

31. Hook EB, Cross PK, Regal RR. The frequency of 47, +21, 47, +18 and 47, +13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56 094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet* 1984;68:211–20.
32. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983;249:2034–8.
33. Paulysen KJ, Sherer DM, Christian SL, Lewis KM, Ledbetter DH, Salafia CM, Meck JM. Prenatal diagnosis of an infant with mosaic trisomy 16 of paternal origin. *Prenat Diagn* 1996;16:1021–6.
34. Hook LB, Lindsjo A. A Down syndrome in livebirths by single year maternal age interval in a Swedish study: a comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978;30:19–27.
35. Benn PA, Horne D, Briganti S, Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple marker testing as screen-positive for Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:496–501.
36. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996;87:217–22.
37. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886–94.
38. Dražančić A, Zergollern Lj, Suchanek E. Rana amniocenteza u dijagnostici fetalnih abnormalnosti. *Lij Vjesn* 1980;102:361–6.
39. Rajhvjaj B, Kurjak A, Klobučar A et al. Rane amniocenteze pod izravnom kontrolom ultrazvuka. *Medicina* 1986;22:135–8.
40. Bryndorf T, Lundsteen C, Lamb A, Christensen B, Philip J. Rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidies by interphase fluorescence in situ hybridization: a one-year clinical experience with high-risk and urgent fetal and postnatal samples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:8–14.
41. Wald NJ, Kennard A, Densem JW et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstrational project. *Br Med J* 1992;305:391–4.
42. Forest JC, Masse J, Rousseau F et al. Screening for Down syndrome during the first and second trimesters: impact of risk estimation parameters. *Clin Biochem* 1995;28:443–9.
43. Kellner LH, Weiner Z, Weiss RR et al. Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free beta subunit in second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: a prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1306–9.
44. Benn PA. Preliminary evidence for associations between second trimester human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol levels with pregnancy outcome in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1998;18:319–24.
45. Wald NJ, Densem JW, Cheng R, Collishaw S. Maternal serum free alpha and free beta-human chorionic gonadotropin in pregnancies with insulin-dependent diabetes mellitus: implications for screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:835–7.
46. Cuckle HS, Iles RK, Chard T. Urinary beta-core human chorionic gonadotropin: a new approach to Down's syndrome screening. *Prenat Diagn* 1994;14:953–8.
47. Canick JA, Kellner LH, Cole LA, Cuckle. Urinary analyte screening: a noninvasive detection method for Down syndrome? *Mol Med Today* 1999;5:68–73.
48. Cuckle HS, Shahabi S, Sehmi IK, Jones R, Cole LA. Maternal urine hyperglycosylated hCG in pregnancies with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:918–20.
49. Watt HC, Wald NJ, Huttly WJ. The pattern of maternal serum inhibin-A concentrations in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998;18:846–8.
50. Cuckle HS, Sehmi I, Jones R, Evans LW. Maternal serum activin A and follistatin levels in pregnancies with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:513–657.
51. Cuckle HS. The effect of gestational age on maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:569–70.

MEDITERANSKI NAČIN PREHRANE I UČESTALOST ZLOĆUDNIH TUMORA PROBAVNOG SUSTAVA NA HRVATSKIM OTOCIMA

MEDITERRANEAN DIET AND GASTROINTESTINAL CANCER IN CROATIAN ISLAND ISOLATES

IGOR RUDAN, DRAŽENKA VADLA, MARIJA STRNAD,
ZRINKA BILOGLAV, ARIANA VORKO-JOVIĆ*

Deskriptori: Prehrana; Gastrointestinalni tumori – epidemiologija; Mediteransko područje; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Cilj ovoga istraživanja bio je izvršiti usporedbu dobnog standardiziranih stopa incidencije raka želuca, debelog crijeva i gušterače između dvije regije Republike Hrvatske: pet otoka srednje Dalmacije (Braća, Hvara, Korčule, Visa i Lastova) s »mediteranskim« načinom prehrane te kontrolne populacije Koprivničko-križevačke županije (KKŽ) s »kontinentalnim« načinom prehrane. Između ispitivanih regija zabilježene su velike razlike u konzumaciji specifičnih sastojaka prehrane. Utvrđivanje broja novooboljelih slučajeva od raka želuca, debelog crijeva i gušterače izvršeno je na temelju podataka Registra za rak Republike Hrvatske u razdoblju između 1986. i 1995. godine. Ukupan broj novooboljelih bio je standardiziran na standardnu svjetsku populaciju metodom izravne standardizacije. Dobno standardizirane stope incidencije na otocima u usporedbi s KKŽ-om na 100.000 stanovnika iznosile su 17,2 prema 39,4 ($p < 0,001$) u muškaraca s rakom želuca, 9,1 prema 16,5 ($p < 0,01$) u žena s rakom želuca, 34,5 prema 31,4 ($p > 0,05$) u muškaraca s rakom debelog crijeva, 18,3 prema 20,3 ($p > 0,05$) u žena s rakom debelog crijeva, 5,5 prema 9,0 ($p < 0,05$) u muškaraca s rakom gušterače i 2,7 prema 5,0 u žena s rakom gušterače ($p < 0,05$). Standardizirane stope incidencije raka želuca i gušterače na otocima bile su znatno niže od standardiziranoga hrvatskog prosjeka. Istraživanje je pokazalo da bi »mediteranski« način prehrane mogao doprinijeti smanjenju rizika od raka želuca i gušterače.

* **Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Igor Rudan, dr. med.; Zrinka Biloglav, dr. med.; prof. dr. sc. Ariana Vorko-Jović, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije** (mr. sc. Draženka Vadla, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Marija Strnad, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Rudan, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Prilježeno 23. travnja 2002., prihvaćeno 21. siječnja 2003.

Descriptors: Diet; Gastrointestinal neoplasms – epidemiology; Mediterranean region; Croatia – epidemiology

Summary. The aim of this study was to compare the age-standardised incidence rates of gastric bowel and pancreatic cancer between two regions of the Republic of Croatia: (1) five middle Dalmatian islands (Brač, Hvar, Korčula, Vis and Lastovo) with »Mediterranean« nutrition; (2) the control population of Koprivničko-križevačka County (KKC) with »continental« nutrition. The characterisation of nutrition habits in the two study regions revealed very significant differences. The newly registered cases of gastric, bowel and pancreatic cancer between 1986 and 1995 were retrieved from the Cancer Registry of Croatia. The resulting incidence rates were standardised to the standard world population using the method of direct standardisation. Age-standardised incidence rates in the islands in comparison to the control KKC population per 100,000 inhabitants were 17.2 vs. 39.4 ($p < 0.001$) in males with gastric cancer, 9.1 vs. 16.5 ($p < 0.01$) in females with gastric cancer, 34.5 vs. 31.4 ($p > 0.05$) in males with bowel cancer, 18.3 vs. 20.3 ($p > 0.05$) in females with bowel cancer, 5.5 vs. 9.0 ($p < 0.05$) in males with pancreatic cancer and 2.7 vs. 5.0 in females with pancreatic cancer ($p < 0.05$). Standardised incidence rates of gastric and pancreatic cancer in the island populations were significantly lower from the standardized Croatian average. The study showed that »Mediterranean« type of diet could have a protective effect against gastric and pancreatic cancer.

Liječ Vjesn 2003;125:60–67

Brojna su deskriptivna, analitička i eksperimentalna epidemiološka istraživanja upozorila na utjecaj prehrane na pojavnost zloćudnih tumora. Danas se smatra da je promjenama u prehrani moguće izbjeći i do 90% smrti od raka želuca i debelog crijeva, 20% smrti od raka gušterače, endometrija, vrata maternice, žučnog mjehura, usta i jednjaka te 10% smrti od ostalih sijela.¹ Poznato je da na pojavu raka želuca mogu štetno utjecati sušeno i dimljeno meso, salamurena i kisela hrana, nitriti te masti animalnog podrijetla koje sadržavaju ponajprije zasićene masne kiseline.^{2–6} Veći broj epidemioloških studija provedenih u različitim svjetskim populacijama upozorio je na zaštitni utjecaj svježeg voća i sirovog povrća, vitamina C, karotenoida, biljnih ulja te vlakana,^{7–11} dok unos soli povisuje rizik.^{4,9,10,12} Priprema i prerada hrane također mogu predstavljati rizične čimbenike za razvoj raka želuca jer polciklički aromatski ugljikovodici, nitroareni i heterociklički aromatski amini koji nisu normalan sastojak prirodne hrane nastaju na površini pečenog mesa i na zagorenom i dimljenom mesu. Čuvanje lako pokvarljive hrane rashlađivanjem i smrzavanjem smanjuje rizik od nastanka raka želuca.^{1,7} Novija istraživanja upozoravaju i na značenje infekcije s *Helicobacter pylori* u etiopatogenezi raka želuca.^{7,13} U bolesnika s pernicioznom anemijom rak želuca pojavljuje se 20 puta češće nego u općoj populaciji, a rizik je veći i kod ljudi s resekcijom želuca nakon razdoblja od 15 ili više godina.¹³ Čini se da nasljedni čimbenici u nastanku raka želuca nemaju veće značenje.^{7,13}

Pojavnost raka debelog crijeva pripisuje se, između ostaloga, štetnom utjecaju životinjskih masti i bjelančevina, ukupnomu povećanom unosu energije te »zapadnjačkom stilu« prehrane koji vodi pretilosti.^{14–19} Pretpostavlja se da veći sadržaj masti u prehrani uzrokuje povećanje udjela anaeroba u mikroflori crijeva, a time i stvaranje litokolne kiseline kancerogenog djelovanja. Sličnim mehanizmima djeluju i slobodni radikali koji nastaju tijekom metabolizma masti.¹³ Mutagene komponente, osobito heterociklički amini koji nastaju prilikom pripreme hrane, povezuju se sa štetnim djelovanjem animalnih bjelančevina pri nastanku raka debelog crijeva.²⁰ Veći broj istraživanja upozorio je na zaštitno djelovanje žitarica, biljnih vlakana,^{20–23} kalcija,^{23–26} svježeg voća i povrća, karotenoida, vitamina A, C i E^{20,27,28} te fizičke aktivnosti.^{7,29} Smatra se da biljna vlakna djeluju zaštitno jer se vežu na bakterije ili mijenjaju njihov odnos u kolonu, ali i razrjeđuju fekalni sadržaj, skraćuju vrijeme njegova prolaza i time smanjuju izloženost sluznice crijeva kancerogenim tvarima. Ona inhibiraju i bakterijsko otpuštanje volatilnih kiselina čime se umanjuje stvaranje sekundarnih žučnih kiselina.²⁷ Pripadnici viših socijalnih slojeva češće obolijevaju od raka debelog crijeva, što je možda također povezano s njihovim prehrambenim navikama (češće i u većim količinama konzumiraju vino i pivo).³⁰ Činjenica da 25% bolesnika s rakom debelog crijeva ima među članovima svoje obi-

telji jednog ili više članova s istom bolešću upućuje i na važnu ulogu nasljednih čimbenika u etiopatogenezi.^{7,13}

Dosadašnja epidemiološka istraživanja utjecaja sastojaka hrane na rak gušterače do danas nisu dala pouzdane rezultate, ali se smatra da bi zaštitnu ulogu mogli imati voće i povrće te vlakna i vitamini C i A, dok bi na povećanje rizika od raka gušterače mogla utjecati konzumacija animalnih bjelančevina, ugljikohidrata i kolesterola.^{7,27,31,32} Osnovni cilj ovoga istraživanja bio je izvršiti usporedbu dobnog standardiziranih stopa incidencije raka želuca, debelog crijeva i gušterače između dvije regije Republike Hrvatske: pet otoka srednje Dalmacije (Brača, Hvara, Korčule, Visa i Lastova) s »mediteranskim« načinom prehrane te kontrolne populacije Koprivničko-križevačke županije (KKŽ) s »kontinentalnim« načinom prehrane i razmotriti da li »mediteranski« način prehrane štiti od pojave spomenutih triju zloćudnih tumora probavnog sustava.

Materijal i metode

Obilježja istraživanih populacija

U radu je istražena incidencija zloćudnih tumora želuca, debelog crijeva i gušterače među stanovništvom pet otoka srednje Dalmacije te u Koprivničko-križevačkoj županiji kao kontrolnoj populaciji. Otoci Brač, Hvar, Korčula, Vis i Lastovo imaju administrativni status općina pa o njima postoje zasebni podaci u biltenima Registra za rak Republike Hrvatske, zbog čega su izabrani za ovakvo istraživanje.³³ Na otocima su sredinom razdoblja istraživanja (1986–1995), tj. prema popisu iz 1991. godine, živjela 47.903 stanovnika, a u Koprivničko-križevačkoj županiji 129.907 stanovnika.^{34,35} Time je desetogodišnje razdoblje praćenja novooboljelih omogućilo više od milijun i pol osoba-godina praćenja, što je dovoljno da se umanjiti utjecaj slučajnih fluktuacija u vremenu čak i za rjeđe tipove karcinoma od tri istraživanja u ovom radu.

Dizajn istraživanja je ekološko-epidemiološki: odabrane su dvije populacije za koje je poznato da se značajno razlikuju u jednom rizičnom čimbeniku čiji utjecaj na bolesti promatramo, tj. prehrambenim navikama. Međutim, zbog našega nedovoljnog poznavanja kompleksne etiologije triju istraživanih tipova karcinoma, prije opisivanja razlika u prehrani vrijedi navesti i ostale čimbenike koji bi također mogli utjecati na dobivene rezultate. Usporedimo li opća obilježja dviju ispitivanih populacija, trebamo naglasiti da na otocima nema razvijene industrije (prehrambene, farmaceutske, drvne, tekstilne, obućarske i metalne) kao u Koprivničko-križevačkoj županiji, što bi mogao biti jedan od čimbenika razlika u učestalosti zloćudnih tumora općenito. Nadalje, treba naglasiti i proizvodnju znatnih količina zemnog plina u Koprivničko-križevačkoj županiji, dok bi na otocima određen utjecaj na pojavnost zloćudnih tumora mogla imati uporaba klorirane kisnece za piće u razdoblju ovog istraživanja (1986–1995) te izrazito česta upotreba

kemijskih sredstava koja pospešuju poljoprivredne djelatnosti. Na otocima treba spomenuti i veliku razliku u odnosu na kontrolnu populaciju u genskoj strukturi, zbog općenito smanjene genske raznolikosti uzrokovane zemljopisnom i povijesno-demografskom izolacijom te učestalim srođivanjem, za koje je pokazano da također može pridonijeti povećanju incidencije zloćudnih tumora, posebno onih za koje je poznata značajna genska sklonost.^{7,13}

Nedavno provedeni projekt »Promicanje zdravlja« u okviru Prvoga hrvatskog projekta zdravstva (1995–1997) pokazao je da između primorskih i kontinentalnih krajeva i dalje postoje velike razlike u prehrambenim navikama, koje su posljedica raspoloživih uvjeta za proizvodnju hrane uvjetovanih lokalnim klimatskim, zemljopisnim i drugim specifičnostima te kulturološkim navikama.^{36,37} Istraživanje provedeno u tridesetak naselja Republike Hrvatske obuhvatilo je i Koprivničko-križevačku županiju i otoke srednje Dalmacije. Na uzorku od oko 400 slučajno izabranih ispitanika iz svakog područja osnovne prehrambene razlike izražene udjelom populacije koji konzumira određenu namirnicu više od 3 puta na tjedan na otocima u usporedbi s Koprivničko-križevačkom županijom zabilježene su u: (a) konzumaciji suhog mesa (17% prema 21%), svinjske masti (4% prema 40%) i slanine (3% prema 10%) koji se znatno češće konzumiraju kontinentalno; (b) ribe (12% prema 1%), sira (31% prema 17%), agruma (15% prema 11%), vina (49% prema 8%), margarina (56% prema 42%), maslinova ulja (40% prema 5%), tjestenine (14% prema 5%) i krumpira (63% prema 53%) koji se znatno češće konzumiraju na otocima.^{36,37}

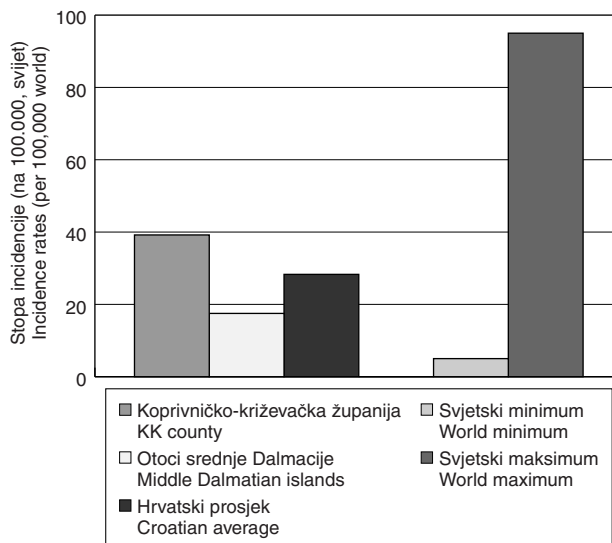
Izvor podataka i metode obrade podataka

Svi epidemiološki podaci iskorišteni u studiji prikupljeni su u Republičkom zavodu za statistiku³⁴ i u Registru za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo Republike Hrvatske.³³ Utvrđivanje dobne i spolne strukture ispitivanih populacija izvršeno je na temelju podataka Republičkog zavoda za statistiku prema popisu stanovništva iz 1991. godine, tj. sredinom razdoblja istraživanja.^{34,35} Utvrđivanje broja novooboljelih slučajeva od raka želuca, debelog crijeva i gušterače izvršeno je na temelju podataka iz biltena Registra za rak Republike Hrvatske koji djeluje pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Prikupljeni su podaci za razdoblje od 10 godina, tj. između (uključivo) 1986. i 1995. godine. Kvalitetu podataka Registra ilustriraju brojevi od oko 60% histološki potvrđenih slučajeva te 10% slučajeva registriranih samo iz podataka o smrti.³³ Dobna standardizacija stopa incidencije izvršena je metodom izravne standardizacije na standardnu svjetsku populaciju.³⁸

Određena je i statistički značajnost opaženih razlika u vrijednostima dobno standardiziranih stopa incidencije, posebno za rak želuca, debelog crijeva i gušterače te posebno u muškaraca i žena. Statistička značajnost opaženih razlika testirana je Fisherovim χ^2 -testom za neovisne uzorke.³⁹ Rezultati su dodatno uspoređeni s dobno standardiziranim stopama incidencije istih tipova zloćudnih tumora na svjetsko stanovništvo za čitavu Republiku Hrvatsku u razdoblju 1988–1992, kako bi se odredilo jesu li dobivene vrijednosti u ispitivanim populacijama povišene ili snižene u odnosu na hrvatski prosjek, tj. djeluju li prehrana i ostali mogući okolišni utjecaji protektivno ili kao čimbenik povećanog rizika. Rezultati su uspoređeni i s najvišim i najnižim stopama incidencije registriranim u svijetu tijekom razdoblja istraživanja.³⁸

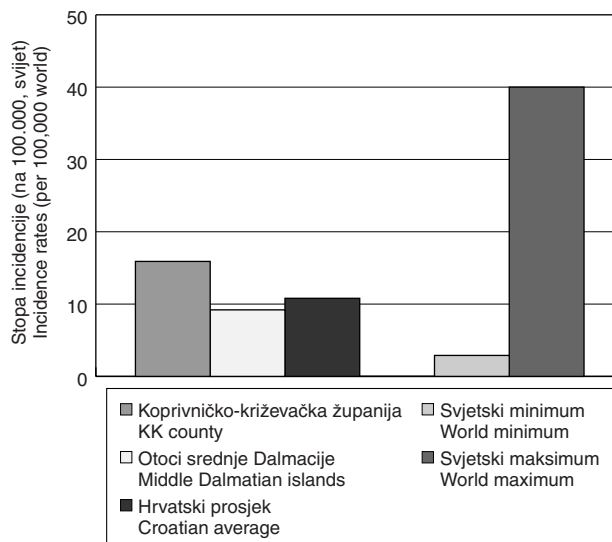
Rezultati

Slike 1. i 2. prikazuju dobno standardizirane stope incidencije raka želuca posebno za svaki spol u dvije ispitivane regije i Hrvatskoj kao cjelini, uz istodoban prikaz najviših i najnižih



Slika 1. Dobno standardizirane stope incidencije raka želuca u muškaraca u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 1. Age-standardised incidence rates of male gastric cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)



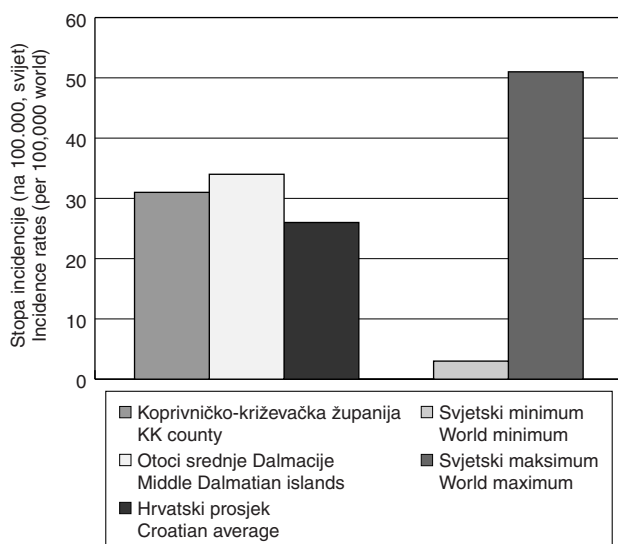
Slika 2. Dobno standardizirane stope incidencije raka želuca u žena u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 2. Age-standardised incidence rates of female gastric cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)

stopa incidencije registriranih u svijetu unutar razdoblja istraživanja. Zamjetno je da su stope incidencije raka želuca u otocnim populacijama u oba spola značajno niže od onih opaženih u Koprivničko-križevačkoj županiji tijekom istog razdoblja: 17,2/100.000 prema 39,4/100.000 u muškaraca ($p < 0,001$) te 9,1/100.000 prema 16,5/100.000 u žena ($p < 0,01$). Opažena razlika u muškaraca dijelom je posljedica povećane incidencije

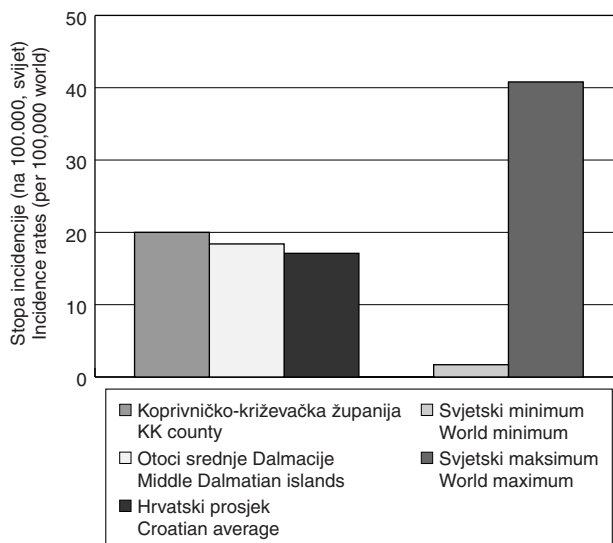
raka želuca u Koprivničko-križevačkoj županiji u odnosu na hrvatski prosjek koji iznosi 28,1/100.000 (povećanje od 40%), no istodobno i podjednako smanjenja vrijednosti incidencije na otocima u odnosu na hrvatski prosjek (smanjenje od 39%). U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka želuca u muškaraca na otocima spadaju među najniže, dok se stope u Koprivničko-križevačkoj županiji približavaju svjetskom prosjeku (slika 1). Opažena razlika u žena većim je dijelom posljedica povećane incidencije raka želuca u Koprivničko-križevačkoj županiji u odnosu na hrvatski prosjek koji iznosi 11,5/100.000 (povećanje za 43,5%), a manjim dijelom smanjenja vrijednosti incidencije na otocima u odnosu na hrvatski prosjek (smanjenje od 20,1%). U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka želuca u žena u obje ispitivane regije spadaju među niže (slika 2). Usporedimo li izračunane dobno standardizirane stope incidencije za rak želuca na otocima srednje Dalmacije s odgovarajućim dobno standardiziranim stopama u nekim drugim europskim zemljama, slične vrijednosti možemo naći u dijelovima Italije, Španjolske i Njemačke te u Češkoj i Finskoj. Dobno standardizirane stope incidencije u Koprivničko-križevačkoj županiji u oba spola slične su stopama sjeveroistočnih zemalja Europe (Bjelorusija, Estonija i Letonija).³⁸

Analognom usporedbom dobno standardiziranih stopa incidencije raka debelog crijeva (slike 3. i 4) može se primijetiti da su one u muškaraca otočnih populacija više nego u muškaraca u Koprivničko-križevačkoj županiji (34,5/100.000 prema 31,4/100.000), dok su dobno standardizirane stope incidencije u žena nešto niže u žena otočnih populacija u usporedbi s kontrolnom populacijom Koprivničko-križevačke županije (20,3/100.000 prema 18,3/100.000), no te razlike nisu statistički značajne. Slika 4. prikazuje da povišenje dobno standardiziranih stopa incidencije raka debelog crijeva za muškarce u obje ispitivane regije u odnosu na hrvatski prosjek (26,2/100.000) iznosi 32% na otocima i 20% u populaciji Koprivničko-križevačke županije. U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka debelog crijeva u muškaraca u obje



Slika 3. Dobno standardizirane stope incidencije raka debelog crijeva u muškaraca u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 3. Age-standardised incidence rates of male bowel cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)

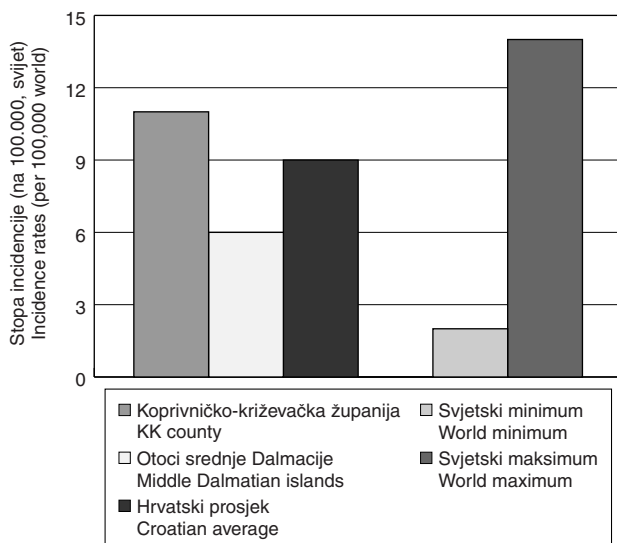


Slika 4. Dobno standardizirane stope incidencije raka debelog crijeva u žena u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 4. Age-standardised incidence rates of female bowel cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)

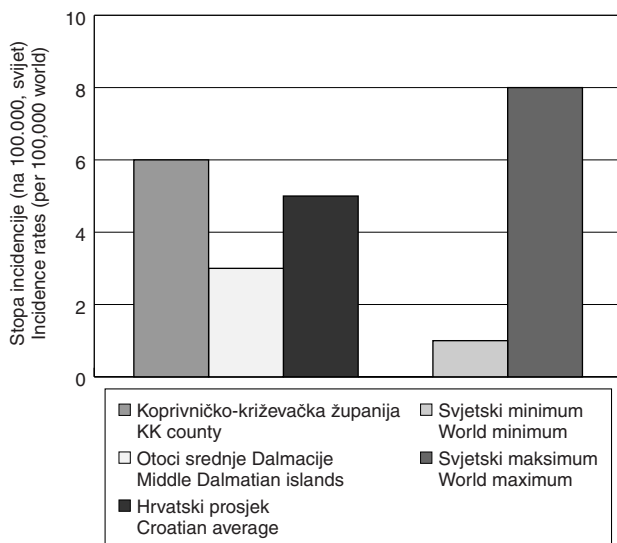
ispitivane regije spadaju među natprosječne. Slika 4. prikazuje nešto manje povišenje dobno standardiziranih stopa incidencije raka debelog crijeva za žene u obje ispitivane regije u odnosu na hrvatski prosjek (17,1/100.000): na otocima 7%, a u Koprivničko-križevačkoj županiji 19%. U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka debelog crijeva u žena u obje ispitivane regije spadaju među prosječne. Usporedimo li izračunane dobno standardizirane stope incidencije raka debelog crijeva za muškarce u obje ispitivane regije s odgovarajućim dobno standardiziranim stopama u nekim europskim zemljama, slične vrijednosti možemo naći u Sloveniji, Austriji, Švicarskoj i Francuskoj, dok za žene slične vrijednosti također nalazimo u Sloveniji, zatim u Finskoj i nekim dijelovima Španjolske (Murcia, Navarra i Tarragona).³⁸

Usporedbom dobno standardiziranih stopa incidencije raka gušterače u oba spola (slike 5. i 6) vidljivo je da su one u otočnim populacijama značajno niže od onih zabilježenih u populacijama Koprivničko-križevačke županije. U muškaraca su zabilježene stope od 5,5/100.000 prema 10,9/100.000 ($p < 0,05$), a u žena 2,7/100.000 prema 6,0/100.000 ($p < 0,05$). Slika 5. prikazuje kako je opažena razlika u muškaraca manjim dijelom posljedica 21%-tnog povećanja incidencije raka gušterače u populaciji Koprivničko-križevačke županije u odnosu na hrvatski prosjek (koji iznosi 9,0/100.000), a većim dijelom 39%-tnog smanjenja incidencije u otočnoj populaciji. U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka gušterače u muškaraca u Koprivničko-križevačkoj županiji nalaze se gotovo u samom vrhu, dok stope u muškaraca otočne populacije spadaju među svjetski prosjek. Slika 6. prikazuje da je opažena razlika u žena također manjim dijelom posljedica povećane incidencije raka gušterače u populaciji Koprivničko-križevačke županije u odnosu na hrvatski prosjek (5,0/100.000), tj. porasta od 20%, a većim dijelom smanjenja vrijednosti stope incidencije u otočnoj populaciji u odnosu na hrvatski prosjek od 46%. U svjetskim razmjerima opažene dobno standardizirane stope incidencije raka gušterače



Slika 5. Dobno standardizirane stope incidencije raka gušterače u muškaraca u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 5. Age-standardised incidence rates of male pancreatic cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)



Slika 6. Dobno standardizirane stope incidencije raka gušterače u žena u dvije ispitivane regije (na 100.000 standardne svjetske populacije) te prosjek za Republiku Hrvatsku i najveća i najmanja zabilježena vrijednost u svijetu u ispitivanom razdoblju (1986–1995)

Figure 6. Age-standardised incidence rates of female pancreatic cancer in the two investigated regions (per 100,000 world), the standardised Croatian average and the lowest and highest rates reported in other world populations during the period of the study (1986–1995)

u žena u Kopriivničko-križevačkoj županiji nalaze se iznad prosjeka, dok su stope u žena otočne populacije manje od prosjeka. Usporedimo li dobivene dobnostandardizirane stope u oba spola u otočnoj populaciji s nekim drugim europskim zemljama, slične vrijednosti možemo naći u nekim dijelovima Španjolske i Francuske. Dobno standardizirane stope incidencije u Kopriivničko-križevačkoj županiji u oba spola slične su sto-

pama u Češkoj, Slovačkoj, Danskoj i Letoniji te u nekim dijelovima Poljske i Švicarske.³⁸

Rasprava

Promjene u prehrani danas se čine potencijalno najefikasnijom preventivnom strategijom u sprečavanju raka želuca i debelog crijeva, dok rak gušterače i dalje ostaje velika etiološka nepoznanica. Zadaća istraživača u epidemiologiji zloćudnih tumora probavnog sustava nastavlja biti otkrivanje specifičnih prehrambenih proizvoda i sastojaka hrane koji povećavaju ili umanjuju rizik od razvoja tih triju tipova zloćudnih tumora. U Hrvatskoj je dosad već provedeno nekoliko istraživanja koja su upućivala na to da bi mediteranska prehrana mogla smanjiti rizik od pojavnosti zloćudnih tumora probavnog sustava.^{40–43} Uočene su značajne razlike u načinu prehrane stanovništva kontinentalnog i mediteranskog područja, a u skladu s time i značajne razlike u pojavnosti zloćudnih tumora probavnog sustava.^{44–47}

Populacije otoka srednje Dalmacije i Kopriivničko-križevačke županije izabrane su za ovo istraživanje jer su to dva područja Republike Hrvatske među čijim su stanovništvom u nedavno provedenom Prvom hrvatskom projektu zdravstva zabilježene najveće razlike u prehrambenim navikama. No, prije nego što se opažene razlike u pojavi bolesti između dva područja pripišu prehrani, treba razmotriti i sve ostale čimbenike koji ovom studijom nisu istraženi a mogli bi posredno ili neposredno utjecati na objektivnost dobivenih rezultata. Počevši od samih izabranih populacija, odmah se može primijetiti da je 1991. godine u Kopriivničko-križevačkoj županiji živjelo dvostruko više ljudi nego na otocima srednje Dalmacije. Iako je izražavanjem incidencije s pomoću stopa poništen utjecaj apsolutnog broja stanovnika ispitivanih populacija na ocjenu učestalosti raka, ipak treba spomenuti da će u većoj populaciji stope biti vjerodostojnije i manje podložne vremenskim fluktuacijama nego u manjoj. Zbog toga se i izabralo razdoblje praćenja od 10 godina (1986–1995) kako bi se učinak takvih fluktuacija u vremenu smanjio, pa problem premalog broja ispitanika (oboljelih i zdravih) nije mogao znatno utjecati na rezultate studije.

Drugi mogući problem povezan s izborom istraživanih populacija jest njihova različita dobnost i spolna struktura. Poznato je, naime, da na otocima srednje Dalmacije već desetljećima traje iseljavanje mladog stanovništva te da oni spadaju u najstarije populacije naše zemlje.^{35,48} Kako je u starijoj dobi znatno veća pojavnost zloćudnih tumora uopće, a tako i onih probavnog sustava, sigurno je da bi se značajan dio razlike u nestandardiziranim stopama incidencije između ove dvije populacije mogao pripisati upravo povećanom udjelu starog stanovništva na otocima srednje Dalmacije. Zbog toga je provedena dobnost i spolna standardizacija na standardnu svjetsku populaciju³⁸ pa su dobnostandardizirane stope time postale usporedive i ovaj je problem time razriješen.

Još je jedna moguća načelna zamjerka dizajnu istraživanja u nepoštivanju jednoga od najvažnijih kriterija uzročne povezanosti – kriterija vremenskoga slijeda. Naime, pretpostavi li se da su razlike u prehrambenim navikama bile uzrok razlikama u učestalosti zloćudnih tumora, tada su razlike u prehrani trebale biti utvrđene prije razdoblja praćenja pojave zloćudnih tumora (tj. prije 1986. godine), a ne naknadno (tj. između 1995. i 1997. u vrijeme provođenja Prvog hrvatskog projekta zdravstva). Ipak, jasno je da taj prigovor u ovom slučaju nema veću važnost, jer značajne razlike u prehrani između priobalnih i kontinentalnih krajeva Hrvatske postoje već stoljećima i uvjetovane su kulturološkim specifičnostima i raspoloživim prehrambenim potencijalima. Razdoblja praćenja incidencije zloćudnih tumora (1986–1995) i prikupljanja podataka o prehrambenim

navikama (1995–1997) za potrebe ovog istraživanja izabrana su na temelju najvjerodostojnijih i najnovijih raspoloživih podataka, pri čemu kriterij vremenskog slijeda nije narušen jer se podrazumijeva da su razlike u prehrambenim navikama u prošlosti, kada su one doista počele svoj utjecaj na pojavu zloćudnih tumora, mogle biti samo veće nego što su to danas.

U studijama ovakve vrste uvijek se treba osvrnuti i na pitanje vjerodostojnog prijavljivanja i registriranja novooboljelih od zloćudnih tumora u Registru za rak Republike Hrvatske, čiji su podaci upotrijebljeni. Pokazatelji kvalitete Registra već su navedeni u poglavlju o materijalu i metodama te je zaključeno da su podaci u Registru kvalitetni i da se mogu iskoristiti za provođenje ovakve studije. Treba samo razmotriti mogućnost slabijeg prijavljivanja iz jedne u odnosu na drugu regiju. Međutim, tada bi incidencije svih triju istraživanih tipova zloćudnih tumora sustavno bile znatno niže u jednoj u usporedbi s drugom regijom. Kako to u našim rezultatima nije bio slučaj, što je posebno jasno na primjeru raka debelog crijeva, može se zaključiti kako je to posredan dokaz da ne postoji slabije prijavljivanje i registracija u jednoj ispitivanoj regiji u odnosu na drugu.

Od ostalih neistraženih čimbenika koji su mogli bitno utjecati na dobivene rezultate treba spomenuti još bar tri: pušenje, genska obilježja ispitivanih populacija te onečišćenje okoliša (industrija, kemijski kancerogeni i slično). Za pušenje je poznato da povećava rizik od razvoja velikog broja zloćudnih tumora zbog kemijskih kancerogena u duhanskom dimu koji se plućima prenose u krv, zatim razgrađuju i tako dopiru do brojnih organskih sustava u ljudskom organizmu. O prevalenciji pušenja na otocima i u Koprivničko-križevačkoj županiji u drugoj polovici 20. stoljeća ne znamo mnogo, ali nema ni posebnih razloga očekivati značajnije razlike između dviju istraživanih populacija, što je pokazao i Prvi hrvatski projekt zdravstva.^{36,37} Uz to, pušenje se u svjetskoj literaturi uglavnom ne spominje kao važan rizični čimbenik za pojavu ispitivanih zloćudnih tumora probavnog sustava (osim djelomice za gušteraču, iako relativni rizik pritom nije vrlo velik), pa bi i uz veće razlike u prevalenciji i intenzitetu pušenja između dviju regija utjecaj pušenja na konačne rezultate još uvijek bio malen.^{7,8,13}

O genskoj uvjetovanosti zloćudnih tumora na razini čitavih populacija i dalje se ne zna mnogo. Utjecaj nasljedne sklonosti najviše je spominjan kod raka debelog crijeva,^{7,13} a za rak želuca i gušterače može se samo pretpostaviti, iako se općenito smatra da nije velik. Otoci srednje Dalmacije su tijekom povijesti bili vrlo izolirani, a brojna su naselja obilježena učestalim sklapanjem brakova među srođnicima te je njihova genska raznolikost općenito umanjena, čime je povećana vjerojatnost različitih populacijsko-genetičkih fenomena (npr. utjecaj populacije predaka ili »founder effect« te gensko odstupanje ili »drift«) koji mogu znatno povećati frekvencije određenih nepoželjnih gena u takvim populacijama.^{49,50} »Nasljedni« zloćudni tumori obično se pojavljuju ranije u životu, pa dodatnom analizom dobnog specifičnih stopa incidencije možemo pokazati kako je na otocima povećanje stopa incidencije raka debelog crijeva doista posljedica njihove veće učestalosti u mladim dobnim skupinama.^{50,51}

Preostaje još razmotriti i mogući utjecaj različitog stupnja onečišćenja okoline u dvije ispitivane regije na dobivene rezultate. Na otocima srednje Dalmacije onečišćenje okoliša je gotovo nezatno, a ni industrija nije razvijena. Jedina posebnost otoka koja je mogla djelovati na povećanu pojavnost zloćudnih tumora jest činjenica da velik dio pučanstva nije imao vodovod, već je pio kloriranu (ili nekloriranu) kišnicu. S druge pak strane, Koprivničko-križevačka županija obiluje industrijskim pogonima (Podravka, Belupo), a u neposrednoj blizini samoga grada Koprivnice nalazi se veliko crpilište zemnog plina (Molve), najveće u našoj zemlji. Stoga jedini čimbenik osim prehrane

za koji možemo s razlogom pretpostaviti da je mogao imati značajnijeg utjecaja na dobivene rezultate jest razlika u onečišćenju okoliša i toksičnim kemijskim tvarima, koje je svakako znatno veće u Koprivničko-križevačkoj županiji.⁵²

Zaključci koji proizlaze iz naših rezultata jesu da »mediteranski« način prehrane (obilježen povećanim unosom ribe, sira, agruma, vina, margarina, maslaca, maslinova ulja, tjestenine i krumpira) vjerojatno doista djeluje protektivno na rak želuca (moguće je smanjenje incidencije i do 20–39%, ovisno o spolu), dok »kontinentalni« način prehrane (obilježen povećanom konzumacijom suhog mesa, svinjske masti i slanine) pogoduje nastanku ovog tipa tumora (uz povećanje rizika za 40–44%, ovisno o spolu). Projiciramo li dizajn naše studije na europske razmjere, također možemo pronaći brojne dokaze u prilog ovakvih zapažanja. Dobno standardizirane stope incidencije raka želuca u novije su vrijeme i dalje znatno veći problem u kontinentalnom dijelu Europe (npr. Austrija, Slovenija, istočni dijelovi Njemačke, Estonija, Češka, Poljska) i kreću se u rasponu 20–35/100.000 za muškarce i 10–15/100.000 za žene. Nasuprot tomu, na jugu Francuske, obali Italije te jugu Španjolske i u Alžiru (tj. mediteranskim krajevima) dobnostandardizirane stope incidencije su u pravilu manje (10–15/100.000 za muškarce i 5–10/100.000 za žene), što sve dodatno upućuje na moguću važnu ulogu prehrane. Iz ovog razmatranja vidi se da dobnostandardizirane stope incidencije na otocima srednje Dalmacije odgovaraju onima u ostalim mediteranskim obalnim regijama, dok su one u Koprivničko-križevačkoj županiji doista najviše zabilježene u Europi, što je vrlo zabrinjavajući podatak. Bilo bi zanimljivo usporediti te stope s onima u Mađarskoj (s kojom graniči Koprivničko-križevačka županija), ali za tu zemlju nisu dostupni podaci za 1988–1992. godinu.³⁸

Usporedba dobnostandardiziranih stopa incidencije raka debelog crijeva između dvije ispitivane populacije nije pokazala statistički značajne razlike ni u muškaraca ni u žena. Sve su izračunane stope bile nešto više od hrvatskog prosjeka. Takav rezultat ne govori u prilog etiološkog utjecaja »mediteranskog«, »kontinentalnog« ili bilo kojeg drugog tipa prehrane na pojavnost raka debelog crijeva, ali je koristan jer posredno pokazuje da razlike opažene u dobnostandardiziranim stopama incidencije raka želuca (i kasnije gušterače) nisu posljedica slabijeg prijavljivanja novooboljelih Registru za rak na hrvatskim otocima. Projiciramo li ponovno dizajn naše studije na europske razmjere, također možemo primijetiti kako nema čvrstih dokaza u prilog povoljnom utjecaju mediteranske prehrane na smanjenje raka debelog crijeva, ili pak za njegovo povećanje u kontinentalnim krajevima. Naprotiv, čini se da je jedini upadljiv čimbenik rizika stupanj ekonomskog razvoja neke zemlje: dobnostandardizirane stope incidencije u Njemačkoj, Italiji, Francuskoj, Nizozemskoj, Danskoj, Švicarskoj i Velikoj Britaniji kreću se u rasponu 35–45/100.000 za muškarce i 20–30/100.000 za žene. Nasuprot tomu, u manje razvijenim zemljama Europe i Mediterana (Bjelorusija, Letonija, Poljska, Hrvatska) odgovarajuće stope incidencije standardizirane na svjetsko stanovništvo iznose oko 20/100.000 za muškarce i 15/100.000 za žene. Iz ovog se razmatranja vidi da hrvatski prosjek odgovara onomu ostalih slabije razvijenih zemalja Europe, dok su stope incidencije na otocima srednje Dalmacije i u Koprivničko-križevačkoj županiji nešto više, no još ne dostižu vrijednosti visokorazvijenih industrijskih zemalja Europe.³⁸

Naposlijetku, usporedba dobnostandardiziranih stopa incidencije raka gušterače između dvije promatrane populacije pokazala je rezultate slične onima zamijećenima kod raka želuca. Takav rezultat navodi na zaključak da bi »mediteranski« način prehrane doista mogao djelovati protektivno i u ovom tipu zloćudnog tumora, iako se ne može isključiti ni utjecaj niza drugih čimbenika na nedovoljno razjašnjenu etiologiju raka gušterače. U prilog potrebi da se u interpretaciji ovih rezultata zadržati

oprez govori i spoznaja o trendovima kretanja incidencije raka gušterače u Europi. Dobro je poznato da su najviše stope u Europi dugo imale i još imaju nordijske zemlje (Danska, Finska, Island, Norveška i Švedska), a zatim je od sjeverozapada prema jugoistoku postojao »gradijent« incidencije s najnižim vrijednostima u Grčkoj, Italiji i južnoj Španjolskoj. Sve bi to govorilo u prilog mogućeg povoljnog utjecaja »mediteranske« i nepovoljnog utjecaja »kontinentalne« prehrane na dobnostandardizirane stope incidencije ovog raka da se u posljednjih petnaestak godina ne bilježi obrat ovakvog trenda s opadanjem učestalosti u muškaraca u nordijskim zemljama te znatnim i brzim porastom u jugoistočnoj Europi (npr. Češka, Slovačka i sjeverna Italija).³⁸ Stoga treba zaključiti da način prehrane vjerojatno ima određenog utjecaja na pojavnost raka gušterače, možda čak i značajnog, te da »mediteranska« prehrana može pridonijeti njegovu smanjenju (u našoj studiji čak 39–46% ovisno o spolu), a kontinentalna povećanju (u našoj studiji do 20%). Ipak, treba dopustiti i mogućnost da prehrana nije odlučujući čimbenik tih razlika, već da su u pozadini djelovali i neki drugi, za sada nerazjašnjeni čimbenici.^{53–56}

Ova studija pokazala je na primjerima dviju vrlo specifičnih populacija Republike Hrvatske da je »mediteranskim« načinom prehrane možda moguće smanjiti učestalost raka želuca za 20–39%, a gušterače čak za 39–46%, dok »kontinentalni« način prehrane povećava rizik ovih dvaju tipova zloćudnih tumora za 40–44% i 20%, a čini se da prehrambene navike u ovoj studiji nisu imale značajnijeg utjecaja na pojavnost raka debelog crijeva.

Izvori potpore: Ovaj rad izrađen je u sklopu znanstvenoistraživačkih projekata »Academic Links and Interchange Scheme« br. 054 Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske i Britanskog veleposlanstva, zatim »International Research Development Award« za 2001. godinu Wellcome Trusta te projekta br. 0108330 Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Strnad M.* Epidemiologija zloćudnih novotvorina. U: Babuš V, ur. Epidemiologija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997.
2. *Mlinarić I, Vucelić Z, Genter T.* Hranom protiv raka. Zagreb: ALFA; 1995, str. 7–15.
3. *Kaić Rak A.* Utjecaj prehrane i nekih životnih navika u nastanku intestinalne metaplazije – prekanceroze želučanog karcinoma (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 1996, str. 20–8.
4. *Strnad M, Kovačić L.* Učestalost i smrtnost od raka u Hrvatskoj – mogući utjecaj prehrane. U: Prehrana i rak, Zbornik radova, Zagreb; 1995, str. 20–5.
5. *Cornée J, Pobel D, Riboli E, Guyader M, Hemon B.* A case-control study of gastric cancer and nutritional factors in Marseille, France. *Eur J Epidemiol* 1995;11:55–65.
6. *Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Ward MH i sur.* Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999;83:601–5.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Preventions of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
8. *Pavelić K.* Kako spriječiti rak. Hrvatska liga protiv raka i Nakladni zavod Globus, Zagreb; 1996, str. 9–14.
9. *Kono S, Hirohata T.* Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:41–55.
10. *Hirohata T, Kono S.* Nutrition and stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 1997;suppl 10:34–6.
11. *García-Closas R, Gonzales CA, Agudo A, Riboli E.* Intake of specific carotenoids and flavonoids and risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control* 1999;10:71–5.
12. *Joossens JV, Hill MJ, Elliot P i sur.* Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:494–504.
13. *Turić M, Kolarić K, Eljuga D.* Klinička onkologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1996.
14. *Bingham SA.* High-meat diets and cancer risk. *Proc Nutr Soc* 1999;58:243–8.
15. *Tominaga S, Kuroishi T.* An ecological study on diet/nutrition and cancer in Japan. *Int J Cancer* 1997;12:2–6.
16. *Howe GR, Aronson KJ, Benito E i sur.* The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:215–28.
17. *Giovannucci E, Goldin B.* The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl 6):1564S–1571S.
18. *Strnad M, Znaor A.* Proteini i rak. U: Živković R, Bidin Z, Oberiter V. Proteini u prehrani i dijetetici. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb; 1999, str. 139–43.
19. *Kovačić L, Senta A.* Proizvodnja i potrošnja proteina u svijetu i Hrvatskoj. U: Živković R, Bidin Z, Oberiter V. Proteini u prehrani i dijetetici. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb; 1999, str. 17–25.
20. *Potter JD.* Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:127–46.
21. *Hill MJ.* Cereals, cereal fibre and colorectal cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Eur J Cancer Prev* 1997;56:219–25.
22. *Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN, Englyst HN, Lyu LC.* Dietary fiber and colorectal cancer risk. *Epidemiology* 1997;8:658–65.
23. *Latterly ML, Caan BJ, Potter JD i sur.* Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1997;145:199–210.
24. *Strnad M.* Kalcij i zloćudne novotvorine. *Mljekarstvo* 1996;46:121–6.
25. *Pietinen P, Malila N, Virtanen M i sur.* Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999;10:387–96.
26. *Martinez ME, McPherson RS, Annegers JF, Levin B.* Association of diet and colorectal adenomatous polyps: dietary fiber, calcium, and total fat. *Epidemiology* 1996;7:264–8.
27. *Živković R, Kaić Rak A.* Dijetoprevencija karcinoma probavnih organa. Prehrana i rak, Zbornik radova, Zagreb; 1995, str. 60–5.
28. *Enger SM, Longnecker MP, Chen MJ i sur.* Dietary intake of specific carotenoids and vitamins A, C, and E, and prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:147–53.
29. *Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S i sur.* Refined-cereal intake and risk of selected cancers in Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1107–10.
30. *Munoz SE, Navarro A, Lantieri MJ i sur.* Alcohol, methylxanthine containing beverages, and colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:207–13.
31. *Strnad M.* Prehrana i prevencija raka. Prehrana i unaprjeđenje zdravlja u Republici Hrvatskoj u 21. stoljeću, Zbornik radova, Zagreb; 1999.
32. *Howe GR, Burch JD.* Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:69–82.
33. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 10–22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb: 1986–2000.
34. Republički zavod za statistiku SR Hrvatske: Popis stanovništva, domaćinstava i stanova 1991. Stanovništvo po općinama i zajednicama općina. Zagreb; 1992.
35. *Smoljanović M, Smoljanović A, Nejašmić I.* Stanovništvo hrvatskih otoka. Zavod za javno zdravstvo Županije splitsko-dalmatinske, Split; 1999.
36. *Turek S, Rudan I, Smolej-Narancić N i sur.* A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (The First Croatian Health Project). *Coll Antropol* 2001;25:77–96.
37. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje i Svjetska banka: Prvi hrvatski projekt zdravstva – Potprojekt: promicanje zdravlja. Završni izvještaj, Zagreb; 1999.
38. *Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (ur).* Cancer incidence in five continents Vol. VII. Lyon: IARC Scientific Publication No. 143, 1997.
39. *Luković G, Ivanković D, Vuletić S.* Medicinska statistika. Skripta za medicinare. ŠNZ »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; 1986.
40. *Maver H, Matasović D.* Mediteranska prehrana i zdravlje. Znanstveno stručno savjetovanje – mediteranska prehrana i zdravlje. Zbornik radova, Zagreb; 1998, str. 1–9.
41. *Perović S.* Udio ribe u mediteranskoj prehrani. Znanstveno stručno savjetovanje – mediteranska prehrana i zdravlje. Zbornik radova, Zagreb; 1998, str. 20–8.
42. *Živković R.* Maslinovo ulje i probavni trakt. Znanstveno stručno savjetovanje – mediteranska prehrana i zdravlje. Zbornik radova, Zagreb; 1998, str. 20–8.
43. *Strnad M.* Mediteranska prehrana – manji rizik za rak? Znanstveno stručno savjetovanje – mediteranska prehrana i zdravlje. Zbornik radova, Zagreb; 1998, str. 29–34.
44. *Vuletić S, Kern J, Ivanković D, Kujundžić M, Šošić Z.* Ageing without impairment and disease – Cohort Study: I. Baseline Cohort Characteristics. *Coll Antropol* 1991;15:197–212.
45. *Ivanković D, Kern J, Šošić Z, Kujundžić M, Vuletić S.* Ageing without impairment and disease – Cohort Study: II. Twenty Year's Mortality and Causes of Death. *Coll Antropol* 1992;16:183–90.

46. Šošić Z, Ivanković D, Hercigonja-Szekeres M, Kern J, Vuletić S. Ageing without impairment and disease – Cohort Study: III. Self-Perceived Health of the Studied Cohort after Twenty Years of Follow-up. *Coll Antropol.* 1993;17:33–47.
47. Kern J, Šošić Z, Ivanković D, Hercigonja-Szekeres M, Sonicki Z, Vuletić S. Ageing without impairment and disease – Cohort Study: IV. Octogenarians. *Coll Antropol.* 1994;18:129–40.
48. Hebrang A (ur.). Organizacija zdravstvene zaštite na hrvatskim otocima. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Zagreb; 1995.
49. Rudan I. Inbreeding and cancer incidence in human isolates. *Hum Biol* 1999;73:171–9.
50. Rudan I, Campbell H, Rudan P. Genetic epidemiological studies of eastern Adriatic island isolates, Croatia: Objectives and strategies. *Coll Antropol* 1999;23:531–46.
51. Rudan I. Ancestral kinship and cancer in Lastovo island, Croatia. *Hum Biol* 2001;73:871–84.
52. Ermečić D, Feletar D, Petrić H. Koprivničko-križevačka županija. Školska knjiga, Zagreb; 1997.
53. Strnad M. Kretanje i rasprostranjenost karcinoma u Hrvatskoj i nekim drugim zemljama u svijetu. U: Ebling Z, Budak A. Problematika raka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Osijek – Zagreb; 1993, str. 23–35.
54. World Health Organization. The World Health Report 1997. Geneva: World Health Organization; 1997.
55. Kaić Rak A, Antonić K, Capak K, Živković R, Kaić B, Mesaroš E. Regionalne razlike u načinu prehrane i učestalosti malignih neoplazmi u Hrvatskoj. Prehrana i rak. Zbornik radova, Zagreb; 1995, str. 80–93.
56. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, str. 459–80.

* * *

Vijesti

News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ ZA DODJELU NAGRADA

- Autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Ante Šercer«*
- Autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Borislav Nakić«*

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva
5. Kandidirati se mogu i pojedinci

Prijedlozi se upućuju: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odbor za nagrade, a trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- rad koji se predlaže za nagradu
- prijedlozi pod rednim brojem 1.–4. moraju sadržavati temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada
- pod rednim brojem 5. prilaže se životopis i rad

Natječajni rok traje 30 dana od objave u dnevnom tisku.

O rezultatu natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 90 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske; Šubićeva 29; 10000 Zagreb; tel./faks 01/46 40 586, 01/45 93 050; E-mail: amzh@zg.hinet.hr.

ODBOR ZA NAGRADE AMZH