

# **Bacheloroppgave**

## **Middelhavskostholdet og forebygging av tykk- og endetarmskreft – en litteraturstudie**

av

102441 og 102415

Innlevering: 26. April 2018

VF202 – Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring – kull 2015

Antall ord: 10 182

April, 2017

Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania

«Denne oppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Høyskolen Kristiania – institutt for helsefag. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger».

## Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med vår bachelorgrad i ernæring ved Høgskolen Kristiania. Studiet har lært oss mye om sammenhengen mellom ernæring, helse og livskvalitet. Kostholdets betydning i forebygging av sykdommer er noe vi har funnet svært interessant. I bacheloroppgaven vår har vi derfor valgt å fordype oss i dette temaet. I tillegg til at vi har tilegnet oss god kunnskap om valgt fordypningsemne, har arbeidet med oppgaven lært oss å samarbeide på en god måte. Dette vil vi dra nytte av i videre studier og arbeidsliv.

Vi ønsker å takke vår veileder Martin F. Strand for hans tilgjengelighet og tilbakemeldinger gjennom hele prosessen.

Høgskolen Kristiania, Oslo, april 2018

## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD.....</b>	<b>1</b>
<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>3</b>
<b>BEGREPSAVKLARING.....</b>	<b>4</b>
<b>1.0 INNLEDNING .....</b>	<b>6</b>
1.1 BAKGRUNN.....	6
1.2 TEORI.....	7
1.3 PROBLEMSTILLING.....	11
<b>2.0 METODE.....</b>	<b>11</b>
2.1 VALG AV METODE .....	11
2.2 LITTERATURSØK.....	12
2.3 PRINSIPPER: ETIKK, ANONYMITET OG KOSTNADER.....	15
<b>3.0 RESULTATER.....</b>	<b>16</b>
3.1 KOHORTSTUDIER.....	16
3.2 KASUS-KONTROLLSTUDIER .....	23
3.3 OVERSIKTSARTIKKEL .....	26
3.4 METAANALYSE .....	27
<b>4.0 DISKUSJON.....</b>	<b>29</b>
4.1 BETYDELIGE FUNN.....	29
4.2 MULIGE ÅRSAKSMEKANISMER .....	32
4.3 STYRKER OG SVAKHETER.....	34
4.4 BETYDNING AV FUNN.....	39
<b>5.0 KONKLUSJON .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERANSELISTE .....</b>	<b>41</b>

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Norge er blant de land i verden med høyest forekomst av tykk- og endetarmskreft. Data viser at prevalensen av sykdommen har økt i mange tiår. Sammenliknet med andre land har Norge gode overlevelsestall for flere kreftsykdommer. Verdens Helseorganisasjon (WHO) har anslått at ett av tre krefttilfeller kan forebygges gjennom livsstilsfaktorer som kosthold og fysisk aktivitet. Middelhavskostholdet har flere likhetstrekk med matvarevalg som er i tråd med våre nasjonale retningslinjer for kosthold. Disse beskrives som helsefremmende og sykdomsforebyggende. Denne bacheloroppgaven tar derfor for seg Middelhavsdietten og dens potensielle beskyttende effekt mot CRC.

**Problemstilling:** «Hvilken effekt har Middelhavskostholdet i forebygging av tykk- og endetarmskreft?»

**Metode:** En kvantitativ tilnærming i form av en litteraturstudie er benyttet for å besvare problemstillingen. Systematiske søk ble utført i databasen MEDLINE for å lete opp relevante vitenskapelige artikler. Søkeord som ble benyttet var: «Mediterranean diet», «colorectal cancer» og «colorectal neoplasm».

**Resultater:** Oppgaven har vurdert resultater fra ni studier; fem kohorter, to kasus-kontroll, en metaanalyse og en oversiktsartikkel. Åtte av studiene fant positive assosiasjoner ved økt tilslutning til Middelhavsdietten og redusert risiko for tykk- og endetarmskreft, hvorav seks studier viste statistisk signifikante funn.

**Konklusjon:** Basert på resultatene ser det ut til at Middelhavsdietten kan ha en beskyttende effekt mot tykk- og endetarmskreft. Kostholdet ser også ut til å inneholde flere komponenter som er assosiert med redusert risiko for kreftformen. Videre forskning er likevel ønskelig da andre faktorer også ser ut til å spille en rolle for utviklingen.

## Begrepsavklaring

Tabell 1. Begrepsavklaring.

Forkortelser	Begrep	Beskrivelse
<b>CRC</b>	Tykk- og endetarmskreft	Ondartet svulst i tykk- og endetarm.
<b>MeD</b>	Middelhavsdietten	
<b>MeD-score</b>	Mediterranean Diet score	Score som indikerer tilslutning til middelhavsdietten.
<b>DQI</b>	Diettkvalitetsindeks (Diet Quality Index)	Metode for kartlegging og evaluering av matvarer.
<b>KMI</b>	Kroppsmasseindeks	$KMI = \text{vekt (kg)} / \text{høyde (m)}^2$ . KMI gir referanse for over-, normal-, eller undervekt. Vurderer en persons helserisiko.
	Abdominal fedme	Mål av livvidde supplerer KMI for å indikere overvekt og fedme. Livvidde gir informasjon om kroppsfettets distribusjon.
<b>FFQ</b>	Matvarefrekvensskjema (Food frequency questionnaire)	Selvadministrerende spørreskjema om matvaner.
	Oksidativt stress	Tilstand hvor mengden reaktive oksygenforbindelser (f.eks. frie radikaler) overgår kroppens antioksidantforsvar.
	Median	Sentralmål innen statistikk. Median definerer verdien til tallet som deler et utvalg i to like deler når tallene er sortert i stigende rekkefølge.

<b>Q</b>	Kvintil	Populasjonen er delt i fem like store grupper etter stigende rekkefølge (Q 1-5).
<b>CI</b>	Konfidensintervall	Angir feilmarginen av en måling eller en beregning innen statistikken. 95% CI tilsvarer en sannsynlighet på 0,95.
<b>RR</b>	Relativ risiko	Forholdstall som angir hvor mye større sannsynlighet det er for at en hendelse skal inntreffe i én gruppe i forhold til en annen.
<b>OR</b>	Odds Ratio	Forholdet mellom to odds. En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten fra at den ikke skal inntreffe.
<b>HR</b>	Hazard Ratio	Økningen eller reduksjonen i risiko i forhold til en standard. Brukes ofte når risikoen ikke er konstant over tid.

## 1.0 Innledning

### 1.1 Bakgrunn

I 2016 var tykk- og endetarmskreft (CRC) den nest hyppigste kreftformen i Norge (1). Dette året ble det blant kvinner og menn registrert 4336 nye tilfeller. Derfor er Norge i dag blant landene med høyest forekomst av CRC i hele verden. Data hentet fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft for 2016 viser at prevalensen av CRC har økt i mange tiår. Forekomsten av tykktarmskreft blant alle aldersgrupper er nesten tre ganger så høy i dag som på begynnelsen av 60-tallet. Den største økningen i antall tilfeller finner vi blant de over 60 år. Utviklingen er relativt lik hos kvinner og menn, men det er en større forekomst av tykktarmskreft blant kvinner. Økningen i nye krefttilfeller skyldes flere forhold (2). En stadig økende befolkning, en økende andel eldre i befolkningen i kombinasjon med bedre diagnostikk og bedre screening i helsetjenesten utgjør en betydelig del av forklaringen.

Sammenliknet med andre land har Norge gode overlevelsestall for flere kreftsykdommer (2). Helse- og Omsorgsdepartementets Nasjonal kreftstrategi 2013-2017 jobber for å legge grunnlaget for at den gode kvaliteten i norsk kreftomsorg skal bli enda bedre. Verdens helseorganisasjon (WHO), har anslått at ett av tre krefttilfeller kan forebygges gjennom livsstil. Et av de viktigste målområdene i den Nasjonale kreftstrategien er at Norge skal bli et foregangsland for kreftforebygging. Helse- og omsorgsdepartementet har utarbeidet forslag til tiltak rettet mot de livsstilsbaserte risikofaktorene som tobakksbruk, usunt kosthold, fysisk inaktivitet og overdrevent bruk av alkohol. Departementet ønsker å nå dette målet ved å tydeliggjøre nasjonale retningslinjer om kosthold og fysisk aktivitet blant befolkningen.

Middelhavskostholdet (MeD) har flere likhetstrekk med matvarevalg som er i tråd med nasjonale retningslinjer for kosthold (3). Disse beskrives som både helsefremmende og sykdomsforebyggende. Sammensetningen av matvarer gjør likevel Middelhavskostholdet unikt, og det er grunnen til at vi ønsker å undersøke dette nærmere.

## 1.2 Teori

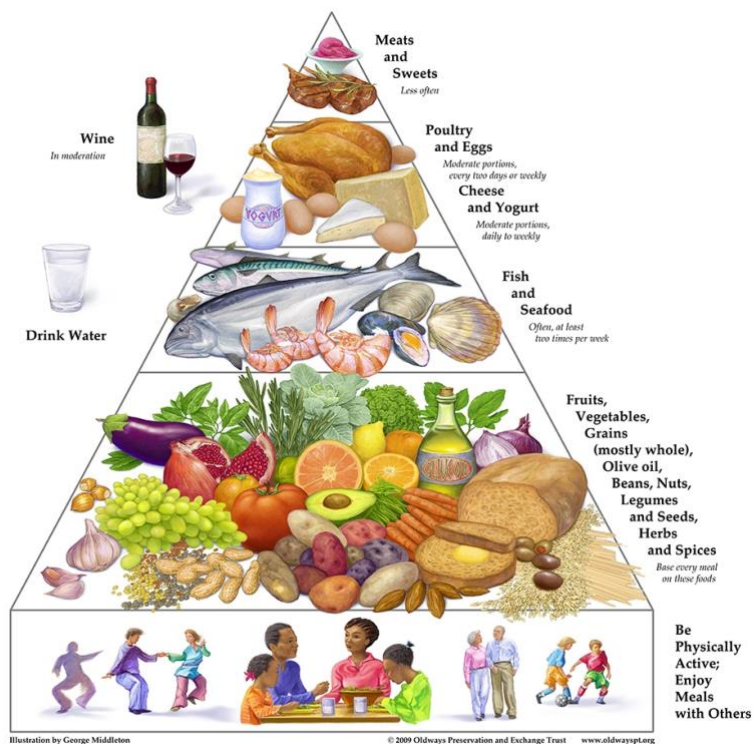
### 1.2.1 Middelhavskostholdet

Begrepet Middelhavskosthold eller Middelhavsdiett oppstod for å beskrive de tradisjonelle kostvanene hos befolkningsgrupper som levde langs Middelhavskysten (4).

Middelhavslandene er historisk sett blant de sunneste i verden med høy forventet levealder og relativt få registrerte tilfeller av kardiovaskulære sykdommer og kreft. Økonomiske, sosiale, kulturelle og religiøse faktorer har bidratt til middelhavskostholdets opphav. I nyere tid har de unike komponentene i Middelhavskostholdet fått en presis definisjon slik at mulige helsefordeler kan studeres. Flere studier vist en tydelig sammenheng mellom Middelhavskostholdet og redusert forekomst av kardiovaskulære sykdommer og krefttilfeller (5).

Det tradisjonelle middelhavskostholdet er hovedsakelig et plantebasert kosthold med store mengder grønnsaker, frukt og belgfrukter (4). Forbruket av hele korn, brød, ris og pasta er også høyt, og inntas til hvert hovedmåltid. Olivenolje brukes i rikelige mengder, og nøtter og frø inntas hver dag. Magre meieriprodukter inntas i moderate mengder hver dag. Fjærfe, sjømat og egg inntas i moderate mengder ukentlig. Middelhavsdietten karakteriseres av et lavt inntak av rødt- og prosessert kjøtt (6). Det samme gjelder sukkerholdige matvarer. Det er vanlig å drikke vann som tørstedrikk, men vin kan nytes i moderate mengder til måltider.





Figur 1. Middelhavdiettens pyramide. Beskriver hyppighet av konsum. Figuren er utarbeidet av Oldways i samarbeid med Harvard School of Public Health og WHO (6).

Middelhavskostholdet karakteriseres ved at det er rikt på umettet fett, som i hovedsak kommer fra olivenolje (4). Det inneholder svært lite mettet fett fra rødt kjøtt og meieriprodukter. Det høye konsumet av blant annet grønnsaker, frukt, fullkorn og nøtter fører til at kostholdet er særlig rikt på fiber, antioksidanter, vitaminer og mineraler. Middelhavskostholdets pyramide ble utviklet av Oldways i samarbeid med Harvard School of Public Health og WHO i 1993 (Figur 1) (6). Det er ingen absolutte regler for Middelhavskostholdet, men Oldways oppsummerer Middelhavskostholdets spisemønster og foreslår hvilke matvarer som bør prioriteres framfor andre. På bunnen av pyramiden finner vi matvarene som bør inntas i størst mengde. Lenger opp finner vi matvarer som bør inntas i mindre mengder.

### 1.2.2. MeD-score og indekser

Det finnes over 22 MeD-indekser og scoringsystemer som varierer i type- og antall komponenter og rekkevidde (7). Her forklares de enkelte MeDscore-systemene som beskrives i denne oppgaven, og deres potensielle nytte for å forutsi overholdelse av et MeD-spisemønster. Høyere score indikerer nærmere tilslutning til middelhavsdietten. Generelt er disse systemene i god overenstemmelse da de vurderer frukt og grønnsaker som sunne, og rødt og bearbeidet kjøtt som negative matvarevalg. Noen systemer varierer imidlertid med hensyn til kriterier for estimering av moderat alkoholforbruk, samt cutoff-verdier av inntak (dvs. medianer, tertiler eller etablerte porsjoner).

Mediterranean Diet score (MDS) vurderer forbruket av ni forskjellige matvarer, inkludert fullkorn, meieriprodukter, fisk, frukt, nøtter, belgfrukter, kjøtt og kjøttprodukter, enumettet fett/mettet fett, grønnsaker (inkludert poteter) og alkohol (7). MDS varierer fra 0 til 9, hvor høyere score indikerer nærmere slutning til MeD-spisemønster. Den alternative middelhavsdietten (The Alternate Mediterranean Diet) (aMED) scoring system (0-9) ble utviklet av Fung et al. som en tilpasning til MDS. aMED-systemet vurderer inntaket av fisk, frukt, belgfrukter, enumettet fett/ mettett fett, nøtter, rødt- og bearbeidet kjøtt, grønnsaker (unntatt poteter), og hele korn. Den italienske MD-indeksen (IMDI) ble utviklet av Angoli et al. som en tilpasning til den greske MD-indeksen. Dette systemet gir en score basert på inntak av 11 elementer inkludert smør, fisk, frukt, belgfrukter, middelhavsgrønnsaker, olivenolje, pasta, poteter, rødt kjøtt, brus, og alkohol. Modified MeD-score (MMDS) ble utformet for å vurdere inntaket av ni matkomponenter, inkludert de som anses som gunstige (grønnsaker, belgfrukter, frukt, frokostblandinger og fisk), skadelige (kjøtt og meieriprodukter) og alkoholinntak.

For MDS, aMED og MMDS blir det gitt ett poeng for inntak på eller *mer enn* studie-spesifikk median av ukokte/rå matvarer, og ett poeng for inntak *mindre enn* studie-spesifikk median av kokte/varmebehandlede matvarer (7). MDS gir ett poeng for alkoholinntak på 5-25 g/ dag for kvinner og 10-50 g/dag for menn. aMED gir ett poeng for alkoholinntak på 5-15 g/dag. MMDS gir ett poeng for alkoholinntak på 5-25 g/dag for kvinner, og 10-20 g/dag for menn. IMDI gir et poeng for inntak innenfor tredje tertil av studiedistribusjon av ukokte/rå matvarer,

og ett poeng for inntak innenfor første tertil for kokte matvarer. Et poeng gis for alkoholinntak opp til 12 g/ dag, og 0 poeng for ingen inntak og inntak på mer enn 12 g/dag.

### **1.2.3 Helsedirektoratet og Word Cancer Research Fund**

Helsedirektoratet er et fagorgan som er underlagt Helse- og omsorgsdepartementet. De har blant annet ansvar for å styrke hele befolkningens helse gjennom helhetlig og målrettet arbeid på tvers av tjenester og sektorer (8). Direktoratet har også ansvar for den nasjonale helseberedskapen og følger med på forhold som påvirker folkehelsen for å sammenstille kunnskap (3). Den internasjonale forskningen på helse og kosthold er omfattende og sammenhengen er kompleks. Helsedirektoratet oppsummerer derfor kontinuerlig forskningsresultater på en systematisk måte for å oppdatere det faglige grunnlaget for nasjonale kostråd. Helsedirektoratets rapport «Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer» er utarbeidet av Nasjonalt råd for ernæring, som er et uavhengig organ oppnevnt av Helse- og omsorgsdepartementet. I rapporten beskrives metodologien og det vitenskapelige grunnlaget som ligger bak de nasjonale kostrådene. Formålet er å danne grunnlaget for et aktivt forebyggende helsearbeid i Norge.

World Cancer Research Fund (WCRF) er en veldedig organisasjon innen kreftforebyggende forskning (9). Organisasjonen er verdensledende med global rekkevidde. Den undersøker sammenhengen mellom ernæring, fysisk aktivitet og forebygging av kreft. Continuous Update Project (CUP) er et prosjekt styrt av WCRF som sørger for oppdatert kunnskap om kreftforebygging. CUP er verdens største og mest autoritative kilde til vitenskapelig forskning om kreftforebygging, og analyserer forskning kontinuerlig. Basert på analyser av forskning hevder WCRF at omtrent en tredjedel av all kreft i verden kan forebygges gjennom kosthold og livsstil. Formålet er derfor å bedre folkehelsen ved å informere og gi råd om hvordan risikoen for utvikling av kreft kan reduseres.

### 1.3 Problemstilling

På bakgrunn av den stadig økte prevalensen av Tykk- og endetarmskreft i Norge er det i en ernæringsmessig sammenheng interessant å studere om kosthold kan påvirke denne trenden (1). Det er gjort studier som ser på effekten av Middelhavskosthold i forebygging av Tykk- og endetarmskreft. Dette ønsker vi å se nærmere på med følgende problemstilling:

*"Hvilken effekt har Middelhavskostholdet i forebygging av tykk- og endetarmskreft?"*

Med effekt menes det i denne oppgaven hvordan Middelhavskostholdet kan ha betydning i forebygging av tykk- og endetarmskreft, og hvorfor matvarene i kostholdet spiller en rolle i forebygging av disse krefttypene. Vi tenkte først å kun studere tykktarmskreft, men ettersom tykk- og endetarmskreft ofte blir omtalt som en sammensatt kreftform valgte vi å inkludere begge.

## 2.0 Metode

### 2.1 Valg av metode

Forskningsmetode velges ofte ut fra hva som er best egnet for den kunnskapen man ønsker å tilegne seg (10). Hensikten med denne oppgaven er å oppsummere kunnskap om sammenhengen mellom MeD og forebygging av CRC. Vi har valgt å bruke en kvantitativ tilnærming i form av en litteraturstudie hvor vi innhenter kunnskap fra eksisterende forskning. Denne metoden egner seg godt for den valgte problemstilling og er praktisk gjennomførbar i en bacheloroppgave. Kunnskapen ønsker vi å innhente og bearbeide for å besvare vår problemstilling. Siden vi ønsker å se hvordan MeD kan redusere risikoen for CRC over lengre tid vil observasjonsstudier og eksperimentelle studier være aktuelt å inkludere (10). Kohortstudier egner seg til å studere prognose og sykdomsforløp (eksponerte vs. ikke eksponerte). Kasus-kontroll studier benyttes ofte for å studere årsak og etiologi (syke vs. friske). Slike observasjonelle epidemiologiske studier har ofte lang observasjonstid. Dette gjør det mulig å dekke større deler av sykdomsforløpet (3). Kohortstudier gjør det også mulig

å inkludere sykdom som endepunkt, samt studere effekt av matvarer på individer uten noen restriksjoner. Prospektive observasjonsstudier regnes som studiedesign med minst feilkilder. Resultater fra slike studier tillegges derfor størst vekt blant epidemiologiske studietyper. Av eksperimentelle studier vil randomisert kontrollert design (RCT) i form av Parallell gruppedesign være godt egnet (11). Her etterstrebtes det høy grad av kontroll, og randomiseringen legger et godt grunnlag for å gi valide og reliable funn om årsak-virkning.

Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser er også relevant å inkludere for å studere den eksisterende forskningen på temaet ytterligere (12). Slike forskningsartikler har til hensikt å gi en subjektiv og balansert oppsummering av hva forskning har vist om et gitt forskningsspørsmål til et gitt tidspunkt. Et systematisk søk etter relevant litteratur skiller en tradisjonell oversiktsartikkel fra en systematisk oversiktsartikkel. Metaanalyser regnes som å gi mer presise, robuste og overbevisende konklusjoner enn enkeltstudiene hver for seg.

Med denne oppgaven ønsker vi at vår litteraturgjennomgang kan bidra til å bevisstgjøre samfunnet på at matvarevalg er essensielt i sykdomsforebygging og samtidig skape en motivasjon om å gjøre sunne matvarevalg i hverdagen.

## 2.2 Litteratursøk

I forkant av litteratursøket leste vi relevant pensumlitteratur om MeD og CRC for å forbedre vår kunnskap om begge temaene og for å være bedre egnet til å innhente korrekt data. MEDLINE ble valgt til litteratursøk. Dette er en omfattende database innen helsefag og biomedisinsk forskning hvor det meste av litteraturen er fagfellevurdert (11). Helsebiblioteket via Oria gav tilgang til databasen. PubMed ble vurdert som en annen database. Dette for å få mest mulig oversikt, unngå å unnlate relevant informasjon, og for at grunnlaget for oppgaven skal få færre systematiske skjevheter. Etter å ha utført samme søkestrategi i begge databasene, førte stort overlapp til at PubMed ble valgt bort. Litteratursøket ble utført i MEDLINE 1. Februar 2018. Ettersom MeD er eksponeringsfaktoren, og CRC er utfallet i problemstillingen, ble følgende søkeord benyttet på engelsk kombinert i søk etter relevante studier: «Mediterranean diet», «colorectal cancer», «colorectal neoplasms». Søkeordene ble

kombiner med AND/OR. Vi fant ingen flere synonyme søkeord utover disse. For å få flest mulig treff merket vi disse ordene både som nøkkelord og tekstord i søket. I tillegg til de vitenskapelige artiklene vi inkluderer i oppgaven benytter vi oss av støttelitteratur i form av pensumbøker og kunnskapsoppsummeringer på nett.

### 2.2.1 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble brukt for å avgrense litteratursøket og gjelder for alle studier som denne oppgaven baserer seg på (Tabell 2). Inklusjonskriterier var at studiene skulle belyse om MeD hadde en forebyggende effekt på tykk- og endetarmskreft hos mennesker (n = 56). Studier som er gjort på dyr eller lab ble dermed ekskludert. Vi har også valgt å bruke studier som er publisert etter år 2000 for å sikre oppdatert kunnskap (n = 51). Studier som er gjort på et helhetlig kosthold er inkludert i denne oppgaven, men vi har også valgt å inkludere studier som ser på enkelte komponenter eller matvarer i MeD. En italienskspråklig artikkel ble ekskludert. Basert på kriterier satt for litteratursøket gjenstod det 50 artikler fra MEDLINE.

Tabell 2. Inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studier etter år 2000</li> <li>• Studier skrevet på engelsk</li> <li>• Studier gjort på mennesker</li> <li>• Studier gjort på et helhetlig kosthold og/eller enkelte matvarer</li> <li>• Studier tilgjengelig i fulltekst</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studier gjort på dyr og <i>in-vitro</i> studier</li> <li>• Studier gjort på barn</li> <li>• Studier som kun studerer enkeltkomponenter</li> </ul>

### 2.2.2 Fremgangsmåte

Etter en systematisk gjennomgang av de 50 studienes sammendrag, fant vi 30 av disse relevante for vår problemstilling. 24 av disse var tilgjengelig i fulltekst på internett, mens 6 stykker ble bestilt gjennom Helsebiblioteket via Oria. Folkehelseinstituttets «Sjekkliste for vurdering av forskningsartikler» ble benyttet under litteraturlæsingen for å sikre en kritisk vurdering av den metodiske kvaliteten på denne litteraturen (13). Etter gjennomlesing av artiklene i fulltekst ble åtte valgt bort basert på relevans for vår problemstilling. Samtidig ble duplikater og studier vi vurderte som svake metodisk (n = 4) ekskludert. Vi satt dermed igjen med 18 artikler som var relevant for problemstillingen.

### 2.2.3 Inkluderte studier

Ut fra disse 18 artiklene valgte vi, basert på skjønn, å inkludere ni studier. Disse ble valgt for å favne ulike epidemiologiske studiedesign for å få mest mulig bredde, og for at funnene framstilles gjennom ulike metodiske tilnærminger. Dette inkluderer kohortstudier, kasus-kontrollstudier, oversiktsartikkel og metaanalyse (Tabell 3). Utfra litteratursøket, som gav flest treff på kohort-design, ble det naturlig å inkludere flest studier av denne studietypen. Sju studier er primærstudier eller subgruppeanalyse av disse. Disse vurderer MeDs effekt på risiko for CRC gjennom ulike scoringsystemer for MeD. Én av studiene er en oversiktsartikkel og én er en metaanalyse som systematisk oppsummerer gjeldene litteratur om samme emne.

Tabell 3. Oversikt over inkluderte studier.

Studie	Tittel	Publisering	Studietype
1	« <i>Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP diet and health</i> »	2008	Kohort
2	« <i>The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer</i> »	2010	Kohort

3	« <i>Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the italian section of the EPIC cohort</i> »	2012	Kohort
4	« <i>Diet Quality and Colorectal Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study (WHI)</i> »	2016	Kohort
5	« <i>High-quality Diets Associate With reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort (MEC)</i> »	2017	Kohort
6	« <i>The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet</i> »	2012	Kasus-kontroll
7	« <i>Mediterranean diet and colorectal cancer risk: a pooled analysis of three Italian case-control studies</i> »	2016	Kasus-kontroll
8	« <i>Index-based dietary patterns and colorectal cancer risk: a systematic review</i> ».	2015	Systematisk oversikt
9	« <i>Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis</i> »	2017	Metaanalyse

### 2.3 Prinsipper: etikk, anonymitet og kostnader

Etikk handler om overveielser om hvordan man skal handle hvis man ønsker å handle riktig (11). Innen biomedisinsk forskning som involverer mennesker og dyr er det utviklet nasjonale og internasjonale regelverk for å sikre at handlingene som utføres i størst grad fremmer det gode. Dette blant annet gjennom retningslinjer som skal hindre forskningsfuske og for å sikre



troverdighet av forskningsresultatene. Helsinkideklarasjonen omhandler etiske prinsipper hvor formålet er å ivareta forskningsdeltakernes personvern gjennom å hindre nødvendige belastninger på forskningspersonene, og sikre deres anonymitet (14). Siden denne oppgaven er basert på en litteraturgjennomgang av allerede eksisterende forskning, ser vi ingen etiske hensyn å ta utover kildekritikk (iht. etikk og anonymitet) og korrekt kildehenvisning. Kildekritikk er en metode som handler om å vurdere om kilden fyller de etiske kriterieriene, slik at det er mulig å trekke sanne konklusjoner i oppgaven (12). Korrekt kildehenvisning er essensielt for at den originale kilden til referansene vi benytter oss av i oppgaven enkelt kan spores opp. Samtidig vil de som medvirker til denne litteraturen bli anerkjent for dette. På bakgrunn av metodevalg påfører ikke denne studien noen kostnader for oss. Låste fagartikler bestilles gjennom skolens bibliotek som tar eventuelle utgifter for dette.

## 3.0 Resultater

### 3.1 Kohortstudier

#### **Studie 1. «*Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP diet and health*»**

«Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP diet and health study» er en studie gjennomført av forskerne J. Reedy et al. og ble publisert i juni 2008 (15). Studien undersøkte fire kostholdsindekser; The Healthy Eating Index-2005, Alternate Healthy Eating Index, Mediterranean Diet (MD) og Recommended Food Score – og sammenhengen med risiko for tykk- og endetarmskreft. Data fra den prospektive kohortstudien NIH-AARP Diet and Health Study ble brukt. Denne studien er designet for å undersøke kosthold og kreft. Deltakerne var mellom 50 og 71 år og bosatt i Amerika. De ble kontaktet i 1995-96 for å delta i NIH-AARP Diet and Health Study. 18% (n=617 119) returnerte spørreskjemaet. Av de 567 269 deltakere som fullførte undersøkelsene ble personer som hadde dødd eller flyttet fra studieområdet og duplikater ekskludert. Det samme ble personer med tidligere kreftdiagnose eller nyresykdom. Til slutt ble 492 382 deltakere inkludert i studien (293 615 menn og 198 767 kvinner). Deltakerne ble fulgt fra innmelding i 1995-96 til desember 2000. Deltakerne

gjennomførte et matvarefrekvensskjema (FFQ) med 124 punkter som blant annet inkluderte spørsmål om kosthistorikk for å kunne vurdere kostinntaket det siste året. Ytterlig validering ble gjennomført ved bruk av to 24-timers recallintervjuer. MeD-score ble benyttet for å vurdere overholdelse av Middelhavsdietten. Det ble justert for følgende kovariater og risikofaktorer for CRC; alder, etnisitet, utdanning, KMI, røyking, fysisk aktivitet og energiinntak. Deltakerne ble delt opp i kvintiler (Q1-Q5) basert på MED-score. Deltakerne med høyest MeD-score var i de høyeste kvintilene og så ut til å være eldre, ha høyere utdanning, være mer fysisk aktive og ha en lavere KMI enn deltakerne med lavere score. Høyere MeD-score ble forbundet med redusert risiko for CRC når Q5 ble sammenliknet med Q1 (Tabell 4). Hos menn var det en signifikant redusert risiko for CRC blant deltakerne i Q5 (RR=0.72, 95% CI: 0.61- 0.83), mens en svakere signifikant reduksjon i risiko ble sett hos kvinnene i Q5 (RR=0.80, 95% CI: 0.64-0.98).

Tabell 4. Relativ risiko (RR) og 95% konfidensintervaller (CI) CRC i henhold til kvintiler(Q1-Q5) av MeD-score (15).

	<b>Multivariate model*</b>			
	Menn (n=293.615)		Kvinner (n=198.767)	
	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Q1</b>	1.00		1.00	
<b>Q2</b>	0.98	0.85 - 1.12	1.06	0.86 - 1.30
<b>Q3</b>	0.85	0.74 - 0.97	1.00	0.82 - 1.22
<b>Q4</b>	0.88	0.77 - 1.01	0.79	0.64 - 0.99
<b>Q5</b>	0.72	0.63 - 0,83	0.89	0.72 - 1.11

\*Justert for alder, etnisitet, utdanning, KMI, røyking, fysisk aktivitet og energi

## **Studie 2. «The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer»**

Studien «The Mediterranean and dietary approaches to stop hypertension (DASH) diets and colorectal cancer» er gjennomført av forskerne Fung et al. og ble publisert desember 2010 (16). Formålet med studien var å prospektivt undersøke sammenhenger mellom den

alternative Middelhavsdietten (aMED) og DASH-dietten, og risiko for CRC hos middelaldrende menn og kvinner. De kvinnelige deltakerne ble rekruttert gjennom en kohortstudie hvor 121 700 kvinnelige sykepleiere i alderen 30-55 år var inkludert. Kvinnene bodde i 11 amerikanske delstater på begynnelsen av 1976. Det første spørreskjema som ble sendt til deltakerne inkluderte spørsmål om livsstil, medisinsk- og helsemessig informasjon. De mannlige deltakerne ble rekruttert fra en kohortstudie hvor 51 529 menn i alderen 40-75 år var inkludert. Spørreskjema om livsstil, medisinsk- og annen helserelatert informasjon ble sendt ut ved start og hvert 2. år etter start. For å samle inn kostholdsinformasjon ble et validert FFQ sendt ut i 1986, og hvert 4. år etter det. Data fra 1980 ble brukt som utgangspunkt for de kvinnelige deltakerne i studien. Kvinnene som hadde fullført FFQ, og som hadde et energiinntak mellom 500 og 3500 kcal per dag ble inkludert i studien. Det samme ble menn som hadde et totalt energiinntak mellom 800 og 4200 kcal per dag. Etter å ha ekskludert personer med krefthistorie og ulcerøs kolitt, ble 87 312 kvinner og 54 080 menn inkludert i denne studien. aMED-score ble regnet ut hos hver deltaker med utgangspunkt fra FFQ. For kvinner ble insidensen av CRC kartlagt i perioden 1980-2006, og for menn ble insidensen kartlagt i perioden 1986-2006. Deretter ble det søkt om tilgang til medisinske journaler for å bekrefte diagnosene. Kun personer med forekomst av adenomkarsinom i kolon ble inkludert. Personer med forekomst av ulcerøs kolitt og kjent polyposis ble ekskludert. Dødstall ble identifisert fra National Death Index og rapportert fra familiene. Cox Proporsjonale Hazard models ble brukt for å undersøke sammenhengen mellom aMED-score og risikoen for CRC. Kumulative frekvens ble beregnet med tall fra aMED-score for å best mulig representere det langsiktige kostholdet og for å redusere tilfeldig variasjon i resultatene.

Blant kvinnene ble 1432 tilfeller av CRC identifisert gjennom en oppfølgingsperiode på 26 år (16). 1082 av tilfellene var tarmkreft, og 323 av tilfellene var endetarmskreft. Blant mennene ble 1032 tilfeller av CRC identifisert gjennom en oppfølgingsperiode på 20 år, hvorav 683 av tilfellene var tarmkreft og 218 var endetarmskreft. aMED ble klassifisert i kvintiler. En høy aMED-score ble assosiert med redusert risiko for CRC blant både kvinner og menn, men funnene viste ikke statistisk signifikans (RR=0.89, 95% CI: 0.77-1.0, P=0.06) i begge kohortene samlet. Sammenhengen var noe svakere hos menn (RR=0.88, 95% CI: 0.71-1.09, P=0.25) enn hos kvinner (RR=0.89, 95% CI: 0.74-1.05, P= 0.14).

### **Studie 3. «*Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the italian section of the EPIC cohort*»**

Studien «Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the italian section of the EPIC cohort» er gjennomført av Agnoli et al. i Italia og publisert i august 2012 (17). Formålet med studien var å undersøke sammenhengen mellom Middelhavskostholdet og risikoen for tykk- og endetarmskreft. Totalt ble 47 021 deltakere rekruttert frivillig i tidsperioden 1993-1998. Deltakerne ble rekruttert fra den Italienske seksjonen for den Europeiske Prospektive Forskning for kreft og ernæring (EPIC) fra 5 forskjellige regioner i Italia; Varese og Turin (Nord-Italia), Florence (Sentral-Italia), Naples (Sør-Italia (kun kvinner)) og Reguse (Sør-Italia). 45 275 deltakere, hvorav 14 195 menn og 31 080 kvinner, gjennomførte en kostholdsregistrering. 426 deltakere som var diagnostisert med kreft ble ekskludert. Livsstil ble tatt i betraktning og antropometriske variabler som vekt og høyde ble målt. Hver deltaker fullførte et standardisert spørreskjema om reproduksjon, medisinsk historie, fysisk aktivitet, alkohol-inntak, røyking, utdanning og andre sosioøkonomiske variabler. I Varese, Turin, Florence og Ragusa ble insidensen av kreftdiagnosene identifisert av en kohort studie som var knyttet til databasene for regionale kreftregister. Dette er regnet som et høykvalitativt register med nærmest komplett registrering av krefttilfeller. Oppfølgingstiden varierte i tid fra deltagelse til kreftdiagnose, død, mangel på oppfølging eller slutt på oppfølging.

Cox proportional hazard model, med tid som den primære variabelen, ble brukt til å vurdere sammenhengen mellom CRC og hver komponent i IMDI (17). Under en gjennomsnittlig oppfølging på 11 år ble 435 deltakere diagnostisert med CRC i kohorten, hvorav 326 tilfeller var tykktarmskreft og 109 var endetarmskreft. Deltakerne med høyest IMDI-score hadde høyere utdanning, var mer fysisk aktive og røyket mindre enn deltakerne med den laveste IMDI-scoren. Kvinner hadde høyere IMDI-score enn menn. Hazard ratio (HR) ble brukt for å se på sammenhengen mellom komponenter i MeD og risikoen for å utvikle CRC. Ingen av komponentene alene var signifikant forbundet med risiko.

Tabell 5. Viser HRs for å utvikle CRC i henhold til IMDI-score i hele kohort-studien, og hos menn og kvinner separat. HR1 er justert for ikke-alkoholinntak, kjønn og alder. HR2 er justert for ikke-alkoholinntak, kjønn, alder, KMI, røyking, utdanning og fysisk aktivitet (17).

	Score category				p trend
	0-1	2-3	4-5	6-11	
<b>Entire cohort</b>					
Cases	53	123	172	87	
Person-years	36,640	168,269	193,671	111,962	
HR <sup>1</sup>	1	0.48 (0.35-0.67)	0.57 (0.42-0.78)	0.49 (0.35-0.70)	0.030
HR <sup>2</sup>	1	0.49 (0.35-0.67)	0.58 (0.42-0.79)	0.50 (0.35-0.71)	0.043
<b>Men</b>					
Cases	20	62	71	28	
Person-years	13,792	57,140	60,167	30,601	
HR <sup>1</sup>	1	0.71 (0.43-1.18)	0.73 (0.44-1.21)	0.54 (0.30-0.96)	0.085
HR <sup>2</sup>	1	0.70 (0.42-1.17)	0.72 (0.44-1.19)	0.54 (0.30-0.96)	0.087
<b>Women</b>					
Cases	33	61	101	59	
Person-years	22,849	111,129	133,504	81,362	
HR <sup>1</sup>	1	0.36 (0.23-0.55)	0.48 (0.32-0.72)	0.45 (0.29-0.70)	0.188
HR <sup>2</sup>	1	0.36 (0.23-0.55)	0.49 (0.33-0.73)	0.46 (0.30-0.72)	0.238

Tabellen viser at overholdelse av MeD var forbundet med en betydelig redusert risiko for CRC i hele kohorten (P=0.043) hos alle de tre gruppene som scoret høyest på IMDI (17). Hos menn (P=0.87) og kvinner (P=0.238) hver for seg var den lineære trenden ikke signifikant, men risikoen var betydelig lavere i den gruppen som scoret høyest på IMDI sammenlignet med de som scoret lavest; menn: HR=0.54 (95% CI: 0.30-0.96), kvinner: HR=0.46 (95 % CI: 0.30-0.72).

#### Studie 4. «Diet Quality and Colorectal Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study (WHI)»

Dette er en analytisk kohortstudie som ble gjennomført av Vargas et al. i USA og publisert i juli 2016 (18). Observasjonsstudiet hadde som hensikt å studere diettkvalitet blant amerikanske postmenopausale kvinner (50-79 år) opp mot risiko for CRC. Fire diettmønstre ble registrert blant kvinner fra ulike områder i USA; HEI-2010, AHEI, aMED og DASH. Institutional Review Board (IRB) godkjente prosjektet i alle WHI-byene, og skriftlig informert samtykke ble innhentet fra alle deltakerne før datainnsamlingen.

Inkluderte deltakere hadde en forventet levetid på mer enn tre år ( $n = 93\ 676$ ). Kvinner som hadde tidligere historie med hvilken som helst kreftform (unntatt melanoma) ble ekskludert ( $n = 12\ 075$ ). Det samme ble deltakere som fikk diagnostisert CRC i løpet av det første observasjonsår, de som ikke ble fulgt opp klinisk, de med ikke gjennomført matvarefrekvensskjema definert av WHI, eller de som hadde et energiinntak på mindre enn 600 kcal/ dag eller mer enn 5000 kcal/ dag ( $n = 4\ 679$ ). De resterende deltakerne ble fulgt fra studiestart i 1993 til november 2012. Gjennomsnittlig oppfølging var 12,4 år.

Estimater av gjennomsnittlig daglig diettinntak ble innhentet fra et selvadministrerende FFQ med 122 matvarer. Resultater fra FFQ ble behandlet gjennom Nutrition Data System for Research, versjon 2005 og MyPyramid-equivalents-databasen, versjon 2.0. Fra disse estimatene ble Diet Quality Index (DQI) generert, og score ble tildelt hver deltaker (1-9 for aMED). Data om deltakeregenskaper (inkludert etnisitet, familiær historie med CRC, utdanning, inntekt, røykestatus, postmenopausal hormonbehandling og fysisk aktivitet) ble samlet inn gjennom spørreskjema ved studiestart. CRC-tilfeller blant deltakerne ble bekreftet gjennom medisinske journaler og patologirapporter. CRC-spesifikke dødsfall ble bekreftet av dødsattester, medisinske journaler og obduksjonsrapporter.

Pearson-koeffisienter for korrelasjoner mellom DQIs ble beregnet (18). Total DQI-score, fordelt i kvintiler, var de uavhengige variablene og ble benyttet for å analysere risiko. Cox Propotional-Hazard Modeller ble benyttet til å generere HR, 95% CI og P-verdier for CRC og CRC-spesifikk dødelighet. Alle tester som ble utført var parete og  $p < 0.05$  ble ansett som statistisk signifikant. For aMED viste DQI-score fordelt i kvintiler (Q1-Q5) at deltakerne i Q5 oftere hadde en lavere BMI, var høyskoleutdannet, ikke-røykere, fra en høyere inntektsgruppe og mer fysisk aktive sammenliknet med Q1. I Q5 var inntaket av fiber, fullkorn, frukt, og grønnsaker spesielt høy. Inntaket av mettet fett, rødt kjøtt og bearbeidet kjøtt var høyere i Q1. Analyse av enkeltkomponenter i hver eneste DQI i aMED viste at ingen komponenter var betydelig knyttet til CRC. Gjennomsnittlig DQI-score (med SD) var 4.1 (SD 1.8) for aMED. Ingen DQIs for aMED var signifikante prediktorer for CRC-spesifikk dødelighet (HR=0.90, 95% CI: 0.57-1.43, P=0.66). Q5 var ikke signifikant forbundet med verken redusert risiko for kolonkreft (P = 0.387) eller rektalkreft (P = 0.532).

**Studie 5. «High-quality Diets Associate With reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort (MEC)»**

Studien «High-quality Diets Associate With reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort (MEC)» ble gjennomført av forskerne Park et al. i Los Angeles, USA og publisert i august 2017 (19). Studien er en prospektiv kohort med hensikt i å undersøke livsstilsfaktorer, spesielt kosthold, i sammenheng med kreft og andre kroniske sykdommer. University of Hawaii og University of Southern California godkjente studieprotokollen. Flere enn 215 000 voksne (47-75 år) deltok i MEC i perioden 1993-1996 ved å gjennomføre et selv-administrerende, omfattende spørreskjema som inkluderte detaljert diettvurdering. Gjennom målrettet rekruttering består studien primært av fem etnisiteter; Afrikansk-amerikanske, innfødte Hawaiiere, Japan-amerikanske, Latin-amerikanske og hvite. Deltakere fra andre etnisiteter og personer med tidligere diagnostisert CRC ble ekskludert fra studien. Det samme ble deltakere som hadde rapportert usannsynlige dietter basert på totalt energiinntak og dets komponenter, og deltakere registrert med det 10 % høyeste og laveste energiinntaket. 190 949 deltakere møtte inklusjonskriteriene. Studien benyttet et FFQ med flere enn 180 matvarer for å vurdere tilslutning til dietter. Daglig næringsinntak fra FFQ ble beregnet gjennom spesiellagde tabeller utviklet av Universitetet på Hawaii. Studien studerte indekser til fire forskjellige kostholds mønstre; HEI-2010, AHEI-2010, DASH og aMED.

Insidens av CRC-tilfeller ble identifisert av epidemiologi- og sluttresultatprogrammet for tumorregister i Hawaii og California (19). Registeringen ble avsluttet i desember 2012 etter en oppfølgingsperiode på 16 år. Cox Propotional-Hazards Model for CRC ble brukt for å beregne overlevelse og 95% CI. DQIs ble kategorisert i kvintiler baser på deres fordeling gjennom hele kohorten. For aMED var kvinner og menn i Q5 ofte eldre, aldri røykere og mer fysisk aktive. Denne gruppen hadde også oftere familiehistorie med CRC og tarmpolypper, lavere KMI og høyere forbruk av multivitamintilskudd sammenliknet med Q1. Kvinner og menn i Q5 hadde høyere energiinntak enn i Q1. Andelen Japansk-amerikanske var høyere i Q5 enn i Q1. For både kvinner og menn var aMED-scoren assosiert med lavere risiko for CRC blant alle etnisiteter og alle aldre. Multivariariate modeller svekket imidlertid assosiasjonene, og sammenhengen mellom aMED-score og risiko for CRC var ikke lenger signifikant. Tester for heterogenitet viste ikke noe statistisk signifikant forskjell mellom kvinner og menn ( $P = > 0.13$ ). I gjennomsnitt var risikoreduksjonene lave. Anatomi-

spesifikke analyser viste statistisk signifikans i sammenhengen mellom høyere aMED-score og redusert risiko for tumor i rektum (Q5 vs. Q1; HR=0.81, P=0.004) og venstre kolon (Q5 vs. Q1; HR=0.83, P=0.05). Det ble ikke funnet noen forskjell mellom de fem etnisitetene og forekomsten av CRC.

### 3.2 Kasus-kontrollstudier

#### **Studie 6. «The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet»**

Kohorten «The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet» er gjennomført av forskerne Kontou et al, og først publisert på internett august 2012 (20). Studien undersøkte sammenhengen mellom CRC i kontekst av Middelhavsdietten. Studien undersøkte også om antall måltider per dag, tilberedningsmetoder og kaffe- og saltinntak er assosiert med forekomst av CRC. Den ble gjennomført fra desember 2009 til desember 2010. 500 deltakere var inkludert, hvorav 250 i kasus gruppen og 250 i kontroll gruppen. Gjennomsnittsalder var 63 år og 56% av deltakerne var menn. I kasus gruppen hadde deltakerne gjennomgått biopsi eller kirurgisk reseksjon og var diagnostisert med CRC. Kasus gruppen var pasienter ved Saint Savva Cancer Hospital og Alexandra General Hospital i Athen. Deltakerne i kontrollgruppen ble evaluert av studiens forskere og hadde ingen tegn eller symptomer til kreft i deres medisinske historie. De ble rekruttert frivillig fra den generelle befolkningen gjennom arbeidsplass eller hjem, og tilpasset etter aldersgruppe, kjønn og bostedsområde. Data for begge gruppene ble samlet inn ved hjelp av intervjuer. I forkant av intervjuene var alle deltakerne informert om formålet med studien og hadde signert informert samtykke. Studiens protokoll ble godkjent av sykehusenes etikkomiteer.

Deltakelsesgraden for kasusgruppen var 95%, og 80% for kontrollgruppen (20). Deltakerne svarte på standardiserte spørreskjema som var utviklet for studies formål og inkluderte spørsmål om demografi, helse, livsstil og kosthold. Et tidligere utviklet og validert FFQ som inkluderte 69 spørsmål om frekvens av inntak av forskjellige mat- og drikkevarer og 7 spørsmål som omhandlet spiseatferd. Mann-Whitney test eller t-test ble brukt for å



sammenligne komponentene i MedDietScore mellom gruppene. Regresjonsanalyser ble brukt til å evaluere deltakernes studerte kostholdsvaner i henhold til Med score og forekomsten av CRC. Overholdelse av MeD ble evaluert gjennom MedDietScore (MDS). På dette tidspunktet i studien var en høyere MDS-score assosiert med en signifikant redusert risiko for forekomst av CRC (OR=0.89, 95% CI 0.84-0.94, P<0,001). Andre variabler i kostholdet som var signifikant forbundet med CRC-risiko var antall måltider daglig, kaffeinntak og bruk av salt. Derfor ble modified-MedDietScore (MMDS) utviklet for å inkludere disse variablene. Gjennomsnittsscoren i MMDS var lavere i kasegruppen sammenlignet med kontrollgruppen (39.0 (SD 4.5) vs. 41.5 (SD 4.6), P<0.001).

**Studie 7. «Mediterranean diet and colorectal cancer risk: a pooled analysis of three Italian case-control studies».**

Denne Italienske studien, publisert i august 2016 av Rosato et al., vurderer forholdet mellom MeD og CRC-risiko i gjennom data hentet fra tre sykehus-baserte kase-kontroll studier i Italia (21). Tilsammen inkluderte studiene totalt 3745 CRC-pasienter og 6804 kontroller. Den første studien ble gjennomført på sykehus i Milano i perioden 1985-1991. Den andre studien ble gjennomført i perioden 1992-1996 i 7 i Milano, Genova, Pordenone, Gorizia, Forlì, Latina og Napoli. Den tredje studien er gjennomført på sykehus i Milano, Pordenone og Udine i perioden 2008-2010. Deltakerne i kontrollgruppen var registrert på samme sykehus som casene for et bredt spekter av ulike årsaker. Pasientene ble intervjuet på sykehus av trente intervjuere ved hjelp av strukturerte spørreskjemaer som samlet informasjon om sosiodemografiske faktorer, livsstilsvaner (inkludert røyk og alkohol), antropometriske mål, fysisk aktivitet, medisinsk historie og familiehistorie til kreft.

Informasjon om deltakernes kosthold ble vurdert gjennom FFQ; ukentlig konsum av 29 matvarer for den første studien, og 1-3 ganger i måneden (kodet som 0,5 per uke) av henholdsvis 78 eller 65 matvarer i andre og tredje studie (21). Spørreskjemaet for alle studiene ble testet for reproduserbarhet. Andre og tredje studie ble i tillegg testet for validitet. Inntak av næringsstoffer og totalt energiinntak ble beregnet ved hjelp av italienske matkomposisjonsdatabaser. Studieprotokollene i hver studie ble godkjent av etiske styrer, og alle deltakerne undertegnet informert samtykke. < 5 % ønsket ikke å delta blant kase og

kontroller samlet. Overholdelse av MeD ble vurdert gjennom MDS. Odds ratio (OR) for CRC og de tilsvarende 95% CI ble estimert gjennom regresjonsmodeller. Resultater viste at et høyt inntak vs. lavt inntak av grønnsaker, belgfrukter, frukt og nøtter, fisk, umettet fett og lavt inntak av kjøtt, var forbundet med en signifikant redusert risiko for CRC (Tabell 6).

Tabell 6. OR og 95% CI av CRC blant 3745 caser og 6804 kontroller i henhold til enkelte komponenter av MDS (21). Høy overholdelse sammenliknes med lav overholdelse.

Components of the MDS	Comparison level <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> (95% CI)
Vegetables	High vs low	0.69 (0.63–0.75)
Legumes	High vs low	0.69 (0.64–0.76)
Fruit and nuts	High vs low	0.79 (0.73–0.87)
Cereals and potatoes	High vs low	1.12 (1.02–1.24)
Fish	High vs low	0.78 (0.71–0.85)
Monounsaturated to saturated fatty acid ratio	High vs low	0.87 (0.80–0.95)
Alcohol	Moderate vs high/non-drinking	1.06 (0.96–1.18)
Meat and meat products	Low vs high	0.86 (0.79–0.94)
Milk and dairy products	Low vs high	1.09 (1.00–1.19)

Sammenliknet med MDS 0-2, var OR=0.52 (95% CI: 0.43-0.62) for MDS 7-9, som indikerer en betydelig reduksjon i risiko for CRC ved høy overholdelse av MeD sammenliknet med lav (P < 0.0001) (Tabell 7) (21). Korrelasjonen mellom høyere MDS og lavere risiko for CRC var konsistent på tvers av studier og kovariater; alder, kjønn, utdanning, KMI, fysisk aktivitet, energiinntak og tarmkreft-historie hos førstegrads slektninger.

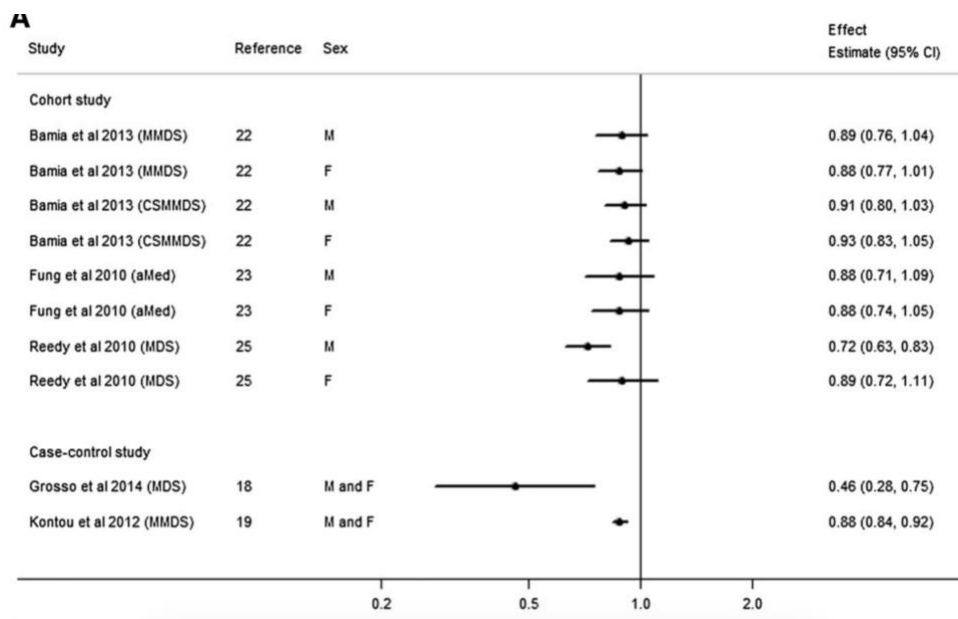
Tabell 7. OR og 95% CI av CRC blant 3745 caser og 6804 kontroller i henhold til MDS (21).

No. of MDS components	Cases		Controls		OR <sup>b</sup> (95% CI)
	No. <sup>a</sup>	%	No. <sup>a</sup>	%	
0-2	529	14.1	736	10.8	1 <sup>c</sup>
3	662	17.7	1112	16.4	0.79 (0.68–0.92)
4	910	24.3	1551	22.8	0.76 (0.65–0.87)
5	792	21.2	1573	23.2	0.63 (0.54–0.73)
6	528	14.1	1103	16.2	0.58 (0.49–0.68)
7-9	318	8.5	717	10.6	0.52 (0.43–0.62)
P-value for trend					<0.0001
1-point increment					0.89 (0.86–0.91)

### 3.3 Oversiktsartikkel

#### Studie 8. «*Index-based dietary patterns and colorectal cancer risk: a systematic review*».

Dette er en systematisk oversiktsartikkel av Steck et al. som har studert ulike DQIs opp mot risiko for CRC (22). Litteratursøket ble gjort i MEDLINE i april 2015. Søkeresultater ble begrenset til epidemiologiske studier på mennesker publisert mellom januar 2009 og april 2015. Oversiktsartikler og studier som så på overlevelse ble utelukket fra denne systematiske gjennomgangen. Studier som undersøkte adenomatøs polyppose ble ekskludert. Kun studier som rapporterte OR, HR eller RR, og 95% CI ble inkludert. For duplikate studier ble kun den nyeste publikasjonen inkludert. Retningslinjer fastsatt av Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ble brukt gjennom hele studien. For hver valgte studie ble opplysninger om plassering, studiepopulasjon, utvalgsstørrelse med antall tilfeller og oppfølgingstid, kilder til kontroller, kostholdsanalyse anvendt i evalueringsperioden og kostholdindekser (hovedeksponering) innhentet. Effektestimater og justerte konfunderende faktorer ble vurdert i hver studie. Av totalt 13 inkluderte studier vurderer fem av disse MeD. Liste over disse beskrives i figur 2.



Figur 2. Oversikt over inkluderte studier med studienavn, type MeD-indeks anvendt i studie og effekt-estimer stratifisert etter kjønn (22).

FFQ varierte fra 61 til 137 ulike matvarer i de ulike studiene (22). Deltakerne i kasus-kontroll studiene ble bedt om å rapportere kostholdet 1-2 uker før intervju. For kohortstudiene som studerte MeD ble kosthold rapportert 1 år før studiestart. I de prospektive kohortstudiene varierte oppfølgingstiden fra 5 til 26 år. I kasus-kontrollstudiene ble multivariate regresjonsmodeller benyttet for å beregne OR inkludert kovariater. For kohortstudiene ble Cox Proportional-Hazards Regression benyttet til å beregne HR og 95% CI med justering for kovariater.

Begge kasus-kontroll studiene rapporterte reduksjon i CRC-risiko ved økende MeD-score (22). En av disse, Grosso et al. registrerte at deltakere med høy MDS hadde 54% lavere odds (OR=0.46, 95% CI: 0.28-0.75) for CRC, og de med middels MDS hadde 47 % lavere odds for CRC (OR=0.53, 95% CI: 0.39-0.74) enn deltakere med lav MDS. Den andre kasus-kontroll studien, Kontou et al., viste redusert risiko for CRC for hvert økende poeng i MMDS (OR= 0.88, 95% CI: 0.84-0.92). Blant de tre kohort-studiene viste Bamia et al. en reduksjon i risiko på 11% i den høyeste CSMMDS gruppen sammenliknet med den laveste (HR=0.89, 95% CI: 0.80-0.99). Fung et al. fant også 11 % lavere CRC-risiko i høyeste kvartil med aMED sammenliknet med den laveste (OR=0.89, 95% CI: 0.77-1.01). Reedy et al. viste 28% lavere risiko for CRC hos menn i den høyeste kvintil av MDS sammenliknet med den laveste (OR= 0.72, 95% CI: 0.63-0.83). Alle studier viste dermed at høyere tilslutning til MeD var assosiert med lavere CRC-risiko, men kun Bamia et. al. og Reedy et al. viste statistisk signifikans. Bamina et al. for begge kjønn, og Reedy et al. kun blant menn.

### 3.4 Metaanalyse

#### **Studie 9. «Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis»**

Metaanalysen ble gjennomført av Schwingshackl et al. i Storbritannia og publisert i september 2017 (23). Studien ble utført etter ønske om å oppdatere deres tidligere metaanalyse om temaet MeD og kreft på bakgrunn av nye epidemiologiske studier som undersøkte denne korrelasjonen siden forrige publiseringen. Litteratursøket ble utført ved

hjelp av databasene PubMed og Scopus. Søkestrategien hadde ingen språkbegrensninger. Videre ble referanselister fra litteraturgjennomganger, metaanalyser og enkeltstudier søkt opp for å identifisere ytterligere relevante studier. Litteratursøket ble utført av Schwingshackl L, mens Hoffmann G bistod ved spørsmål og uklarheter. Kohort-studier og kasus-kontroll studier undersøker sammenhengen mellom MeD og risiko for kreft-dødelighet og kreft typer i den generelle befolkningen. Tilbakefall blant kreft-overlevende ble inkludert i oppdateringen. Blant observasjonsstudiene ble lavest tilslutning til MeD sammenliknet med høyest tilslutning til MeD, med unntak av seks studier som brukte faktoranalyse eller hovedkomponentanalyse for å definere MeD. Metaanalysen ble utført ved å kombinere RR, HR eller OR av den høyeste sammenliknet med den laveste overholdelsen til MeD basert på tilfeldig effektmodell gjennom DerSimonian-Lsaird method. Basert på data som inngår i foreliggende metaanalyse, ble effekten av de forskjellige diettkomponentene i MeD sammenliknet med den totale kreftrisikoen. For å vurdere vektingen av hver studie ble standardfeilen for logaritmen HR/RR/OR av hver studie beregnet og betraktet som den estimerte variansen av HR/RR/OR ved hjelp av Inverse Variance Method. For å sammenlikne høy vs. lav overholdelse av MeD ble studiene gruppert i henhold til de ulike kliniske utfallene. Observasjonsstudier og intervensjonsstudier ble Meta-analysert hver for seg.

Heterogenitet ble estimert av Cochran Q-test sammen med  $I^2$ -statistikk. En  $I^2$ -verdi  $> 50\%$  indikerer betydelig heterogenitet på tvers av studier (23). Egger regresjonstest ble benyttet for å kartlegge publikasjonsbias, og fant ingen bevis for dette for CRC ( $P = 0.14$ ) etter sammenlikning av høy vs. lav overholdelse av MeD. Alle analyser ble utført ved hjelp av Review Manager av Cochrane Collaboratin, versjon 5.3 og Stata 12.0. Studiene som studerte CRC viste at en høyere tilslutning til MeD var forbundet med redusert risiko for denne kreftformen (Tabell 8). To av de inkluderte kohort- studiene, Vargas et al. og Park et al. er beskrevet i studie 4 og 5. Meta-analysen fant at en høyere tilnærmingsscore til MeD var forbundet med redusert risiko for total kreftdødelighet blant kohortene, men ikke i RCT-studien. Blant kreftoverlevende ble det ikke observert noen sammenheng mellom overholdelse av høy MeD-score og risiko for kreft-dødelighet.

Tabell 8. Risk ratio/odds ratio for CRC assosiert med den høyeste overholdelsen til MeD-mønster (23).

Outcome	No. of Studies	Study Type	Risk Ratio/Odds Ratio	95% CI	I <sup>2</sup> (%)
Cancer mortality	1	RCT	0.75	0.17, 3.33	NA
	14	Cohort	0.86	0.81, 0.91	82
Colorectal cancer incidence	11	Observational	0.82	0.75, 0.88	73
	6	Cohort	0.86	0.80, 0.92	28
	5	Case-control	0.71	0.57, 0.88	88

## 4.0 Diskusjon

### 4.1 Betydelige funn

Denne oppgaven har vurdert resultater fra ni studier; fem kohorter, to kasus-kontrollstudier, en metaanalyse og en oversiktsartikkel (15-23). Åtte av studiene fant positive assosiasjoner til redusert CRC-risiko ved økt tilslutning til MeD. Seks av disse viste statistisk signifikante funn. I den ene studien som ikke fant en sammenheng var hele kohorten postmenopausale kvinner. Tre kohorter og begge kasus-kontrollstudiene viste en signifikant reduksjon i CRC-risiko. I den ene kohorten var funnene imidlertid kun statistisk signifikante for risikoreduisering for svulst i rektum og venstre kolon ved høy overholdelse av MeD. I metaanalysen viste to av de inkluderte kohortene en statistisk signifikant risikoreduksjon.

I studien gjennomført av Reedy et al. ble det funnet en signifikant redusert risiko for CRC blant menn i Q5, og hadde den høyeste MeD scoren, sammenlignet med Q1 (15). Hos kvinner ble det ikke funnet en signifikant redusert risiko, men dersom Q5 ble sammenlignet med Q1 var risikoen likevel redusert. Deltakerne i de høyeste kvintilene hadde en lavere KMI, var mer fysisk aktive og hadde høyere utdanning enn deltakerne i de lavere kvintilene.

I kohorten til Fung et al. ble en høy aMed-score assosiert med redusert risiko for CRC men funnene var ikke statistisk signifikante (16). Sammenhengen ble funnet både hos menn og kvinner, men var noe svakere blant menn.

Kohorten gjennomført av Agnoli et al. viste at overholdelse av MeD var forbundet med betydelig redusert CRC-risiko både før og etter justering av alkoholinntak, kjønn, alder, KMI, røyking, utdanning og fysisk aktivitet (17). Hos de tre gruppene som scoret høyest på IMDI var funnene statistisk signifikante, sammenlignet med de som scoret lavest. Når analyser ble utført på menn og kvinner hver for seg var ikke trenden lenger signifikant, men risikoen var likevel betydelig lavere hos de som scoret høyest på IMDI.

Vargas et al. som ble gjennomført på postmenopausale kvinner fant ingen assosiasjon mellom aMED-score og risiko for CRC (18). Inntaket av mettet fett, rødt- og bearbeidet kjøtt var høyere i Q1 sammenlignet med Q5, men viste ingen signifikant redusert CRC-risiko. Deltakerne i Q5 hadde også oftere lavere KMI, høyere utdanning og inntekt, røyket mindre og var mer fysisk aktive enn deltakerne i Q1. Ingen av komponentene i hver DQI i aMED var betydelig knyttet til CRC etter at analyser var utført. De var heller ikke forbundet med CRC-spesifikk dødelighet.

I kohorten av Park et al. ble en høy aMED-score assosiert med en redusert risiko for CRC blant alle etnisiteter som deltok, men gjennomsnittlig var risikoreduksjonene lave (19). Når de multivariate modellene ble tatt i betraktning var ikke sammenhengen mellom aMED-score og risiko for CRC lenger signifikant. Anatomi-spesifikke analyser viste derimot en statistisk signifikant reduksjon for tumor i rektum og venstre kolon i Q5.

I kase-kontroll studien til Kontou et al. viste resultatene en signifikant risikoreduksjon for CRC ved overholdelse av MeD i henhold til MDS (20). Antall måltider per dag, kaffeinntak, salting av mat og stekt mat (uten fett) var også knyttet til CRC og en modifisert-MDS ble utviklet for å inkludere disse variablene. MMDS ble sammenlignet med den første versjonen og assosiert med 13% lavere odds for CRC, når alle variablene var lagt til.

Gjennomsnittsscoren i MMDS var lavere for deltakere med CRC sammenlignet med

kontrollgruppen. Studien viser tydelig at ikke bare det som blir konsumert ser ut til å påvirke helsestatus, men også hvor ofte mat blir konsumert og hvordan den blir tilberedt.

Kasus-kontrollstudien som ble gjennomført på tre ulike sykehus viste at høy overholdelse av MeD var assosiert med redusert risiko for CRC (21). Risikoreduksjonen var signifikant når høy MDS-score ble sammenlignet med lav score. Korrelasjonen mellom MDS-score og risiko for CRC var konsistent på tvers av studier og kovariater. Resultatene viste også at et høyt vs. lavt inntak av grønnsaker og frukt, nøtter, fisk, umettet fett og kjøtt var forbundet med en signifikant redusert risiko for CRC.

Alle studiene som var inkludert i den systematiske oversiktsartikkelen av Steck et al. viste at høyere tilslutning til MeD var assosiert med lavere risiko for CRC (22). Det var kun i to av disse studiene hvor resultatene var statistisk signifikante; kohortene til forskerne Bamia et al. og Reedy et al. I begge kasus-kontroll studiene som var inkludert ble det rapportert om reduksjon for CRC-risiko ved økende MeD-score. Den ene av Grosso et al. registrerte at deltakere med høy MDS-score hadde 54% lavere odds for CRC enn deltakere med lav MDS-score. Den andre kasus-kontroll studien av Kontou et al. viste redusert CRC-risiko for hver økende poengscore i MMDS. Blant de tre kohort-studiene som var inkludert viste studien til Bamia et al. en statistisk signifikant reduksjon på 11% lavere CRC-risiko ved høy aMED-score sammenlignet med lav. I kohorten til Reedy et al. var det en signifikant risikoreduksjon for CRC på 28% hos menn med høy tilslutning til MeD sammenlignet med menn med lav tilslutning.

Resultatene i metaanalysen av Schwingshackl et al. viste at en høyere tilslutning til MeD var forbundet med redusert risiko for CRC (23). Redusert risiko for total kreftdødelighet var også forbundet med høy tilslutning til MeD blant kohortstudiene som var inkludert i metaanalysen. I RCT-studien ble ikke denne risikoreduksjonen observert. Blant kreftoverlevende ble det ikke observert noen sammenheng mellom høy tilslutning til MeD og risiko for kreftdødelighet.



## 4.2 Mulige årsaksmekanismer

Resultatene våre indikerer at Middelhavskostholdet kan redusere risikoen for CRC. Dette er i tråd med flere av WCRFs verdensomspennende analyser på årsaker til sykdommen (24). I følge WCRF er det en overbevisende sammenheng mellom eksponering for rødt- og bearbeidet kjøtt, alkoholholdig drikke, abdominal fedme og fedme. Fysisk aktivitet og konsumering av fullkorn, fiber og meieriprodukter har vist seg å redusere risikoen for CRC.

Frukt, bær og grønnsaker inneholder mye fiber, vitaminer, mineraler og fytokjemikalier (antioksidanter) (3). Antioksidanter har potensial til å dempe oksidativ stress og dempe betennelsesreaksjoner i kroppen. Det er også sannsynlig at forbindelser i frukt, bær og grønnsaker har synergiske effekter, og at det er mange forskjellige mekanismer som kan forklare den reduserte risikoen for kreftsykdommer ved konsumering av denne matvaregruppen. Matvaregruppen er eksempelvis naturlig rik på vitamin C som fungerer som en antioksidant og har vist seg å ha en beskyttende effekt for utviklingen av CRC (24). En annen mulig mekanisme kan være at et høyt inntak ofte vil gå på bekostning av andre matvaregruppen som eventuelt kan øke kreftrisiko direkte eller via risiko for overvekt og fedme.

WCRF konkluderer med at det er sannsynlig at inntak av matvarer med kostfiber kan redusere risiko for CRC gjennom å påvirker mage- og tarmkanalen på ulike måter (24). Under fordøyelsen blir maten spaltet fra komplekse næringsemner til enklere substanser for at kroppen skal kunne nyttiggjøre seg næringsstoffer. Spyttet i munnhulen setter i gang fordøyelsen og gjør den tygde maten om til en bløt masse som kalles for kymus. For det første reduserer fiber transporttiden for kymus gjennom tarmen. Dette kan føre til at færre skadelige nedbrytningsprodukter blir produsert i tarmen samt at mer avføring blir produsert.

Fullkornsprodukter, som er rike på kostfiber, er også er kilde til forskjellige bioaktive forbindelser som vitamin E, selen, kobber, sink, fytoøstrogen og fenolforbindelser. Disse forbindelsene har vist seg å ha antikreftfremkallende egenskaper, som å stimulere antioksidativ aktivitet og dermed redusere oksidativ skade i tarmceller (24, 3). Videre kan fullkorn virke beskyttende mot CRC ved regulering av glykemisk respons, og dermed forebygge insulinresistens som også blir sett på som en risikofaktor.

Mekanismene for effekten av meieriprodukter på CRC er muligens knyttet til kalsium (24, 3). Meieriprodukter har et høyt innhold av kalsium som påvirker sentrale cellulære prosesser involvert i cellevekst. Kalsium har evne til å binde opp galle- og frie fettsyrer, og gir en gunstig effekt på tarmslimhinnen ved at det reduserer syrenes toksiske effekt på tarmen. I tillegg kan kasein og laktose i meieriprodukter øke biotilgjengeligheten til kalsium i tarmen. En del meieriprodukter er beriket med Vitamin D som også blir assosiert med redusert risiko for CRC. Spesielt matvarer med vitaminet har vist seg å ha en beskyttende effekt. Foreslåtte mekanismer for hvordan vitamin D kan virke beskyttende er gjennom kontroll av cellevekst ved å redusere profilering og ved å inducere til apoptose, altså celledød. Det er svært få matvarer som naturlig inneholder vitamin D, men fet fisk, berikede meieriprodukter og eggeplomme er gode kilder vi finner i MeD.

WCRF konkluderer med at det er overbevisende dokumentasjon for at et alkoholinntak på over 30 gram per dag øker risikoen for CRC (24). Like sterk risikøkning ble ikke funnet ved inntak opptil 20 gram. Virkningsmekanismene for effekten av alkohol på CRC ser ut til å være sammensatt. En mulig forklaring er at restproduktet acetaldehyd dannes når alkoholen brytes ned i leveren (25). Dette kan skade celler og genmateriale og øker på denne måten risikoen for kreft. Alkohol kan samtidig øke virkningen av andre kreftfremkallende stoffer og forårsake forstyrrelser i hormonbalansen (24).

Det er også overbevisende dokumentasjon for at bearbeidet- og rødt kjøtt øker risikoen for utvikling av CRC, i følge WCRF (24). Når kjøtt konsumeres dannes nitrosaminer i magesekk og tarm (3). Nitrosaminer er kjemiske forbindelser som assosieres med økt skade på DNA og kan på denne måten øke risikoen for kreftutvikling. Rødt kjøtt og kjøttprodukter inneholder dessuten hemjern og fritt jern som fører til celledød i tarmen og økt cellevekst. Fritt jern fra rødt kjøtt kan også fremme dannelsen av frie radikaler. Dette kan føre til betennelsesreaksjoner og oksidativ stress i kroppen. Selv om det presenteres flere mekanismer for hvordan rødt kjøtt påvirker CRC-risiko, kan ingen beskrives som noen sikre årsaker. WCRF konkluderer midlertidig med at inntak av animalske, mettede fettkilder er en mulig årsak til CRC (24). Dermed kan fettsyresammensetningen i MeD, som hovedsakelig er basert på umettede fettsyrer, ha en beskyttende effekt på CRC. WCRF har funnet at fisk muligens reduserer risikoen for CRC. Studier tyder på at de langkjedede marine omega-3 fettsyrene

som finnes i fisk kan bremse utviklingen av CRC. Dersom inntaket av fisk går på bekostning av andre matvarer med høy CRC-risiko, som rødt- og bearbeidet kjøtt, kan matvaregruppen på denne måten bidra som en positiv faktor i kostholdet.

Helsedirektoratet og WCRF konkluderer med at det er en mulig positiv sammenheng mellom eksponering av matvarer med selen og risikoen for CRC (3, 24). Gode kilder til selen er særlig fisk og sjømat som har en sentral plass i MeD. Selen fungerer også som en potent antioksidant. Tilsvarende blir det konkludert med at matvarer med sink har en mulig beskyttende effekt for CRC. Skalldyr, grove kornprodukter og melkeprodukter er gode kilder til sink, og har en sentral plass i MeD. Folat i matvarer har også en mulig beskyttende effekt. Egg, grønnsaker, kornprodukter og belgvekster er eksempler på matvarer som er rike på folat i MeD.

MeD ser altså ut til å være rik på matvarer som inneholder vitaminer og mineraler som blir assosiert med redusert risiko for CRC (3, 24). Kostholdet inneholder økt mengde av flere komponenter som enkeltvis ser ut til å ha gunstig effekt, og redusert mengde av flere enkeltkomponenter som ser ut til å gi økt risiko. Dette samsvarer godt med funnene i de inkluderte studiene i denne oppgaven og derfor er det nærliggende å tro at MeD har en beskyttende effekt mot CRC.

## 4.3 Styrker og svakheter

### 4.3.1 Metodisk tilnærming og metodekritikk

Denne litteraturgjennomgangens primærstudier inkluderer 5 kohortstudier og to kasus-kontrollstudier. Det samme gjelder samtlige studier som studerer MeD og CRC i metaanalysen og den systematiske oversiktsartikkelen. For kohortstudier er oppfølgingstiden er avgjørende faktor (12). Mange nok må være fulgt opp lenge nok for å styrke validiteten. En styrke blant kohortene (enkelstudiene) i denne litteraturgjennomgangen var oppfølgingsperioder på mellom 11 til 26 år, med unntak av Reedy et al. som hadde en oppfølging på 5 år (15). Det er mulighet for at en eventuell prognose kan tiltre først etter avsluttet oppfølging. Ofte tar det flere tiår fra den første skaden på DNA finner sted, til kreft

opptrer som en sykdom (3). Lang oppfølgingstid mellom eksponering og utfall styrker derfor troen på at mulige negative effekter viser seg (12). Likevel er det slik at ikke alle blir rammet, selv om en sammenheng mellom eksponering og utfall viser seg å være sterkt. De fleste som ikke følger et middelhavsbasert kosthold rammes ikke av CRC. Et annet aspekt ved oppfølgingstid er at risikoen for frafall underveis øker med lengre oppfølgingstid (12). Frafall svekker den metodiske kvaliteten da sammenheng mellom eksponering og utfall ikke vises for disse deltakerne. Både kasus-kontroll studien til Rosato et al. og Kontou et al. rapporterte om lavt frafall (95 % oppfølging for begge gruppene i Rosato et al., 95 % for kasus og 80 % for kontrollene i Kontou et al.) (20-21).

Metaanalyser regnes for å gi mer presise konklusjoner enn enkeltstudiene hver for seg (12). Man må likevel stille seg kritisk til slike forskningsartikler med tanke på forfatterens vurdering av enkeltstudiene som inngår i oversikten. Spesielt bør oversikter som involverer kohort- og kasus-kontrollstudier tolkes med forsiktighet da datagrunnlaget kan være beheftet med systematiske feil. Både for metaanalysen og den systematiske oversikten som inkluderes i denne oppgaven ble det stilt krav til utarbeiding og rapportering gjennom streng overholdelse av kvalitetsstandarder fastsatt av PRISMA-retningslinjer for oversiktsartikler (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses). Dette styrker den metodiske kvaliteten til disse studiene.

For å vurdere hvilken betydning inntak av mat- og drikkevarer har for risiko for kroniske sykdommer som CRC i befolkningen, benyttes en samlet vurdering av dokumentasjon fra forskjellige typer vitenskapelige studier (3). Ofte må dette sees i et langsiktig perspektiv. En gjennomgang av kun kliniske studier er ikke tilstrekkelig for å trekke konklusjoner om kausale sammenhenger og konklusjoner om blant annet kostråd til befolkningen. En svakhet ved denne litteraturgjennomgangen er at den kun involverer observasjonsstudier. For å gjøre en fullverdig kunnskapsoppsummering må det gjennomføres systematisk gjennomgang som også omfatter mekaniske *in-vitro* studier og intervensjonsstudier. Litteratursøket som ble gjennomført til denne litteraturgjennomgangen fant ingen treff på primære RCT-studier. Designet studerer effekt av tiltak og stiller spørsmål om hva vi kan gjøre for å forebygge eller behandle et problem (10). RCT regnes som gullstandarden innen generell forskning, og hadde dermed vært nyttig å inkludere i denne oppgaven. En annen svakhet i denne

litteraturstudien er at det kun er benyttet én database for litteratursøk. Resultatene kunne vært styrket ved bruk av flere.

#### 4.3.2 Vurdering av kosthold

FFQ er det vanligste kartleggingsverktøyet for å vurdere dietter i observasjonsstudier (26), og er benyttet i samtlige av de inkluderte enkeltstudiene (range 29-180 matvarer). Det er et veletablert og kostnadseffektivt instrument, med en rekke ulemper. Få matvarer over korte undersøkelsesperioder kan ikke nødvendigvis representere et diettmønster med innvirkning på sykdom og død. Dette kan gjelde en av de tre kasus-kontroll studiene til Rosato et al. som kun evaluerte 29 ulike matvarer (21). I epidemiologiske undersøkelser der man ønsker å studere sammenheng mellom kostfaktorer og helse, er det nødvendig å ha kostholdsdata på hver enkelt deltaker (26). FFQ gir informasjon om matvaner og spiseatferd på individnivå. Gjennom et selvadministrerende skjema oppgir forsøkspersonen hvor ofte og hvor mye som konsumeres av de ulike matvarene over en lengere periode. FFQ er lett å administrere, men kan imidlertid føre med seg ulike recall bias.

Begrepet Middelhavsdiett er ikke klart definert og favner en rekke kulturelle, religiøse, etniske og økonomiske variasjoner av dette kostholds-mønsteret i land som grenser til Middelhavet (5). I denne litteraturgjennomgangen er bestemmelsen av komponentene i MeD inkonsekvent på tvers av studiene. Cut-off verdier definert av medianer varierer også mellom forskjellige studier. Den heterogene bruken av ulike cut-off verdier og scoringsystemer for MeD på tvers av studiene gjør det vanskelig å definere MeD som et tydelig mønster. Samtidig vil det være umulig å skille mellom hva som er et foretrukket inntak og ikke. Med dette tatt i betraktning vurderes likevel komponentene til MeD med hensyn til deres potensielle tumorforebyggende egenskaper.

Kvintiler basert på overholdelse av MeD er benyttet i flere av primærstudiene (15-16, 18-19). Bruk av kvintiler gjør det mulig å fange opp de som scorer høyt på MeD score (Q5) og de som scorer lavt (Q1) på nesten alle komponentene i Middelhavskostholdet. Deltakerne i de midterste kvintilene og kan derimot ha samme score men svært forskjellige dietter, og dette vanskeliggjør tolkningen av disse gruppene.

Ulike studiepopulasjoner gjør det mulig å vurdere MeD på tvers av nasjonaliteter. Denne litteraturgjennomgangen involverer landområder utenfor Middelhavet, hvor tilgangen på gode råvarer og tilslutning til MeD er mindre naturlig. Dette gir et mer representativt bilde av effekten av selve dietten globalt, sammenliknet med andre faktorer som skiller disse folkegruppene.

### 4.3.3 Bias

Skjevheter kan forekomme i alle ledd av forskningsprosessen og kan føre til at resultater ikke samsvarer med virkeligheten (27). Selv om det er gjort en kritisk gjennomgang av forskningsartiklene i denne litteraturgjennomgangen, må man likevel ta høyde for at metodiske svakheter og mulige feilkilder kan forekomme og overføres. Valg av studiepopulasjon og utvalgsstørrelse er vesentlig for generaliserbarheten av forskningsresultatene. Studien til Kontou et al. hadde kun 500 deltakere, noe som betyr at man bør stille seg kritisk til betydningen av disse resultatene og om de kan generaliseres fra utvalget til en populasjon (20). Seleksjon av studiedeltakere vil kunne påvirkes av mange faktorer (27). Hver for seg eller samlet kan det gi opphav til skjevheter i resultatfortolkningene i forhold til populasjonen studien er ment å representere.

Faren med å bruke observasjonsstudier er at de som er/blir syke og de som ikke er/ikke blir syke kan ha hatt forskjellig risiko i utgangspunktet (12). Grundig informasjon om inklusjon- og eksklusjonskriterier, samt populasjonsbakgrunnen, gjør det mulig å vurdere om det foreligger systematiske feil som seleksjonsbias i en vitenskapelig publikasjon. Dette gjelder i høyest grad for kasus-kontrollstudiene hvor man retrospektivt undersøker personer som allerede har fått CRC opp mot en gruppe friske mennesker. I kasus-kontroll-studier må forskerne velge rimelig sammenliknbare kontroller, og i tillegg justere for de forskjeller som gjenstår i målte og kjente prognostiske faktorer. Slik som samtlige kohorter i denne litteraturgjennomgangen, ble kontroller (i kasus-kontroll studiene) med kjente risikofaktorer for CRC og tidligere CRC-diagnose ekskludert fra studien. Dette eksklusjonskriteriet kan føre til skjevheter fordi det skiller kontrollene fra kasusene som kan ha hatt ulike risikofaktorer i bakgrunn før diagnosetidspunkt.

Bevisst eller ubevisst over- eller underestimering av inntak av enkelte matvarer er et velkjent metodologisk problem i kostholdsundersøkelser som benytter spørreskjemaer (26). Dette vil føre til recall bias. Generelt ser man at det er en sterkere tendens til å underrapportere usunne matvarer og overrapportere sunne. Derfor er ikke nødvendigvis kartleggingen representativ for det vanlige kostholdet til testpersonen og feilrapportering kan skjule den virkelige terskeeffekten som en dose-respons-relasjon. Ingen av de inkluderte studiene har beskrevet kartlegging av vekt konsumert av de ulike matvarene utover hyppighet av konsum. Om disse faktorene er registrert og spiller inn på forskningsresultatene blir dermed uvisst. Jo mer omfattende frekvensskjemaet er, desto større er byrden for deltakerne (26). Kvantifisering av eksakt mengde og matvare er avhengig av hukommelse. En styrke ved kohorten til Reedy et al. var supplementet med to 24-timers recall intervju i tillegg til FFQ fordi tiden mellom inntak og rapportering er på under et døgn (15). Når det gjelder kasus-kontrollstudier er det ofte slik at de som er syke ofte husker langt bedre enn kontrollene (12). Dette fordi de har vært mer bevisst over deres livssituasjon i sykdomsperioden. For kasus-kontrollstudiene til Rosato et al. og Kontou et al. kan dette ha ført til skjevheter i responderingen fra de to ulike gruppene, og på denne måten gjort dem mindre sammenliknbare.

#### **4.3.4 Konfundering**

En vanlig feilkilde i observasjonell forskning innen medisin og helsefag er konfundering (27). Konfundering er et faktisk fenomen som må forstås i sammenheng med sykdomsbildet fordi det er med på å beskrive det observerte forholdets natur. Skjevheter blir det derimot dersom man unnlater å ta hensyn til disse faktorene. Dette kan gi skjevheter i resultater og konklusjonene som trekkes. En styrke ved kohortstudier, som dominerer denne litteraturstudien, er at detaljert informasjon om konfunderende faktorer kan samles inn og vurderes. Dette gjennom ekskludering, stratifisering og justering av forskningsresultatene. Konklusjoner fra systematiske kunnskapsoppsummeringer viser at abdominal fedme, generell fedme og overvekt har en overbevisende årsakssammenheng med CRC (3). Det samme gjelder for fysisk aktivitet på tykktarmskreft. Disse faktorene må derfor sees i sammenheng i vurderingen av risiko for CRC-krefttilfeller. Samtlige inkluderte studier testet for deltakernes fysiske aktivitetsnivå og KMI (15-23). Et flertall av disse viste at gruppene med høyest

tilslutning til MeD også var de mest fysisk aktive og de med lavest KMI (15, 17-19). Ut fra disse resultatene kan man derfor ikke si om MeD er primærårsaken til den reduserte risikoen. Ei heller i hvor stor grad dette påvirker studienes utfall. Alder på utvalget bør også ses i sammenheng til resultatene. Risiko for CRC korrelerer med økende alder, og Kreftregisteret beskriver en stadig økning i antall tyktarmskrefttilfeller blant de aller eldste (75+) (1). Med unntak av deltakerne i studien til Fung et al. (30-55 år), var deltakerne mellom 45-80 år. Det er derfor vanskelig å identifisere i hvilken grad lav tilslutning av MeD har på økt risiko for CRC i en allerede utsatt gruppe.

Å kontrollere for alle konfunderende faktorer er vanskelig fordi levevaner og livsstilsfaktorer kan endres i løpet av studietiden. Mangelfulle eksponeringsdata gjør dermed at mulige assosiasjoner ikke lar seg studere (3). Det finnes samtidig en rekke ukjente årsaker til sykdom, som vi aldri for tatt høyde for under tolkning av forskningsresultater (12).

#### 4.4 Betydning av funn

Et flertall av de gjennomgåtte studiene indikerer en effekt av MeD i forebygging av CRC (15-17, 19-23). På bakgrunn av de grunnleggende komponentene som definerer MeD, var det forventet at utfallet skulle peke i retning positiv helseeffekt for denne kostintervensjonen. Kostholdsmønsteret samsvarer i stor grad med Helsedirektoratets kostråd for å fremme folkehelse og forebygge sykdommer (3). Selv om våre gjennomgåtte studier viser en effekt av MeD på CRC er det likevel behov for videre forskning, siden effekten viser seg å variere mellom studiene. Studier om effekt av kosthold og levevaner er sammensatt. Resultaters utfall kan formes av en rekke konfunderende faktorer som gjør det vanskelig å oppdage den reelle effekten av et spesifikt kostholdsmønster (27). Som nevnt er samtlige gjennomgåtte studier gjort på eldre populasjoner. WCRF beskriver alder som en viktig risikofaktor for CRC (24). Studier gjort på yngre mennesker (lavrisikogrupper) vil være nødvendig for å kunne studere den reelle effekten av MeD og for å eventuelt kunne anbefale dette kostholdet i forebygging av CRC. Det kan være nyttig å undersøke om MeD har en forebyggende effekt gjennom dets sammensetning av næringsstoffer, eller om det er komponentenes vektstabiliserende effekt som påvirker i størst grad. Det bør også gjøres videre forskning på enkeltkomponenter for å



kunne studere deres effekt alene sammenliknet med en potensiell synergisk effekt for disse matvarene. Forskningen kan utvides til å dekke flere deltakere over lengre tidsforløp slik at utvalget kan generaliseres til den generelle befolkningen. Det kan være nyttig at fremtidige studier bruker samme indekser og scoringsystemer for MeD for å gjøre studiene mer sammenliknbare og for kunne identifisere den sanne effekten av kostholdet.

På sikt vil det være gunstig å redusere forekomsten av CRC ettersom insidensen av denne kreftformen stadig øker i Norge (1). Sett i økonomisk sammenheng vil en forebygging gjennom kosthold kunne føre til å redusere kostnadene og midlene i behandling og oppfølging av CRC-pasienter (2). Siden MeD kan sammenliknes med Helsedirektoratets gjeldende kostråd vil det i dag være nyttig å fremme disse retningslinjene slik av en implementering av disse overføres til befolkningen. Gode kostholdsvaner bør introduseres i ung alder for å etablere vaner som kan vare et helt livsløp.

## 5.0 Konklusjon

Denne litteraturstudien har undersøkt sammenhengen mellom Middelhavskostholdet og risikoen for CRC. Hensikten var å besvare følgende problemstilling: *"Hvilken effekt har Middelhavskostholdet i forebygging av tykk- og endetarmskreft?"*

Majoriteten av inkluderte studier viser at overholdelse av MeD kan redusere risikoen for CRC (15-17, 29-23). Åtte av ni inkluderte studier fant positive assosiasjoner mellom MeD og redusert risiko for CRC, mens seks av disse viste statistisk signifikante funn.

MeD ser ut til å inneholde flere kostholds-komponenter som er assosiert med redusert risiko for sykdommen. Kostholdet samsvarer dessuten i stor grad med Helsedirektoratets kostråd, så det var derfor ikke overraskende at MeD ville gi en positiv helseeffekt (1). Videre forskning er likevel ønskelig da de fleste inkluderte studiene har forsket på høyrisiko-grupper, og andre livsstilsfaktorer som vekt, alder og fysisk aktivitet også ser ut til å påvirke CRC-risiko.

Basert på dette konkluderer vi avslutningsvis med at høy overholdelse av MeD kan ha en beskyttende effekt mot CRC.

## Referanseliste

1. Krefregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Årsrapport 2016. Oslo: Krefregisteret 2016.
2. Helse- og omsorgsdepartementet: Sammen – mot kreft. Nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Regjering 2013.
3. Helsedirektoratet. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring 2011.
4. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandewal S, Prabhakaran S, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med.* 2014 jul 24;12:112.
5. Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale C, Bellavia M, et al. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iran J Public Health.* 2013 mai; 42(5): 449-457.
6. Mediterranean Diet. [Internett]. Boston: Oldways [hentet 2018-01-23]. Tilgjengelig på: <https://oldwayspt.org/traditional-diets/mediterranean-diet>
7. Donovan MG, Selmin OI, Doetschman TC, Romagnolo DF. Mediterranean Diet: Prevention of Colorectal Cancer. *Front. Nutr.* 2017 Dec 5;4:59.
8. Regjeringen.no. Helsedirektoratet. [Internett] Oslo; Regjeringen [Hentet 2018-03-30]. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dep/hod/org/etater-og-virksomheter-og-omsorgsdepartementet/underliggende-etater/helsedirektoratet/id213297/>

9. World Cancer Research Fund. Who we are & what we do. [Internett]. London. [hentet 2018-03-23]. Tilgjengelig fra: <https://www.wcrf.org/int/about-us/who-we-are-what-we-do>
10. Folkehelseinstituttet. Kritisk vurdering. Helsebiblioteket: Kunnskapsbasert praksis. [Internett]. [Hentet 2018-03-07]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering>
11. Laake P, Olsen HR, Benestad HB (red.) Forskning i medisin og biofag. 2.utgave. Oslo; 2013. Gyldendal.
12. Bjørndal A, Flottorp S, Klovning A. Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag. 3 utgave. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2013. 194s.
13. Sjekklistor for vurdering av forskningsartikler [Internett]. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2017. [Hentet 2018-02-01]. Tilgjengelig fra: [http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekklistor-for-vurdering-av-forskningsartikler\\_](http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekklistor-for-vurdering-av-forskningsartikler_)
14. Førde R. Helsinkideklarasjonen [Internett]. Oslo: De nasjonale Forskningsetiske Komiteene; Okt 2014 [hentet 2018-04-11]. Tilgjengelig fra: <https://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Lover-og-retningslinjer/Helsinkideklarasjonen/>
15. Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Wirfalt E, Flood A, Kipnis V, et al. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008 Jul 1;168(1):38-48.
16. Fung TT, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1429-35.

17. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, et al. Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2013 Mar 15;132(6):1404-11.
18. Vargas AJ, Neuhouser ML, George SM, Thomson CA, Ho GY, Rohan TE, et al. Diet Quality and Colorectal Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol*. 2016 Jul 1;184(1):23-32.
19. Park SY, Boushey CJ, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. High-quality Diets Associate With reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):386-94.
20. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D, et al. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr*. 2013 Mai;16(5):928-35.
21. Rosato V, Guercio V, Bosetti C, Negri E, Serraino D, Giacosa A, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer*. 2016 Aug 27;115(7):862-5.
22. Steck SE, Guinter M, Zheng J, Thomson CA. Index-based dietary patterns and colorectal cancer risk: a systematic review. *Adv Nutr*. 2015 Nov 13;6(6):763-73.
23. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 26;9(10).
24. World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. London: American institute for Cancer Research; 2017.

25. Kreftforeningen. Alkohol og kreft [Internett]. Oslo: Kreftforeningen. [Hentet 2018-04-16]. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/forebygging/alkohol-og-kreft/>
  
26. Andersen LF. Kostholdskartlegging. [Internett]. Oslo: Kostverktøyet, St. Olavs Hospital; 2016. [Hentet 2018-03-31]. Tilgjengelig fra: <http://www.kostverktoyet.no/helsepersonell/forskning/Kostholdskartlegging/>
  
27. Staff A. Bias. [Internett]. Oslo: De nasjonale forskningsetiske komiteene; 2015. [Hentet 2018-03-31]. Tilgjengelig fra: <http://www.etikkom.no/FBIB/Temaer/Spesielle-problemomrader/Bias/>