

PREKANCERÓZY A KARCINÓMY ŽALÚDKA A KOLOREKTA — HLADINY VYBRANÝCH MIKRONUTRIENTOV V KRVI

BEŇO I., ONDREIČKA R., MAGÁLOVÁ T., BRŤKOVÁ A., GRANČIČOVÁ E.

PRECANCEROSES AND CARCINOMAS OF THE STOMACH AND COLORECTUM — THE LEVELS OF MICRONUTRIENTS IN THE BLOOD

Background: Optimal saturation of organism by micronutrients — vitamins and trace elements — has a significant inhibitory effect on the origin and development of malign diseases.

Objectives: The aim of the study was to investigate the blood levels of A, C and E vitamins, Beta-carotene, zinc, and selenium in 249 patients with precanceroses (atrophic gastritis, hyperplastic polyp of the stomach, adenomas of the stomach and colorectum, ulcerative colitis), 96 patients with carcinoma of the stomach or colorectum, and to compare them with a control group of 130 people.

Results: We have discovered the frequency of decreased average levels of micronutrients in patients with precanceroses as follows: vitamin C > vitamins E and A > selenium > β carotene. In all groups of patients with carcinoma the average levels of vitamins and Beta-carotene were significantly decreased, the level of selenium has decreased only in the group of gastric carcinoma. The copper level was increased in the group of ulcerative colitis and in all groups with carcinoma.

Conclusion: The results indicate that in the primary prevention of these malign diseases it is necessary to improve the levels of the presented micronutrients in the population of the Slovak Republic by increasing the intake of fruit, vegetables and other sources of nutrition, the secondary prevention in persons with precanceroses requires an appropriate intermittent supplementation of micronutrients (chemoprevention). (Tab. 3, Ref. 24.)

Key words: vitamin C, vitamin E, vitamin A, Beta-carotene, trace elements, precanceroses of the stomach and colorectum, carcinoma of the stomach and colorectum.

Východiská: Optimálna saturácia organizmu mikronutrientmi — vitamínmi a stopovými prvkami — má významný inhibičný vplyv na vznik a vývoj malígnych ochorení.

Ciel práce: Cieľom práce bolo zistiť hladiny vitamínov A, C, E, β -karoténu, zinku, medi a selénu v krvi u 249 pacientov s prekancerózami (atrofická gastritída, hyperplastický polyp žalúdka, adenóm žalúdka alebo kolorekta, ulcerózna kolitída), 96 osôb s karcinómom žalúdka alebo kolorekta a porovnať ich so skupinou 130 kontrolných osôb.

Výsledky: Zistili sme frekvenciu znížených priemerných hladín mikronutrientov u pacientov s prekancerózami takto: vitamín C > vitamíny E a A > selén > β -karotén. Vo všetkých skupinách pacientov s karcinómom boli priemerné hladiny vitamínov a β -karoténu výrazne znížené, hladina selénu len v skupine karcinóm žalúdka. Hladina medi bola zvýšená v skupine ulceróznej kolitídy a vo všetkých skupinách s karcinómom.

Záver: Výsledky poukazujú na to, že v primárnej prevencii týchto malígnych ochorení je potrebné v populácii SR zlepšiť hladiny uvedených mikronutrientov zvýšením príjmu ovocia, zeleniny a iných potravinových zdrojov, v sekundárnej prevencii u osôb s prekancerózami je vhodná intermitentná suplementácia mikronutrientov (chemoprevenca). (Tab. 3, Lit. 24.)

Kľúčové slová: vitamín C, vitamín E, vitamín A, β -karotén, stopové prvky, prekancerózy žalúdka a kolorekta, karcinóm žalúdka a kolorekta.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 674–677

Bratisl. lek. Listy, 1997, č. 12, s. 674–677

Optimálne hladiny esenciálnych látok, najmä vitamínov a minerálií, sú bezpodmienečne potrebné pre zabezpečenie fyziologických metabolických procesov na molekulárnej úrovni. Viaceré z prijímaných mikronutrientov sú účinné neenzymatické antioxi-

dačné látky a významne ovplyvňujú priebeh oxidačných pochodov v organizme. V patogenéze mnohých patofyziologických procesov, ako je aterosgénna, karcinogénna, inflamácia, toxické poškodenia a iné, majú významnú úlohu aj reaktívne druhy kyselika (RDK). RDK môžu karcinogézu iniciovať alebo akcelerovať, najmä v prípadoch nedostatočnej aktivity antioxičnych enzýmov a pri zníženej koncentrácii neenzymatických (prirodzených) antioxičnych látok v organizme (Byers a Perry, 1992; Flagg a spol., 1995; Rautalahti a Huttunen, 1993).

Výskumný ústav výživy v Bratislave

The Research Institute of Nutrition, Bratislava

Address for correspondence: I. Beňo, MD, DSc, Výskumný ústav výživy, Limbová 14, 833 37 Bratislava, Slovakia.
Phone/Fax: +421.7.373 968

Viacere epidemiologické štúdie dokumentovali úzky vzťah medzi nedostatočným príjmom vitamínov A, C, E, β -karoténu, selénu a vznikom alebo rozvojom malígneho ochorenia na žalúdku a kolorekte (Block, 1991; Byers a Perry, 1992; Cohen a Bhagavan, 1995; Flagg a spol., 1995; Fontham a spol., 1986; Haenszel a spol., 1985; Logneckera spol., 1992; Rautalahti a Huttunen, 1993; Van Poppel, 1993; Vioque, 1995; Willet a Hunter, 1994). Kyselina askorbová (Vit C) a alfatokoferol (Vit E) sú prirodzené antioxidanty, ktoré blokujú rozvoj retazovej oxidačnej reakcie (Block, 1991; Rautalahti a Huttunen, 1993). Pri simultánnej aplikácii sa ich antioxidantný efekt vzájomne významne potencie v hydrofilnom a hydrofóbnom prostredí, na celulárnej úrovni v cytosóle a na celulárnych membránach (Rautalahti a Huttunen, 1993). Betakarotén (β -Car) má tiež antioxidantný efekt, no v podmienkach nižších koncentrácií RDK (Byers a Perry, 1992; Rautalahti a Huttunen, 1993). Do súčasnosti sa nepotvrdil jednoznačne antioxidantný efekt vitamínu A (Vit A), ukázalo sa však, že jeho dostatočná koncentrácia zabezpečuje normálnu funkciu epitelu, optimálnu proliferáciu a diferenciáciu buniek (Willet, 1994). Selén (Se), zinok (Zn) a meď (Cu) sú predovšetkým kofaktormi antioxidantných enzýmov — superoxidodismutázy a glutatiónperoxidázy, blokujúcich predovšetkým iniciačnú fázu oxidačnej reakcie (Rautalahti a Huttunen, 1993).

Cieľom predloženej štúdie bolo zistiť hladiny Vit A, vybraných vitamínov a stopových prvkov v krvi, ktoré sú prirodzenými neenzymatickými antioxidantnými látkami alebo súčasťami antioxidantných enzýmov v organizme u osôb s prekancerózami a s menej rozvinutým karcinómom žalúdka, kolonu a rekta.

Súbor pacientov a metodiky

Na klinickom oddelení Výskumného ústavu výživy sme sledovali 345 pacientov s prekancerózami alebo karcinómom žalúdka, kolonu a rekta, ako aj 130 kontrolných osôb. Pacientov sme komplexne klinicky vyšetrili — biochemicky, röntgenologicky, endoskopicky, histologicky a ultrasonograficky a následne sme ich zaradili do niektorej patologickej skupiny. Za prekancerózu sme považovali pokročilú atrofickú gastritídu (AG), hyperplastický polyp žalúdka (HP), adenóm žalúdka (AŽ), kolonu (AK) alebo rekta (AR) a dlhotrvajúcu rozsiahlu ulceróznu kolitídu (UK). V skupine pacientov s karcinómom žalúdka (KŽ), kolonu (KK) a rekta (KR) boli takí, u ktorých subjektívne ťažkosti netrvali dlho, nemali žiadny alebo výrazný pokles hmotnosti tela a pri klinickom vyšetrení sa nezistili vzdialené metastázy. Kontrolné skupiny sme vytvorili dve, v jednej (K1) sú zaradené osoby mladšie, v druhej (K2) osoby staršie. Boli to dobrovoľníci bez subjektívnych ťažkostí, s normálnymi biochemickými ukazovateľmi v krvi a s hmotnosťou tela do 130 % ideálnej hodnoty. Skupina K1 je kontrolou pre skupinu UK a skupina K2 je kontrolou pre ostatné patologickej skupiny. Rozdelenie vyšetrených, ich počty, pohlavie a vek je v tabuľke 1.

Hladiny vybraných vitamínov a stopových prvkov sa určovali v krvi, ktorú sme odoberali z vena cubiti ráno nalačno po štandardizovanom príjme jedla 24 hodín pred odberom.

Použité metodiky

Hladiny Vit A, Vit E a β -Car sme určovali v plazme pomocou HPLC podľa Nierenberga a Lestera (1985), koncentráciu Vit C

Tab. 1. Základná charakteristika sledovaného súboru.
Tab. 1. Basic characteristics of groups.

Skupina Group	Počet/Number n (M+Ž/W)	Vek/Age (r/y) x (min-max)
K1/C1	56 (28+28)	35,6 (20-48)
K2/C2	74 (40+34)	58,7 (42-75)
AG	37 (22+15)	59,3 (24-75)
HP	40 (18+22)	58,3 (33-76)
AŽGA	17 (10+7)	64,7 (42-73)
AK/CA	71 (45+26)	59,8 (21-80)
AR/RA	40 (24+16)	61,2 (38-76)
UK/UC	44 (19+25)	33,3 (15-60)
KŽ/GC	20 (10+10)	56,1 (41-75)
KK/CC	44 (30+14)	61,2 (38-76)
KR/RC	32 (17+15)	62,5 (40-75)

Skratky: M — muži, Ž — ženy, r — roky, K1, K2 — kontrolné súbory, AG — atrofická gastritída, HP — hyperplastický polyp, AŽ — adenóm žalúdka, AK — adenóm kolonu, AR — adenóm rekta, UK — ulcerózna kolitída, KŽ — karcinóm žalúdka, KK — karcinóm kolonu, KR — karcinóm rekta.

Abbreviations: M — men, W — women, y — years, C1, C2 — controls, AG — atrophic gastritis, HP — hyperplastic polyp, GA — gastric adenoma, CA — colonic adenoma, RA — rectal adenoma, UC — ulcerative colitis, GC — gastric cancer, CC — colonic cancer, RC — rectal cancer.

v leukocytoch podľa Omaye a spol. (1979). Koncentrácie stopových prvkov v sére sa určovali pomocou AAS (Varian Spectra AA-30), a to: Se podľa Jacobsona a Lockitcha (1988), Zn a Cu podľa Manuálu Varian Instruments (1989).

Výsledky sa štatisticky spracovali pomocou programu ANOVA.

Výsledky

Vitamin A. Koncentráciu Vit A sme pozorovali zníženú z prekanceróz v skupine AG, AK, AR, UK a vo všetkých skupinách s karcinómom, pričom najnižšie hodnoty sa našli u KŽ a KR (tab. 2).

Vitamíny C, E a β -karotén. V tabuľke 2 uvádzame priemerné koncentrácie týchto látok v sledovaných skupinách. Frekvenciu znížených koncentrácií prirodzených antioxidantných látok sme pozorovali u osôb s prekancerózami v takomto poradí:

Vit C > Vit E > β -Car.

Vo všetkých skupinách pacientov s karcinómom boli priemerné hladiny sledovaných látok patologicky znížené. Najčastejšie sme pozorovali zníženie hodnoty Vit C a β -Car.

V porovnaní s kontrolným súborom sa výrazný pokles priemerných hodnôt zistil takto:

Vit C — vo všetkých sledovaných skupinách, najmä AR, KŽ a KK;

Vit E — v skupinách AŽ, HP, UK, KŽ, KK a KR;

β -Car — v skupine UK, KŽ, KK a KR.

Stopové prvky Zn, Cu a Se. Priemerné koncentrácie prvkov v sledovaných skupinách sú v tabuľke 3.

Tab. 2. Koncentrácie vitamínov A (VIT A), E (VIT E), β -karoténu (β -CAR) v sére a vitamínu C (VIT C) v leukocytoch.
Tab. 2. Serum concentrations of vitamin A (VIT A), E (VIT E), β -carotene (β -CAR) in serum and vitamin C (VIT C) in leukocytes.

Skupina Group	VIT A μ M/l x \pm SD	β -CAR μ M/l x \pm SD	VIT C nM.10 ⁸ Le x \pm SD	VIT E μ M/l x \pm SD
K1/C1*	0,65 \pm 0,15	0,33 \pm 0,08	124 \pm 53	22,5 \pm 10,3
K2/C2**	0,61 \pm 0,17	0,30 \pm 0,09	135 \pm 61	23,1 \pm 12,8
AG	0,52 \pm 0,16 ^b	0,31 \pm 0,19	87 \pm 33 ^c	17,7 \pm 12,2
HP	0,67 \pm 0,31	0,43 \pm 0,40 ^b	79 \pm 40 ^c	14,2 \pm 7,1 ^b
AŽ/GA	0,59 \pm 0,15	0,38 \pm 0,30	87 \pm 42 ^b	10,0 \pm 4,3 ^b
AK/CA	0,56 \pm 0,29 ^a	0,27 \pm 0,23	94 \pm 36 ^c	16,4 \pm 9,4 ^a
AR/RA	0,50 \pm 0,16 ^c	0,29 \pm 0,26	77 \pm 39 ^c	17,9 \pm 12,4
UK/UC	0,50 \pm 0,16 ^c	0,13 \pm 0,07 ^c	86 \pm 26 ^c	10,6 \pm 4,8 ^c
KŽ/GC	0,39 \pm 0,15 ^c	0,15 \pm 0,09 ^c	75 \pm 21 ^c	15,4 \pm 11,6 ^a
KK/CC	0,47 \pm 0,16 ^c	0,20 \pm 0,16 ^c	79 \pm 29 ^c	14,5 \pm 6,4 ^b
KR/RC	0,40 \pm 0,17 ^c	0,12 \pm 0,07 ^c	90 \pm 36 ^b	14,6 \pm 6,0 ^a

Skratky pozri tab. 1.

Štatistické hodnotenie:

^a, ^b, ^c - p<0,05, 0,01, 0,001,

* - medzi K1 a UK,

** - medzi K2 a ostatnými patologickými skupinami.

Abbreviations: see Tab. 1.

Statistical analysis:

^a, ^b, ^c - p<0,05, 0,01, 0,001,

* - between C1 and UC,

** - between C2 and others pathological groups.

Tab. 3. Koncentrácie zinku (Zn), medi (Cu) a selénu (Se) v sére.
Tab. 3. Serum concentrations of zinc (Zn), copper (Cu) and selenium (Se).

Skupina Group	Zn μ M/l x \pm SD	Cu μ M/l x \pm SD	Se μ M/l x \pm SD
K1/C1*	15,2 \pm 2,4	17,6 \pm 2,9	0,80 \pm 0,10
K2/C2**	15,2 \pm 2,4	17,6 \pm 3,0	0,80 \pm 0,22
AG	15,0 \pm 2,0	16,4 \pm 3,4	0,77 \pm 0,24
HP	14,8 \pm 1,8	16,1 \pm 2,8 ^a	0,63 \pm 0,23 ^c
AŽ/GA	14,7 \pm 2,1	17,5 \pm 2,8	0,65 \pm 0,25 ^b
AK/CA	15,4 \pm 2,1	17,0 \pm 3,1	0,77 \pm 0,22
AR/RA	15,5 \pm 2,2	17,7 \pm 3,5	0,74 \pm 0,24
UK/UC	15,7 \pm 2,9	19,5 \pm 4,3 ^c	0,68 \pm 0,27 ^a
KŽ/GC	15,1 \pm 3,3	19,6 \pm 4,5 ^b	0,62 \pm 0,17 ^c
KK/CC	14,9 \pm 1,8	18,1 \pm 3,3 ^a	0,77 \pm 0,24
KR/RC	16,0 \pm 2,0	19,2 \pm 3,6 ^c	0,77 \pm 0,22

Skratky: pozri tab. 1.

Štatistické hodnotenie:

^a, ^b, ^c - p<0,05, 0,01, 0,001.

* - medzi K1 a UK,

** - medzi K2 a ostatnými patologickými skupinami.

Abbreviations: see Tab. 1.

Statistical analysis:

^a, ^b, ^c - p < 0,05, 0,01, 0,001,

* - between C1 and UC,

** - between C2 and others pathological groups.

Priemerná hladina Zn nebola ani v jednej patologickej skupine významne zmenená v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Priemerná koncentrácia Cu bola nižšia v skupine HP, no naopak významne vyššia sa našla v skupine UK a vo všetkých skupinách s karcinómom.

Priemerná koncentrácia Se sa našla znížená u pacientov s patologickými zmenami na žalúdku — HP, AŽ a KŽ, a z ostatných skupín len v skupine UK.

Diskusia

V poslednom desaťročí sa mimoriadne zintenzívil výskum vzťahu výživy ku karcinogéne. Ukázalo sa, že je predovšetkým úzky vzťah medzi faktormi výživy a výskytom karcinómu žalúdka a kolorekta. Z možných protektívnych faktorov malígneho procesu v týchto lokalitách sa mimoradna pozornosť venuje príjmu mikronutrientov (vitamínov a minerálnych látok) v potrave, resp. ich koncentrácií v krvi a tkanivách.

Je všeobecne známe, že dostatočný príjem ovocia a zeleniny, ktoré sú jedným z hlavných zdrojov esenciálnych mikronutrientov v potrave, znižuje riziko malígnych ochorení zásahom do rôznych patogenetických mechanizmov karcinogézy. Už sme uviedli, že niektoré mikronutrienty sú mimoriadne dôležité pre maturáciu buniek (Vit A) a v antioxidantných procesoch (Vit C, Vit E, β -Car, Cu, Zn, Se) pri likvidácii RDK, čím zabraňujú poškodeniu celulárnych membrán (peroxidácii membránových lípidov), štruktúr DNA, intracelulárnych proteínov a podobne. Dostatočná koncentrácia Vit C a Vit E významne inhibuje syntézu nitrózamínov, ktoré sa považujú za najdôležitejšie karcinogény pri vzniku KŽ (Correa, 1992). Mnoho epidemiologických štúdií ("case-control" a "cohort studies") sledovalo vzťah príjmu mikronutrientov v potrave alebo ich hladiny v krvi k riziku vzniku KŽ, KK a KR.

Vo viacerých prácach sa konštatovalo, že riziko vzniku KŽ, KK a KR významne klesá, ak sa zvyšuje príjem mikronutrientov v potrave, alebo ich hladiny sú vyššie v krvi: Vit C (Block, 1991; Byers a Perry, 1992; Cohen a Bhagavan, 1995; Flagg a spol., 1995), Vit E (Byers a Perry, 1992; Flagg a spol., 1995; Haenszel a spol., 1985; Lognecker a spol., 1992), β -Car (Byers a Perry, 1992; Flagg a spol., 1995; Van Poppel, 1993), Vit A (Flagg a spol., 1995; Morgan, 1991; Riboli, 1990; Vioque a spol., 1995; Willet, 1994), Se (Flagg a spol., 1995). Viaceré štúdie takýto efekt však nepotvrdzujú (Byers a Perry, 1992; Cohen a Bhagavan, 1995; Riboli, 1990; Van Poppel, 1993).

Aj u osôb s prekancerózami žalúdka (AG, dysplázia a intesťinálna metaplázia) a kolorekta (AK, AR) sa zistilo zníženie príjmu niektorých mikronutrientov v potrave alebo ich znížené hladiny v krvi: Vit C (Caygill, 1992; Cohen a Bhagavan, 1995; Fontham a spol., 1986), Vit E (Haenszel a spol., 1985), β -Kar (Haenszel a spol., 1986) a Se (Chen a spol., 1992).

Suplementácia Vit C, Vit E, β -Car, Vit A event. Se rôznym rizikovým populačným skupinám alebo aplikovaná pri prekancerózach žalúdka a kolorekta, obvykle znížila riziko vzniku KŽ, KK, KR (Blot a Li, 1993; Chen a spol., 1992; Paganelli a spol., 1992), zriedkavejšie toto riziko neovplyvnila (Greenberg a spol., 1994).

V tejto štúdií sme nadviazali na niektoré práce citovaných autorov, ktorí sledovali hladiny mikronutrientov v krvi. Rozšírili sme skupinu sledovaných prekanceróz o HP, AŽ a UK. V porovnaní s citovanými prácami sa ukázalo, že u našich pacientov s pre-

kancerózami (ale aj s karcinómom) žalúdka a kolorekta dominujú nízke hladiny Vit C v leukocytoch, ktoré do určitej miery reprezentujú aj saturáciu tkanív týmto vitamínom. Keďže epidemiologické štúdie v populácii SR opakovane potrdzujú zníženie hladín Vit C v krvi v rôznych skupinách obyvateľstva (Budlovský, 1989), nie je naše pozorovanie prekvapujúce. Konštatovali sme, že pri prekancerózach žalúdka frekvencia znížených hodnôt mikronutrientov bola v poradí:

Vit C > Vit E > Se > Vit A > β-Car,

kým pri prekancerózach kolorekta toto poradie bolo:

Vit C > Vit A > Vit E > β-Car > Se.

Zníženie koncentrácií Zn a Cu sa pozorovalo len sporadicky.

Pokles koncentrácie Vit A a prirodzených antioxidantov v krvi u osôb s karcinómom sa zistil takmer vždy znížený, zrejme ako dôsledok ich nedostatočného príjmu potravou, pravdepodobne u mnohých už v období prekancerózných lézií žalúdka a kolorekta.

Výsledky u našich pacientov dávajú podnet na primárnu prevenciu malígnych ochorení žalúdka a kolorekta v populácii a to naďalej zvyšovať príjem týchto látok v potrave (zelenina, ovocie a iné zdroje) a v sekundárnej prevencii u osôb s prekancerózami uvažovať o intermitentnej suplementácii niektorých vitamínov a stopových prvkov chemoprevenciou.

Záver

Štúdium krvných hladín Vit A, Vit C, Vit E, β-Car a Se u pacientov s prekancerózami žalúdka a kolorekta poukázalo na častý výskyt ich znížených hodnôt. U pacientov s karcinómom na týchto orgánoch pokles hladín bol obvykle pravidelným nálezom.

Keďže dostatočná saturácia organizmu uvedenými esenciálnymi látkami je potrebná pre normálnu proliferáciu a diferenciáciu buniek a pre udržanie účinnej antioxidačnej obrany na celulóvej úrovni, je nevyhnutné v prevencii malígnych ochorení žalúdka a kolorekta dbať o dlhodobý dostatočný príjem týchto mikronutrientov od mladosti.

Literatúra

Block G.: Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. *Amer. J. clin. Nutr.*, 53, 1991, s. 2705—2825.

Blot W.J., Li J.Y., Taylor P.R.: Nutrition intervention trials in Linxian China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 1993, s. 1483—1492.

Budlovský J.: Výskum výživy mestského a prímestského obyvateľa vzhľadom na zmenené životné podmienky. Záver správa výsk. úlohy ŠP TIR P 12-535-816-01/05, VÚV, Bratislava, 1989, s. 151.

Byers T., Perry G.: Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Ann. Rev. Nutr.*, 12, 1992, s. 139—159.

Caygill C.P.K.: UK subgroup of ECP-EURONUT-IM study group. Plasma vitamin concentration in patients with intestinal metaplasia and in controls. *Europ. J. Cancer Prev.*, 1, 1992, s. 177—182.

Chen J., Geissler C., Parpia B., Li J., Campbell T.C.: Antioxidant status and cancer mortality in China. *Int. J. Epidemiol.*, 97, 1992, s. 357—363.

Cohen M., Bhagavan H.N.: Ascorbic acid and gastrointestinal cancer. *J. Amer. Coll. Nutr.*, 14, 1995, s. 565—578.

Correa P.: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — first American cancer study award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.*, 52, 1992, s. 6735—6740.

Flagg E.W., Coates R.J., Greenberg R.S.: Epidemiologic studies on antioxidants and cancer in humans. *J. Amer. Coll. Nutr.*, 14, 1995, s. 419—427.

Fontham E., Zavala D., Correa P.: Diet and chronic atrophic gastritis. A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76, 1986, s. 621—627.

Greenberg E.R., Baron J.A., Tosteson T.D., Freeman D.H., Beck G.J., Bond J.H., Colacchio T.A., Collier J.A., Frankl H.D., Stevens M.M.: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *New Engl. J. Med.*, 331, 1994, s. 141—147.

Haenszel W., Correa P., Lopez A., Cuello C., Zarama G., Zavala D., Fontham E.: Serum micronutrient levels in relation to gastric pathology. *Int. J. Cancer*, 36, 1985, s. 43—48.

Jacobson E.B., Lockitch G.: Direct determination of selenium by graphite-furnace atomic absorption spectrometry with deuterium background correction and reduced palladium modifier: age specific ranges. *Clin. Chem.*, 34, 1988, s. 709—714.

Lognecker M.P., Moreno J.M.M., Knekt P., Nomura A.M.Y., Schober S.E., Stählin H.B., Wald J., Gey K.F., Willett W.C.: Serum alpha-tocopherol concentration in relation to subsequent colorectal cancer: pooled data from five cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84, 1992, s. 430—435.

Manual Varian Instrumets at Work No. AA-85, Australia, 1989, s. 89.

Morgan J.W.: Case-control study of vitamin A intake and colorectal cancer in Seventh-day adventist. *Diss. Abstr. Int.*, 51, 1991, s. 4300.

Nierenberg D.W., Lester D.C.: Determination of vitamins A and E in serum and plasma using a simplified clarification method and high performance liquid chromatography. *J. Chromatography*, 345, 1985, s. 275—284.

Omeye S.T., Turnbull J.D., Sauberlich H.E.: Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues, and fluids. S. 3—11. In: Mc Cormick D.B., Wright L.D. (Eds.): *Methods in enzymology*. Vol. 62. New York, Academic Press 1979.

Paganelli G.M., Biasco G., Brandi G., Santucci R., Gizzi G., Villani V., Cianci M., Miglioli M., Barbara L.: Effect of vitamin A, C, and E supplementation on rectal cell proliferation in patients with colorectal adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 84, 1992, s. 47—51.

Rautalahti M., Huttunen J.: Antioxidant and carcinogenesis. *Ann. Med.*, 25, 1993, s. 435—441.

Riboli E.: European prospective study on nutrition and cancer. Report of on going activities No.3. IARC, Lyon, 1990, s. 149.

Van Poppel G.: Carotenoids and cancer: an update with emphasis on human intervention studies. *Europ. J. Cancer*, 29A, 1993, s. 1335—1344.

Vioque J., Egea C.M., Porta M.: Stomach cancer mortality in Spain: an ecological analysis of diet, altitude, latitude, and income. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 49, 1995, s. 441—442.

Willett W.C., Hunter D.J.: Vitamin A and cancers of the breast, large bowel, and prostate: epidemiologic evidence. *Nutr. Rev.*, 52, 1994, s. S53—S59.

Do redakcie došlo 2.10.1996.