Unos vitamina B12 hranom odrasle populacije u dvije regije Hrvatske

Kožić, Snježana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:362212

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

REPOZITORIJ PTFOS PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Snježana Kožić

UNOS VITAMINA B_{12} HRANOM ODRASLE POPULACIJE U DVIJE REGIJE HRVATSKE

DIPLOMSKI RAD

Osijek, listopad 2014.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane
Katedra za prehranu
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija
Nastavni predmet: Dijetoterapija
Tema rada je prihvaćena na IX. sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek održanoj 20. lipnja 2013.
Mentor: *doc. dr. sc. Ines Banjari*

UNOS VITAMINA B_{12} HRANOM ODRASLE POPULACIJE U DVIJE REGIJE HRVATSKE

Snježana Kožić, 163-DI

Sažetak:
Nedostatak vitamina B_{12} se povezuje s nizom neuroloških, hematoloških i gastrointestinalnih bolesti. U novije vrijeme istražuje se njegova povezanost s kolorektalnim karcinomom (CRC-om). CRC pokazuje jaku korelaciju s prehranom, te je zbog razlike u prehrani i incidenciji CRC-a cilj istraživanja bio analizirati prehrambeni unos vitamina B_{12} u odrasloj populaciji Osječko-baranjske županije i Dalmacije. Studija je provedena u suradnji s Hrvatskom agencijom za hranu. Ispitanici su ispunili semikvantitativni upitnik o učestalosti konzumacije namirnica, koji je obuhvatio najvažnije prehrambene izvore vitamina B_{12}; meso, ribu, mlijeko i mliječne proizvode, te jaja. Medijan unosa vitamina B_{12} u Dalmaciji (n=165) iznosi 1,60 µg/dan, a u Osječko-baranjskoj županiji (n=178) 3,76 µg/dan. Ispitanici Osječko-baranjske županije najveći dio unosa vitamina B_{12} dobivaju iz mesa, dok ga ispitanici Dalmacije dobivaju iz ribe. Utvrđene razlike u prehrani mogle bi biti razlog razlike u incidenciji CRC-a ove dvije regije. Utvrđene su značajne razlike po spolu, dobi i životnoj sredini i unosu vitamina B_{12} u ove obje promatrane regije. Istovremeno, bolje prehrambene navike ispitanika Osječko-baranjske županije pozitivno koreliraju s unosom vitamina B_{12}. Dobiveni rezultati ukazuju na potrebu detaljnije analize utjecaja prehrambenog unosa vitamina B_{12} na razvoj CRC-a.

Ključne riječi: *vitamin B_{12}, kolorektalni karcinom, incidencija kolorektalnog karcinoma, Osječko-baranjska županija, Dalmacija, prehrambeni izvori*

Rad sadrži: 68 stranica
12 slika
15 tablica
1 prilog
89 literaturna referenca

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. *Daniela Čačić Kenjerić* — predsjednik
2. doc. dr. sc. *Ines Banjari* — član-mentor
3. prof. dr. sc. *Tomislav Klapec* — član
4. prof. dr. sc. *Milena Mandić* — zamjena člana

Datum obrane: 9. listopada 2014.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Food and Nutrition Research
Subdepartment of Nutrition
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Scientific area: Biotechnical sciences
Scientific field: Food technology
Course title: Diet therapy
Thesis subject was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology Osijek at its session no. IX held on June 20th, 2013.
Mentor: *Ines Banjari*, PhD, assistant prof.

DIETARY INTAKE OF VITAMIN B_{12} IN ADULT POPULATION FROM TWO CROATIAN REGIONS

Snježana Kožić, 163-DI

Summary:
Vitamin B_{12} deficiency is associated with a number of neurological, haematologican and gastrointestinal diseases. Recent research has also studied its relationship with colorectal cancer (CRC). CRC is showing strikingly high correlation with diet and due to the differences in diet and incidence of CRC, the aim of this study was to analyse the dietary intake of vitamin B_{12} in the adult population of Osijek-Baranja County and Dalmatia. The study was conducted in cooperation with the Croatian Food Agency. Respondents were asked to fill semi-quantitative food frequency questionnaire, consisting of foods considered to be the best dietary sources of vitamin B_{12}, i.e. meat, fish, milk and products, and eggs. Median intake of vitamin B_{12} in Dalmatia (n=165) is 1.60 µg/day, and 3.76 µg/day in Osijek-Baranja county (n=178). Respondents from Osijek-Baranja County got most of their intake of B_{12} from meat, while respondents from Dalmatia got most of their intake of B_{12} from fish. This difference in diet could be the reason for the differences in the incidence of CRC in these two regions. Gender, age and living conditions significantly affected vitamin B_{12} intake in both regions. At the same time, better dietary habits of respondents from Osijek-Baranja County were positively correlated with B_{12} intake. There is a need for a more detailed analysis of the effect of dietary intake of vitamin B_{12} on CRC.

Key words: *vitamin B_{12}, colorectal cancer, incidence of colorectal cancer, Osijek-Baranja county, Dalmatia, food sources*

Thesis contains: 68 pages
12 figures
15 tables
1 supplement
89 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. *Daniela Čačić Kenjerić,* PhD, prof. — chair person
2. *Ines Banjari*, PhD, assistant prof. — supervisor
3. *Tomislav Klapec*, PhD, prof. — member
4. *Milena Mandić*, PhD, prof. — stand-in

Defense date: October 9th, 2014.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem, svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ines Banjari, koja je svojim znanstvenim i stručnim savjetima oblikovala ideju i svojim savjetima pomogla pri izradi ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem Hrvatskoj agenciji za hranu, na podacima potrebnim za provedbu ovog istraživanja.

Hvala svima koji su mi tijekom ovog studija pružili svoje prijateljstvo. Posebno hvala Goranu, na svakom: „Ponosan sam na tebe.“

Na kraju bih se zahvalila svojoj obitelji na ljubavi i potpori kroz sve godine studija.

Sadržaj

1. UVOD 1

2. TEORIJSKI DIO 5

2.1. VITAMIN B_{12} 6

2.1.1. Izvori i preporuke za unos 8

2.1.2. Bioraspoloživost i stabilnost 10

2.1.3. Distribucija u tkivima 11

2.1.4. Izlučivanje iz organizma 12

2.2. APSORPCIJA, TRANSPORT I METABOLIZAM 13

2.2.1. Apsorpcija i transport u probavnom sustavu 13

2.2.2. Stanični metabolizam 15

2.3. DEFICIT VITAMINA B_{12} 18

2.4. KARCINOGENEZA I VITAMIN B_{12} 21

2.4.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj 24

2.4.2. Rizični čimbenici povezani s kolorektalnim karcinomom 25

3. EKSPERIMENTALNI DIO 28

3.1. ZADATAK 29

3.2. MATERIJALI I METODE 30

3.3. ISPITANICI 32

3.3.1. Procjena prehrane u Osječko-baranjskoj županiji 32

3.3.2. Procjena prehrane u Dalmaciji 33

3.3.3. Statističke metode 35

4. REZULTATI 36

4.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA 37

4.2. UNOS VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE 39

4.3. USPOREDBA KATEGORIZIRANIH UNOSA VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE 41

4.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE 43

5. RASPRAVA 45

5.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA 46

5.2. UNOS VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE 47

5.3. USPOREDBA KATEGORIZIRANIH UNOSA VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE 48

5.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE 49

6. ZAKLJUČCI 51

7. LITERATURA 54

8. PRILOZI 65

Popis oznaka, kratica i simbola

AICR	American Institute for Cancer Research
CRC	kolorektalni karcinom ili rak debelog crijeva
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
EFSA	European Food Safety Authority
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IF	unutrašnji faktor
IOM	Institute of Medicine, Food and Nutrition Board
RDA	preporučeni dnevni unos
THF	tetrahidrofolat
WHO	World Health Organization

1. UVOD

Vitamin B_{12} pripada skupini B vitamina, a njegovi izvori u prehrani su samo namirnice životinjskog podrijetla. Preporučeni dnevni unos vitamina B_{12} iznosi 2,4 μg. Kemijski je među stabilnijim vitaminima, i ne gubi se lako kuhanjem (Ball, 2006.). U ljudskom se organizmu pohranjuje u jetri i mišićima, te se izlučuje iz organizma putem stolice ili mokraće (Ball, 2006.; Green i Miller, 2007.; Combs, 2008.).

Apsorpcija vitamina B_{12} je veoma složeni proces koji uključuje tri proteina koja imaju svojstvo vezanja vitamina B_{12}, a to su: haptokorin, unutrašnji faktor i transkobalamin (Gräsbeck, 2013.). Unutrašnji faktor proizvode parijetalne stanice želuca, a ako dođe do disrupcije proizvodnje unutrašnjeg faktora, npr. lijekovima, upalom želučane stijenke i sličnim gastrointestinalnim bolestima, sama apsorpcija vitamina B_{12} naglo opada (Lachneru i sur., 2012.). Uloga vitamina B_{12} u ljudskom organizmu je daleko od zanemarive; on sudjeluje u C-1 metabolizmu, regenerira metionin i sprečava akumulaciju homocisteina koji je uključen u vaskularnu degeneraciju (Guent i sur., 2013.).

U zadnje se vrijeme utjecaj vitamina B_{12} na ljudsko zdravlje ekstenzivno istražuje. Jedan od razloga je i pojava neuropsihijatrijskih problema prije manifestacije kliničkog deficita (Lachner i sur., 2012.). Posebno osjetljiva populacijska skupina su osobe starije životne dobi, djeca i dojenčad, te vegetarijanci i vegani (Rush i sur., 2014.; Andres i sur. 2004.).

Smatra se da bi vitamin B_{12} preko C-1 metabolizma mogao imati i važnu zaštitnu ulogu u karcinogenezi. U tom smislu, uspoređuje ga se s folatom i povezuje sa zaštitnom ulogom u razvoju karcinoma debelog crijeva (CRC-a) (Kune i Watson, 2006.; Murtaugh i sur., 2007.; Dahlin i sur., 2008.). Zasada su dobiveni samo proturječni rezultati, ali se naglašava potreba za intenzivnijim istraživanjima vezanim uz vitamin B_{12} i njegov utjecaj na CRC.

U međuvremenu, CRC je u porastu, te je prema zadnjim podacima drugi najčešći karcinom u Hrvatskoj. U razdoblju od 1983. do 2004. broj novih slučajeva CRC-a se povećao za 124 %, a broj umrlih od CRC-a za 86 % (HZJZ, 2013.). Ovakvo stanje je alarmantno, ali s obzirom da se rizik CRC-a može drastično smanjiti promjenama u prehrani i načinu života, pravilnom edukacijom i naporima koji su već sad postignuti u ranoj dijagnostici, ove brojke mogu se značajno popraviti.

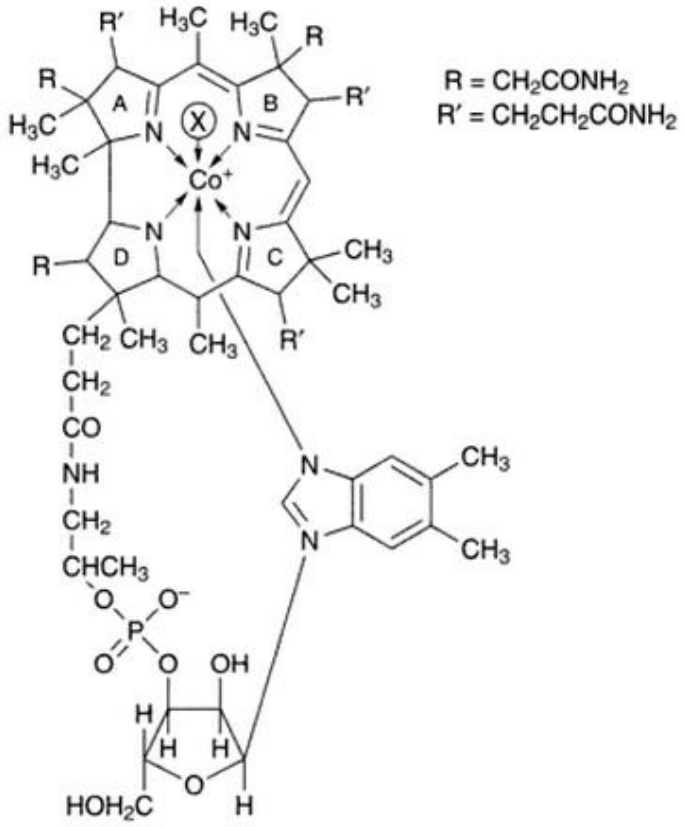
Prehrana najviše utječe na CRC (Banjari i Fako, 2014.; Johnson i sur., 2013.). Prehrambene navike se značajno razlikuju u pojedinim regijama Hrvatske, stoga ne iznenađuje kako su stope incidencije CRC-a različite po županijama (HZJZ, 2013.).

Cilj ovog rada bio je utvrditi razlike u unosu vitamina B_{12} između dvije regije Hrvatske, Osječko-baranjske županije i Dalmacije. Osim toga, cilj je bio i utvrditi postoji li povezanost s nekim od literarno poznatih rizičnih čimbenika za CRC koji su povezani s prehranom.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. VITAMIN B_{12}

Vitamin B_{12} pripada vitaminima B skupine koji su topljivi u vodi, posjeduju funkciju koenzima, te imaju važnu ulogu u pretvorbi hrane u energiju. Vitamin B_{12}, od svih vitamina, ima najveću i najkompliciraniju strukturu (**Slika 1**). Jedinstven je jer jedini posjeduje metalni ion, kobalt. Sa semantičkog stanovišta, izraz „vitamin B_{12}" odnosi se na spojeve iz hrane koji održavaju pravilan metabolizam u stanicama sisavaca, dok se izraz „kobalamin" odnosi na strukturna, molekularna i metabolička svojstva raznih izoforma, poput metilkobalamina i 5-deoksiadenozilkobalamina, dva oblika vitamina B_{12} koja nalazimo u ljudskom organizmu. Metilkobalamin je dominantni oblik vitamina B_{12} koji se nalazi u ljudskoj plazmi i citosolu stanica, te služi kao kofaktor enzimu metionin sintazi (Green i Miller, 2007).



Slika 1 Molekularna struktura vitamina B_{12} (Ball, 2006.)

Vitamin B_{12} je esencijalan u mnogim biokemijskim reakcijama, jedna od njegovih uloga je u samoj produkciji komponenata koje čine ljudsku deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Zbog toga, tkiva koja se stalno dijele i obnavljaju, poput koštane srži, respiratornog i probavnog

trakta, zahtijevaju stalnu opskrbu vitaminom B_{12}. Potreban je i za adekvatno funkcioniranje neurološkog sustava (Combs, 2008.)

Mikroorganizmi, primarno bakterije, su jedini organizmi koji proizvode vitamin B_{12}, a životinje unose B_{12} konzumiranjem trave ili zemlje koja je kontaminirana tim mikroorganizmima ili vitamin B_{12} proizvode bakterije koje se nalaze u probavnom sustavu preživača. Tako su jedini izvori vitamina B_{12} meso, riba i sirovine animalnog podrijetla, poput mlijeka i jaja. Zbog toga ljudi koji su na strogoj vegetarijanskoj ili veganskoj prehrani često imaju neadekvatan unos vitamina B_{12}, a ako se takvo stanje nastavi može dovesti do anemije i periferalne neuropatije. Mnogi vegetarijanci nisu strogi vegani i ne odriču se sve hrane animalnog podrijetla, pa avitaminoza kod njih ipak nije učestala pojava (Combs, 2008).

2.1.1. Izvori i preporuke za unos

Kako je ranije spomenuto, glavni izvori vitamina B_{12} u ljudskoj prehrani su meso i ostali proizvodi animalnog podrijetla. Životinje svoje zalihe vitamina koncentriraju i pohranjuju u jetri, pa je upravo jetra, i to goveđa, najbogatiji izvor vitamina B_{12} (**Tablica 1**). Osim jetre, tu su školjke i bubrezi kao najbogatiji izvori tog vitamina, ali ne i najvažniji, jer se oni ne konzumiraju toliko često kao npr. mliječni proizvodi, meso, jaja ili riba.

Tablica 1 Prehrambeni izvori vitamina B_{12} (Combs, 2008.)

Namirnice	Vitamin B_{12} (µg/100g)
Meso	
Junetina	1,94
Goveđe jetrice	100
Svinjetina	0,55
Šunka	0,8
Pileće jetrice	24,1
Puretina	0,38
Mlijeko i mliječni proizvodi	
Mlijeko	0,36
Sirevi	0,36
Jogurti	0,36
Riba i morska hrana	
Pastrva	7,8
Sardine	28
Haringe	4,3
Losos	3,2
Tuna	2,8
Škampi	1,9
Školjke	21,2
Ostalo	
Jaja	1,26

Količina B_{12} koju možemo naći u mesu preživača ovisi o količini kobalta kojeg unesu putem svoje prehrane. Uz dovoljnu količinu kobalta u ishrani preživača, oni u svome mesu pohranjuju više vitamina B_{12} nego što to čine ostale životinje koje nisu preživači (Combs,

2008). S druge pak strane, biljke ne sintetiziraju vitamin B_{12}, ali u namirnicama biljnog podrijetla on se katkada može pronaći u tragovima, obično je razlog tome kontaminacija biljaka. Neke studije ukazuju kako pod određenim uvjetima, neke biljke poput algi, ipak sintetiziraju kobalaminske spojeve, no takvi spojevi su neaktivni i biološki nedostupni (Dagnelie i sur. 1991.; Watanabe i sur., 2006.; Watanabe 2007.). Vegani i vegetarijanci koji izbjegavaju meso, jaja i mliječne proizvode, vitamin B_{12} uglavnom dobivaju iz obogaćenih prehrambenih proizvoda.

Preporučeni dnevni unos (RDA) vitamina B_{12} za odraslu populaciju je 2,4 µg/dan (IOM, 2000.). Dnevna količina vitamina koja je dostatna za održavanje adekvatnog nivoa vitamina u serumu, te za eritropoezu i ostale hematološke funkcije je u stvarnosti manja. Pretpostavlja se da je bioraspoloživost vitamina B_{12} iz hrane 50 %. Pri unosu relativno visokih doza vitamina B_{12}, nisu primijećeni nikakvi zdravstveni problemi, te ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza da bi se odredila tolerirana gornja granica unosa (IOM, 2000.).

Tablica 2 Preporučeni dnevni unos vitamina B_{12} (µg/dan) po spolu i dobi (IOM, 2000.)

Dob (godina)	Muškarci	Žene	Trudnoća
1 – 3	0,9	0,9	
4 – 8	1,2	1,2	
9 – 13	1,8	1,8	
14 – 18	2,4	2,4	2,6
19 – 30	2,4	2,4	2,6
31 – 50	2,4	2,4	2,6
51 – 70	2,4	2,4	
>70	2,4	2,4	

2.1.2. Bioraspoloživost i stabilnost

Bioraspoloživost vitamina B_{12} se značajno snižava s povećanjem unosa vitamina B_{12} po obroku. Pri unosu od 0,5 μg ili manje, apsorbira se otprilike 70 % dostupnog vitamina. Pri unosu od 5 μg vitamina B_{12} srednja vrijednost apsorpcije je 28 % (raspon, 2-50 %), dok je pri unosu od 10 μg srednja vrijednost apsorpcije oko 16 % (raspon, 0-34 %) (Herbert, 1987.). Bioraspoloživost vitamina B_{12} također ovisi i o vrsti namirnice koja se konzumira. Prema pregledu koji je dao Watanabe (2007.), bioraspoloživost vitamina B_{12} iz ribe je u prosjeku 47 %, iz ovčetine 56-89 %, iz piletine 61-66 %, iz jaja oko 9 %, te iz mlijeka oko 65 %. Iako je zabilježeno da se termičkom obradom mesa gubi određeni dio vitamina B_{12} (Bennink i sur., 1997; Watanabe i sur., 1998.), smatra se da su gubici mali u slučaju da se meso obrađuje na način da se sokovi mesa sačuvaju (Ball, 2006.). Relativno mala bioraspoloživost vitamina iz jaja objašnjava se vezanjem proteina prisutnih u samom jajetu za vitamin B_{12}, te se tako vitamin, do određene mjere, inaktivira (Levine i Doscherholmen, 1983.).

Smatra se da na bioraspoloživost vitamina B_{12} utječe i kronična konzumacija alkohola. Tako su Kanazawa i Herbert (1985.) pokazali da je razina vitamina B_{12} statistički značajno veća u plazmi alkoholičara nego u plazmi ljudi koji ne konzumiraju alkohol, ali su biopsije jetre i tkiva pokazale da su razine vitamina B_{12} statistički značajno manje u alkoholičara nego u ljudi koji ne konzumiraju alkohol.

2.1.3. Distribucija u tkivima

Vitamin B_{12} se jako dobro pohranjuje u ljudskom organizmu i veoma se brzo akumulira pri uvjetima normalnog unosa. Najviše se pohranjuje u jetri (oko 60 % ukupnih rezervi u tijelu) i u mišićima (oko 30 % ukupnih rezervi). Tjelesne rezerve ovog vitamina variraju ovisno o svakodnevnom unosu; uobičajena količina koja se pohranjuje u jetri zdravog čovjeka je oko 1 µg/g tkiva jetre dok se srednje vrijednosti ukupnih tjelesnih rezervi vitamina B_{12} kreću u rasponu od 2 do 3 mg (IOM, 2000.). Ostali organi i tkiva koja pohranjuju znatne količine vitamina B_{12} su redom; hipofiza, bubrezi, srce, slezena i mozak. Kod ljudi svaki od ovih organa sadrži 20-30 µg vitamina B_{12} (Combs, 2008.). Znatna pohrana i dug poluživot vitamina B_{12} (350 – 400 dana u ljudi) osigurava njegovu dostupnost organizmu i u uvjetima deprivacije. Što se tiče novorođenčadi, njihove zalihe vitamina B_{12} su oko 25 µg, te je ta količina dovoljna za jednogodišnju opskrbu organizma (IOM, 2000.).

Tablica 3 Kobalamini u normalnoj ljudskoj plazmi (Combs, 2008.)

Kobalamin	Raspon (pmol/L)
Ukupni kobalamini	173 – 545
Metilkobalamin	135 – 427
Adenozilkobalamin	2 – 77
Cijanokobalamin	2 – 48
Hidroksikobalamin	5 – 67

Dominantni oblik vitamina B_{12} u ljudskoj plazmi je metilkobalamin (60-80 % ukupnog vitamina B_{12}) (**Tablica 3**). Što se tiče životinja, dominantan oblik vitamina u njihovoj krvnoj plazmi, te također i u ostalim tkivima svih vrsta, uključujući čovjeka, je adenozilkobalamin (u čovjeka; oko 60-70 % ukupnog vitamina u jetri, te oko 50 % ukupnog vitamina u drugim tkivima). Metilkobalamin je oblik vitamina koji se nalazi vezan za haptokorin, dok su podjednako i adenozilkobalamin i metilkobalamin u istim količinama vezani za transkobalamin. Normalne koncentracije vitamina B_{12} u krvnoj plazmi variraju ovisno o vrsti sisavca, kod čovjeka su u pitanju stotine, dok su npr., kod zeca u pitanju tisuće pikomola po litri (Combs, 2008.).

2.1.4. Izlučivanje iz organizma

Vitamin B_{12} se izlučuje uglavnom preko stolice, takav neapsorbirani B_{12} uglavnom dolazi iz hrane i žuči, odumrlih stanica, želučanog i intestinalnog sekreta ili ga produciraju bakterije u debelom crijevu. Kada je vitamin B_{12} prisutan u plazmi u velikim količinama (npr. u slučaju kad je osoba primala injekcije vitamina B_{12}), tada se on izlučuje putem urina. Vitamin B_{12} se može izlučiti i putem kože i ostalih tjelesnih izlučevina. Količina vitamina koja se izlučuje iz tijela u jednom danu (tzv. stupanj konverzije ili eng. turnover rate) je fiksna i iznosi 0,1-0,2 % ukupnih tjelesnih rezervi (Amin i sur., 1980.; Boddy i Adam, 1972.; Heyssel i sur., 1966.).

2.2. APSORPCIJA, TRANSPORT I METABOLIZAM

Činjenica da vitamin B_{12} rijetko nalazimo u prirodnom okolišu viših organizama vjerojatno objašnjava kompleksnost njegove apsorpcije, transporta i metabolizma. Unatoč toj kompleksnosti, vitamin B_{12} sudjeluje u samo dva metabolička procesa u ljudskom tijelu. Na staničnoj razini, on je kofaktor dvama enzimima: citoplazmatskoj metionin sintazi i mitohondrijskoj metilmalonil-CoA mutazi, te zajedno s folnom kiselinom igra ključnu ulogu u sintezi DNA i metabolizmu proliferirajućih stanica (Green i Miller, 2007.).

Uzroci i manifestacije deficita vitamina B_{12} pokrivaju nekoliko polja u medicini, a najčešći oblici teškog deficita uključuju megaloblastičnu anemiju, te periferalnu i centralnu neuropatiju. Detaljnije razumijevanje transporta vitamina B_{12} započelo je šezdesetih godina, radom na pročišćenju i identifikaciji tri proteina s svojstvima vezanja vitamina B_{12}, a to su:

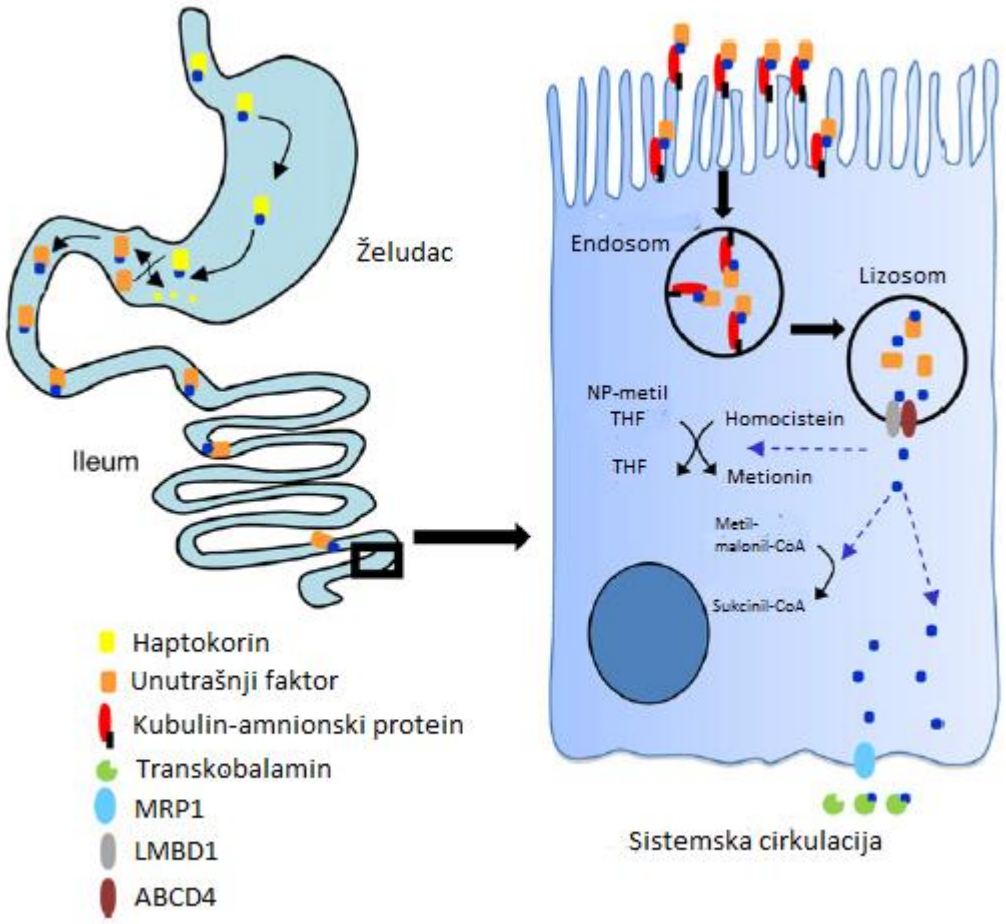
- unutrašnji faktor (IF),
- haptokorin (u literaturi se često nalazi pod nazivom transkobalamin I), i
- transkobalamin (u literaturi često pod nazivom transkobalamin II) (Gräsbeck, 2013.).

2.2.1. Apsorpcija i transport u probavnom sustavu

Selektivna apsorpcija vitamina B_{12} je složen proces koji uključuje želudac, gušteraču i tanko crijevo. Posredovana je pomoću dva proteinska nosača, haptokorina i IF-a (Morkbak i sur., 2007.)

Vitamin B_{12} se oslobađa iz hrane u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, pomoću želučane kiseline i pepsina, te se veže za protein haptokorin (**Slika 2**). Haptokorin se luči iz žlijezda slinovnica, nakon jela, ali se postepeno enzimski razgrađuje u lumenu tankog crijeva. Za razliku od IF-a koji se najefikasnije veže za kobalamin, haptokorin se veže i za ostale analoge vitamina B_{12} (Morkbak i sur., 2007.).

U dvanaesniku se haptokorin razgrađuje pomoću gušteračnih proteaza i time se B_{12} oslobađa kako bi se mogao vezati za IF (**Slika 2**). IF produciraju parijetalne stanice koje luče i želučanu kiselinu. Na osnovi prosječne produkcije želučanog soka od 1–3 l/24 h, izlučuje se otprilike 1–5 mg IF-a koji onda veže 30–150 μg vitamina B_{12} (Allen, 1975.). Prema tome, IF se producira u većoj količini nego što je potrebno za apsorpciju B_{12}. Receptori za IF su, u čovjeka, raspoređeni dužinom cijelog distalnog dijela tankog crijeva (ileuma), a kako bi receptor normalno funkcionirao potreban je Ca^{2+}, kao što je i dokazano mnogobrojnim studijama (Herbert, 1958.; Gräsbeck i Nyberg, 1958; Rothenberg, 1976.). Početni korak pri vezanju kompleksa IF-B_{12} je vezanje na protein kubulin koji se nalazi na periferiji enterocita. Pretpostavlja se da samom ulasku kompleksa IF-B_{12} u stanicu enterocita pomaže transmembranski amnionski protein (Kozyraki i Cases, 2013.; Gräsbeck, 2013.). Kongenitalna malapsorpcija vitamina B_{12} može nastati kao rezultat mutacije bilo kojih od navedenih proteina (Quadros, 2010.). Jednom kad se veže na receptor, IF-B_{12} kompleks ulazi u mukoznu stanicu ileuma procesom endocitoze (**Slika 2**). Pri izlasku iz enterocita, B_{12} ulazi u cirkulaciju vezan za transkobalamin. Postoje nedoumice oko toga izlazi li B_{12} iz enterocita već vezan za transkobalamin ili izlazi u slobodnom obliku, te se zatim veže za transkobalamin izvan enterocita, u bazolateralnom prostoru (Alpers i Russell-Jones, 2013.; Kozyraki i Cases, 2013.; Gräsbeck, 2013.). Ključna uloga transkobalamina u transportu vitamina B_{12} cirkulacijom i u ulasku B_{12} u tkiva može se usporediti s ulogom IF-a u probavnom traktu (Guéant i Alpers, 2013.). Transkobalamin ima esencijalnu funkciju vezanja i transporta novo unesenog vitamina B_{12} iz ileuma u ostale stanice tkiva (Rothenberg i Quadros, 1995.).



Slika 2 Transport i apsorpcija vitamina B_{12} (adaptirano iz Kozyraki i Cases, 2013.)

2.2.2. Stanični metabolizam

Jednom kada uđe u stanicu, vitamin B_{12} sudjeluje kao kofaktor u dvije važne metaboličke reakcije, jednoj koja se odvija u mitohondriju, te drugoj u citoplazmi. Kliničke genetičke studije su prepoznale barem sedam genskih lokusa za sedam proteina (lokacija gena na molekuli DNA; cblA-F, i cblJ), koji uz dva genska lokusa za metionin sintazu (CblG) i metilmalonil-CoA mutazu (Mut), pomažu podržati funkciju vitamina B_{12}. Osim toga, identificirano je svih sedam proteina koji su nužni za intracelularnu asimilaciju i prijenos vitamina B_{12} (Coelho i sur., 2008.; 2012.; Rutsch i sur., 2009.; Lerner-Ellis i sur. 2006.; Dobson i sur., 2002.a, 2002.b; Leal i sur., 2003.; Leclerc i sur., 1998.). Prema Gherasimu i sur. (2013.), razumijevanje biokemijske funkcije svih sedam proteina i složenog unutarstaničnog puta vitamina B_{12} je tek započelo, te su oni predložili pregled navigacije B_{12} iz njegove točke izlaza iz lizosoma pa sve do konačne destinacije u citoplazmi (metionin sintaza) i mitohondriju

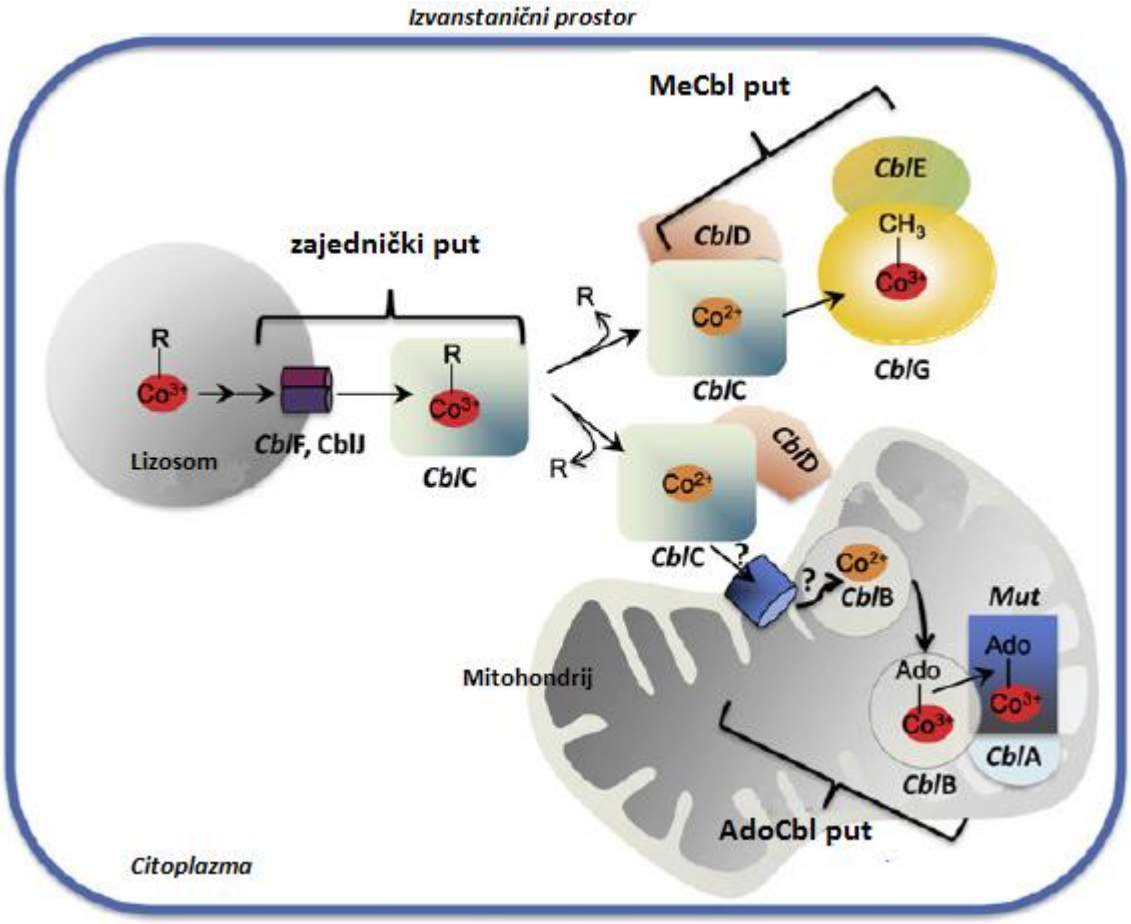
(metilmalonil-CoA mutaza). Tako su Gherasim i sur. klasificirali unutarstanični put vitamina B_{12} na:

- zajednički put,
- put metilkobalamina (MeCbl), i
- put 5'-deoksiadenozilkobalamina (AdoCbl) (**Slika 3**).

U mitohondrijskoj reakciji, B_{12} je potreban u obliku AdoCbl-a za enzim metilmalonil-CoA mutazu. Taj enzim katalizira metilmalonil CoA u sukcinil CoA. Ova reakcija je intermedijarni korak u konverziji propionata u sukcinat prilikom oksidacije neparnih masnih kiselina. U reakciji koja se odvija u citoplazmi, B_{12} je u obliku MeCbl-a potreban za metilaciju homocisteina u metionin. Metilacija je katalizirana metionin sintazom. Metionin, pored činjenice da je potreban za adekvatnu sintezu proteina, ključan je i kao prekursor za održavanje metilacijske sposobnosti preko sinteze univerzalnog metil donora, *S*-adenozilmetionina. Osim toga, reakcija katalizirana metionin sintazom prijeko je potrebna za normalnu sintezu DNA. Metilna skupina se prilikom sinteze metionina prebacuje na homocistein, te se donira preko folatnog derivata, metiltetrahidrofolata (metilTHF), formirajući tetrahidrofolat (THF). THF se konvertira u metilentetrahidrofolat (metilenTHF) transferom jednog ugljika koji je nastao prilikom konverzije serina u glicin. MetilenTHF se može ponovno reducirati u metilTHF, ali također služi kao ključan izvor ugljika za novu sintezu timidilata iz deoksiuridilata, kako bi se DNA mogla replicirati (Gueant i sur., 2013.).

B_{12} je stoga veoma važan u:

- održavanju normalne sinteze DNA, što postaje evidentno pri uvjetima deficita vitamina B_{12}, koji vode ka defektnoj sintezi DNA i pojavi megaloblastične anemije;
- regeneraciji metionina i održavanju sinteze proteina, te metilacijskog kapaciteta;
- izbjegavanju akumulacije homocisteina, aminokiselinskog metabolita za koji se smatra da pridonosi vaskularnoj degeneraciji, trombozi, i nekoliko degenerativnih bolesti, uključujući koronarnu arterijsku bolest, moždani udar, Alzheimerovu bolest i osteoporozu (Guent i sur., 2013.).



Slika 3 Shematski prikaz metaboličkog puta vitamina B_{12}, gdje su proteini koji sudjeluju u metaboličkom putu označeni sa CblA, CblB, CblC, CblD, CblE, CblF, CblJ i CblG (za metionin sintazu), i Mut (za metilmalonil-CoA mutazu) (adaptirano iz Gherasim i sur., 2013.)

2.3. DEFICIT VITAMINA B_{12}

Nekad se smatralo da je deficit vitamina B_{12} veoma rijedak, ali su studije posljednjih nekoliko desetljeća ukazale da se degenerativne promjene u tijelu mogu pojaviti i prije nego što se sam deficit manifestira (Lachneru i sur., 2012.). Iako postoji više parametra kojima se može otkriti deficit vitamina B_{12}, on se često krivo dijagnosticira ili se čak ne manifestira jer unos folata često maskira nedostatak vitamina B_{12} (Selhub i sur., 2009.).

Prema Graellsu i sur. (2009.), takozvana trijada simptoma uključenih u deficit vitamina B_{12} je:

- prisutnost megaloblastične anemije,
- problemi s gastrointestinalnim traktom ili glositisom (upala jezika), te
- neuropsihijatrijski simptomi.

Deficit vitamina B_{12} se najčešće povezuje s pojavom megaloblastične anemije, anemije karakterizirane pojavom velikih, nesazrelih i disfunkcionalnih crvenih krvnih stanica (megaloblasta) u koštanoj srži. Povijesno je vitamin B_{12} otkriven kao misteriozni "vanjski faktor" koji je liječio inače fatalnu anemiju. Kroz dvadeseto stoljeće, vjerovalo se, da hematološki deficit vitamina B_{12} prethodi ostalim neurodegenerativnim promjenama, ali zadnjih desetljeća smatra se da i prije nego što se deficit B_{12} očituje u krvnoj slici, može doći do ireverzibilnih neuroloških promjena (McCaddon, 2013.).

Postoji sustav stupnjevanja deficita vitamina B_{12} (Nemet, 2000.):

- Stadij 0 (serumska koncentracija vitamina B_{12} je snižena),
- Stadij 1 (snižena serumska koncentracija B_{12}, te metaboličke abnormalnosti, visoka vrijednost testa supresije, povišena vrijednost metilmalonične kiseline (MMA) i homocisteina),
- Stadij 2 (javljanje subkliničkih abnormalnosti, blage hematološke i neurološke promijene bez anemije), te
- Stadij 3 (blagi do izraženi klinički hematološki i/ili neurološki poremećaji).

Prema Nemetu (2000.), ovakvo stupnjevanje implicira postojanje znatno veće populacije ljudi u stadiju 0, 1 i 2, nego u klinički prepoznatljivom stadiju 3, te to odgovara opaženoj velikoj učestalosti snižene koncentracije vitamina B_{12} u serumu, bez klasičnih, kliničkih manifestacija, odnosno bez anemije.

Populacijske skupine osjetljive na deficit

Deficit se može javiti u svim razdobljima čovjekova života, ali su njemu posebno podložna djeca, dojenčad, te starije osobe. Uz njih su i vegetarijanci čija je prehrana siromašna proteinima životinjskog podrijetla. Dojenčad može postati deficitarna zbog činjenice da je majčino mlijeko slabo ili nimalo opskrbljeno vitaminom B_{12}, bilo zbog majčine prehrane ili zbog drugih fizioloških razloga zbog kojih majka nije dovoljno opskrbljena vitaminom B_{12} (Rush i sur., 2014.). Starije osobe su često deficitarne, zbog promjena u probavnom sustavu koje dolaze s godinama, a pridonose lošoj apsorpciji vitamina B_{12} ili zbog nedovoljnog unosa vitamina prehranom. Prema Andresu i sur. (2004.) do 40 % starije populacije je deficitarno u vitaminu B_{12}, a jedan od najčešćih razloga je malapsorpcija. Smatra se da deficit vitamina B_{12} uzrokuje pojavu niza različitih simptoma, te da oponaša neke od degenerativnih neuroloških poremećaja poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze i drugih.

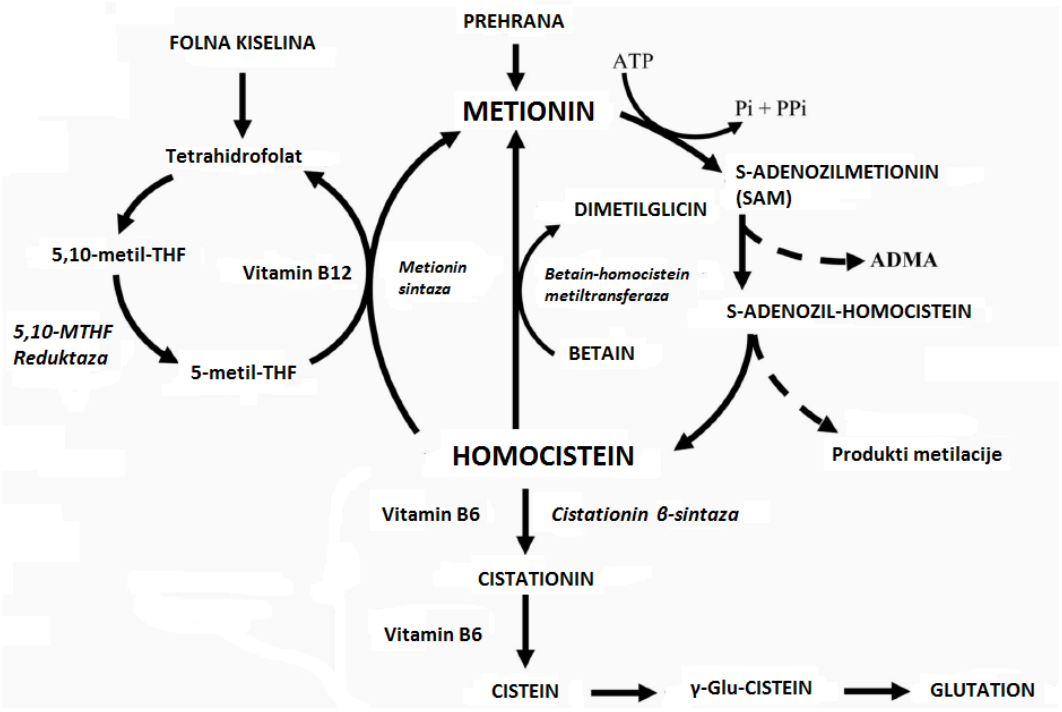
Održavati normalni status vitamina B_{12} ne znači samo osigurati adekvatan prehrambeni unos vitamina, već i adekvatnu apsorpciju. Mnogi različiti čimbenici i stanja mogu ometati proces apsorpcije vitamina B_{12}, i oni najčešće vode ka deficitu. Prema Lachneru i sur. (2012.) čimbenici rizika u razvoju deficita vitamina B_{12} su sljedeći:

- malapsorpcija vitamina B_{12} iz hrane; atrofični gastritis (zahvaća više od 40 % starijih osoba), kronični gastritis, interakcije lijekova, uključujući metformin ili često prepisivani lijekovi za povišenje pH želuca, poput antacida; inhibitor protonskih pumpi i sl.,
- autoimune bolesti; perniciozna anemija, Sjogrenov sindrom,
- operacije; smanjivanje funkcije želuca ili resekcija tankog crijeva,
- smanjeni unos vitamina B_{12} ili malnutricija; vegetarijanska/veganska dijeta, kronični alkoholizam, starije osobe,

- crijevna malapsorpcija; kronična upala gušterače, Chronova bolest, Whippleova bolest, celijakija, razni crijevni paraziti i bakterije, crijevni limfomi,
- lijekovi; metmorfin, antacidi, H2-blokatori, antikonvulzivi, antibiotici, dušični oksid,
- povećani zahtjevi za vitaminom; trudnoća i laktacija,
- genetički poremećaji; nedostatak transkobalamina II.

2.4. KARCINOGENEZA I VITAMIN B_{12}

Postoje biokemijski i metabolički razlozi zbog kojih bi vitamin B_{12} mogao imati sličnu ulogu kao i folat u prevenciji karcinogeneze. I vitamin B_{12} i folat su uključeni u C-1 metabolički put (**Slika 4**) čije normalno funkcioniranje omogućuje sintezu purina (adenina i gvanina), te konverziju uridilata u timidilat kako bi se umjesto uracila u DNA mogao ugraditi timin. Osim navedenog, C-1 metabolizam generira 5-adenozilmetionin, univerzalni donor metila koji je potreban za metilaciju DNA. Disrupcija svakog od navedenih mehanizama može ometati normalni tijek DNA replikacije, popravak DNA, te regulaciju genske ekspresije i time promovirati karcinogenezu (Ziegler i Lim, 2007.).



Slika 4 C-1 metabolizam (adaptirano iz Maron i Loscalzo, 2009.)

C-1 metabolizam zahtijeva optimalnu aktivnost više od 25 enzima, od kojih su većini, pored folata, potrebni i koenzimi poput vitamina B_{12}, B6 i riboflavina.

U proteklih 15-ak godina intenzivno se proučava utjecaj prehrane i genetskih varijacija na C-1 metabolički put, kako bi se bolje razumjela veza ovog metabolizma s rizikom od raka. Na osnovi biokemije ovog metaboličkog puta nastala je hipoteza o utjecaju unosa folata i ostalih

B vitamina, te njihovog statusa na rizik od raka, što je ekstenzivno testirano na životinjama, u epidemiološkim studijama i u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

Mnoga istraživanja provedena na životinjama ukazala su da nizak status folata u organizmu povećava, a suplementacija folatom štiti od ranih faza crijevne karcinogeneze (Kim, 2004.). U epidemiološkim istraživanjima, nizak unos folata je doveden u vezu s povećanim rizikom od nekoliko vrsta raka, poput raka dojke, jajnika, grlića maternice, jednjaka, želuca, gušterače, limfnog tkiva, ali najviše je dokaza o vezi niskog unosa folata s kolorektalnim karcinomom (CRC; kolorektalni karcinom ili karcinom debelog crijeva) i njegovim prekursorima, kolorektalnim adenomima (Giovannucci, 2002.; Sanjoaquin i sur., 2005.).

Rezultati novijih istraživanja vezanih uz suplementaciju folatom u čovjeka pokazuju da suplementacija ne snižava rizik nastanka kolorektalnih adenoma, te da bi čak mogla povećati rizik njihovog nastajanja (Cole i sur., 2007.). Prema Ulrichu i Potteru (2007.) jedno od objašnjenja je da suplementi folatom promoviraju rast nedetektiranih, već nastalih karcinogenih lezija u kolorektalnoj mukozi. Drugo objašnjenje je da suplementacija folatom nema isti učinak poput unosa folata hranom jer se suplementirani folat biokemijski razlikuje od folata unesenog hranom.

Pošto uz folat i ostali vitamini B skupine sudjeluju u C-1 metabolizmu, istraživanja se orijentiraju i na vitamin B_{12}, te na vezu unosa vitamina B_{12} hranom i rizika nastanka CRC-a. Rezultati istraživanja su proturječni. Neka od istraživanja su dokazala pozitivnu vezu između unosa vitamina B_{12} i smanjenja rizika od CRC-a (Slattery i sur., 1999.; Kune i Watson, 2006.; Murtaugh i sur.; 2007.Dahlin i sur., 2008.), dok neka nisu uspjela potvrditi postojanje veze. Većina autora se slaže da je taj odnos potrebno dalje istražiti jer je apsorpcija vitamina B_{12} veoma složen proces, a deficit vitamina B_{12} se najčešće ne javlja zbog nedovoljnog prehrambenog unosa već zbog malapsorpcije ili genetičkih čimbenika (Lachner i sur., 2012.).

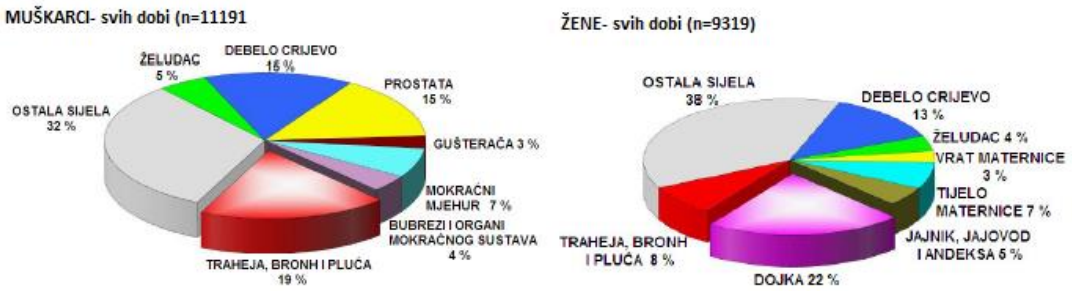
U medicinskoj zajednici primijećen je povišen nivo vitamina B_{12} u plazmi onkoloških pacijenata. Objašnjenje za ovaj fenomen još nije pronađeno, ali pronađena je pozitivna korelacija između razine vitamina B_{12} i težine bolesti. Što je veća težina bolesti, veća je i razina vitamina B_{12} (Ermens i sur., 2002.; Geissbuhler i sur., 2000.)u plazmi. No nije dokazano da vitamin B_{12} promovira rast kancerogenih stanica, upravo suprotno. Mnoga *in vitro* i *in vivo* istraživanja dokazala su da vitamin B_{12} u većim dozama ima inhibirajuće djelovanje na proliferirajuće stanice raka (Nishizawa i sur., 1997.; Liteplo i sur., 1991.; Fiskerstrand i sur.; 1994.). Osim toga, visoke doze vitamina B_{12} nisu pokazale toksično djelovanje. Jedna od teorija smatra da je visoka razina vitamina B_{12} u organizmu kompenzatorni mehanizam kojim se tijelo brani od malignih bolesti (Volkov, 2007.).

Kurbel i sur. (2000.) su uspoređivali nisku incidenciju karcinoma u tankom crijevu s visokom incidencijom karcinoma u debelom crijevu. Mukoza tankog crijeva je glavni apsorpcijski dio probavnog sustava sa zabilježenim visokim apsorpcijskim nivoom raznih nutrijenata koji zbog toga nisu prisutni u debelom crijevu. Tako su Kurbel. i sur. iznijeli hipotezu da bi ti nutrijenti, koji se u većim dozama mogu naći samo u tankom crijevu, mogli imati citoprotektivni učinak, dok bi mukoza debelog crijeva ostala nezaštićena zbog niske apsorpcije takvih nutrijenata u debelom crijevu. Kao najvjerojatnijeg kandidata, Kurbel i sur. su predložili upravo vitamin B_{12} jer su rezultati demonstrirali da je on dostupan u segmentima crijeva s niskom incidencijom karcinoma, a nedostupan u segmentima crijeva s visokom incidencijom karcinoma.

Većina autora se slaže da je potrebno detaljnije proučiti mogući protektivni učinak vitamina B_{12} u nastajanju karcinogenih lezija.

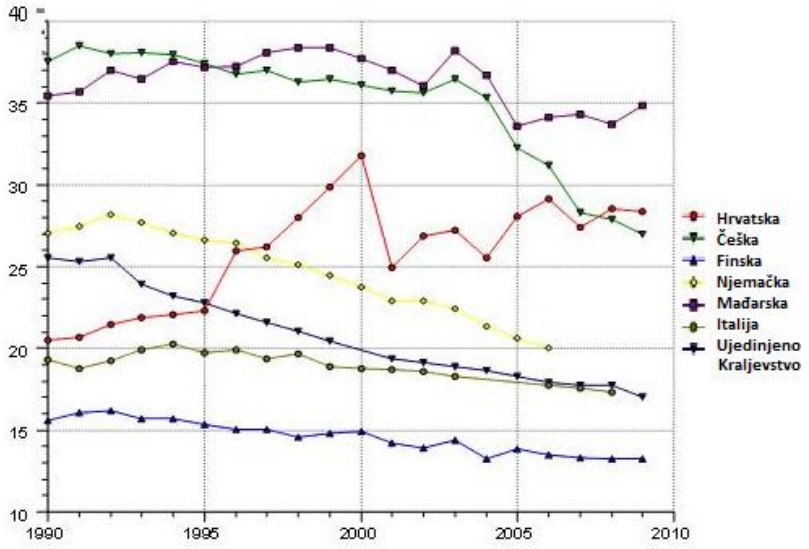
2.4.1. Epidemiologija kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj

Karcinom debelog crijeva (CRC; kolorektalni karcinom ili karcinom kolona) jedan je od vodećih zdravstvenih problema u svijetu, osobito u visokorazvijenim zemljama (Banjari i Fako, 2014.; Roth i Roth, 2001.). Prema zadnjim dostupnim podacima iz Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2011. godinu, CRC je drugi najčešći oblik karcinoma u muškaraca i žena. Od ukupnog broja dijagnosticiranih slučajeva karcinoma u Hrvatskoj na ovu zloćudnu bolest otpada 15 % slučajeva u muškaraca i 13 % slučajeva u žena (**Slika 5**) (HZJZ, 2013.).



Slika 5 Najčešća sijela raka u Hrvatskoj prema spolu u 2011. godini (HZJZ, 2013.)

U Hrvatskoj je tijekom 2011. godine zabilježeno 1145 novooboljelih osoba s karcinomom debelog crijeva (HZJZ, 2013.). U razdoblju od 1983. do 2004. godine broj novih slučajeva karcinoma debelog crijeva povećao se s 1186 na 2653 (124 %), a broj umrlih s 840 na 1564 (86 %). S obzirom da su čimbenici rizika za CRC vezani uz suvremeni način života, u većini zemalja bilježi se porast incidencije, tako je i Hrvatska među pet zemalja s najvišim mortalitetom od karcinoma debelog crijeva u Europi (**Slika 6**) (Antoljak, 2011.)



Slika 6 Standardizirana stopa smrtnosti od CRC-a u Hrvatskoj i nekim od drugih zemalja EU (Antoljak, 2011.)

Za CRC postoje mogućnosti i primarne i sekundarne prevencije. Primjena metoda ranog otkrivanja kao što su test na okultno krvarenje u stolici te kolonoskopija može smanjiti mortalitet od CRC-a, ali i incidenciju s obzirom na uklanjanje adenomatoznih polipa prije progresije u invazivni karcinom (Diklić i sur., 2013.).

Rizik za rak debelog crijeva i rektuma naglo raste s godinama, naročito iznad 60 godina života. U najstarijim dobnim skupinama to je najčešće sijelo karcinoma. Svaka osoba starija od 50 godina nosi 5 % rizika da će do 74. godine razviti CRC, odnosno 2,5 % rizika da će umrijeti od karcinoma debelog crijeva. U razvijenim zemljama svijeta raste opterećenje karcinomom debelog crijeva što je izravno povezano s produženjem očekivanog životnog vijeka (Diklić i sur., 2013.).

2.4.2. Rizični čimbenici povezani s kolorektalnim karcinomom

Rizični čimbenici, povezani s etiologijom CRC-a, se mogu podijeliti u dvije skupine; oni koji se mogu mijenjati, a uključuju prehrambene i životne navike, te nepromjenjivi čimbenici koji uključuju dob i obiteljsku anamnezu (Banjari i Fako, 2014.).

Smatra se da prehrambene i životne navike nadilaze utjecaj genetskih predispozicija na CRC (Johnson i sur., 2013.). Različite incidencije CRC-a u raznim dijelovima svijeta bi se upravo mogle pojasniti različitim prehrambenim navikama.

Povećani unos masnoća i crvenog mesa, te smanjen unos voća i povrća neki su od rizičnih čimbenika. Isto tako, smanjena tjelesna aktivnost, povećan indeks tjelesne mase (BMI), pušenje i unos većih količina alkohola povećavaju rizik (Banjari i Fako, 2014.).

Porast rizika od 6 % za razvoj CRC-a otpada na genetsku predispoziciju u bolesnika s obiteljskom polipozom, Gardnerovim, Turcotovim i Peutz-Jeghersovim sindromom (Tenesa i sur., 2008; Tomlinson i sur., 2008.; Houlston i sur., 2008.). Sindrom hereditarne adenokarcinomatoze, ulcerozni kolitis, Chronova bolest, zračenje male zdjelice i polipi debelog crijeva jednako tako imaju utjecaj u nastanku maligniteta.

Stručni panel Američkog instituta za istraživanje raka (AICR) (2007.) dijeli utjecaje pojedinih prehrambenih i životnih navika na one za koje postoje uvjerljivi dokazi da utječu na CRC, na one za koje postoje vjerojatni dokazi da utječu na razvoj CRC-a, i na one za koje postoje limitirajući (sugestivni) dokazi da utječu na CRC (**Tablica 5**).

Tablica 5 Kategorizirani čimbenici rizika (prehrambene i životne navike) prema jačini dostupnih dokaza vezanih uz rizik razvoja CRC-a (adaptirano iz AICR-a, 2007.)

HRANA, NUTRITIVNI SASTOJCI, FIZIČKA AKTIVNOST I KOLOREKTALNI KARCINOM Prema prosudbi Panela, dolje navedeni čimbenici mijenjaju rizik od kolorektalnog karcinoma. Podjela je napravljena prema jačini dokaza.		
	SMANJUJE RIZIK	**POVEĆAVA RIZIK**
Uvjerljivi dokazi	Fizička aktivnost[1 2]	Crveno meso[3 4] Procesirano meso[4 5] Alkoholna pića (muškarci)[6] Ukupno masno tkivo u tijelu Abdominalno masno tkivo Stečena visina u odrasloj dobi[7]
Vjerojatni dokazi	Namirnice koje sadrže prehrambena vlakna[8] Češnjak[9] Mlijeko[10 11] Kalcij[12]	Alkoholna pića (žene)[6]
Limitirajući (sugestivni) dokazi	Povrće koje ne sadrži škrob[9] Voće[9] Namirnice koje sadrže folat[8] Namirnice koje sadrže selen[8] Riba Namirnice koje sadrže vitamin D[8 13] Selen[14]	Namirnice koje sadrže željezo[4 8] Sir[10] Namirnice koje sadrže animalnu masnoću[8] Namirnice koje sadrže šećer[15]
Limitirajući (bez zaključaka)	Žitarice i mahunarke i proizvodi; krumpiri; školjke i ostali morski plodovi; ostali mliječni proizvodi; ukupne masti; sastav masnih kiselina; kolesterol; saharoza; kava; čajevi; kofein; ukupni ugljikohidrati; škrob; vitamin A; retinol; vitamin C; vitamin E; multivitamini; ostali izvori kalcija (osim mlijeka); metionin; beta-karoten; alfa-karoten; likopen; učestalost obroka; energetski unos	

1 Fizička aktivnost svih vrsta: na poslu, u kućanstvu, u transportu i rekreacijska.
2 Većina istraživanja je karcinom debelog crijeva i rektuma grupirala pod kolorektalni karcinom. Panel smatra da su dokazi vezani uz karcinom debelog crijeva čvršći od dokaza vezanih za rak rektuma.
3 Termin "crveno meso" podrazumijeva govedinu, svinjetinu, janjetinu i kozje meso domaćih životinja.
4 Iako i crveno i procesirano meso sadrže željezo, općenita kategorija "namirnice koje sadrže željezo" podrazumijeva i ostale namirnice, uključujući namirnice biljnog podrijetla.
5 Termin "procesirano meso" odnosi se na meso očuvano dimljenjem, salamurenjem, soljenjem i meso kojem su dodani aditivi.
6 Muškarci i žene su stavljeni u različite kategorije jer postoji manje dokaza za žene. Povećanje rizika se uočava iznad gornje granice od 30 g/dan etanola za oba spola.
7 Za postignutu visinu u odrasloj dobi nije vjerojatno da direktno modificira rizik od raka. Visina je marker za genetičke, okolišne, hormonske i nutritivne faktore koji utječu na rast čovjeka od začeća do završetka linearnog rasta.
8 Uključuje namirnice koje prirodno sadržavaju nutrijent i one kojima je nutrijent dodan. Prehrambena vlakna se nalaze u hrani biljnog podrijetla.
9 Voće i povrće ne uključuje ono očuvano soljenjem ili kiseljenjem.
10 Iako su i mlijeko i sir uključeni u kategoriju mliječnih proizvoda, njihovo prirodno različit sastav i razlike u konzumaciji mogu rezultirati razlikama u rezultatima istraživanja.
11 Mlijeko dobiveno od krava. Većina podataka je dobivena iz populacija s visokim prihodima kod kojih se kalcij može uzeti kao marker konzumacije mliječnih proizvoda. Panel smatra da je visoki unos kalcija iz mliječnih proizvoda razlog zašto bi mlijeko moglo imati zaštitni efekt.
12 Dokazi su prikupljeni iz studija koje su koristile suplementaciju od 1200 mg/dan.
13 Većinom se može naći u obogaćenim namirnicama i proizvodima animalnog podrijetla.
14 Dokazi su prikupljeni iz studija koje su koristile suplementaciju od 200 µg/dan. Selen je toksičan u visokim dozama.
15 "Šećeri" ovdje podrazumijevaju sve osim "mliječnih šećera", uključujući rafinirane i ostale dodane šećere, med, i one koji se nalaze u voćnim sokovima i sirupima. Ne uključuje šećere koji se prirodno mogu naći u cjelovitim namirnicama, poput voća. Ne uključuju ni laktozu iz životinjskog i humanog mlijeka.

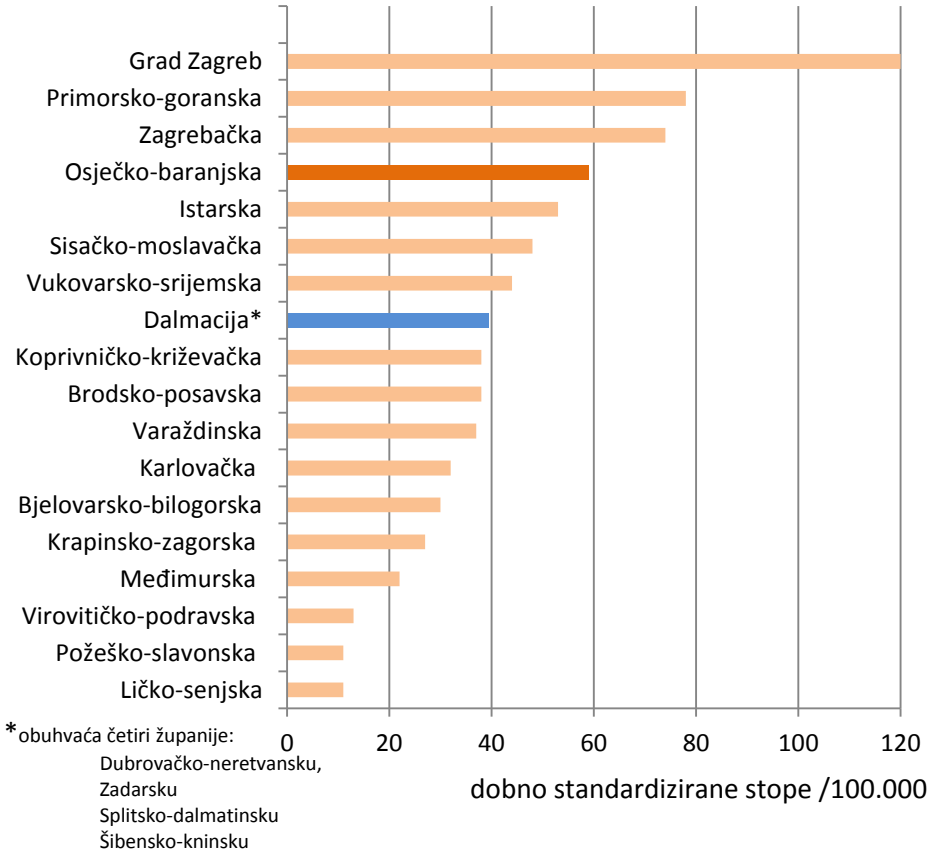
3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

S obzirom na literaturne podatke o utjecaju vitamina B_{12} na cjelokupan ljudski organizam i očuvanje psihofizičkog zdravlja, te na nedavna istraživanja koja dovode u vezu vitamin B_{12} i CRC (Slattery i sur., 1999.; Kune i Watson, 2006.; Murtaugh i sur., 2007.; Dahlin i sur., 2008.), cilj ovog istraživanja je procijeniti unos vitamina B_{12} u Dalmaciji i usporediti ga s unosom vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji, te proučiti razlike u unosu pojedinih skupina namirnica koje pridonose ukupnom prehrambenom unosu B_{12}. Osim toga, cilj istraživanja je pobliže procijeniti same prehrambene i životne navike stanovnika Osječko-baranjske županije, te proučiti njihovu međusobnu povezanost s unosom vitamina B_{12}.

3.2. MATERIJALI I METODE

S obzirom na postavljene zadatke istraživanja odabrana je observacijska studija koja je obuhvatila odraslu populaciju dvije regije Hrvatske, Osječko-baranjsku županiju (n=178) i Dalmaciju (n=165). Regije su odabrane sukladno statističkim podacima iz Nacionalnog registra za rak, prema kojemu ove dvije regije, obzirom na incidenciju i mortalitet od karcinoma debelog crijeva značajno odstupaju. Jednako tako, odabir regija je proveden i prema literaturnim podacima o utjecaju prehrane na razvoj CRC, a uzimajući u obzir specifičnosti prehrane ovih područja.



Slika 7. Dobno standardizirane stope incidencije CRC-a u Hrvatskoj 2009. - 2010. godine prema županijama (napravljeno prema podacima iz Registra za rak 2011., HZJZ, 2013.)

Antropometrijski podaci o tjelesnoj masi i visini su prikupljeni metodom samobilježenja, odnosno prema podacima koje su davali sami ispitanici. Iz tih se podataka dalje izračunavao BMI, a u ovisnosti o izračunatoj vrijednosti, svi su ispitanici kategorizirani u jednu od četiri skupine prema svjetskim preporukama (**Tablica 6**).

Tablica 6 Kategorija stanja uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase (BMI) (WHO, 2006.)

Kategorija BMI-a	BMI (kg/m^2)
Pothranjenost	≤18,5
Normalna tjelesna masa	18,5 – 24,9
Povećana tjelesna masa	25,0 – 29,9
Pretilost	≥30

Istraživanje je provedeno u suradnji s Hrvatskom agencijom za hranu. Protokol istraživanja je odobren od strane Etičkog povjerenstva za istraživanje na ljudima Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek.

Istraživanje je provedeno u dvije faze. Prva faza istraživanja je provedena u Osječko-baranjskoj regiji, dok je druga faza istraživanja provedena u Dalmaciji, od strane Hrvatske agencije za hranu.

3.3. ISPITANICI

Ukupan broj ispitanika bio je 343, a ispitanici su podijeljeni u dvije grupe s obzirom na regiju u kojoj žive: Osječko-baranjsku županiju (n=178) i Dalmaciju (n=165).

Prva grupa ispitanika sastavljena je od nasumice odabranih stanovnika s boravištem u Osječko-baranjskoj županiji. Kriterij ulaska u istraživanje bila je dob ispitanika, koja je morala biti od 18 do 75 godina. Također, ispitanici nisu mogli sudjelovati u istraživanju ako su na vegetarijanskoj prehrani. Anketa je nasumično podijeljena u Osijeku, Belom Manastiru i okolnim selima regije Baranja. Prikupljanje anketa je obavljeno u mjesecu travnju i svibnju. Konačni broj ispitanika bio je 178.

Druga grupa ispitanika uzeta je iz većeg ispitivanja koje je provela Hrvatska agencija za hranu (HAH), a koje je istraživalo prehrambene navike odrasle populacije Republike Hrvatske. U njemu je sudjelovalo ukupno 1000 ispitanika s područja cijele Hrvatske koji su s obzirom na regiju iz koje dolaze podijeljeni na šest skupina: Zagreb i okolica, Sjeverna Hrvatska, Slavonija, Lika i Banovina, Istra, Primorje i Gorski Kotar, te Dalmacija. Sistem odabira ispitanika proveden je tako da oni predstavljaju nacionalno reprezentativni uzorak.

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada, obrađeni su podaci ispitanika iz Dalmacije. Izdvojen je 191 ispitanik iz Dalmacije odnosno 19,1 % ukupnog uzorka na nacionalnoj razini. Od ukupnog broja ispitanika za Dalmaciju, zbog nepotpunosti podataka, iz obrade je isključeno 26 ispitanika, čime je postignut krajnji broj od 165 ispitanika.

3.3.1. Procjena prehrane u Osječko-baranjskoj županiji

Procjena unosa vitamina B_{12} u Osječko-Baranjskoj županiji provedena je metodom semikvantitativnog upitnika o učestalosti konzumacije hrane i pića (SQFFQ) (**Prilog 1**). Metoda je odabrana zbog praktičnosti, a osim toga pokazala je najmanju pogrešku u smislu podcjenjivanja ili precjenjivanja prehrambenog unosa (Scagliusi i sur., 2008), posebice ako je naglasak istraživanja na procjeni unosa mikronutrijenata (Tucker, 2007), kao što je u ovom slučaju. Ova metoda izbor je i velikog broja drugih istraživanja koja su promatrala

prehrambeni unos vitamina B_{12} u različitim populacijskim skupinama (Henriquez-Sanchez i sur., 2009.).

Osim SQFFQ-a anketa je sadržavala dio o općim karakteristikama ispitanika (dob, spol, fakultet studiranja, te socio-ekonomske karakteristike), dio o općim prehrambenim (npr. broj obroka, učestalost konzumiranja svih skupina namirnica) i životnim navikama (npr. pušenje, fizička aktivnost, konzumiranje dodataka prehrani) (**Prilog 1**). Za ovako kreiran upitnik razvijen je sustav bodovanja koji je baziran na trenutno važećim preporukama o zdravim prehrambenim navikama i na smjernicama za pravilnu prehranu. Veći broj bodova korelira s boljim prehrambenim navikama. Nakon izvršenog bodovanja napravljena je kategorizacija ispitanika u jednu od tri skupina: do 50 % maksimalnih bodova, 50 – 75 % maksimalnih bodova i > 76 % maksimalnih bodova.

Procjena prehrambenog unosa vitamina B_{12} provedena je unosom i obradom podataka prikupljenih metodom SQFFQ-a u računalni program NutriPro koji kao bazu za izračun koristi nacionalne Tablice o sastavu namirnica i pića (Kaić-Rak i Antonić, 1990).

3.3.2. Procjena prehrane u Dalmaciji

Sukladno smjernicama EFSA-e (2009.) za potrebe procjene prehrambenih navika u ovom je istraživanju odabrana metoda 24-satnog prisjećanja. Kako bi se dobio bolji uvid u prehrambene navike, prikupljeni su podaci za tri dana, od kojih je jedan bio neradni, a preostala dva dana radna u razmaku od minimalno dva tjedna. Ovo ispitivanje provedeno je u ljeto 2011. godine, te predstavlja konzumaciju specifičnu za ljetni period. Podaci su prikupljeni intervjuom, a informacije su bilježene u prethodno pripremljen tiskani obrazac u koji je, uz informaciju o datumu i danu na koji se odnosi upitnik, bilježena i karakteristika prehrane (tipična/netipična).

Obrazac 24-satnog prisjećanja predviđa bilježenje informacija o vremenu konzumacije, vrsti namirnice, opisu namirnice, načinu pripreme, konzumiranoj količini i specifičnostima poput mjesta nabavke, proizvođača za gotove i polugotove proizvode i slično, u otvorenom upitniku.

Procjena prosječne dugoročne konzumacije, omogućena je prikupljanjem informacije o učestalosti konzumacije namirnice obuhvaćene 24-satnim prisjećanjem u svakodnevnoj prehrani. Tako je ispitanicima ponuđeno 11 nivoa učestalosti konzumacije (nekoliko puta dnevno, jednom dnevno, 4 do 5 puta tjedno, 2 do 3 puta tjedno, jednom tjedno, 2 do 3 puta mjesečno, jednom mjesečno, jednom u 2 do 3 mjeseca, jednom u pola godine, jednom godišnje, rjeđe) od kojih su trebali odabrati onaj koji najbolje opisuje njihovu konzumaciju navedene namirnice.

Za pomoć u procjeni veličine porcija korišten je atlas s fotografijama modela hrane (Senta i sur., 2004.), kao i dodatne informacije pomoću kojih se mogla indirektno izračunati količina konzumirane hrane.

3.3.3. Statističke metode

Svi prikupljeni kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci opisani medijanom i interkvartilnim rasponom jer nisu slijedili normalnu razdiobu.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test, a po potrebi Fisherov egzaktni test.

Razlike između dvije nezavisne skupine testirane su neparametrijskim Mann-Whitney U testom, a razlike između više nezavisnih skupina neparametrijskim Kruskal-Wallis testom, zato što distribucije podataka po kategorijama nisu slijedile normalnu razdiobu.

Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Spearmanov test korelacije jer varijable nisu slijedile normalnu raspodjelu.

Za ispitivanje normalnosti razdiobe numeričkih podataka korišten je neparametrijski Kolmogorov-Smirnov test uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma.

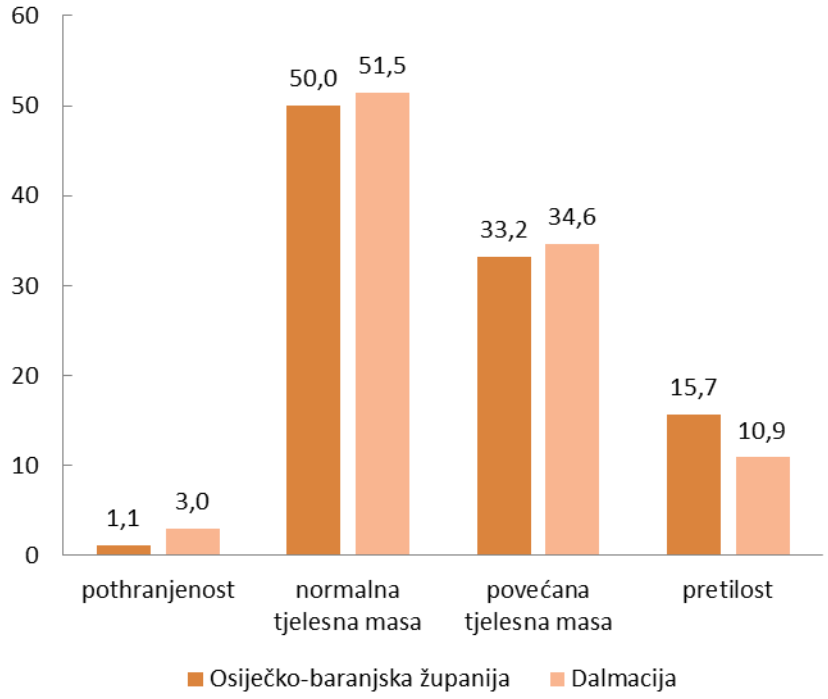
Statistička analiza učinjena je programskim sustavom Statistica (inačica 12.0, StatSoft Inc., USA), uz odabranu razinu značajnosti od p = 0,05. Grafička obrada podataka je napravljena pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2007., Microsoft Corp., USA).

4. REZULTATI

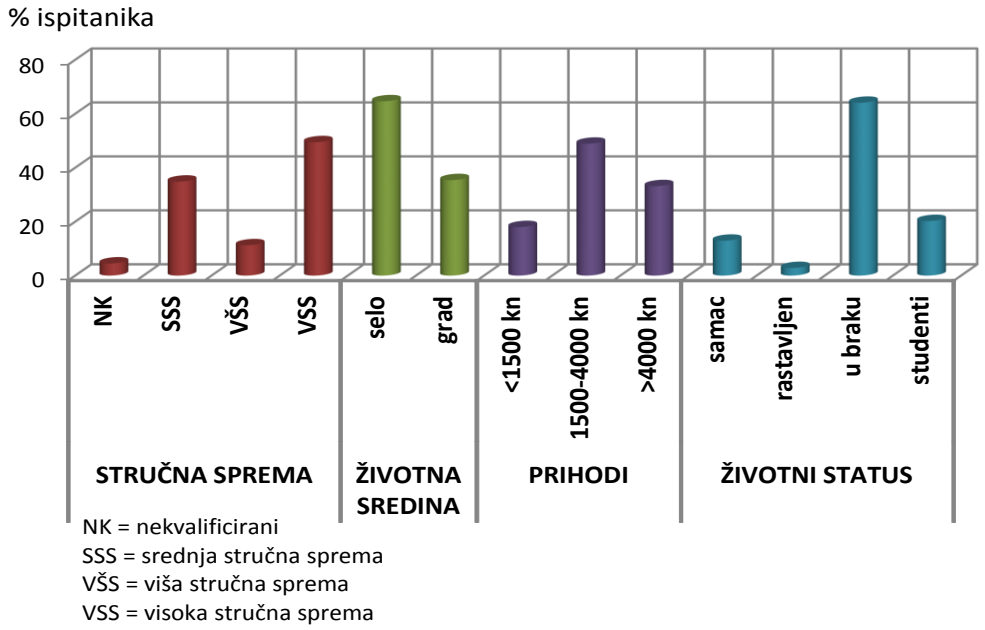
4.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Tablica 7 Opće karakteristike ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178) i Dalmacije (n=165)

		Osječko-baranjska županija (n=178)	Dalmacija (n=165)
Spol (%)	**Žene**	60,7	44,2
	Muškarci	39,3	55,8
Dob (god) Medijan (25 %-75 %)		35 (28-48)	41 (29-49)
Životna sredina(%)	**Selo**	35,4	32,7
	Grad	64,6	67,3
BMI (kg/m2) Medijan (25 %-75 %)		24,7 (21,8-28,0)	24,7 (22,3-27,1)

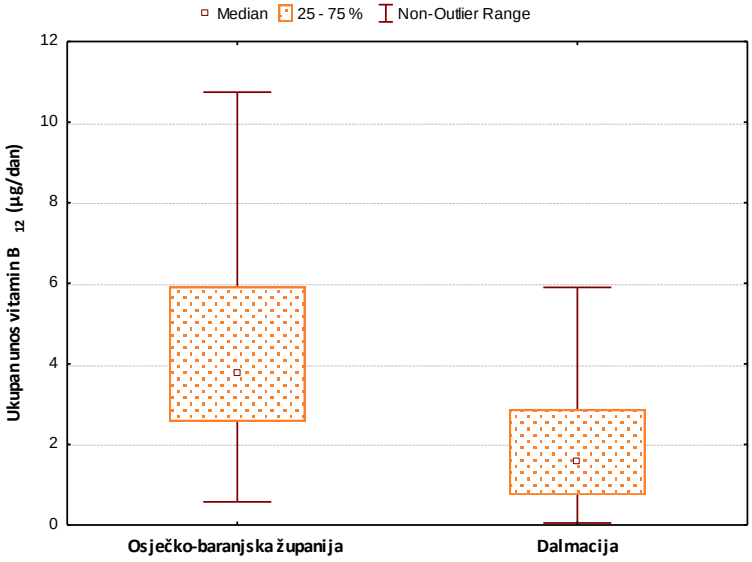


Slika 8 Distribucija ispitanika (%) Osječko-baranjske županije (n=178) i Dalmacije (n=165) prema kategorijama indeksa tjelesne mase (kategorije prema WHO, 2006.)



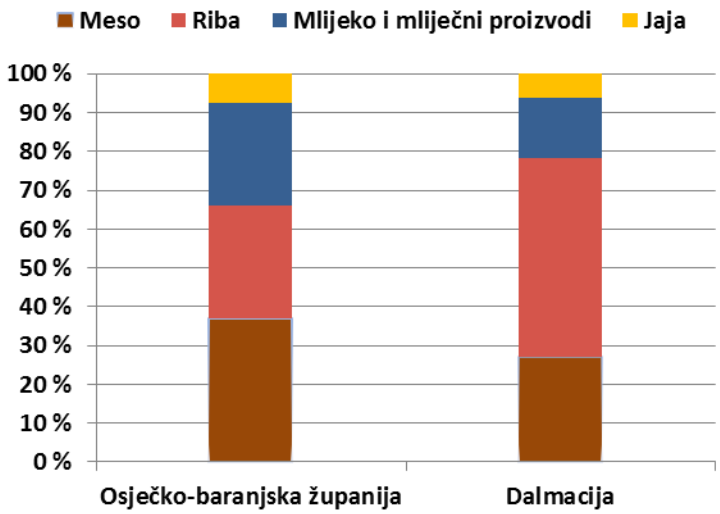
Slika 9 Socioekonomske karakteristike ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

4.2. UNOS VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE



Mann-Whitney U test; *značajan pri p<0,05

Slika 10 Usporedba medijana unosa vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji (n=178) i u Dalmaciji (n=165)



Slika 11 Doprinos pojedinih namirnica koje su izvor vitamina B_{12} ukupnom unosu vitamina B_{12} za Osječko-baranjsku županiju (n=178) i Dalmaciju (n=165)

Tablica 8 Korelacija unosa vitamina B_{12} iz grupa namirnica i ukupnog unosa vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji (n=178) i Dalmaciji (n=165)

Grupe namirnica	Ukupni unos vitamina B_{12}	
	Osječko-baranjska županija	Dalmacija
Meso	*0,66**	*0,54**
Riba	*0,58**	*0,70**
Mlijeko i proizvodi	*0,43**	*0,28**
Jaja	*0,31**	*0,28**

Spearmanov rank korelacije; *značajan pri p<0,05

Tablica 9 Korelacija dobi ispitanika i unosa vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji (n=178) i Dalmaciji (n=165)

Unos vitamina B_{12}	Dob ispitanika	
	Osječko-baranjska županija	Dalmacija
Ukupan unos	0,03	0,09
Meso	*0,19**	0,04
Riba	0,14	*0,15**
Mlijeko i proizvodi	*-0,34**	0,08
Jaja	-0,14	-0,07

Spearmanov rank korelacije;*značajan pri p<0,05

4.3. USPOREDBA KATEGORIZIRANIH UNOSA VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE

Tablica 10 Usporedba unosa vitamina B_{12} kategoriziranog prema spolu ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

Unos vitamina B_{12}	Suma rangova Muškarci	Suma rangova Žene	U	Z	P vrijednost	Podešena Z vrijednost	P vrijednost
Ukupan unos	6726,0	9205,0	3319	1,373	0,170	1,373	0,170
Iz mesa	6747,0	9184,0	3298	1,435	0,151	1,435	0,151
Iz ribe	6426,5	9504,5	3618,5	0,481	0,631	0,483	0,629
Iz mlijeka i proizvoda	5499,5	10431,5	3014,5	-2,280	*0,023**	-2,280	*0,023**
Iz jaja	7755,5	8175,5	2289,5	4,438	*<0,001**	4,457	*<0,001**

Mann-Whitney U Test; *značajan pri p<0,05

Tablica 11 Usporedba unosa vitamina B_{12} kategoriziranog prema spolu ispitanika Dalmacije (n=165)

Unos vitamina B_{12}	Suma rangova Muškarci	Suma rangova Žene	U	Z	P vrijednost	Podešena Z vrijednost	P vrijednost
Ukupan unos	8548,0	5147,0	2446,0	2,992	*0,003**	2,992	*0,003**
Iz mesa	8553,0	5142,0	2441,0	3,009	*0,003**	3,009	*0,003**
Iz ribe	8080,0	5615,0	2914,0	1,457	0,145	1,691	0,091
Iz mlijeka i proizvoda	7253,0	6442,0	2975,0	-1,257	0,209	-1,264	0,206
Iz jaja	8177,0	5518,0	2817,0	1,775	*0,076*	2,456	*0,014**

Mann-Whitney U Test; *značajan pri p<0,05

Tablica 12 Usporedba unosa vitamina B_{12} kategoriziranog prema životnoj sredini ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

Unos vitamina B_{12}	Suma rangova Grad	Suma rangova Selo	U	Z	P vrijednost	Podešena Z vrijednost	P vrijednost
Ukupan unos	10402,0	5529,0	3513,0	0,333	0,739	0,333	0,739
Iz mesa	10123,0	5808,0	3453,0	-0,516	0,606	-0,516	0,606
Iz ribe	9872,5	6058,5	3202,5	-1,278	0,201	-1,283	0,200
Iz mlijeka i proizvoda	11016,5	4914,5	2898,5	2,202	*0,028**	2,202	*0,028**
Iz jaja	10116,5	5814,5	3446,5	-0,535	0,592	-0,538	0,591

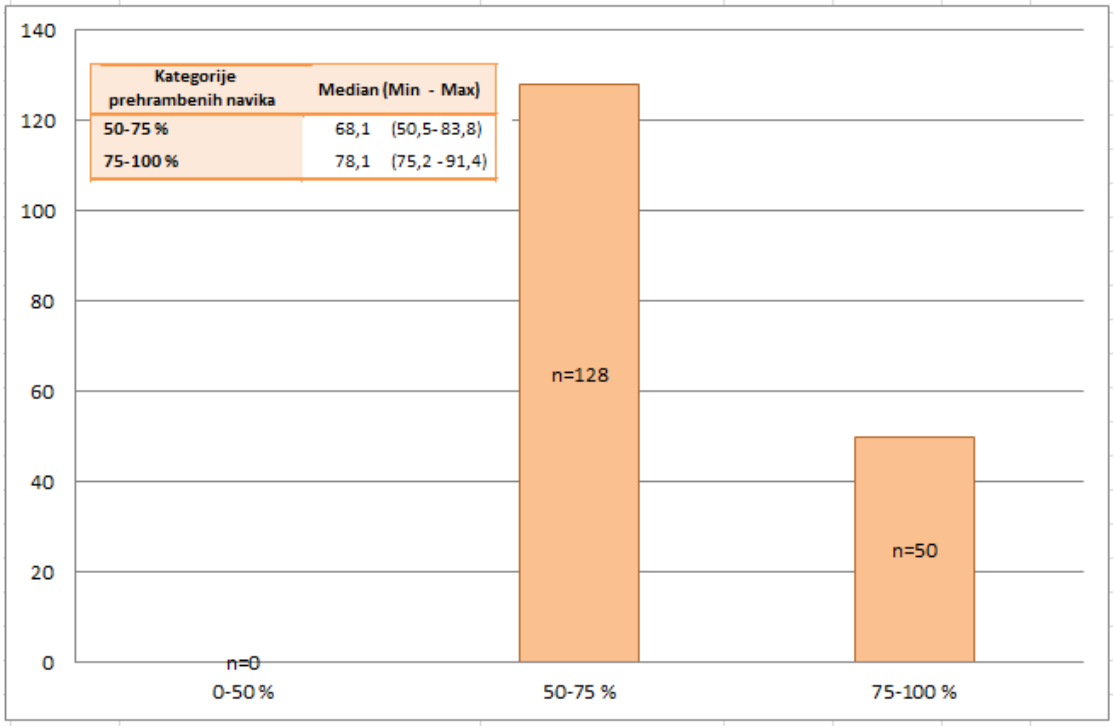
Mann-Whitney U Test; *značajan pri p<0,05

Tablica 13 Usporedba unosa vitamina B_{12} kategoriziranog prema životnoj sredini ispitanika Dalmacije (n=165)

Unos vitamina B_{12}	Suma rangova Grad	Suma rangova Selo	U	Z	P vrijednost	Podešena Z vrijednost	P vrijednost
Ukupan unos	9258,0	4437,0	2952,0	0,156	0,876	0,156	0,876
Iz mesa	9029,0	4666,0	2813,0	-0,639	0,523	-0,639	0,523
Iz ribe	9094,5	4600,5	2878,5	-0,412	0,681	-0,478	0,633
Iz mlijeka i proizvoda	9605,0	4090,0	2605,0	1,361	0,173	1,369	0,171
Iz jaja	8920,5	4774,5	2704,5	-1,016	0,310	-1,406	0,160

Mann-Whitney U Test; *značajan pri p<0,05

4.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE



Slika 12 Histogram kategorija prehrambenih navika ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

Tablica 14 Usporedba unosa vitamina B_{12} kategoriziranog prema bodovnim kategorijama ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

Unos vitamina B_{12}	Suma rangova Niža kategorija	Suma rangova Viša kategorija	U	Z	P vrijednost	Podešena Z vrijednost	P vrijednost
Ukupan unos	10569,0	5362,0	2313,0	-2,871	*0,004	-2,871	*0,004
Iz mesa	11365,5	4565,5	3109,5	-0,293	0,770	-0,293	0,770
Iz ribe	10982,5	4948,5	2726,5	-1,532	0,125	-1,539	0,124
Iz mlijeka i proizvoda	10439,5	5491,5	2183,5	-3,290	*0,001	-3,290	*0,001
Iz jaja	11520,0	4411,0	3136,0	0,207	0,836	0,208	0,835

Mann-Whitney U Test; *značajan pri p<0,05

Tablica 15 Korelacija unosa vitamina B_{12} iz grupa namirnica i ukupnog unosa vitamina B_{12} sa sumom bodova ispitanika Osječko-baranjske županije (n=178)

Unos vitamina B_{12}	Suma bodova
	Osječko-baranjska županija
Ukupan unos	*0,20**
Meso	0,01
Riba	0,13
Mlijeko i proizvodi	*0,22**
Jaja	0,01

Spearmanov Rank korelacije; *značajan pri p<0,05

5. RASPRAVA

5.1. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Ispitanici iz Dalmacije su po svim svojim osnovnim karakteristikama odgovarali nacionalno reprezentativnom uzorku. Ispitanici iz Osječko-baranjske županije su se od ispitanika Dalmacije, odnosno nacionalnog uzorka razlikovali jedino po spolu (**Tablica 7**) uz veći udio žena (60,7 %). Što se tiče životne sredine, ispitanici iz obje skupine su u većem postotku iz gradova; 64,6 % u Osječko-baranjskoj županiji, odnosno 67,3 % u Dalmaciji (**Tablica 7**). Dob ispitanika Osječko-baranjske županije je 35 godina, a Dalmacije 41 godina. Treba napomenuti da se distribucije ispitanika po životnoj dobi iz jedne i druge regije, statistički značajno ne razlikuju (Mann Whitney U; $p>0,05$).

Distribucija ispitanika prema BMI-u ove dvije regije se statistički značajno ne razlikuje (Mann U Whitney; $p>0,05$). Stanje uhranjenosti pokazuje kako je gotovo polovica ispitanika povećane tjelesne mase (33,2 % Osječko-baranjska županija, 34,6 % Dalmacija), odnosno pretilo (15,7 % Osječko-baranjska županija, 10,9 % Dalmacija) (**Slika 8**). Ovi su rezultati u skladu sa statističkim podacima za Hrvatsku (Ng i sur., 2014.), a koji idu u prilog tome kako je povećana tjelesna masa, odnosno pretilost, iznimno veliki javnozdravstveni problem u Hrvatskoj s obzirom na njegovu povezanost s velikim brojem kroničnih nezaraznih bolesti (Lim i sur., 2012.). Osim toga, povećani BMI je jedan od važnih rizičnih čimbenika za CRC (Banjari i Fako, 2014.).

Ispitanici iz Osječko-baranjske županije su detaljnije okarakterizirani od ispitanika iz Dalmacije. Najviše ispitanika iz Osječko-baranjske županije ima visoku stručnu spremu (49,4 %), što je u skladu s visokom zastupljenosti visokih mjesečnih prihoda po osobi (> 4000 kn/osobi) (**Slika 9**). Visok je udio ispitanika sa srednjom stručnom spremom (34,8 %). Mjesečni prihodi po osobi su uglavnom unutar srednjeg raspona (48,9 %). Viši prihodi ostavljaju veći novčani iznos dostupan za kupovinu namirnica, dok je viši stupanj obrazovanja povezan s boljim zdravstvenim statusom (Clark i Royer, 2010.; Mazumder, 2012.; Meghir i sur., 2012.). S druge strane, aspekti siromaštva se ogledaju u niskim mjesečnim prihodima, nižom razinom obrazovanja, a učestaliji su u obiteljima s više djece. Svjetska zdravstvena organizacija ističe kako siromaštvo utječe na češću pojavnost kako zaraznih bolesti tako i kroničnih nezaraznih bolesti i gladi. Strategije koje bi se trebale baviti kroničnim nezaraznim bolestima moraju se baviti zdravstvenim nejednakostima koje proizlaze iz sociooloških uvjeta (WHO, 2013.).

5.2. UNOS VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE

Ukupan unos vitamina B_{12} je statistički značajno veći ($p<0,001$) u Osječko-baranjskoj županiji (3,76 µg/dan) nego u Dalmaciji (1,60 µg/dan) (**Slika 10**).

Najveći doprinos ukupnom dnevnom unosu vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji daje skupina mesa i mesnih proizvoda (37,0 %), a u Dalmaciji doprinos iz ribe je najveći (51,3 %) (**Slika 11**). Redoslijed doprinosa u Osječko-baranjskoj županiji je: meso i mesni proizvodi, riba (29,1 %), mlijeko i mliječni proizvodi (26,3 %), te jaja (7,6 %). Redoslijed doprinosa u Dalmaciji je: riba, meso i mesni proizvodi (27,0 %), mlijeko i mliječni proizvodi (15,5 %) te jaja (6,2 %) (**Slika 11**). Ovakva raspodjela doprinosa jasno ukazuje na razlike u prehrani između dvije regije; viši unos ribe se povezuje s mediteranskim karakteristikama prehrane u Dalmaciji (Banjari i sur., 2013.). Osim toga, visok unos mesa, posebice crvenog mesa, smatra se najznačajnijim prehrambenim rizičnim čimbenikom za razvoj CRC-a (AICR, 2007.; Banjari i Fako, 2014.), a dobiveni rezultati bi mogli djelomično objasniti razlike u incidenciji CRC-a u ove dvije regije (**Slika 7**) (HZJZ, 2013.).

U obje regije je utvrđena statistički značajna korelacija između ukupnog unosa vitamina B_{12} i unosa B_{12} iz svih pojedinih promatranih prehrambenih izvora (**Tablica 8**).

Uzimajući u obzir fiziologiju probave i promjene u preferenciji određenih skupina hrane u određenim dobnim skupinama, cilj je bio utvrditi postoji li eventualna korelacija između dobi i unosa vitamina B_{12}. Spearmanov rank korelacije u Osječko-baranjskoj županiji je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju dobi i unosa vitamina B_{12} putem mesa ($r=0,19$), dok u Dalmaciji dob ispitanika statistički značajno pozitivno korelira s unosom vitamina B_{12} iz ribe ($r=0,15$), doduše snaga korelacije je mala (**Tablica 9**). Zanimljivo je da je utvrđena statistički značajna negativna korelacija unosa vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda i dobi u Osječko-baranjskoj županiji ($r=-0,34$). Kako je istaknuto ranije u tekstu, upravo su ljudi starije životne dobi podložni deficitu vitamina B_{12} koji vodi k ozbiljnim neurološkim, hematološkim i gastrointestinalnim stanjima (Kozyraki i Cases, 2013.; Rush i sur., 2014.; Nemet, 2000.; McCaddon, 2013.; Anders i sur., 2004.), a upravo je skupina mlijeka i mliječnih proizvoda značajna s aspekta doprinosa ukupnom unosu vitamina B_{12} u osoba starije životne dobi.

5.3. USPOREDBA KATEGORIZIRANIH UNOSA VITAMINA B_{12} U DVIJE REGIJE HRVATSKE

Uzimajući u obzir spolne razlike vezane uz prehrambene navike, napravljena je usporedba između muškaraca i žena u obje ispitivane regije.

U Osječko-baranjskoj populaciji utvrđena je statistički značajna razlika (p=0,023) u unosu vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda, te iz jaja (p<0,001) (**Tablica 10**). U oba slučaja su žene imale viši unos vitamina B_{12} iz ove dvije skupine. Nasuprot tome u Dalmaciji je utvrđena statistički značajna razlika u ukupnom unosu vitamina B_{12} (p=0,003) i u unosu vitamina B_{12} iz mesa (p=0,003) (**Tablica 11**). U oba su slučaja muškarci imali viši ukupan unos vitamina B_{12}, kao i unos iz mesa, od žena. Dobiveni rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja su pokazala kako muškarci općenito imaju viši unos mesa i mesnih proizvoda (Marino i sur., 2011.). Kako je već rečeno visok unos mesa je najznačajniji prehrambeni rizični čimbenik za CRC (AICR, 2007.; Banjari i Fako, 2014.), a viši unos vitamina B_{12} iz ribe nego iz mesa se može hipotetski smatrati razlogom niže incidencije CRC-a u Osječko-baranjskoj županiji (**Slika 7**) (HZJZ, 2013.).

Interesantno je da su žene u Osječko-baranjskoj županiji imale viši unos vitamina B_{12} iz mesa nego muškarci (bez statističke značajnosti; **Tablica 10**). Istraživanja su pokazala kako žene koje brže acetiliraju meso imaju posebice visok rizik za CRC, dok s druge strane žene koje polako acetiliraju meso nemaju značajno viši rizik za CRC s povećanim unosom crvenog mesa (Marino i sur., 2011.; Bingham, 1999.).

Uzimajući u obzir razlike prema životnoj sredini, odnosno mjestu stanovanja, koje su povezane s prehrambenim navikama, napravljena je usporedba između gradske i seoske sredine u obje ispitivane regije.

U Osječko-baranjskoj županiji utvrđena je statistički značajna razlika u unosu vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda (p=0,028) gdje su viši unos imali ispitanici u gradskoj sredini (**Tablica 12**). U Dalmaciji nije utvrđena statistički značajna razlika za unos vitamina B_{12} ni po jednoj promatranoj stavki (**Tablica 13**), iako su unosi u gradskoj sredini po svim promatranim stavkama bili viši nego u seoskoj sredini. Gradska sredina omogućava dostupnost velikog broja namirnica kroz cijelu godinu čime se nadilaze sezonske karakteristike prehrane i limitiranost određenim namirnicama. Na selu se ljudi još uvelike oslanjaju na hranu koja im je dostupna u vrtu, sezonski. Ipak, utjecaj industrijalizacije je i u

ovim sredinama sve izraženija pa su i ove nekada izrazito ruralne sredine sve urbanije (Darmon i Drewnowski, 2008.). Ovime su se eliminirale nekada prisutne razlike u dostupnosti hrane u urbanim i ruralnim sredinama, na što ukazuju i dobiveni rezultati. Utjecaj industrijalizacije je u ovim sredinama sve izraženiji, odnosno sela više nisu u tolikoj mjeri ruralna, dok je odlika prehrane u gradskoj sredini, raznolikost (Darmon i Drewnowski, 2008.).

5.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE

Na osnovi odgovora koje su ispitanici u Osječko-baranjskoj županiji dali ispunjavanjem ankete o općim prehrambenim i životnim navikama dodijeljena im je određena suma bodova koja je zatim služila za svrstavanje ispitanika u tri kategorije. Najniža kategorija, kojoj je odgovaralo do 50 % maksimalnog broja bodova, karakterizira loše prehrambene i životne navike, zatim od 50 do 75 % maksimalnog broja bodova karakterizira prosječne prehrambene i životne navike, te najviša kategorija od 75 do 100 % maksimalnog broja bodova, karakterizira najbolje prehrambene navike (**Slika 12**). Najveći dio ispitanika ima prosječne prehrambene navike (128/178) s medijanom od 68,1 % bodova, dok preostali ispitanici (50/178) imaju najbolje prehrambene navike s medijanom od 78,1 % bodova.

Utvrđena je statistički značajna razlika ukupanog unosa vitamina B_{12} (p=0,004) i unosa vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda (p=0,001) između ove dvije kategorije ispitanika (**Tablica 14**). U oba su slučaja ispitanici iz niže kategorije (n=128) imali više unose od ispitanika u višoj kategoriji (n=50). Također je utvrđena statistički značajna korelacija između sume bodova s ukupnim unosom vitamina B_{12} (r=0,201) i unosom vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda (r=0,224) (**Tablica 15**).

Važno je napomenuti kako utvrđene razlike između ove dvije kategorije dijelom proizlaze iz razlike u broju ispitanika (123 naprema 50), a djelomično iz stanja uhranjenosti (promatrano kroz BMI) i socioekonomskih čimbenika (posebice mjesečnih prihoda) koji imaju značajan utjecan na unos svih skupina namirnica. Studija nema dovoljnu jačinu uzorka da bi se dobiveni rezultati mogli dodatno analizirati prema gore spomenutim potkategorijama, stoga ne možemo sa sigurnošću reći koji je stvarni razlog utvrđenih razlika. Moguća hipoteza je da su lošije stanje uhranjenosti (povećan BMI), niži stupanj obrazovanja kao i niži mjesečni prihodi po osobi, koji su u svezi s lošijim prehrambenim i životnim navikama, bili razlog

većem unosu hrane općenito, pa tako i višem ukupnom unosu vitamina B_{12}. Međutim, mlijeko i mliječni proizvodi su bogat izvor bjelančevina pa je moguće da se zbog povoljnije cijene konzumiraju u većoj mjeri, nadomještajući tako manji unos drugih namirnica koje su izvor proteina, poput ribe i mesa. U prilog ovoj hipotezi idu i podaci o doprinosu pojedinih skupina namirnica ukupnom unosu vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji (**Slika 11**).

Dobiveni rezultati su djelomično u skladu s ranijim istraživanjima koja govore kako je bolje znanje o prehrani u direktnoj vezi sa stanjem uhranjenosti, te boljim prehrambenim i životnim navikama, a što se posebice očituje među ženama (Lim i sur., 2012.; Clark i Royer, 2010.; Darmon i Drenowski, 2008.).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Dvije tako različite regije Hrvatske kao što su Osječko-baranjska županija s kojom se povezuje kontinentalna prehrana, i Dalmacija, s kojom se povezuje mediteranska prehrana, pokazuju jednaku distribuciju ispitanika po BMI-u, s tendencijom ka povećanoj tjelesnoj masi (33,2 % Osječko-baranjska županija, 34,6 % Dalmacija) i pretilosti (15,7 % Osječko-baranjska županija, 10,9 % Dalmacija). Povećan BMI se veže uz povećanje rizika od CRC-a, a jednaka raspodjela BMI-a, i u jednoj i u drugoj regiji, navodi na zaključak da se tradicionalna prehrana Dalmacije mijenja.

- Ispitanici Osječko-baranjske županije su općenito gledano imali veći unos vitamina B_{12} prehranom, ali njihov unos u najvećoj mjeri dolazi iz mesa (37 %), dok unos vitamina B_{12} ispitanika Dalmacije, dolazi u najvećoj mjeri iz ribe (51,3 %). Unos mesa, posebice crvenog mesa je po jačini dokaza na prvom mjestu rizičnih čimbenika za razvoj CRC-a, dok je unos ribe, namirnice bogate omega-3 polinezasićenim masnim kiselinama, povezan sa smanjenjem rizika od CRC-a. Upravo bi ova razlika u prehrani mogla djelomično pojasniti razliku u incidenciji CRC-a između ove dvije regije.

- Povećanjem životne dobi ispitanika Osječko-baranjske županije, smanjuje se unos vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda, dok u ispitanika Dalmacije nije zamijećena ova tendencija. Starija populacija je ionako podložna deficitu vitamina B_{12}, a ova grupa namirnica značajno pridonosi ukupnom unosu vitamina B_{12}. Između ostalog, mlijeko je još jedna namirnica koja pokazuje povezanost sa smanjenjem rizika od CRC-a. Tako bi i unos mlijeka i mliječnih proizvoda mogao biti čimbenik koji utječe na različitu incidenciju CRC-a u ove dvije regije.

- Pobližom analizom prehrambenih i životnih navika ispitanika Osječko-baranjske županije, utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom unosu vitamina B_{12} i unosu vitamina B_{12} iz mlijeka i mliječnih proizvoda između prosječne i visoke kategorije prehrambenih i životnih navika. Utvrđene razlike dijelom proizlaze iz razlike u broju ispitanika u ove dvije kategorije (123 naprema 50), no ne treba zaboraviti ni stanje uhranjenosti te socioekonomske čimbenike (posebice mjesečne prihode) koji imaju značajan utjecan na unos svih skupina namirnica. Moguća

hipoteza je da su lošije stanje uhranjenosti (povećan BMI), niži stupanj obrazovanja kao i niži mjesečni prihodi po osobi, koji su u vezi s lošijim prehrambenim i životnim navikama, bili razlog većem unosu hrane općenito, pa tako i s višim ukupnim unosom vitamina B_{12}. Međutim, mlijeko i mliječni proizvodi su bogat izvor bjelančevina pa je moguće da se zbog povoljnije cijene konzumiraju u većoj mjeri, nadomještajući tako manji unos drugih namirnica koje su izvor proteina, poput ribe i mesa. Ovoj hipotezi u prilog idu podaci o doprinosu pojedinih skupina namirnica ukupnom unosu vitamina B_{12} u Osječko-baranjskoj županiji.

Vitamin B_{12} je jedan od značajnijih mikronutrijenata, i zbog činjenice da sudjeluje u tako važnom metabolizmu kao što je metabolizam C-1, i zbog činjenice da je njegova apsorpcija veoma složen proces, te da se i blagi deficit može manifestirati u vidu neuropsihijatrijskih problema. Starija populacija je i inače podložnija deficitu vitamina B_{12}, a što se tiče rizika od razvoja CRC-a, upravo je ova populacija najviše ugrožena. Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu detaljnije analize unosa vitamina B_{12} u starijoj populaciji, te učinke koji ovaj vitamin ima na razvoj različitih psihičkih poremećaja poput Alzheimerove bolesti, demencije i sl. Osim toga, mogući protektivni učinak vitamina B_{12} na razvoj CRC-a bi se trebao istražiti daljnjim kliničkim istraživanjima.

7. LITERATURA

Allen RH: Human vitamin B_{12} transport proteins. *Progress in Hematology*, 9:57-84, 1975.

Alpers DH, Russell-Jones G: Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. *Biochimie* 95(5):989-994, 2013.

Amin S, Spinks T, Ranicar A, Short MD, Hoffbrand AV: Long term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clinical Science*, 58:101-3, 1980.

Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger J-L, Blicklé J-F: Vitamin B_{12} (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 171:251–259, 2004.

Antoljak N: Nacionalni program rane dijagnostike raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj 2008.-2011. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 7:28, 2011.

Baik HW, Russell RM: Vitamin B_{12} deficiency in the elderly. *Annual Review Of Nutrition,* 19:357-377, 1999.

Ball G: Vitamin B_{12} (Cobalamins). U: *Vitamins in Foods; Analysis, Bioavailability and Stability.* Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2006.

Banjari I, Bajraktarović-Labović S, Misir A, Huzjak B: Mediteranska prahrana i kardiovaskularne bolesti. *Timočki medicinski glasnik*, 38(4):196-202, 2013.

Banjari I, Fako J: The importance of an up-to-date evidence based diet planning for colorectal cancer patients. *Archive of Oncology*, In press, 2014.

Bennink MR, Ono K: Vitamin B_{12}, E and D content of raw and cooked beef. *Journal of Food Science*, 47:1786-1792, 1982.

Bingham SA: Meat or wheat for the next millennium? Plenary Lecture. High-meat diets and cancer risk. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58:243–248, 1999.

Boddy K, Adams JF: The longterm relationship between serum vitamin B_{12} and total body vitamin B_{12}. *American Journal of Clinical Nutrition*, 25:395-400, 1972.

Clark D, Royer H: The effect of education on adult health and mortality: Evidence from Britain. NBER Working Paper No. 16013. Dostupno na: http://www.nber.org/papers/w16013.pdf [26.09.2014.]

Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, Moulin M, Buers I, SuormalaT,Burda P, Frapolli M, Stucki M, Nurnberg P, Thiele H, Robenek H, Hohne W,Longo N, Pasquali M, Mengel E, Watkins D, Shoubridge EA, Majewski J, Rosenblatt DS, Fowler B, Rutsch F, Baumgartner MR: Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B_{12} metabolism. *Nature Genetics*, 44:1152-1155, 2012.

Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS,Newbold RF, Baumgartner MR, Fowler B: Gene identification for the cblD defect of vitamin B_{12} metabolism. *The New England Journal of Medicine*, 358:1454-1464, 2008.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. for the Polyp Prevention Study Group: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 297:2351 – 2359, 2007.

Combs GF: Vitamin B_{12}. U: *The vitamins.* San Diego: Elsevier Academic Press, 2008.

Dagnelie PC, Staveren WA, Berg H: Vitamin $B\text{-}_{12}$ from algae appears not to be bioavailable. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53:695-697, 1991.

Dahlin AM, Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Palmqvist R: Plasma vitamin B12 concentrations and the risk of colorectal cancer: A nested case-referent study. *International Journal of Cancer*, 122:2057-2061, 2008.

Darmon N, Drewnowski A: Does social class predict diet quality? *The American Journal of Clinical Nutrition,* 87:1107-1117, 2008.

Diklić D, Lovrić J, Đaković I: *Trendovi incidencije i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji 2000. - 2010. i kvaliteta života operiranih bolesnika.* Zavod za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru, 7:107-124, 2013.

Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Kadir H, Narang M, Lerner-Ellis JP,Hudson TJ, Rosenblatt DS, Gravel RA: Identification of the gene responsible for the cblB complementation group

of vitamin B_{12}-dependent methylmalonic aciduria. *Human Molecular Genetics*, 11:3361-3369, 2002.a)

Dobson CM, Wai T, Leclerc D, Wilson A, Wu X, Dore C, Hudson T,Rosenblatt DS, Gravel RA: Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B_{12}-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99:15554-15559, 2002.b)

Ermens AA, Vlasveld LT, van Marion-Kievit JA, Lensen CJ,Lindemans J. The significance of an elevated cobalamin concentration in the blood. *Nederlands Tijdschrft voor Geneeskunde*. 146(10):459–464, 2002.

European Food Safety Authority: *General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey*. EFSA Journal 7(12):1435, 2009.

Fiskerstrand T, Christensen B, Tysnes OB, Ueland PM, Refsum H. Development and reversion of methionine dependence in a human glioma cell line: relation to homocysteine remethylation and cobalamin status. *Cancer Research*, 54(18):4899–906, 1994.

Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B_{12} levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *Journal of Pain and Symptom Managment*, 20(2):93–103, 2000.

Gherasim C, Hannibal L, Rajagopalan D, Jacobsen DW, Banerjee R: The C-terminal domain of CblD interacts with CblC and influences intracellular cobalamin partitioning. *Biochimie*, 95(5):1023-1032, 2013.

Giovannucci E: Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: A review. *Journal of Nutrition*, 132: 2350S–2355S, 2002.

Graells J, Ojeda RM, Munies C, Gonzalez J , Saavedra J: Glossitis with linear lesions: An early sign of vitamin B_{12} deficiency. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 60:498–500, 2009.

Gräsbeck R: Hooked to vitamin B_{12} since 1955: A historical perspective. *Biochimie,* 95(5):970–975, 2013.

Green R i Miller JW: Vitamin B_{12}. U *Handbook of Vitamins, Fourth Edition.* Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2007.

Guéant J-L, Alpers DH: Vitamin B_{12}, a fascinating micronutrient, which influences human health in the very early and later stages of life. *Biochimie*, 95(5): 967, 2013.

Guéant J-L, Caillerez-Fofou M, Battaglia-Hsu S, Alberto JM, Freund J-N, Dulluc I, Adjalla C, Maury F, Merle C, Nicolas J-P, Namour F, Daval J-L: Molecular and cellular effects of vitamin B_{12} in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie,* 95(5):1033-1040. 2013.

Henriquez-Sanchez P, Sanchez-Villegas A, Doreste-Alonso J, Ortiz-Andrellucchi A, Pfrimer K, Serra-Majem L: Dietary assessment methods for micronutrient intake: a systematic review on vitamins. *British Journal of Nutrition,* 102 Suppl 1:S10-S37, 2009.

Herbert V: Recomended diatery intakes (RDI) of vitamin B_{12} in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 45:671-678, 1987.

Herbert V: Studies of the mechanism of the effect of hog intrinsic factor concentrate on the uptake of vitamin B_{12} by rat liver slices. *Journal of Clinical Investigation*, 37:646-650, 1958.

Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC: Vitamin B_{12} turnover in man. The assimilation of vitamin B_{12} from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily dietary requirements. *American Journal of Clinical Nutrition*, 18:176-184, 1966.

Houlston RS, Webb, E, Broderic P, Pittman AM, Di Bernardo MC, Lubbe S i sur.: Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nature Genetics*, 40:1426-1435, 2008.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo: *Incidencija raka u Hrvatskoj 2011.* Registar za rak, Zagreb, 2013.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.

Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA: Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*, 24(6):1207-1222, 2013.

Kaić-Rak A., Antonić K: *Tablice o sastavu namirnica i pića*. Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb, 1990.

Kanazawa S, Herbert V: Total corrinoid, cobalamin (vitamin B_{12}), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 53(1):108-10, 1985.

Kim YI: Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 44:10–25, 2004.

Kozyraki R, Cases O: Vitamin B_{12} absorption: mammalian physiology and acquired inherited disorders. *Biochimie*, 95:1002–1007, 2013.

Kune G, Watson L: Colorectal Cancer Protective Effects and the Dietary Micronutrients Folate, Methionine, Vitamins B6, B12, C, E, Selenium, and Lycopene. *Nutrition and Cancer*, 56(1):11-21, 2006.

Kurbel S, Kovacic D, Radic R, Drenjancevic I, Glavina K, Ivandic A: Cancer incidences in the digestive tube: is cobalamin a small intestine cytoprotector? *Medical Hypotheses*, 54(3):412–416, 2000.

Lachner C, Steinle NI, Regenold WT: The Neuropsychiatry of Vitamin B_{12} Deficiency in Elderly Patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24:1, 2012.

Leal NA,Park SD, Kima PE, Bobik TA: Identification of the human and bovine ATP: cob(I)alamin adenosyltransferase cDNAs based on complementation of a bacterial mutant. *The Journal of Biological Chemistry*, 278:9227-9234, 2003.

Leclerc D, Wilson A, Dumas R, Gafuik C, Song D, Watkins D, Heng HHQ, Rommens JM, Scherer SW, Rosenblatt DS, Gravel RA: Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95:3059-3064, 1998.

Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D, Morel CF, Fujiwara TM, Moras E, Hosack AR, Dunbar GV, Antonicka H, Forgetta V, Dobson CM, Leclerc D, Gravel RA, Shoubridge EA, Coulton JW, Lepage P, Rommens JM, Morgan K, Rosenblatt DS: Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nature GeneticsNat*, 38:93-100, 2006.

Levine A, Doscherholmen A: Vitamin B_{12} bioavailability from egg yolk and egg white: relationship to binding proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 38(3):436-439, 1983.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al.: A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet,* 380:2224-2260, 2012.

Liteplo RG, Hipwell SE, Rosenblatt DS, Sillaots S, Lue-Shing H. Changes in cobalamin metabolism are associated with the altered methionine auxotrophy of highly growth autonomous human melanoma cells. *Journal of Cellular Physiology*, 149(2):332–338, 1991.

Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I,Malorni W, Franconi F: Nutrition and human health from a sex–gender perspective, *Molecular Aspects of Medicine,* 32:1-70, 2011.

Maron BA, Loscalzo J: The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annual Review of Medicine,* 60:39-54, 2009.

McCaddon A: Vitamin B_{12} in neurology and ageing; Clinical and genetic aspects. *Biochimie,* 95(5):1066-1076, 2013.

Morkbak AL, Poulsen SS, Nexo E: Haptocorrin in humans. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45:1751-1759, 2007.

Murtaugh MA, Curtin K, Sweeney C, Wolff RK, Holubkov R, Slattery ML: Dietary intake of folate and co-factors in folate metabolism, MTHFR polymorphisms, and reduced rectal cancer. *Cancer Causes Control*, 18(2): 153–163, 2007.

Nemet D: Anemija i druge manifestacije nedostatka željeza, vitamina B12 i folata. *Medicus*, 9(1):59-71, 2000.

Ng M, Fleming T, Robinson M et al.: *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(14)60460-8 [30.09.2014.]

Nishizawa Y, Yamamoto T, Terada N, Fushiki S, Matsumoto K, Nishizawa Y. Effects of methylcobalamin on the proliferation of androgen-sensitive or estrogen-sensitive malignant cells in culture and in vivo. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 67(3):164–170, 1997.

Pawlak R, James PR, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D: Understanding Vitamin B_{12}. *American Journal Of Lifestyle Medicine,* 7:60, 2013.

Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP: High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society,* 40:1197-1204, 1992.

Quadros EV: Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism, *British Journal of Haematology*, 148:195-204, 2010.

R. Gräsbeck, W. Nyberg: Inhibition of radiovitamin B_{12} absorption by ethylene-diaminetetra-acetate (EDTA) and its reversal by calcium ions. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 10:448, 1958.

Roth A, Roth A: Rak debelog crijeva. *Medicus*, 10:191–199, 2001.

Rothenberg SP, Quadros EV: Transcobalamin II and the membrane receptor for the transcobalamin II-cobalamin complex. *Baillieres Clinical Haematology*, 8:499–514, 1995.

Rothenberg SP: Solubilization, partial purification and radioassay for the intrinsic factor receptor from the ileal mucosa. *British Journal of Haematology*, 34:477-487, 1976.

Rush EC, Katre P, Yajnik CS: Vitamin B_{12}: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68:2–7, 2014.

Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, Suormala T, Sagne C,Toliat MR,Nurnberg G, Wittkampf T, Buers I, Sharifi A, Stucki M, Becker C,Baumgartner M, Robenek H, Marquardt T, Hohne W, Gasnier B,Rosenblatt DS, Fowler B, Nurnberg P: Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B_{12} metabolism. *Nature* Genetics, 41:234-239, 2009.

Sanjoaquin MA , Allen N , Couto E , Roddam AW , Key TJ: Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach . *International Journal of Cancer,* 113:825–828, 2005.

Scagliusi FB, Ferriolli E, Pfrimer K, Laureano C, Sanita Cunha C, Gualano B, Hatzlhoffer Lourenco B, Lancha AH: Underreporting of energy intake in Brazilian women varies according to dietary assessment: A cross-sectional study using doubly labeled water. *Journal of the American Dietetic Association*, 108:2031-2040, 2008.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH: Folate-vitamin $B\text{-}_{12}$ interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin $B\text{-}_{12}$ deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89:702S-706S, 2009.

Senta A, Pucarin-Cvetković J, Doko Jelinić J: *Kvantitativni modeli namirnica i obroka*. Medicinska naklada, Zagreb, 2004.

Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, Porteous ME, Walke M, Haq N i sur.: Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nature Genetic*, 40:631-637, 2008.

Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM i sur.: A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nature Genetics*, 40:623-630, 2008.

Tucker KL: Assessment of usual dietary intake in population studies of gene-diet interaction. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 17:74-81, 2007.

Ulrich CM, Potter JD: Folate and cancer — timing is everything. *The Journal of the American Medical Association*, 297:2408–2409, 2007.

Volkov I: The master key effect of vitamin B_{12} in treatment of malignancy – A potential therapy?. *Medical Hypotheses*, 70:324–328, 2008.

Watanabe F, Abe K, Fujita T, Goto M, Hiemori M, Nakano J: Effects of microwave heating on the loss of vitamin B_{12} in foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46:206-210, 1998.

Watanabe F, Miyamoto E, Fujita T, Tanioka Y, Nakano Y: Characterization of a corrinoid compound in the edible (blue-green) alga, suizenji-nori. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70:3066-3068, 2006.

Watanabe F: Vitamin B_{12} Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*, 232:1266-1274, 2007.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington (DC): AICR, 2007.

World Health Organization: *BMI classification*, 2006. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html [14.9.2014.]

World Health Organization: *Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases.* Geneva: World Health Assembly, 2013.

Yao Y, Yao SL, Yao SS, Yao G, Lou W: Prevalence of vitamin B_{12} deficiency among geriatric outpatients. *The Journal of Family Practice,* 35:524-528, 1992.

Ziegler RG, Lim U: *One-Carbon Metabolism, Colorectal Carcinogenesis, Chemoprevention-with Caution*. London: Oxford University Press, 2007.

8. PRILOZI

Prilog 1 Anketni upitnik sa SQFFQ-om

ANKETA: POTROŠNJA NAMIRNICA IZVORA VITAMINA B12

Napomena: Ukoliko ste vegan ili frutarijanac zahvaljujemo se na vašoj spremnosti na suradnju, no izvor vitamina B_{12} su samo namirnice životinjskog podrijetla.

DOB	SPOL	MASA (KG)	VISINA (CM)	STRUČNA SPREMA	ŽIVIM U (mjesto)	MJESEČNI PRIHODI PO OSOBI
	M Ž			NK SSS VŠS VSS		do 1500 kn 1500-4500 kn više od 4500 kn

Koji je Vaš životni status?
a) samac
b) rastavljen
c) u zajednici/braku
d) živim s roditeljima (za studente, učenike)
e) živim sam (bilo u domu ili na stanu; isto za studente i učenike)

1) Smatrate li da se brinete za svoje zdravlje?
   (a) DA
   (b) NE
   (c) nije me briga
2) Imate li nekakvih zdravstvenih problema? (moguće više odgovora)
   (a) NE
   (b) dijabetes
   (c) bolesti srca i krvožilnog sustava
   (d) visoki tlak
   (e) masnoća u krvi (kolesterol, trigliceridi)
   (f) alergija na hranu
   (g) drugo_____
3) Jeste li na redukcijskoj dijeti (za smanjenje tjelesne mase) koja nije vezana sa Vašim zdravstvenim stanjem?
   (a) DA
   (b) NE
4) Uzimate li suplemente (vitaminsko mineralne preparate)?
   (a) NE
   (b) DA (navedite ime proizvoda, način uzimanja i kroz koji period ih uzimate)

_____

_____

5) Koliko obroka konzumirate tijekom dana?
   (a) 5 i više
   (b) 3-5
   (c) 2-3
   (d) 1-2
6) Najčešće jedete obroke (min 5dana/tj):
   (a) u pekari (sandwich, pecivo, pizza, buhtla i sl.)
   (b) kuhani, domaći obrok
   (c) odlazim u pizzeriju/restoran
7) Jeste li skloni jedenju čak i nakon što osjetite sitost?
   (a) DA
   (b) NE
8) Koliko često doručkujete?
   (a) svaki dan
   (b) do 5 puta tjedno
   (c) 1 – 2 puta tjedno
   (d) nikada
9) Za doručak najčešće jedem:
   (a) žitarice (comflakes, musli)
   (b) neko voće
   (c) sandwich
   (d) pecivo ili nešto drugo iz pekare
10) Koliko često večerate?
   (a) svaki dan
   (b) do 5 puta tjedno
   (c) 1 – 2 puta tjedno
   (d) nikada
11) Što najčešće uzimate za večeru?
   (a) voće
   (b) mlijeko i mliječne proizvode uz neke žitarice
   (c) slani sandwich, kiflice, peciva i sl
   (d) ostatke od ručka
12) Možete li spavati ako osjećate glad?
   (a) DA
   (b) NE
13) Koliko često konzumirate voće?
   (a) 3 i više puta dnevno
   (b) 1-2 puta dnevno
   (c) do 5 puta tjedno
   (d) 1-2 puta tjedno
   (e) mjesečno/rijetko
   (f) nikada

14) Koliko često konzumirate povrće **u obliku jela** (npr. kuhani grašak, kupus, mahune, špinat, blitva, poriluk i sl.)?
(a) više od jednom dnevno
(b) 1 dnevno
(c) do 5 puta tjedno
(d) 1-2 puta tjedno
(e) nikada

15) Koliko često konzumirate povrće **u obliku salate** (salata od kupusa, krastavaca, paprike, rajčice, miješana, zelena i sl.)?
(a) više od jednom dnevno
(b) 1 dnevno
(c) do 5 puta tjedno
(d) 1-2 puta tjedno
(e) nikada

16) Koliko često jedete krumpir, pečeni, prženi, pire?
(a) više od jednom dnevno
(b) 1 dnevno
(c) do 5 puta tjedno
(d) 1-2 puta tjedno
(e) 2 i više puta mjesečno/rijetko
(f) nikada

17) Koliko često posežete za ***brzom*** hranom (hamburger, pizza, burek, hot-dog, topli sandwich i sl.)?
(a) više puta na dan
(b) 1 dnevno
(c) 3-5 puta tjedno
(d) 2 puta tjedno
(e) 2 i više puta mjesečno
(f) nikada

18) Koliko često jedete slatkiše (čokolada, kolači, sladoled, keksi i sl.)?
(a) više puta na dan
(b) 1 dnevno
(c) više od 5 puta tjedno
(d) do 3 puta tjedno
(e) 2 i više puta mjesečno
(f) nikada

19) Koliko vode popijete tijekom dana?
(a) ne pijem vodu
(b) do 0,5 l
(c) do 1 l
(d) 1,5–2 l
(e) više od 3l

20) Koliko sokova popijete tijekom dana?
(a) ne pijem sokove
(b) do 0,5 l
(c) do 1 l
(d) 1,5–2 l
(e) više od 3l

21) Pušite li?
(a) DA (koliko godina?) _____
(b) NE SADA, no prije sam pušio/la (koliko godina?) _____
(c) NE, nikada nisam pušio/la

22) Ako pušite i sada, koliko cigareta dnevno popušite:
(a) s vremena na vrijeme
(b) 1-4 cigarete dnevno
(c) 4-15 cigareta dnevno
(d) 15-24 cigareta dnevno
(e) 25 i više cigareta dnevno

23) Koliko često pijete kavu?
(a) više od 3 dnevno
(b) 2-3 dnevno
(c) 1 dnevno
(d) do 3 puta tjedno
(e) nikada/vrlo rijetko

24) Koliko često pijete alkohol (žestoka pića, pivo, vino)?
(a) svaki dan (2dcl vina/3dcl piva/0,3dcl žestokih pića)
(b) 2-3 puta u tjednu (min 1pivo/2dcl žestokih pića/0,5L vina)
(c) mjesečno (min 1pivo/2dcl žestokih pića/0,5L vina)
(d) nikada

25) Koliko ste fizički aktivni?
(a) totalno sam neaktivan/a
(b) rekreiram se svaki dan bar 30 minuta (šetam, vozim bicikl, rolam) kroz cijelu godinu
(c) rekreiram se 2-3 puta u tjednu (fitness, aerobic i sl.) kada je lijepo vrijeme (kasno proljeće, ljeto, početak jeseni)
(d) bavim se sportom aktivno (član/ica sam u klubu) kojem? _____

Procjena unosa se radi na mjesec dana.
Ispunjavate samo polja kod namirnica koje ste prošli mjesec jeli. Ako neku namirnicu niste jeli prošli mjesec, precrtajte ju.
Količinu koju ste pojeli upisujete pod **Vaša porcija** i odnosi se na količinu hrane koju jedete u jednom obroku.
Srednje porcije Vam služe kao orjentir i to:

1) ako je Vaša porcija ista kao i srednja porcija onda stavite S,
2) ako je Vaša porcija upola manja stavite M,
3) ako je Vaša porcija 1,5 do 2 puta veća stavite V.

Najbolje bi bilo upisati **točnu količinu hrane** (npr. 350 ml mlijeka, 5 jaja i sl.) koju pojedete u jednom obroku.

Datum ispunjavanja upitnika: _____

NAMIRNICA	KAKO ČESTO								KOLIČINA	
	2+ X /DAN	1 X /DAN	3-5 X TJ	2-3 X TJ	1 X TJ	2-3 X MJ	1 X MJ	RIJEĐE	srednja porcija	Vaša porcija
Govedina									1 odrezak (dlan)	
Goveđe iznutrice (koje)									100 g	
Janjetina									1 odrezak (dlan)	
Divljač									150 g	
Svinjetina									1 odrezak (dlan)	
Šunka (kuhana, dimljena)									2 kriške (nožem)	
Piletina									1 odrezak ili 1 batak	
Pileće jetrice									100 g	
Puretina									1 odrezak ili ½ batka	
Pastrva									1 cijela	
Sardine									1 velika konzerva	
Haringe									1 velika konzerva	
Losos									150 g	
Tuna									1 velika konzerva	
Bakalar									150 g	
Škampi									5 kom	
Školjke									5 kom	
Hobotnica									150 g	
Jaja									2 kom	
Mlijeko									1 šalica ili 250ml	
Sir tvrdi									1 kriška (nožem) ili 4 mašinom	
Sir svježi									1 velika jušna žlica	
Jogurti (sve vrste)									1kom ili 200ml	
Žitarice za doručak (navedite proizvođača)									½ zdjelice ili 4 jušne žlice	