiczne w stosunku do *Helicobacter pylori* oraz zdolność do hamowania powstawania rakotwórczych nitrozozwiązków w świetle żołądka.

Witamina E

Witamina E obejmuje 8 różnych rozpuszczalnych w tłuszczach substancji: α -, β -, γ - oraz δ - tokoferole a także α -, β -, γ - oraz δ - tokotrienole. Głównymi tokoferolami dostarczającymi wraz z żywnością są α - oraz γ - tokoferol. Cennym źródłem pokarmowym tych związków są nie tylko oleje roślinne, takie jak olej rzepakowy, sojowy, kukurydziany, ale także orzechy, nasiona słonecznika, zarodki pszenne. Natomiast tokotrienole występują w niewielkich ilościach w olejach otrzymywanych z ryżu, jęczmienia, żyta, zarodków pszennych, z kolei olej palmowy jest ich bogatym źródłem. Interesującym jest fakt, iż tokotrienole spożywane są przede wszystkim we wschodnio-południowym rejonie Azji, co może być bardzo korzystne biorąc pod uwagę, iż sugeruje się, że tokotrienole wykazują silniejszą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu do tokoferoli [28, 29].

W pracy przeglądowej Ju i wsp. [28] zebrali wyniki dotychczasowych badań nad znaczeniem tokoferoli oraz tokotrienoli jako czynników chemioprewencyjnych. Ich zdaniem są to związki o potencjalnym zastosowaniu w profilaktyce chorób nowotworowych, w tym prostaty, jelita grubego, piersi, płuc. Tokoferole oraz tokotrienole mogą przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na te schorzenia dzięki aktywności antyoksydacyjnej (ochrona przed oksydacyjnym uszkodzeniem DNA, inhibicja peroksydacji lipidów wchodzących w skład błon komórkowych), przeciwzapalnej, modulacji aktywności czynników transkrypcyjnych (wpływ na ekspresję genów) oraz wewnątrzkomórkowych dróg sygnałowych, ale także poprzez zdolność do zatrzymania cyklu komórkowego oraz indukcję procesu apoptozy komórek zmienionych nowotworowo. Ponadto tokotrienole oddziałują hamująco na proces angiogenezy, co w rezultacie zapobiega dalszemu rozwojowi nowotworu i przerzutowaniu.

Według Raportu opublikowanego przez WCRF i AICR produkty spożywcze zawierające witaminę E mogą oddziaływać ochronnie w stosunku do choroby nowotworowej przełyku oraz gruczołu krokowego [1]. Wyniki metaanalizy 12 randomizowanych badań (167 025 uczestników), dotyczących roli witaminy E w zapobieganiu rozwojowi nowotworów, wykazały odwrotną zależność między spożyciem tej witaminy a częstością występowania raka gruczołu krokowego (RW: 0,85; 95% PU: 0,73-0,96). Ponadto w badaniach, w których zastosowano dawki witaminy E <300 mg/d odnotowano statystycznie istotne obniżenie ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową prostaty.

W związku z tym autorzy sugerują, że suplementacja diety witaminą E może przynieść korzyści zdrowotne u mężczyzn o wysokim ryzyku wystąpienia tego nowotworu (>55 roku życia, z chorobą nowotworową gruczołu krokowego w wywiadzie rodzinnym) [30].

Wyniki dużego prospektywnego badania EPIC (n=519 978) wskazują na efekt protekcyjny α -tokoferolu również w stosunku do raka żołądka [72]. Kolejne prace naukowe potwierdzają odwrotną zależność pomiędzy stężeniem α -tokoferolu w osoczu a ryzykiem zachorowania na raka żołądka ($\geq 1393,7$ $\mu\text{g/dl}$ w porównaniu do <1022 $\mu\text{g/dl}$) [31].

Kolejnych dowodów o protekcyjnym działaniu witaminy E dostarczyła metaanaliza 13 kohortowych badań, oceniająca wpływ witamin: A, C oraz E na ryzyko zachorowania na nowotwory okrężnicy. Stwierdzono, że całkowite spożycie witamin A, C oraz E (suma witamin dostarczonych wraz z dietą oraz suplementami diety) wiązało się z obniżeniem ryzyka wystąpienia raka okrężnicy o 24-30% (dla witaminy A: RW: 0,88; 95% PU: 0,76-1,02; dla dawki >4000 versus ≤ 1000 $\mu\text{g/d}$; dla witaminy C: RW: 0,81; 95% PU: 0,71-0,92; dla dawki >600 versus ≤ 100 mg/d; dla witaminy E: RW: 0,78; 95% PU: 0,66-0,92; dla dawki >200 versus ≤ 6 mg/d) [32].

W prospektywnych badaniach Mahabira i wsp. [29] poświęconym określeniu powiązania pomiędzy α -, β -, γ - oraz δ -tokoferolem dostarczającymi wraz z żywnością a ryzykiem zachorowania na raka płuca, badaniami objęto 1 088 osób ze zdiagnozowanym nowotworem płuca oraz 1 414 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono, że dieta dostarczająca większych ilości α -tokoferolu (>7,73 mg/d w porównaniu do $\leq 4,13$ mg/d) wiązała się z redukcją (34-53%) ryzyka rozwoju tego nowotworu ($p < 0,0001$).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Badania epidemiologiczne oraz doświadczenia na zwierzętach wykazały, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) z rodziny omega-6 (n-6), do której zalicza się między innymi kwas linolowy (LA) oraz arachidonowy (AA), mogą stymulować proces nowotworzenia, podczas gdy kwasy z rodziny omega-3 (n-3), do której należą kwas α -linolenowy (ALA), eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA), mogą przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na schorzenia nowotworowe, między innymi gruczołu sutkowego, jelita grubego, trzustki, gruczołu krokowego, płuc i żołądka [33-35].

Mechanizmy ochronnej roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 są różnorodne, lecz nie zostały do końca poznane. Mogą wynikać z ingerencji na każdym etapie kancerogenezy: inicjacji, promocji

i progresji, dzięki zdolności hamowania proliferacji, indukowania apoptozy, promowania oraz różnicowania komórek, a także działaniu przeciwzapalnemu [35]. Ponadto zwraca się uwagę, iż spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3 może również prowadzić do zahamowania kaskady przemian kwasu arachidonowego, który z kolei charakteryzuje się silnym działaniem prozapalnym, związanym z promocją procesu kancerogenezy [36, 37]. Poza wymienionymi mechanizmami działania tych kwasów tłuszczowych istotne dla ochrony przed chorobami nowotworowymi mogą być również ich właściwości modulujące struktury błon komórkowych, wzmacniające odpowiedź układu immunologicznego czy regulujące aktywność androgenów w ustroju [38].

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym przez zespół Kima [39] w populacji kobiet koreańskich, określano związek pomiędzy spożyciem ryb oraz kwasów tłuszczowych omega-3 a ryzykiem zachorowania na raka piersi. Badaniami objęto 358 kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi oraz 360 zdrowych kobiet stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono, że większe spożycie kwasów EPA i DHA przez kobiety w okresie pomenopauzalnym dodatnio korelowało ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju tej choroby nowotworowej. Odnotowano 62% oraz 68% redukcję częstości występowania raka gruczołu sutkowego w grupie kobiet, których dieta dostarczała odpowiednio powyżej 0,101 g/d EPA i 0,213 g/d DHA pochodzących z ryb w porównaniu do kobiet spożywających w ciągu dnia poniżej 0,014 g EPA oraz 0,037 g DHA. Uzyskane wyniki wskazują, że spożycie ryb, będących cennym źródłem kwasów tłuszczowych omega-3, może być istotne dla ochrony przed chorobami nowotworowymi piersi u kobiet, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym [39].

Kolejnych dowodów o ochronnej roli kwasów tłuszczowych wielonienasyconych z rodziny n-3 w stosunku do nowotworu piersi dostarczyły francuskie prospektywne badania Thiébauda i wsp. [40], w których wskazano na odwrotną zależność między spożyciem kwasu α -linolenowego, którego źródłem pokarmowym dla uczestniczek badania były owoce i warzywa a także oleje roślinne, a ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej piersi [40]. Z kolei w badaniu na modelu zwierzęcym wykazano ochronne właściwości diety wzbogacanej w olej z orzechów ziemnych, źródło nienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-9, w stosunku do nowotworu gruczołu sutkowego, poprzez działanie proapoptotyczne oraz hamowanie aktywności enzymów cyklooksygenazy (COX) i lipoksygenazy (LOX), sprzyjających wzrostowi guza [33].

Leitzmann i wsp. [38] zwrócili uwagę na ochronne właściwości wielonienasyconych kwasów tłuszcz-

owych z rodziny n-3 w stosunku do nowotworu gruczołu krokowego. W czasie 14-letniej obserwacji 47 866 mężczyzn stwierdzono, że większe spożycie kwasów EPA i DHA wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową prostaty. Odnotowano korzystny wpływ tych związków w przypadku spożycia w ciągu dnia 0,5 g EPA i DHA, co odpowiadało 3 porcjom ryb spożytych w ciągu tygodnia.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zapobiegają również rozwojowi nowotworów jelita grubego, a ich działanie ochronne zostało wykazane między innymi w badaniu Pot i wsp. [35], w którym stwierdzono, że wyższe stężenie kwasów tłuszczowych n-3 w surowicy krwi wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową jelita grubego ($\geq 2,3\%$ masy estrów metylowych kwasów tłuszczowych w surowicy w porównaniu do $\leq 1,8\%$, $p=0,03$). W badaniu prospektywnym Sasazuki i wsp. [37] ocenili wpływ spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 oraz n-6 na proces kancerogenezy w jelicie grubym w populacji japońskiej charakteryzującej się wysokim spożyciem ryb, a tym samym wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3. Wykazano korzystny wpływ spożycia kwasów tłuszczowych n-3 ogółem (4,48 g/d w porównaniu do 1,79 g/d; $p=0,05$), a także kwasów tłuszczowych ryb morskich ogółem (EPA+DHA; 2,18 g/d w porównaniu do 0,49 g/d; $p=0,05$) jak i poszczególnych kwasów tłuszczowych: EPA (kwas eikozapentaenowy) (0,77 g/d w porównaniu do 0,16 g/d; $p=0,01$) oraz DPA (kwas dokozapentaenowy) (0,23 g/d w porównaniu do 0,07 g/d; $p=0,02$) w profilaktyce choroby nowotworowej proksymalnej części okrężnicy u mężczyzn.

Wyniki metaanalizy prospektywnych badań kohortowych również wskazują na odwrotną zależność między spożyciem ryb oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 a częstością zachorowania na nowotwory jelita grubego. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego nowotworu o 12% u osób o najwyższym spożyciu ryb (≥ 7 razy w miesiącu) w porównaniu do uczestników o najniższym poziomie spożycia (< 7 razy w miesiącu). Ponadto dodatkowa porcja ryb (> 1 razy w tygodniu) skutkowała 4% redukcją ryzyka rozwoju choroby nowotworowej jelita grubego. Podobnie w amerykańskim badaniu (*the Physicians' Health Study*) zaobserwowano, że spożywanie przez mężczyzn 5 lub więcej razy w ciągu tygodnia ryb powodowało znaczne obniżenie ryzyka (o 40%) występowania nowotworu jelita grubego w porównaniu do grupy spożywającej ryby rzadziej niż raz w tygodniu [36]. Według Sterna i wsp. [41] za Bartsch i wsp. [42] istotne znaczenie w profilaktyce schorzeń nowotworowych odgrywa stosunek wielonienasyconych kwasów

tłuszczowych n-6 do kwasów n-3. Wysokie spożycie kwasów z rodziny n-6: kwasu linolowego, arachidonowego w stosunku do niskiego spożycia kwasów n-3: kwasu α -linolenowego, eikozapentaenowego, dokozaheksaenowego, jest kojarzone z promocją procesu kancerogenezy, między innymi w jelicie grubym.

Funahashi i wsp. [34] podawali myszom z rakiem trzustki przez 6 tygodni dwa rodzaje diet o identycznej wartości energetycznej: dietę wzbogaconą olejem kukurydzianym (zawierającym 60% n-6 PUFA: AA) lub dietę wzbogaconą olejem rybnym (zawierającym 27,5% n-3 PUFA: EPA i DHA). Stosunek n-6/n-3 PUFA w diecie z dodatkiem oleju kukurydzianego wynosił 10:0, natomiast w przypadku oleju rybnego 1:1. W grupie myszy karmionych dietą wzbogaconą olejem rybnym stwierdzono zmniejszenie guzów, zahamowanie ich wzrostu, zwiększenie apoptozy komórek nowotworowych, zmniejszenie stężenia prostaglandyny E2 (PGE2), uczestniczącej w progresji choroby nowotworowej oraz sprzyjającej tworzeniu przerzutów, odnotowano także wzrost stężenia porstaglandyny E3 (PGE3), działającej przeciwnowotworowo. Natomiast przeciwny efekt biologiczny uzyskano w grupie zwierząt otrzymujących olej kukurydziany. Uzyskane wyniki potwierdzają korzystną rolę kwasów tłuszczowych n-3 w chemioprotekcyjnej chorób nowotworowych, w tym raka trzustki.

Probiotyki i prebiotyki

Probiotyki, prebiotyki oraz synbiotyki są również badane pod kątem możliwości wykorzystania ich w prewencji schorzeń nowotworowych, przede wszystkim jelita grubego. Probiotyki zostały zdefiniowane jako żywe mikroorganizmy, które po spożyciu wywołują korzystny skutek zdrowotny, głównie poprzez poprawę równowagi mikroflory jelitowej gospodarza. Właściwości probiotyczne przypisywane są niektórym szczepom bakterii kwasu mlekowego, które należą do rodzajów *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*, a także drożdżom *Sacharomyces boulardii*. Korzystne oddziaływanie bakterii jelitowych może być stymulowane przez prebiotyki, czyli substancje nietrawione przez enzymy przewodu pokarmowego człowieka, wykazujące zdolność do selektywnego pobudzania wzrostu lub aktywności mikroorganizmów (zwłaszcza *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*) w świetle jelita grubego. Do tej grupy zalicza się oligosacharydy – pochodne fruktozy (fruktooligosacharydy, inulina, oligofruktoza), galaktozy a także oligosacharydy sojowe oraz glukozylosacharydy. Z kolei probiotyki w połączeniu z prebiotykami nazywane są synbiotykami [43].

W pracy przeglądowej Davis i Milner [44] zebrali wyniki dotychczasowych badań nad znaczeniem probiotyków oraz prebiotyków jako czynników chemioprewencyjnych i ocenili, że mogą one zmniejszać ry-

zyko zachorowania na raka jelita grubego. Możliwym mechanizmem tego ochronnego wpływu wydaje się być zdolność bakterii probiotycznych do modyfikacji metabolizmu składników pożywienia, dzięki czemu zyskują one biologiczną aktywność (tab. 1).

Tabela 1. Związki utworzone pod wpływem mikroflory jelitowej o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych [44]
Table 1. Compounds created by intestinal microflora – with potential anticancer properties [44]

Składnik pokarmowy	Źródło pokarmowe	Metabolit bakteryjny	Efekt biologiczny
Błonnik pokarmowy	Ziarna/produkty zbożowe wieloziarniste, warzywa, owoce	Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (octowy, propionowy, masłowy)	(głównie kwas masłowy) W odniesieniu do komórek nabłonka jelitowego: ochrona przed uszkodzeniami DNA, wpływ na proces ekspresji genów regulujących rozrost komórek W odniesieniu do komórek nowotworowych: zdolność do stymulowania procesu różnicowania, hamowania proliferacji komórek, indukowania apoptozy, hamowania angiogenezy
Daidzeina	Soja	Equol (tylko 30-40% populacji ludzkiej posiada zdolność do transformacji daidzeiny do equolu)	Działanie jako agonista lub antagonist estrogenu
Sekoizolarycyrozol	Siemię lniane, nasiona sezamu	Enterolakton i enterodiol	Działanie jako agonista lub antagonist estrogenu, zdolność do indukowania apoptozy i hamowania wzrostu komórek nowotworowych
Kwas elagowy	Truskawki, maliny, orzechy włoskie, granaty	Urolityna A i B	Działanie jako agonista lub antagonist estrogenu

Poza wymienionymi mechanizmami działania probiotyków oraz prebiotyków istotne dla ochrony przed chorobami nowotworowymi mogą być również ich właściwości immunostymulujące oraz przeciwzapalne. Ponadto bakterie probiotyczne wykazują zdolność do wiązania potencjalnych związków kancerogennych, a także ograniczają powstawanie enzymów bakteryjnych (np. β -glukuronidaza, nitroreduktaza, azoreduktaza), odpowiadających za wytwarzanie w świetle przewodu pokarmowego związków mutagennych oraz kancerogennych [44]. Dane literaturowe wskazują także na możliwość wytwarzania przez bakterie o właściwościach probiotycznych substancji antykancerogennych (np. sarkomycyna, chromocyna A3, neokarcynomycyna), jak również zwracają uwagę na ich udział w inaktywacji prokancerogenów, takich jak azotany, nitrozoaminy, aflatoksyny czy też azobarwniki [2].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że szczep *Lactobacillus acidophilus* oraz *Bifidobacterium longum*

posiadają zdolność do hamowania chemicznie indukowanego procesu kancerogenezy, z kolei zastosowanie prebiotyków (inuliny, oligofruktozy) powodowało spowolnienie wzrostu guza nowotworowego oraz redukcję aberracji krypt jelita grubego [45].

Wiele prac potwierdza również synergistyczne działanie probiotyków i prebiotyków w zapobieganiu rozwojowi schorzeń nowotworowych. W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby Fafter i wsp. [46] ocenili wpływ synbiotyku na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u 37 osób ze zdiagnozowanym nowotworem jelita grubego oraz u 43 osób, u których wykonano polipektomię. Synbiotyk składał się z probiotyków: *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis* oraz

prebiotyków: inuliny i oligofruktozy. Zaobserwowano zmianę składu mikroflory jelitowej (wzrost *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, spadek *Clostridium perfringens*), zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych, wzmocnienie funkcji bariery jelitowej oraz redukcję uszkodzeń DNA, co w rezultacie może zdaniem autorów być istotne dla działań chemioprotekcyjnych w odniesieniu do raka jelita grubego.

W podsumowaniu obu części pracy należy stwierdzić, że istnieje wiele dowodów na to, że odpowiednie spożycie takich składników pokarmowych jak polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy, selen, wapń, witaminy (D, E, C, A), wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3, probiotyki i prebiotyki może odegrać ważną rolę w profilaktyce wielu chorób nowotworowych.

Piśmiennictwo / References

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington 2007.
- Olejnik A, Tomczyk J, Kowalska K, Grajek W. Rola naturalnych składników diety w chemioprewencji nowotworów jelita grubego. *Post Hig Med Dosw* 2010, 64: 175-187.
- Zabłocka K, Biernat J. Wpływ wybranych składników pożywienia na ryzyko rozwoju raka płuca – nienasycone kwasy tłuszczowe, izotiocyjaniiny, selen. *Współczesna Onkologia* 2010, 14(1): 54-58.
- Peters U, Takata Y. Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res* 2008, 52(11): 1261-1272.
- Michaud DS, Vivo ID, Morris JS, et al. Toenail selenium concentrations and bladder cancer risk in women and men. *Br J Cancer* 2005, 93(7): 804-806.
- Zeng H, Combs GF. Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J Nutr Biochem* 2008, 19(1): 1-7.
- Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, et al. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(10): 2800-2807.
- McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, et al. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14(12): 2898-2904.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007, 85(6): 1586-1591.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007, 32(3): 210-216.
- Otani T, Iwasaki M, Inoue M, et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer* 2007, 97: 446-451.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007, 103(3-5): 708-711.
- Bulathsinghala P, Syrigos KN, Saif MW. Role of vitamin D in the prevention of pancreatic cancer. *J Nutr Metab* 2010, 2010: 721365.
- Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, et al. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15(9): 1688-1695.
- Stelmaszuk T, Jałocha Ł, Wojtuń S i wsp. Chemioprewencja raka jelita grubego. *Pol Mer Lek* 2009, XXVI(155): 565-568.
- Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, et al. Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2010, 91: 449-455.
- Larsson SC, Hakansson N, Giovannucci E, et al. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98(6): 407-413.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *In J Cancer* 2005, 113(5): 825-828.
- Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer* 2009, 100(2): 233-239.
- Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, et al. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 2007, 86(2): 434-443.
- Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010, 46(14): 2555-2562.
- Collins AR, Harrington V, Drew J, et al. Nutritional modulation of DNA repair in human intervention study. *Carcinogenesis* 2003, 24(3): 511-515.
- Kubo A, Corley DA, Jensen CD, et al. Dietary factors and the risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nutr Res Rev* 2010, 23(2): 230-246.

24. Ramos AC, Araujo MR, Lopes LR, et al. Role of the vitamin C in diethylnitrosamine-induced esophageal cancer in Wistar rats. *Acta Cir Bras* 2009, 24(3): 183-188.
25. Guz J, Dziaman T, Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig Med Dosw* 2007, 61: 185-198.
26. Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007, 102(10): 2323-2330.
27. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis* 2006, 27 (11): 2250-2257.
28. Ju J, Picinich SC, Yang Z, et al. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis* 2010, 31(4): 533-542.
29. Mahabir S, Schendel K, Dong YQ, et al. Dietary α -, β -, γ - oraz δ -tocopherols in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2008, 123 (5): 1173-1180.
30. Alkhenizan A, Hafez K. The role of vitamin E in the prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Saudi Med* 2007, 27(6): 409-414.
31. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2006, 95(3): 406-415.
32. Park Y, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes Control* 2010, 21(11): 1745-1757.
33. Comba A, Maestri DM, Berra MA, et al. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis* 2010, 9: 112-122.
34. Funahashi HF, Satake M, Hasan S, et al. Opposing effect of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on pancreatic cancer growth. *Pancreas* 2008, 36(4): 353-362.
35. Pot GK, Geelen A, Heijningen EB, et al. Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: a endoscopy-based case control study. *Int J Cancer* 2008, 123(8): 1974-1977.
36. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007, 166(10): 1116-1125.
37. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al. Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and the development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2011, 129(7): 1718-1729.
38. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004, 80(1): 204-216.
39. Kim J, Lim SY, Shin A, et al. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer* 2009, 9: 216-225.
40. Thiébaud ACM, Chajés V, Gerber M, et al. Dietary intakes of ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2009, 124(4): 924-931.
41. Stern MC, Butler LM, Corral R, et al. Polyunsaturated fatty acids, DNA repairs single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer in the Singapore Chinese Health Study. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009, 2(6): 273-279.
42. Bartsch H, Nair J, Owen RW, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancer of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999, 20(12): 2209-2218.
43. Ciborowska H, Rudnicka A. *Dietetyka żywienie zdrowego i chorego człowieka*. PZWL, Warszawa 2007, 205-207.
44. Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2009, 20(10): 743-752.
45. Taper HS, Roberfroid M. Inulin/oligofruktose and anticancer therapy. *Br J Nutr* 2002, 87 Suppl 2: S283-S286.
46. Fafer J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007, 85(2): 488-496.