



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager eller fet fisk og risiko for kolorektal kreft

— **Kvinner og kreft-studien**

Thomas Leon Torjussen

Masteroppgave i klinisk ernæring – ERN-3900 – Mai 2024

Hovedveileder: Torill M. Enget Jensen, universitetslektor – Institutt for samfunnsmedisin, UiT

Biveileder: Marie Hauan, PhD-stipendiat – Institutt for samfunnsmedisin, UiT

Foto av © UiT/Jørn Berger Nyvoll (1).

Sammendrag

Introduksjon: Kolorektal kreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, der norske kvinner er blant de med høyest insidens globalt. Samtidig er inntaket av rødt og bearbeidet kjøtt en kjent risikofaktor for kolorektal kreft, som derfor anbefales av de offentlige kostrådene å reduseres. Ved reduksjon vil det være naturlig å substituere med alternative proteinkilder, hvor fet eller mager fisk er anbefalt å innta i større grad. Samtidig er det i litteraturen identifisert en mangel på studier som undersøker erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med alternative proteinkilder.

Problemstilling: Er inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk forbundet med risiko for kolorektal kreft og kreft i ulike tarmavsnitt?

Metode: Kvinner og kreft-studien er en prospektiv kohort som tar for seg kreft hos norske kvinner og har som formål å kartlegge mulige risikofaktorer som bruk av prevensjonsmidler og kosthold. Informasjon om deltakernes høyde, vekt og kosthold ble selvrapportert i spørreskjema av Kvinner og kreft. Data for oppfølgingstid og krefttilfeller ble hentet fra folkeregisteret, dødsårsaksregisteret og kreftregisteret. For statistisk metode var det gjennomført analyser av enkelteksponeringer og substitusjonsanalyser med cox-regresjon.

Konklusjon: Det var ikke funnet sammenheng mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt eller mager fisk og risiko for kolorektal kreft. Det var heller ikke funnet sammenheng for erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk og kolorektal kreft. For inntak av fet fisk var det imidlertid funnet sammenheng med økt risiko for kolorektal kreft og rektal kreft. Videre var det også funnet antydning til sammenheng mellom erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk og økt risiko for rektal kreft.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the next most common form of cancer in Norway, where Norwegian women are among those with the highest incidence globally. At the same time, the consumption of red and processed meat is a known risk factor for colorectal cancer, which therefore is recommended by the public dietary guidelines to be reduced. In case of reduction, it will be natural to substitute with alternative protein sources, where fatty or lean fish is recommended to be consumed to a greater extent. Simultaneously, a lack of studies investigating the replacement of red and processed meat with alternative protein sources has been identified in the literature.

Research question: Is consumption of red and processed meat, lean fish and fatty fish associated with a risk of colorectal cancer and cancer in different sections of the intestine?

Method: The Norwegian Women and Cancer Study is a prospective cohort that looks at cancer in Norwegian women and aims to map possible risk factors such as the use of contraceptives and diet. Information about the participants' height, weight and diet was self-reported in the questionnaire from the study. Data for follow-up time and cancer cases were obtained from the National Population Register, the Cause of Death Registry and the Cancer Registry of Norway. The statistical method involved analyses of single exposures and substitution analyzes with cox regression.

Conclusion: No association was found between consumption of red and processed meat or lean fish and risk of colorectal cancer. There was also no association found for replacing red and processed meat with lean fish and colorectal cancer. For the consumption of fish, however, a connection was found with an increased risk of colorectal cancer and rectal cancer. Furthermore, there was also a suggestion of association between replacing red and processed meat with fatty fish and an increased risk of rectal cancer.

Anerkjennelser

Guri Skeie har veiledet for masterprotokollen. Andrew D. Mashchak har bidratt med støtte for statistikk. Therese H. Nøst og Charlotta Rylander har gitt nyttige tilbakemeldinger.

Stor takk til Torill Jensen og Marie Hauan, som i ordets rette forstand har veiledet meg gjennom en lang og utfordrende oppgave!

Forkortelser

CUP	Continuous Update Project
DAG	Rettet asyklisk graf
DHA	Dokosaheksaensyre
EPA	Eikosapentaensyre
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FAP	Familiær adenomatøs polypose
FFQ	Matvarefrekvensskjema
GI	Gastrointestinal
HCA	Heterosykliske aminer
HDI	Indeks for menneskelig utvikling
HR	Hasard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBD	Inflammatorisk tarmsykdom
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
kcal	Kilokalorier
KI	Konfidensintervall
KK	Kvinner og kreft
KMI	Kroppsmasseindeks
KOP	Kolesterol oksidasjonsprodukter
KRK	Kolorektal kreft
MI	Multippel imputering
MMR	Mismatch reparasjonsgener
NNR	Nordic Nutrition Recommendations
NOC	N-nitrosoforbindelser
N-3 LC-PUFA	Omega-3 langkjedede flerumettede fettsyrer
N-3 PUFA	Omega-3 flerumettede fettsyrer
PAH	Polyaromatiske hydrokarboner
PH	Proporsjonal hasard
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RR	Relativ risiko
SRR	Summert relativ risiko
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	Verdens helseorganisasjon

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	i
Abstract	ii
Anerkjennelser	iii
Forkortelser	iv
1 Introduksjon	1
2 Bakgrunn	2
2.1 Kolorektum	2
2.2 Kolorektal kreft.....	3
2.2.1 Forekomst.....	3
2.2.2 Etiologi	5
2.2.3 Diagnostisering.....	6
2.3 Risikofaktorer for kolorektal kreft.....	8
2.3.1 Kostrelaterte risikofaktorer	8
2.3.2 Rødt og bearbeidet kjøtt	9
2.3.3 Mager og fet fisk	9
2.4 Substitusjonsanalyser.....	10
3 Problemstilling	12
4 Material og metode.....	13
4.1 Populasjon og design	13
4.2 Datainnsamling	13
4.2.1 Kosthold og bakgrunnsdata	14
4.2.2 Eksponeringer.....	16
4.2.3 Utfallsmål	17
4.2.4 Kovariabler.....	18
4.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	20
4.4 Statistisk metode.....	22
4.4.1 Analyser	24
4.4.2 Antagelser ved cox-regresjon.....	25
4.5 Etikk.....	27
5 Resultater.....	28
5.1 Baseline karakteristikk	28
5.2 Analyseresultater	31

5.2.1	Analyse av enkelteksponeringene	31
5.2.2	Substitusjonsanalyser	35
5.3	Sensitivitetsanalyser	38
6	Diskusjon.....	39
6.1	Funn.....	39
6.2	Resultatdiskusjon.....	39
6.2.1	Rødt og bearbeidet kjøtt	40
6.2.2	Mager fisk	42
6.2.3	Fet fisk.....	43
6.2.4	Erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk	45
6.2.5	Erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk	45
6.3	Metodediskusjon.....	46
6.3.1	Studiedesign	46
6.3.2	Studiepopulasjon	47
6.3.3	Deltakerutvalg	48
6.3.4	Eksponeringer.....	48
6.3.5	Utfallsmål	50
6.3.6	Kovariabler.....	51
6.3.7	Manglende data	53
6.3.8	Analyser	53
6.3.9	Robusthet.....	54
6.4	Implikasjoner	55
7	Konklusjon	55
	Referanseliste	56
	Vedlegg	65

Figurer

Figur 1: Kolorektum.....	2
Figur 2: Linjediagram for insidens av kolorektal kreft	4
Figur 3: Progresjon av tumordifferensiering	7
Figur 4: Spørreskjema i Kvinner og kreft.	15
Figur 5: DAG-diagram for kausale sammenhenger	19
Figur 6: Flytskjema av deltakerutvalg.....	21
Figur 7: Median daglig inntak av kjøtt og fisk.....	29

Tabeller

Tabell 1: Innhold inkludert i enkelteksponeringene.....	17
Tabell 2: Fordeling av ICD-10 koder i kolorektale tarmavsnitt.....	17
Tabell 3: Karakteristikk ved baseline i kvinner og kreft-studien	30
Tabell 4: Hasard ratio for kolorektal kreft per 20 gram inntak av kjøtt eller fisk	33
Tabell 5: Hasard ratio for kolorektal kreft per ulike inntak av kjøtt eller fisk	34
Tabell 6: Hasard ratio for kolorektal kreft per erstatning av 20 gram kjøtt med fisk	36
Tabell 7: Hasard ratio for kolorektal kreft per erstatning av ulike mengder kjøtt med fisk.....	37

Vedlegg

Vedlegg 1: Tidslinje for rekruttering i Kvinner og kreft-studien	65
Vedlegg 2: Matriks for assosiasjon – Utgangspunkt for DAG-diagram	66
Vedlegg 3: Teori bak substitusjonsanalyse	67
Vedlegg 4: Begrensede kubisk splines	69
Vedlegg 5: Sensitivitetsanalyse for oppfølgingstid ved inntak av kjøtt eller fisk.....	70
Vedlegg 6: Sensitivitetsanalyse for oppfølgingstid ved erstatning av kjøtt med fisk	71
Vedlegg 7: Sensitivitetsanalyse for røyking ved inntak av kjøtt eller fisk.....	72
Vedlegg 8: Sensitivitetsanalyse for røyking ved erstatning av kjøtt med fisk	73
Vedlegg 9: Morfologi ved hvert tarmavsnitt.....	74

1 Introduksjon

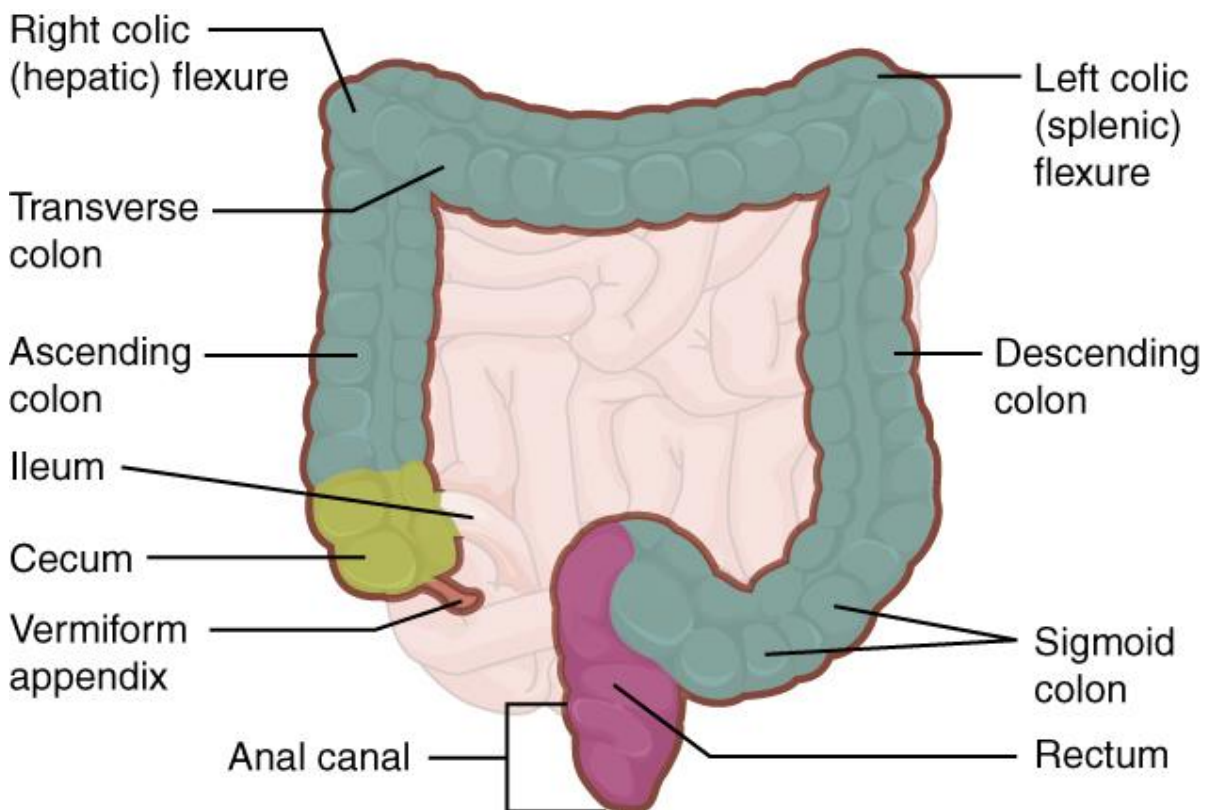
I Norge utgjør kolorektal kreft (KRK) et alvorlig helseproblem grunnet høy insidens og betydelig dødelighet (2). Der KRK er den nest vanligste kreftformen etter prostatakreft, med 4 745 nye diagnostiserte KRK-tilfeller i løpet av 2022 (3). For norske kvinner var KRK i 2022 den tredje mest diagnostiserte kreftformen etter bryst- og lungekreft (4). Norge har også en høy insidens målt på verdensbasis, hvor norske kvinner i 2022 hadde den høyeste aldersjusterte insidensen for kreftformen globalt (5). Videre ser vi at KRK i Norge gjennom perioden 2018-2022, hadde en fem-års relativ overlevelse på omtrent 70% (4); der relativ overlevelse tar hensyn til dødeligheten i en referansegruppe med tilsvarende karakteristik (6). Overlevelsen av KRK avhenger av oppdagelsestiden for kreftsykdommen, noe som vises ved at lokale tilfeller hvor kreften ikke var spredt, hadde en relativ overlevelse på om lag 97% i 5-års perioden (7). Derimot hadde tilfeller med regional kreftspredning og fjernspredning, henholdsvis omtrent 85% og 23% relativ overlevelse i perioden (7). Samlet er dermed konsekvensene av KRK omtrent 1 550 årlige dødsfall mellom 2020-2023 (7-10).

Gjennom det interne forskningsprogrammet *Continuous Update Project* (CUP), har World Cancer Research Fund (WCRF) blant annet identifisert rødt og bearbeidet kjøtt som faktorer for økt risiko, mens fisk har vist en mulig beskyttende effekt mot KRK (11, 12). WCRF sine konklusjoner om KRK har så vært vektlagt i de nyeste kunnskapsoppsummeringene til Nordic Nutrition Recommendations (NNR) (13, 14), som siden 1980 gjennom reviderte utgaver har vært et viktig kunnskapsgrunnlag for nasjonale kostråd i nordiske land (15). For de nåværende offentlige norske kostrådene publisert av helsedirektoratet i 2012 (16), var kunnskapsgrunnlaget presentert av NNR sin femte rapport, altså NNR2012 (14), sammen med *Nasjonalt råd for ernæring* sin rapport *Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet* (15, 17). Så endte de nåværende kostrådene omtrent opp som *Nasjonalt råd for ernæring* sine anbefalinger: om å begrense inntaket av bearbeidet kjøtt og begrense rødt kjøtt til 500 gram per uke, samt å spise omtrent 300 – 450 gram fisk i uken, der minst 200 gram er fet fisk (17, 18). Derimot har det i 2023 blitt publisert en sjette rapport, NNR2023, hvor konklusjonene om KRK også blir understreket. I rapporten blir det fortsatt anbefalt å innta 300 – 450 gram fisk per uke og å begrense bearbeidet kjøtt så mye som mulig, men nå anbefales det istedenfor å begrense rødt kjøtt til 350 gram per uke (13). NNR2023 skal nå være kunnskapsgrunnlaget for de nye reviderte offentlige kostrådene, med planlagt publikasjon august 2024 (16). Derfor har funn om KRK en viktig betydning for nåværende og kommende kostråd.

2 Bakgrunn

2.1 Kolorektum

Kolorektumet består av tykktarmen og endetarmen. Tykktarmen er en etterfølger av tynntarmen og består av blindtarmen (coecum), oppstigende kolon (colon ascendes), tverrgående kolon (colon transversum), nedstigende kolon (colon descendes) og s-formede kolon (colon sigmoideum) (se **Figur 1**) (19). Lengdene på tarmavsnittene varierer, men omtrentlig er blindtarmen 9 cm (20), oppstigende kolon 20 – 25 cm (20), tverrgående kolon 50 cm (21), nedstigende kolon 10 – 15 cm (20) og s-formede kolon 38 cm (21). Endetarmen (rectum) utgjør den siste delen av tarmen og forbinder s-formede kolon med endetarmsåpningen (anus) (19). Den har en lengde på omtrent 15 – 20 cm målt med analkanalen (19), der analkanalen utgjør 4 – 5 cm (20).



Figur 1: Kolorektum eller tykk- og endetarm, bestående av blindtarmen (coecum), oppstigende kolon (colon ascendes), tverrgående kolon (colon transversum), nedstigende kolon (colon descendes) og s-formede kolon (colon sigmoideum), samt endetarmen (rectum). Opphav til bilde fra OpenStax College (22).

Funksjonelt utgjør kolorektumet en viktig del av fordøyelsessystemet ved å absorbere vann og salter fra tarminnholdet (chymus), samt frakte tarminnholdet og lagre ekskretet (faeces) før defekasjon som avføring (19). Det er peristaltiske bevegelser som flytter tarminnholdet videre i tarmen, hvor sammentrekninger og avspenninger fra glattmuskulatur fører til forflytting (23). Når avføringen flytter seg til rektum, vil det trigge strekkreseptorene og igangsette *defekasjons-refleks*en. Dette flytter avføringen til anus og avspenner den ikke-selvstyrte indre lukkemuskelen (musculus sphincter ani internus). Likevel må også den selvstyrte ytre lukkemuskelen (musculus sphincter ani externus) avspennes før defekasjon kan skje (24).

Tykkertarmen inneholder også et komplekst samfunn av mikroorganismer, bestående av sopp, virus og bakterier, hvor bakteriene utgjør mer enn 90% av mikrobiotaen (25). Bakteriene bidrar blant annet med å bryte ned ufordøyelige karbohydrater gjennom fermentering (26). Denne prosessen gir opphav til de kortkjedede fettsyrene eddiksyre (acetat), propionsyre (propionat) og smørsyre (butyrat), men også i mindre grad til valerinsyre (valerate) og kapronsyre (caproate). Disse kortkjedete fettsyrene blir så tatt opp av epitelcellene i kolon, hvor de blir brukt som kilde til energi. En del av fettsyrene blir også sendt videre til leveren via portal venen, hvor de blir brukt for energi, syntese av kolesterol og til fettsyresyntese (26). I tillegg har mikrobiotaen evne til å produsere flere vitaminer som inkluderer vitamin-K2 (menakinon) og B-vitaminene: B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B5 (pantotensyre), B6 (pyridoksin), B7 (biotin), B9 (folsyre) og B12 (kobalamin) (27). Disse vitaminene kan deretter absorberes i kolon via transportproteiner, likevel er denne absorpsjonen forstått som svært begrenset (27-29).

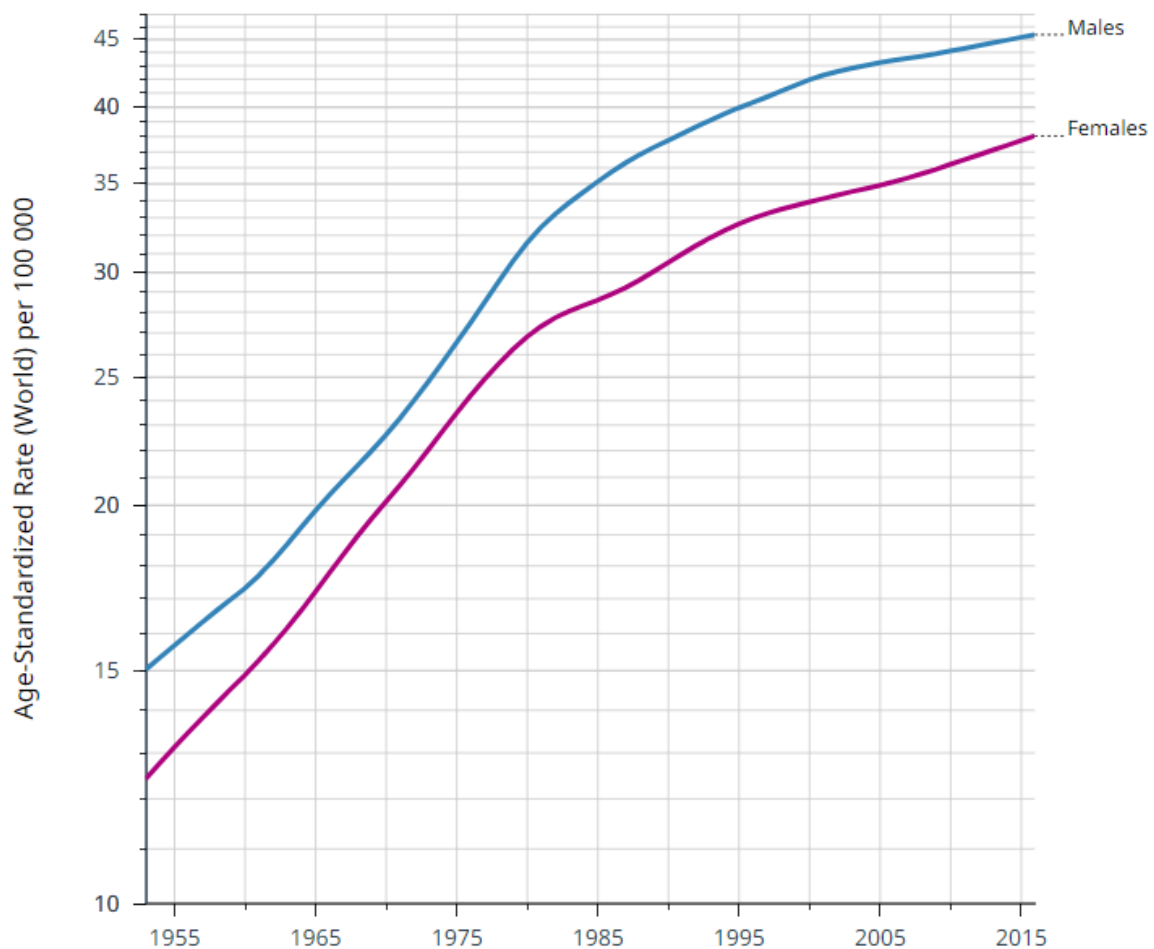
2.2 Kolorektal kreft

2.2.1 Forekomst

På verdensbasis er det sett en stor økning i antall nydiagnostiserte KRK-tilfeller for begge kjønn. I 2012 ble det diagnostisert 1,4 millioner nye tilfeller KRK (30), mens det i 2022 har økt til 1,9 millioner (31). Historisk global aldersjustert insidens over tid er etter mitt kjennskap manglende. Melina et al. beskriver videre at det finnes en stor forskjell for KRK-forekomst mellom ulike regioner i verden, der mer enn to-tredjedeler forekommer i land med høy *indeks for menneskelig utvikling* (HDI) (30). Hvor landene med høyest HDI som USA, Australia og vest-europeiske land, ser en stabilisering for økning av KRK-insidensen (30).

Samtidig ser man en raskt økende insidens i land med medium til høy HDI, som i asiatiske, sør-amerikanske og øst-europeiske land (30).

Som vist av International Agency for Research on Cancer (IARC) underlagt av Verdens helseorganisasjon (WHO), har det i Norge vært en kontinuerlig økning av aldersjustert insidens for KRK siden 1953 (se **Figur 2**). Da lå insidensen på om lag 13,5 per 100 000 individer, mens den i 2016 har økt til 41,5 (32). Basert på tall fra IARC, var insidensen for norske kvinner i 2022 det høyeste globalt med 43,6 (5).



Figur 2: Linjediagram for aldersjustert insidens mellom 1953 og 2016 for kolorektal kreft hos norske kvinner (rød) og norske menn (blå). Skala for insidens er semi-logaritmisk. Opphav til diagram fra IARC (32).

2.2.2 Etiologi

KRK kan oppstå ulikt basert på opprinnelsen til kreftmutasjonene. Opprinnelsen kan klassifiseres som sporadisk, familiær eller arvet, og inntreffer henholdsvis i 70%, 25% og 5% av krefttilfellene (33). Sporadiske tilfeller stammer fra normale punktmutasjoner og blir ikke forklart genetisk. Familiære tilfeller stammer fra arvet tilbøyelighet for å danne utvekster i tykk- og endetarm, kalt polypper (33). Senere kan disse polyppene utvikle seg til å bli ondartede kreftsvulster. Ved *arvet kreft* finnes det arvede mutasjoner i den ene allelen av et gen. I tillegg må det ha oppstått en punktmutasjon av den korresponderende allelen for å få en potensiell kreftdannelse. Mutasjoner ved sporadisk og arvet kreft rammer ofte gener for regulering og vedlikehold av DNA (33).

Mesteparten av KRK forklares av adenoma-karsinoma sekvensen, hvor godartede polypper er opphavet til ondartede kreftsvulster (34). Her kan over 95% av tilfellene for KRK tilskrives polypper utviklet spontant fra kjertelepitelceller, der slik kreft kalles adenokarsinomer (35). Et mer sjeldent opphav for KRK, er et arvet tilfelle kalt familiær adenomatøs polypose (FAP) (36). Her vil mutasjon av APC-genet, som er et tumorsuppressorgen, føre til uhemmet proliferasjon av epitelceller og dannelse polypper (36). Ved FAP kan det oppstå hundrevis av godartede polypper helt fra en yngre alder (36). Siden adenoma-karsinoma sekvensen også gjelder her, kan hver av polyppene potensielt utvikle seg til kreft. Derfor vil omtrent alle med FAP få KRK ved 40 års alder hvis man ikke får fjernet kolorektumet (37). Videre finnes det andre genetiske opphav for KRK gjennom adenoma-karsinoma sekvensen som MUTYH polypose og Peutz-Jeghers syndrom (38).

For omtrent 1 – 3% av tilfeller for KRK er det ikke polypper som er årsaken for kreft (39). Arvelig ikke-polypose KRK kalles også for Lynch syndrom, hvor det finnes flere former som EPCAM-, MSH6-, og PMS2-Lynch syndrom (38). Den ikke-polypose kreftformen oppstår grunnet mutasjoner av mismatch reparasjonsgener (MMR) (38), som er gener som koder for proteiner som gjenkjenner og reparerer feil oppstått ved DNA-replikasjon (40). Når begge kopier av et DNA-mismatch reparasjonsgen inaktiveres grunnet mutasjon, kan det oppstå en reparasjonssvikt som leder til mange mutasjoner i hele genomet. Noen av disse mutasjonene kan gi enkelte celler en selektiv fordel og føre til uhemmet proliferasjon og dermed kreft (40).

2.2.3 Diagnostisering

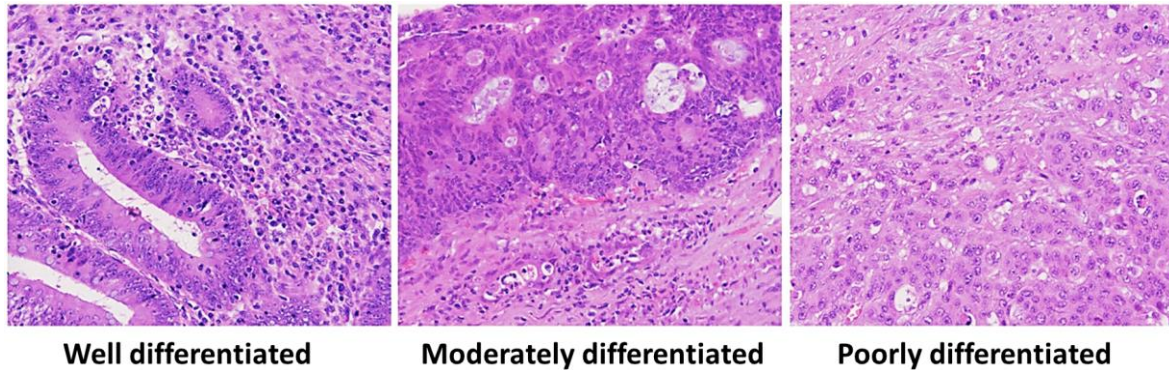
Koloskopi er den sentrale diagnostiske prosedyren for KRK (41). Prosedyren tar utgangspunkt i koloskopet, som er en fleksibel slange utstyrt med et lite videokamera i enden (42). Koloskopi utføres av en kvalifisert lege, ofte en gastroenterolog, som er en lege spesialisert i gastrointestinale (GI) sykdommer og tilstander med omfattende opplæring i koloskopi (43). Formålet med koloskopi i sammenheng med KRK er å oppdage og diagnostisere kreft ved rutine-kontroll eller undersøkelse av GI-symptomer (42). I tillegg til diagnostisering innebærer prosedyren også ofte behandling, der legen samtidig vil fjerne eventuelle karsinomer, eller polypper som over tid kan utvikle seg til kreft (41).

Alle polypper unntatt de under 5 mm bør fjernes for å forhindre utvikling av kreft (41). Dette skyldes en minkende risiko for kreft fra mindre polypper, hvor risikoen er under 1% for polypper under 10 mm. Samtidig er risikoen 20 – 50% for polypper over 20 mm (41). Ved funn av karsinomer på stilket polypp, altså polypp med *stilk* forbundet til tarmveggen, vil karsinomet klassifiseres i henhold til Haggitt's klassifikasjonssystem (41). Hvor tallene 0 til 4 angir dybden for kreftinfiltrering med: 0 - slimhinnen, 1 - hodet, 2 - nakken, 3 - stilken, og 4 - submukosa av underliggende kolon (44). Hvis Haggitt er lik eller mindre enn 3 samtidig som det ikke er synlig karsinoma på nedre del av stilken – kan slyngereseksjon, en snare styrt gjennom koloskopet, brukes for å fjerne polyppen. Dette er viktig på grunn av risiko for lymfeknutemetastaser hvis karsinoma ikke blir fjernet fullt (41).

Om Haggitt er 4 eller det er snakk om bredbasede polypper, altså polypper festet til tarmveggen uten stilk, er det aktuelt med klassifisering i henhold til dybdevekst, altså *sm* klassifikasjon (41). Der 1 til 3 henholdsvis angir øverste, mellomste og dypeste lag av submukosa (45). Hvis karsinoma klassifiseres som sm1, kan slyngereseksjon gjennomføres (41). Om dybde er sm2 eller 3 kan større kirurgisk inngrep som fjerning av rektum eller del av kolon gjennomføres (41, 46). Likevel kan lokal reseksjon med endoskop vurderes basert på pasientens ønsker, tilstand og alder. Der det tas i betraktning en risiko for 100 dagers dødelighet på 3% for reseksjon i kolon, og 1,8% for reseksjon i rektum (41).

Videre er det ifølge Helsedirektoratet anbefalt at alt av polyppvev skal sendes til histopatologisk undersøkelse (41). Her vil laboratorieteknikere pigmentere deler av biopsiprøvene for å undersøke dem under mikroskop (47). Dette gjøres fordi polyppvev ofte blir oversett som kreftfrie. Det blir også undersøkt karakteristikk av karsinomet, spesielt om det er lite eller mye differensiering (41). Etersom lavt differensierte kreftceller er mer

aggressive og derfor øker risikoen for lymfeknutemetastaser, altså kreftspredning til lymfeknuter (41, 48). Her er de høyt differensierte kreftcellene organiserte celler som ligner på deres opphavs vev, mens lavt differensiert karsinom har manglende struktur og har mistet sin likhet til sitt tidligere vev (se **Figur 3**) (48).



Figur 3: Histologisk bilde av ulik differensiering ved KRK. Venstre bilde viser høyt differensierte kreftceller som ligner normalt vev. Høyre bilde viser lavt differensierte kreftceller som mangler vevsspesifikke kjennetegn. Bildet i midten beskriver kreftceller med moderat differensiering. Opphav for illustrasjon er Zhou et al. (49).

For rundt 10% av pasienter kan gjennomføring av koloskopi være utfordrende. Eksempler på dette inkluderer problemer med tarmtømming, smerter under prosedyren eller obstruksjon i tarmen (50). Et alternativ for koloskopi ved utredning av KRK er CT-kolografi. CT-kolografi er en avansert form for røntgen, hvor man kan få detaljerte tredimensjonale bilder av kroppens indre strukturer (51), med mulighet til å detektere lesjoner over 10 mm (50). Lesjoner innebærer unormalt eller skadet vev, som inkluderer polyper (52). Likevel kan CT-kolografi ikke undersøke vevet direkte, slik at diagnostisering for kreft ikke kan skje før koloskopi med biopsi er gjennomført (50).

Etter koloskopi og histologisk vurdering vil lege diagnostisere tarmkreften i henhold til ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision)-kodene. ICD-10-kodene er en systematisk og internasjonalt anerkjent måte å klassifisere sykdommer (53). ICD-10-kodene for KRK gir en omfattende dekning av tarmavsnittene, som spenner seg fra proksimale deler av kolon til rektum, og gir dermed detaljert klassifisering av sykdommens lokalisasjon (54). Overordnet beskriver kodene C18, C19 og C20 henholdsvis kreft i tykktarmen, rektosigmoide overgang og endetarmen. Videre finnes det underkoder av disse som mer presist beskriver de ulike områdene av kolorektumet (se **Tabell 2**). Et eksempel på en underkode er C18.7, som beskriver malign neoplasi, altså kreft, i den nedstigende delen av tykktarmen (54).

2.3 Risikofaktorer for kolorektal kreft

Flere risikofaktorer er etablert for KRK. Ikke-modifiserbare risikofaktorer med overbevisende evidens for økt risiko inkluderer: Økt alder, å være mann, å være høy, KRK i nær slekt, inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og diabetes type 2 (12, 55). Alder er den viktigste risikofaktoren, hvor forekomsten av KRK øker kraftig etter 50 års alder, og median alder for diagnose er 70 år (55). Modifiserbare risikofaktorer med overbevisende evidens for økt risiko av KRK, er overvekt og fedme, røyking, alkohol og flere kostholds faktorer, samt fysisk inaktivitet for kreft i kolon (12, 55). Der røyking ser ut til å være den viktigste modifiserbare risikofaktoren for KRK (56). Det er også verdt å merke at WCRF ikke funnet betydelig evidens for sammenheng med energiinntak (12).

Systematiske kunnskapsoppsummeringer for kosthold og KRK fra WCRF, viser at det finnes flere risikofaktorer for KRK i kostholdet. WCRF fant overbevisende evidens om at fullkornsprodukter, fiber, meieriprodukter og kalsiumtilskudd reduserer risiko for KRK. I motsetning hadde både rødt og bearbeidet kjøtt overbevisende evidens for å øke risikoen. I tillegg til antydende evidens for økt risiko for KRK ved inntak av mat med hem-jern (12). WCRF fant også noe evidens for lavere risiko for KRK ved økt inntak av vitamin-D, multivitamin tilskudd, fisk, frukt og ikke-stivelsesholdige grønnsaker, samt lavere risiko for kreft i kolon av vitamin-C.

2.3.1 Kostrelaterte risikofaktorer

WCRF har konkludert at kornprodukter og mat med fiber sannsynlig reduserer risiko for KRK (12). De fant også begrenset evidens for at frukt og ikke-stivelsesholdige grønnsaker øker risiko for KRK ved lave inntak. Samtidig med at mat som inneholder vitamin-C reduserer risiko for KRK. Videre beskriver WCRF at den mekaniske sammenhengen mellom disse matvaregruppene og KRK kan beskrives gjennom flere næringsstoffer (12). Hvor fiber kan fermenteres i kolon, som gir kortkjedede fettsyrer med egenskap til å dempe proliferasjon. Risiko for KRK kan muligens også reduseres av fiber ved å øke tarminnholdets passasjetid og størrelse, noe som kan hindre kreftmutasjoner til å få fotfeste på slimhinnen (12). Ifølge WCRF er frukt, grønnsaker og kornprodukter også kilde til stoffer, som i kombinasjon har moderat evidens til å kunne hindre kreft. Disse er vitamin-E, vitamin-C, selen, kopper, sink, ligander, limonene, folsyre, flavonoider, planteøstrogen og fenoler (12).

2.3.2 Rødt og bearbeidet kjøtt

Rødt kjøtt er alt kjøtt som kommer fra pattedyr (57), eksempler er kjøtt fra storfe og svin (17). Bearbeidet kjøtt derimot, inkluderer alle typer kjøtt som har blitt behandlet gjennom salting, røyking, tilsettelse av nitritt eller andre behandlinger for å bedre smaken eller holdbarheten (17, 57). Eksempler på bearbeidet kjøtt er pølser, kjøttkaker og kjøttpålegg (58). WHO har klassifisert rødt kjøtt som *gruppe 2A* og bearbeidet kjøtt som *gruppe 1* kreftfremkallende stoffer. Gruppe 2A betyr sannsynlig kreftfremkallende, mens gruppe 1 betyr overbevisende evidens for å være kreftfremkallende (57). Samtidig har WCRF konkludert at det er sterk evidens for økt risiko for KRK av både rødt og bearbeidet kjøtt (12). De konkluderer på bakgrunn av en dose-respons metaanalyse, en statistisk signifikant *pooled analysis* og evidens for plausibilitet (12).

I bakgrunnsartikkelen for NNR sine anbefalinger om rødt og bearbeidet kjøtt av Meinilä & Virtanen, er det beskrevet mulige mekanistiske årsaker for økt risiko av KRK (59). Her beskriver de at rødt og bearbeidet kjøtt, og høy varmebehandling av kjøtt, gir mulig kreftfremkallende stoffer som *polyaromatiske hydrokarboner* (PAH), *N-nitrosoforbindelser* (NOC) og *heterosykliske aminer* (HCA). Hvor PAH og HCA spesielt kan oppstå fra kjøtt behandlet med høy temperatur, og har vist sammenheng med polypper i kolorektum (59). De foreslår også at rødt kjøtt fører til økt inntak av NOC, muligens grunnet bakterier i mikrobiotaen eller en effekt fra hemjernet. Der NOC har vist seg å indusere kreft i dyrestudier – og derfor muligens hos mennesker (59). Hemjernet i kjøtt hjelper også med å danne lipidperoksidasjon, altså oksidering av fett, som kan gi skade på DNA (59). Ifølge WCRF er det også antydende bevis for sammenheng mellom hemjern og KRK (12).

2.3.3 Mager og fet fisk

Ifølge Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) er definisjonen for mager og halvfet fisk, fisk med mindre enn 5% fett, mens definisjonen for fet fisk er fisk med over 5% fett (60). Mager fisk lagrer fett i leveren og ikke i muskulaturen. Slik fisk inkluderer torsk, sei og alaska pollock. Fet fisk lagrer fett i muskelvevet, og disse inkluderer laks, makrell, kveite, ørret og sild (61). Innholdet av fett i mager fisk er ofte rundt 1/100 gram i fileten, mens det for fet fisk varierer fra 5 til 20 gram (62). Ulike organisasjoner har sett på sammenhengen for inntak av fisk og KRK. Likevel har mager eller fet fisk etter mitt kjennskap ikke blitt undersøkt separat i tidligere kunnskapsgrunnlag. I NNR sine konklusjoner om anbefaling av

fisk refereres det til WCRF (13). Hvor WCRF sin konklusjon beskrev svak evidens for sammenheng mellom inntak av fisk og KRK. Imidlertid konkluderte en studie fra *De forente nasjoners samarbeidsorganisasjon mot kreft* underlagt WHO, at et anbefalt inntak av fisk reduserer risikoen for KRK. Hvor et anbefalt inntak av fisk var definert av WHO som 1-2 porsjoner fisk per uke, der en porsjon er 100 – 150 gram (63).

I artikkelen til Aglago et al. er det beskrevet mulig mekanisme for sammenheng mellom fisk og KRK (63). Her er det beskrevet at fet fisk omtrent er den eneste kilden for omega-3 langkjedede flerumettede fettsyrer (N-3 LC-PUFA) i kostholdet (63). Samtidig har dyrestudier vist at N-3 LC-PUFA fremmer programmert celledød og reduserer cellevekst for kreftceller i kolon (63). Likevel har det vært inkonklusive funn for N-3 LC-PUFA og KRK i humane studier (63). I bakgrunnsartikkelen til NNR for anbefaling om fisk (64), er det forklart at fiskens innhold av N-3 LC-PUFA, som innebærer eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), har en rekke antiinflammatorisk effekter (64). De fant også at denne effekten var målbar i dyrestudier, men at det ikke var konkluderende funn i humane studier (64). Ifølge Long et al. er betydningen av inflammasjon for utvikling av KRK mindre forstått, men samtidig at mer evidens støtter effekten av anti-inflammatorisk medisin mot både dannelsen og progresjonen av KRK (65). Videre er fisk den største kilden til vitamin-D i kostholdet (66), som ifølge WCRF har begrenset evidens for å redusere risiko for KRK (12). WCRF peker videre til en artikkel av Dou et al., som beskriver at vitamin-D i dyrestudier og studier har vist å ha en inhiberende effekt for proliferasjon, i tillegg til en evne å stimulere for celledød av kolorektale kreftceller (67).

2.4 Substitusjonsanalyser

I ernæringsepidemiologien har standard regresjonsmodeller normalt vært brukt for å undersøke risikofaktorer som KRK og andre helseutfall. I nyere forskning har imidlertid substitusjonsanalyser blitt stadig mer anvendt (68). Etter egen undersøkelse, bruker de inkluderte artiklene av CUP og for øvrig artiklene innenfor ernæringsepidemiologien generelt, hovedsakelig standard regresjonsanalyser; hvor det i regresjonsmodellene ikke er spesifisert hva en økning av eksponeringen erstattes med (69). Til tross for dette har det i nyere kostholdsstudier blitt mer aktuelt å bruke substitusjonsanalyser for å undersøke risiko for helseutfall (68). Hvor man i motsetning til vanlige regresjonsanalyser, kan spesifisere hva inntaket for eksponeringen erstattes med av andre matvarer eller næringsstoffer (69).

Opprinnelig startet de første studiene som brukte substitusjonsanalyser med å se på erstatning av makronæringsstoffer mot helseutfall (68). Deretter har senere studier anvendt analysemetoden til sammenligning av matvaregrupper, næringsstoffer eller kostholdsmønstre. Videre har det i siste artikler blitt sett på substitusjonsanalyser av proteinkilder (68). Samtidig argumenterer Song et al. for nytten av substitusjonsanalyser for offentlige kostråd, siden man kan undersøke erstatninger innenfor matvaregrupper eller næringsstoff (68). For eksempel kan det være mer relevant å forstå effekten av sukkerholdig brus erstattet med andre drikkevarer, i motsetning til standard regresjon med erstatning for uspesifiserte energikilder i kostholdet (68).

Samtidig er det et tydelig behov som understrekes av kunnskapsgapet som finnes på feltet. Etter egne litteratursøk er det nemlig ikke funnet noen publikasjoner om substitusjonsanalyser for kjøtt erstattet med fisk eller andre proteinkilder mot risiko for KKK. Dette behovet har videre blitt omtalt av Meinilä & Virtanen (59) i bakgrunnsartikkelen for anbefalingene om kjøtt i NNR2023 (13). Deres uttalelser har spesiell betydning ettersom de planlagte reviderte kostrådene for 2024 (16), vil bruke NNR2023 som sitt kunnskapsgrunnlag (16). I artikkelen ble det skrevet under overskriften «forskningsgap for fremtidig forskning» (59) (s. 22):

One of the main issues is that in most meta-analyses of observational cohort studies, there is little information on food substitution analyses with other protein sources, although this would be very relevant for public health guidelines. In other words, if the intake of meat is reduced, what (protein-containing) foods should be added to the diet?

3 Problemstilling

I denne avhandlingen ønsker jeg å undersøke om inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk er forbundet med risiko for kolorektal kreft og kreft i ulike tarmavsnitt.

Forskningsspørsmål

- Er det en sammenheng mellom rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk og risiko for kolorektal kreft, kreft i kolon, proksimale kolon, distale kolon og rektal kreft?
- Er det sammenheng mellom erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk og risiko for kolorektal kreft, kreft i kolon, proksimale kolon, distale kolon og rektal kreft?
- Er det sammenheng mellom erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk og risiko for kolorektal kreft, kreft i kolon, proksimale kolon, distale kolon og rektal kreft?

4 Material og metode

4.1 Populasjon og design

Kvinner og kreft (KK)-studien, ellers kjent som The Norwegian Women and Cancer Study, er en pågående prospektiv kohortstudie med norske kvinner (70). Studien ble igangsatt i 1991 og har over denne tiden inkludert omtrent 172 000 deltakere (71).

4.2 Datainnsamling

I KK-studien ble datainnsamlingen gjennomført med selvadministrert spørreskjema sendt via post til kvinner i alderen 30 – 70 år. Disse kvinnene ble valgt ut fra det norske folkeregisteret med formål om å få et representativt utvalg av befolkningen (70, 72). Ved å besvare og tilbakesende spørreskjemaet ble kvinnene ansett som rekrutterte i studien. En stor andel av de rekrutterte kvinnene fikk også tilsendt flere oppfølgings-spørreskjema med lignende spørsmål som førstegangsskjemaet. Totalt var det i overkant av 100 000 individuelle kvinner som besvarte spørreskjema med kostholdsspørsmål (70, 72).

Innsamling av kostholdsdata i denne avhandlingen ble hentet fra førstegangsskjemaet i 1997, 2003 og 2004. Deltakere som besvarte i disse tre subkohortene ble henholdsvis tilsendt et andre spørreskjema med spørsmål om kosthold i 2002, 2011 og 2014. Derfor ble data fra andre spørreskjema benyttet i tilfeller hvor det manglet kostholdsinformasjon fra det første spørreskjemaet. I tillegg var det rekruttert deltakere i 1991 hvor spørsmål om kosthold ikke var inkludert, her ble kostholdsdata kun innhentet fra oppfølgings-spørreskjemaet som var sendt til denne subkohorten i 1998 (70). (Se **Vedlegg 1** for full oversikt over datainnsamlingen fra KK-kohorten).

Bakgrunnsdata som alder, høyde og lignende, ble i denne avhandlingen alltid samlet fra det samme spørreskjemaet og på samme tidspunkt som for innhenting av kostholdsdataene hos hver deltaker. Data for alder, emigrasjon, død og kreft ble hentet av KK-studien fra folkeregisteret, dødsårsaksregisteret og kreftregisteret (70).

4.2.1 Kosthold og bakgrunnsdata

For kosthold bestod spørreskjemaet av et semikvantitativ matvarefrekvensskjema (FFQ), laget for å kartlegge deltakernes normale kosthold over en periode på ett år (73). FFQ-en dekket et bredt spekter av matvarer og retter, hvor deltakerne rapporterte frekvens og mengde for inntak (se eksempel i **Figur 4**). Undersøkelsen var semikvantitativ ettersom spørsmålene kun anga definerte intervaller av frekvensen for inntak (73). I spørsmålene var det mellom fire og syv mulige intervaller for avkrysning av frekvens, med lavest frekvens som sjelden/aldri, og høyest frekvens opptil flere ganger om dagen (74). Mengdene på inntakene tok utgangspunkt i hverdagslige porsjoner eller mål, som glass og kopper for drikkevarer, beger for yoghurt, hele brødskiver eller knekkebrød, en brødskives påleggsmengde, andel av hele grønnsaker, og antall hele poteter (73). I enkelte tilfeller var det spørsmål som kun tok for seg frekvens og ikke inntaket. Dette gjaldt matvarer hvor det typisk er utfordrende å anslå eget forbruk, som for kornblanding, pasta og ris. Det var særlig grundig kartlegging av fisk og sjømat med spørsmål om type fisk eller sjømat, mengde for inntak, sesongvariasjon av inntak, tilbehør og inntak av ulike fiskeretter (73).

KK-studien omgjorde porsjonsstørrelser og dagligdagse mål til gram ved hjelp av Helsedirektoratets dokument *Mål, vekt og porsjonsstørrelser for matvarer* (75). Videre ble nærings- og energiinnhold beregnet ved bruk av Matvaretabellen (76). I tilfeller hvor det var manglende data for kostholdsvariabler inkludert alkohol, ble verdien satt til 0 gram. Denne imputering til 0 gram baserer seg på antagelsen om at fravær av svar indikerer nullkonsum av en matvare (77).

For innhenting av bakgrunnsdata i spørreskjemaet, fantes det spørsmål om livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet, røykestatus og alkohol. Samt informasjon om sosioøkonomisk status gjennom utdanningsnivå. Data for antropometriske mål ble hentet via selvrapportert høyde og vekt (73).

Hvor ofte pleier du bruke følgende kjøtt- og fjærkreretter? (Sett ett kryss for hver rett)

	aldri/sjelden	1 pr. mnd	2-3 pr. mnd	1 pr. uke	2+ pr. uke
Steik (okse, svin, får)					
Koteletter					
Biff					
Kjøttkaker, karbonader					
Pølser					
Gryterett, lapskaus					
Pizza m/kjøtt					
Kylling					
Andre kjøttretter					

Dersom du spiser steik eller koteletter, hvor mye pleier du å spise? (Sett ett kryss for hver linje)

Steik (skiver) 1 2 3 4+

Koteletter (stk.) 1/2 1 1,5 2+

Dersom du spiser følgende retter, oppgi mengden du vanligvis spiser: (Sett ett kryss for hver linje)

- kjøttkaker, karbonader (stk.) 1 2 3 4+

- pølser (stk. a 150g) 1/2 1 1,5 2+

- gryterett, lapskaus (dl) 1-2 3 4 5+

- pizza m/kjøtt (stykke à 100 g) 1 2 3 4+

Figur 4: Spørsmål om frekvens og mengde for inntak av kjøtt i Kvinner og kreft sitt spørreskjema. Utklippet er hentet fra Kvinner og kreft-nettsiden med tillatelse (73).

4.2.2 Eksponeringer

I denne oppgaven ble eksponeringer definert som enkelteksponeringer eller erstatningseksponeringer. De tre enkelteksponeringene var inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk. De to erstatningseksponeringene var erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk og erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk. Alle matvarene var opprinnelig oppgitt som gram per dag, slik at alle de nevnte eksponeringene også fikk denne måleenheten. Alle analysene i avhandlingen undersøkte for et kontinuerlig inntak av eksponeringene.

For å danne enkelteksponeringene var det kombinert tilhørende matvarer fra KK-datasettet (se **Tabell 1**). Matvarene som kunne kategoriseres som rødt og bearbeidet kjøtt, var rødt kjøtt fra storfe, svin eller sau, og bearbeidede kjøttprodukter som pølser, kjøttkake og kjøttpålegg (17). Mager og fet fisk var i denne oppgaven definert som fisk med henholdsvis mindre eller mer enn 4% fett (78). Hvor mager fisk kunne være torsk, sei og tunfisk, mens eksempler på fet fisk var laks, makrell og sild. For enkelteksponeringene var også *produkter* av kjøtt og fisk, som kjøttkake, fiskekake og makrell i tomat, inkludert i eksponeringen. Derimot var produkter som kun inneholdt kjøtt eller fisk som en komponent, for eksempel pizza eller fiskegrateng, ikke inkludert i eksponeringen.

Erstatning av kjøtt med fisk var laget som en kombinasjon av variabler i analysemodellen, strukturert med utgangspunkt fra leave-one-out-metoden (68). For å konstruere eksponeringene for erstatning av kjøtt med fisk, ble det først laget en samlevariabel for alt av kjøtt og fisk. Samlevariabelen kombinerte enkelteksponeringene rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk, fet fisk, samt annet kjøtt/fisk. Hvor annen kjøtt/fisk er en kovariabel som inkluderte alt kjøtt og fisk som ikke kunne inkluderes under enkelteksponeringene. Her var det blant annet inkludert rogn, skalldyr og innmat (se **Tabell 1**). Samlevariabelen ble så inkludert i analysemodellen sammen med variablene mager fisk, fet fisk og annen kjøtt/fisk, mens rødt og bearbeidet kjøtt ikke var inkludert. Fra denne oppbygningen med leave-one-out-metoden, ble en modell laget hvor hele inntaket av kjøtt og fisk var representert, samtidig som rødt og bearbeidet kjøtt var *trukket ut* og på den måten erstattet med mager eller fet fisk (68). Som altså resulterte i en modell som kunne beskrive erstatning av kjøtt med fisk.

Tabell 1: Innhold inkludert i enkelteksponeringene og kovariabelen «annen kjøtt/fisk»

Eksponering/ (Kovariabel)	Rødt og bearbeidet kjøtt	Fet fisk	Mager fisk	(Annen kjøtt/fisk)
Matvarer	Biff	Laks	Torsk	Annen
	Kjøttkake/ karbonade	Ørret	Sei	fiskepålegg
	Kjøttpålegg/ leverpostei	Makrell	Hyse	Skalldyr
	Kjøttpølse	Makrell i tomat/røkt	Lyr	Annen fisk
	Steik	makrell	Steinbit	Annen kjøtt
	Koteletter	Sild	Flyndre	Kylling
	Wienerpølse	Gravlaks/ røkt laks	Fiskekake/ pudding/boller	Fiskelever
	Pølse	Sardiner	Tunfisk	Kaviar
		Sursild/ ansjos	Fritert fisk/ fiskepinner	Rogn

4.2.3 Utfallsmål

Oppgaven undersøkte hasard ratio (HR) for KRK og kreft i tarmavsnittene. Tarmavsnittene var kolon, proksimale kolon, distale kolon og rektum. I denne oppgaven ble disse *utfallsmålene* definert som nye diagnostiserte tilfeller KRK. Data for nye tilfeller KRK ble innhentet av KK-studien gjennom krefregisteret (79). Her var plasseringen av krefttilfellene i tarmavsnittene definert i henhold til ICD-10-kodene (53). For å omgjøre inndelingen med ICD-10-koder til ulike tarmavsnitt, var det benyttet en identisk inndelingsmetode som fra en tidligere omfattende artikkel innen European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-kohorten, hvor det var inkludert 42 bidragsytere (80). I **Tabell 2** er inndelingen av ICD-10-kodene for tarmavsnittene illustrert.

Tabell 2: Fordeling av ICD-10 koder i kolorektale tarmavsnitt

Tarmavsnitt		ICD-10 (Lokasjon)	
Kolorektum (C18.0-20.9)	Kolon (C18.0-18.9)	Proksimale (C18.0-18.5)	C18.0 (Tykktarm - Blindtarm)
			C18.1 (Tykktarm - Blindtarmsvedheng)
			C18.2 (Tykktarm - Oppadstigende del)
			C18.3 (Tykktarm - Leverfleksur)
			C18.4 (Tykktarm - Tverrcolon)
			C18.5 (Tykktarm - Miltfleksur)
	Distale (C18.6-18.7)	C18.6 (Tykktarm - Nedadstigende del)	
		C18.7 (Tykktarm - Sigmoideum)	
		C18.8 (Tykktarm - Overlappende svulst)	
Rektum (C19.9, C20.9)		C18.9 (Tykktarm - Uspesifisert)	
		C19.9 (Overgang, sigmoideum og endetarm)	
		C20.9 (Endetarm)	

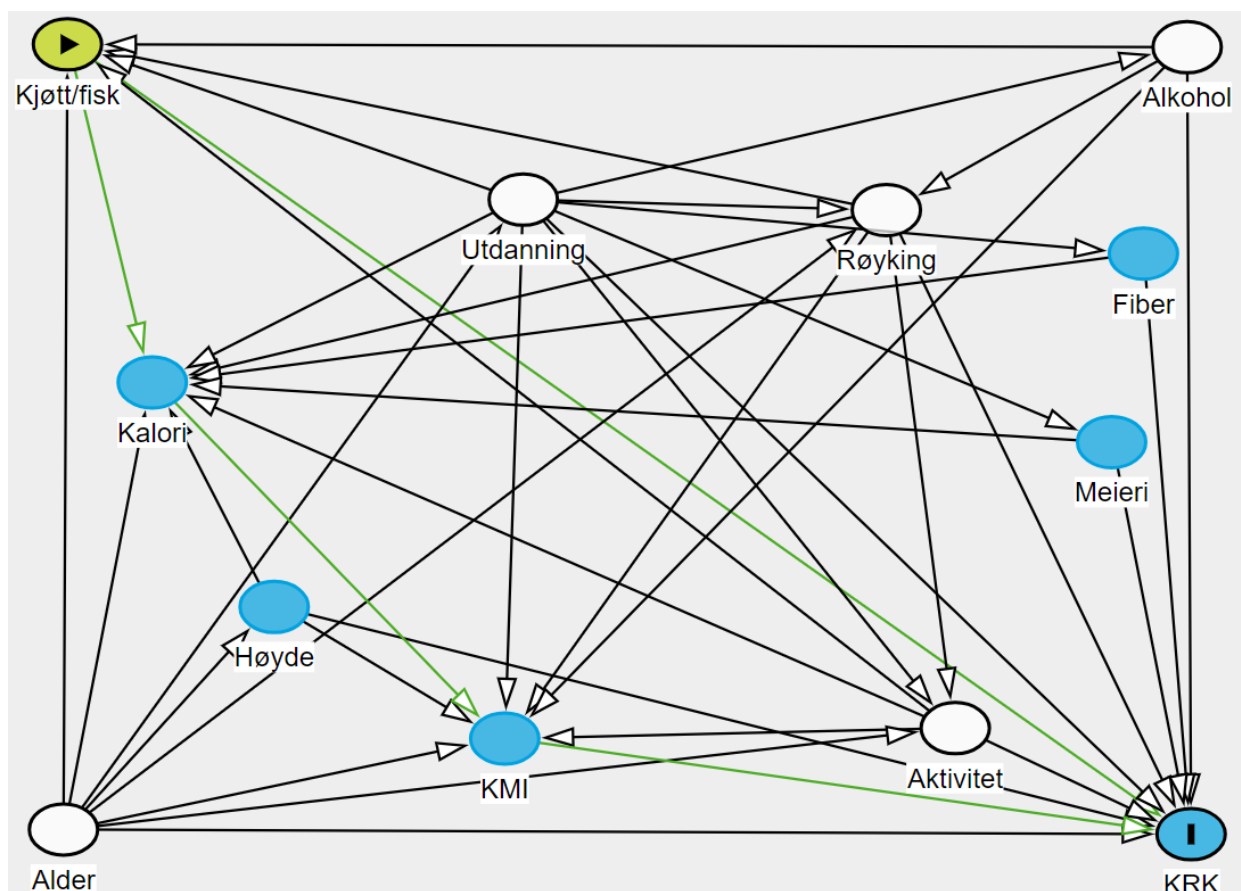
4.2.4 Kovariabler

Kovariabler i denne oppgaven var de konfunderende variablene alder, energiinntak, spørreskjema, fysisk aktivitet, alkohol, røykestatus og utdanningsnivå, samt de mulig konfunderende kostholdsvariablene frukt og grønnsaker, potet, lyse kornprodukter og grove kornprodukter. For å identifisere flere av de konfunderende variablene, var det først tatt utgangspunkt fra kunnskapsoppsummeringen til WCRF, hvor sammenhenger mellom kostholdsvariabler og KRK var konkludert med grunnlag i «sterk evidens» (12). Deretter vurderte jeg disse variablene for konfundering med *rettet asyklisk graf* (DAG). Som var laget og analysert ved hjelp av nettstedet Daggity.net (81). Variablene som ble vurdert fra WCRF var alkohol, røykestatus, matvarer med fiber, fysisk aktivitet, kroppsmasseindeks (KMI), meieriprodukter og høyde (12). I tillegg ble utdanningsnivå inkludert i DAG-modellen, ettersom den generelt har sammenheng med sosioøkonomi, helseadferd og sykdomsutfall (82, 83). Deretter, fra ikke-systematisk litteraturgjennomgang og refleksjon over kausale sammenhenger, ble slutningene for de kausale sammenhengene mellom kovariablene funnet. Disse er beskrevet i

Vedlegg 2 og illustrert i DAG-modellen (se **Figur 5**). Med DAG-modellen og beregning fra nettstedet Daggity.net ble alder, fysisk aktivitet, alkohol, røykestatus og utdanningsnivå, identifisert som konfunderende. Energiinntak var også inkludert i DAG-modellen, men ble ikke identifisert som konfunderende siden det ikke er funnet sammenheng med KRK i litteraturen (12). Likevel er energi inkludert som en konfunderende faktor i oppgavens modeller, siden energi er etablert som en nødvendig konfunderende faktor i ernæringsepidemiologiske studier (82). For å justere for systematiske variasjoner mellom subgrupper i deltakerutvalget relatert til spørreskjemaene. Var det i tillegg justert for *spørreskjema* som en konfunderende variabel.

Når det gjaldt de mulig konfunderende kostholdsfaktorene, var disse også valgt med utgangspunkt fra konklusjoner av WCRF, men hvor det var «begrenset evidens» for sammenheng med KRK (12). Samtidig beskrev artikkelen til Bakken et al. at frukt og grønnsaker, potet, lyse kornprodukter og grove kornprodukter, er matvaregrupper som er relatert til kjøttinntak (74). Slik at de dermed kan vurderes som mulig konfunderende. Her var lyse kornprodukter en sammensatt variabel av fint brød, pasta og ris, mens grove kornprodukter var sammensatt av grovt brød og kornblanding.

Data for de konfunderende variablene unntatt alder, samt data for de mulig konfunderende kostholds faktorene, ble hentet fra KK sitt spørreskjema. Alder var hentet av KK-studien gjennom Folkeregisteret. Kovariabelen *Spørreskjema*, skilte mellom deltakerdata fra førstegangs- eller andregangstilsendt spørreskjema. Fysisk aktivitet som omfattet alle typer aktiviteter, ble selvrapporert på en skala fra 1 til 10. Alkohol var målt som gram ren alkohol per dag, der inntaket ble beregnet fra selvrapporert inntak fra typiske alkoholholdige drikkevarer. Røykestatus ble selvrapporert og kategorisert som aldri-røyker, tidligere røyker og nåværende røyker. Utdanningsnivå var inndelt i kategorier etter selvrapporert utdanningslengde, som var 9 år eller mindre, 10 – 12 år, 13 – 16 år og 17 år eller mer (73, 74).

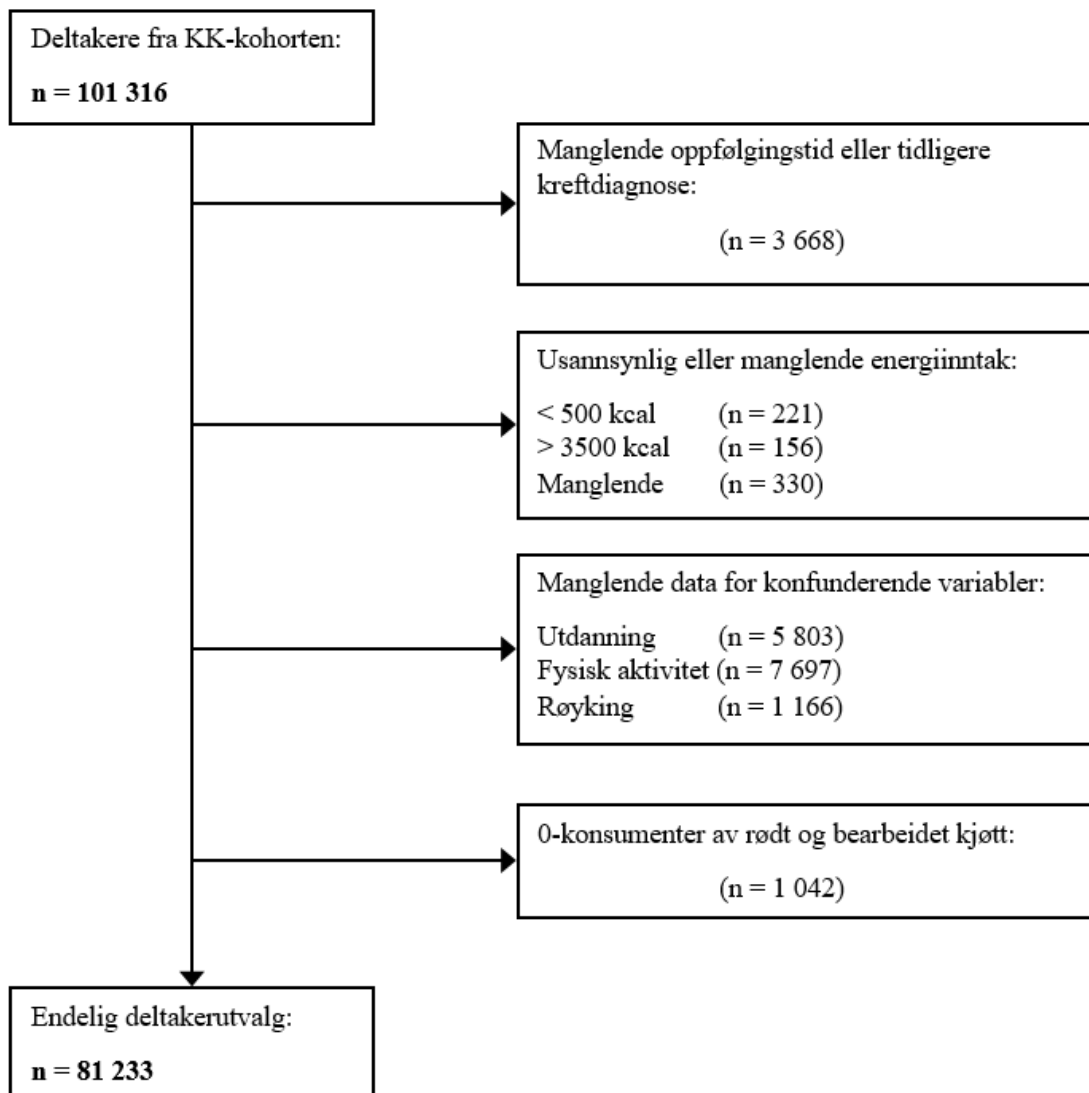


Figur 5: DAG-diagram for kausale sammenhenger mellom inntak av kjøtt/fisk og risiko for kolorektal kreft (KRK). Med «kjøtt/fisk» menes både erstatning av kjøtt med fisk, og inntaket av kjøtt og fisk hver for seg. KMI betyr kroppsmasseindeks. Grønn, blå, grå og blå node med «I» betyr henholdsvis eksponering, forgjenger til utfall, justert variabel og utfall. De justerte variablene er forgjengere til både eksponering og utfall, noe som gjør dem til konfunderende variabler. Linjene med piler i modellen beskriver retningen for kausal sammenheng mellom variablene. De grønne linjene markerer kausale baner, hvor det er kausal sammenheng fra eksponering til utfall. Laget i Daggity.net (81).

4.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I perioden mellom 1996 og 2002, ble 112 300 kvinner i KK-studien tilbudt å fylle ut et kostholdsspørreskjema. Av disse svarte 101 316 på spørreskjemaet, hvor deres data videre ble tilgjengelig for analyse i dette prosjektet. Videre ble følgende grupper fra det tildelte datasettet ekskludert (se **Figur 6** for resultat av deltakerutvalg):

- Individier uten oppfølgingstid. Disse innebar individer som hadde emigrert, dødd eller fått påvist kreft før deres data fra KK-spørreskjema ble registrert.
- Deltakere med et usannsynlig eller manglende energiinntak, definert som under 500 kilokalorier (kcal) eller over 3 500 kcal per dag (84).
- Manglende data for de konfunderende variablene fysisk aktivitet, røykestatus og utdanningsnivå. Ingen deltakere manglet informasjon om alder.
- Individier som ikke konsumerte rødt og bearbeidet kjøtt. Ettersom erstatningen av rødt og bearbeidet kjøtt innebærer å ha et inntak.



Figur 6: Flytskjema av deltakerutvalg fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Av de opprinnelig 101 316 deltakerne fra KK-kohorten, ble 20 083 ekskludert basert på kriteriene. Dette etterlot et endelig utvalg på 81 233 deltakere som ble inkludert for analysene i denne avhandlingen.

4.4 Statistisk metode

I denne avhandlingen benyttet jeg Stata17® (85) til statistiske operasjoner og analyser. Som unntak brukte jeg RStudio® (86) for analyse av risikoestimerer ved eksponeringer for inntak eller erstatning per 10, 20, 40 og 80 gram (se **Tabell 5** og **Tabell 7**).

Enkelteksponeringer

Når man skal undersøke effekten av en matvareeksponering beskriver Willett et al. en viktig forståelse (82): Individuer som endrer inntak for en matvare må gjøre dette enten ved å endre sammensetningen av kostholdet eller energiinntaket (82). Avhengig av hvilken av disse to tilnærmingene som undersøkes, blir det henholdsvis estimert *relativ kausal effekt* eller *absolutt kausal effekt* (87). For å forklare at kun relativ effektestimering kan gi klare effektestimater, argumenterer Wilson et al. med at kontrollerte studier ikke ville økt matinntaket for en eksponering, uten å redusere for andre matvarer (88). Ettersom dette ville krevd en endring av vekt eller fysisk aktivitet, som i seg selv kan påvirke risiko for utfall og dermed gjort ethvert estimat uklart (88). Selv om observasjonsstudier ikke kontrollerer energiinntaket, er det lignende forhold hvor energiinntaket er noenlunde stabilt (82). Uavhengig av dette vil energi være en viktig konfunderende faktor i ernæringsepidemiologiske studier, siden energiinntak ofte har sammenheng med fysisk aktivitet og kroppsstørrelse samt risiko for helseutfall (82). Det er altså viktig å justere for energiinntak i analysen av enkelteksponeringer i ernæringsepidemiologien. Samtidig er det nødvendig å skille effekten av kostholdseksponeringen fra den totale effekten av energiinntaket via relativ effektestimering (82).

Det finnes flere metoder for analyse som anvender relativ effektestimering. Metoder som finnes for relativ effektestimering er (82): Standardmodellen, som justerer for totalt energiinntak. Næringstetthetmodellen, som omgjør kostvariabler til en andel av energiinntaket. Multivariabel næringstetthetmodellen, som omgjør kostvariabler til en andel av energiinntaket og justerer for totalt energiinntak. Residualmodellen, som justerer kostvariablene for energi med residualer (82). Alle-komponenter modellen, som inkluderer kostvariabler for hele kostholdet. Her er standardmodellen akseptabel siden den estimerer relativ kausal effekt og justerer for energi. Næringstetthetmodellen er ikke akseptabel siden den ikke justerer for konfundering mellom energi og utfall (82). Multivariabel næringstetthetmodellen justerer for energi og gir matematisk ekvivalente estimater som standardmodellen (88). Derimot beskriver denne metoden eksponeringene som prosent av

inntak istedenfor absolutte inntak, noe som ikke passer kostrådernes anbefalinger om absolutte inntak kjøtt eller fisk. Residualmodellen er utenfor rammene til denne avhandlingen. *Alle-komponenter modellen* justerer ikke for totalt energiinntak (88). Dermed ser det ut som standardmodellen er en passende metode for å undersøke sammenhengen mellom rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk og risiko for KRK.

Som navnet tilsier, er standardmodellen tilsynelatende den mest brukte modellen innen ernæringsepidemiologien. Samtidig har det vært gjennomført en rekke studier med denne metoden for rødt og bearbeidet kjøtt og total fisk mot risiko for KRK (11). Derimot er det svært få studier som har undersøkt mager og fet fisk som separate eksponeringer mot KRK (11). Til tross for manglende epidemiologiske studier, har de offentlige norske kostrådene spesifikk anbefaling for fet fisk og indirekte anbefaling for mager fisk (18). På grunn av de manglende studiene og behovet for støttende evidens, er det et stort behov for disse analysene om dette.

Substitusjonsanalyser

Både standard regresjonsanalyser og substitusjonsanalyser kan være hensiktsmessige avhengig av forholdene. I bakgrunnen for dette beskriver Ibsen et al. at den som spiser mer av én type mat, samtidig som deres totale matinntak eller energiinntak forblir det samme, blir nødt til å spise mindre av noe annet (69). Hvis man eksempelvis antar eller ønsker å se på et inntak av rødt og bearbeidet kjøtt hvor inntaket av andre matvarer som reduseres i kostholdet er ukjent, vil det være passende å bruke standard regresjonsmodeller. Hvis man derimot antar eller ønsker å undersøke risikoen når det reduserte kjøttinntaket blir erstattet med en alternativ proteinkilde som fisk, vil det være nyttig å bruke substitusjonsanalyser. Deretter konkluderer Ibsen et al. sin argumentasjon for substitusjonsanalyser, med at kostholdsundersøkelser også burde fokusere på å tydeliggjøre matvareerstatningen som en viktig eksponering (69).

Det finnes gode grunner til å anta at et redusert inntak av rødt og bearbeidet kjøtt fører til et økt inntak av mager og fet fisk. Å anta i denne sammenhengen betyr ikke nødvendigvis at noe er sant, vi kan også anta for å undersøke hvis noe kan være tilfelle. Hvis vi så ønsker å undersøke denne antakelsen, vil det altså være hensiktsmessig å analysere sammenhengen med substitusjonsanalyser. Det er flere grunner til at man kan anta for en erstatning med fisk. Først er det offentlige råd som anbefaler å spise mer fisk (18). For det andre kan det tenkes at mager og fet fisk er en naturlig erstatning for rødt og bearbeidet kjøtt, på grunn av det

lignende proteininnholdet og den lignende betydningen som fisk har i måltidet (89). Dette kan også poengteres med at fisk anatomisk defineres som kjøtt (89). Med denne bakgrunnen kan man altså se at det finnes et grunnlag for substitusjonsanalyser hvor man erstatter rødt og bearbeidet kjøtt med mager eller fet fisk.

4.4.1 Analyser

I oppgaven var det gjennomført flere typer analyser. Først var det analyser av enkeltteksponeringene mot utfallsmålene. Deretter substitusjonsanalyser med erstatning av kjøtt med fisk mot utfallsmålene. Så sensitivitetsanalyser der deltakere med mindre enn 3 års oppfølgingstid ble ekskludert, og sensitivitetsanalyser hvor kun deltakere som oppga å være *ikke røykere* ble inkludert.

For å gjennomføre analysene var det brukt standard cox-regresjonsmodeller til å beregne HR med 95% konfidensintervall (KI). Estimer ble dermed ansett som statistisk signifikante hvis p-verdien var mindre enn 0,05. Tidsvariabelen var definert som alder ved *baseline*, altså alder ved datainnsamling – til alder ved slutten av oppfølgingstid. Avslutning på oppfølgingstid ble definert til hva som kom først av: død, emigrasjon, diagnostisering av kreft, mistet for oppfølging eller datoen 31. desember 2020. Enkelteksponeringene og erstatningseksponeringene ble analysert som kontinuerlige variabler per 10, 20, 40 eller 80 gram økt inntak eller erstatning.

Alle analysene i oppgaven var strukturert i tre nivåer for justering. *Modell 1* var minimalt justert for alder, energiinntak, spørreskjema og gjensidig justering for eksponeringer. Her var kovariabelen *spørreskjema* lagt inn som en strata variabel i modellen. *Modell 2* som var hovedmodellen i oppgaven, ble ytterligere justert for de konfunderende faktorene fysisk aktivitet, alkohol, røykestatus og utdanningsnivå. *Modell 3* inkluderte videre justering for de mulig konfunderende kostholds faktorene frukt og grønnsaker, potet, lyse kornprodukter og grove kornprodukter.

Den gjensidige justeringen for eksponeringer, innebar for enkeltteksponeringene, gjensidig justert for eksponeringene rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk, i tillegg til justering for kovariabelen annen kjøtt/fisk. For substitusjonsanalysene, som brukte *leave-one-out*-metoden for å spesifisere erstatningen av rødt og bearbeidet kjøtt med enten mager eller fet fisk (teori for substitusjonsanalysen er beskrevet under **Vedlegg 3**). Så innebar den gjensidige

justeringen å «leave-out» rødt og bearbeidet kjøtt. Det ble altså gjensidig justert for eksponeringene mager fisk, fet fisk og kovariabelen for annen kjøtt/fisk, i tillegg til en samlev variabel for alt kjøtt og fisk (rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk, fet fisk og annen kjøtt/fisk).

I oppgaven var hensikten til sensitivitetsanalysene å vurdere robustheten for funnene i analysene av enkelteksponeringene og substitusjonsanalysene. Dette innebar å undersøke for mulig ujustert konfundering fra røyking og om revers kausalitet var en betydelig feilkilde. Der revers kausalitet er tilfeller hvor utfall fører til eksponeringen (90). Dersom revers kausalitet er tilstede, gjøres funn for sammenheng usikre. Dette skyldes at revers kausalitet bryter med prinsippet om temporalitet, siden eksponeringen må komme før utfallet (91).

4.4.2 Antagelser ved cox-regresjon

Proporsjonal hasard

Ved bruk av cox proporsjonal hasard regresjon kreves det i utgangspunktet at antagelsen om *proporsjonal hasard* (PH) møtes (92). Denne antagelsen er viktig for å kunne gi gyldige effektestimater for HR i regresjonsanalysene, uten å måtte justere modellene videre. Hasard eller hasardrate beskriver overlevelse knyttet til et nivå for en uavhengig variabel. Derimot beskriver en PH et likt forhold over tid mellom hasardene for ulike nivåer av modellens uavhengige variabler (92). Sagt på en annen måte: Hvis de som spiser mest rødt og bearbeidet kjøtt har dobbelt så høy hasard som de som spiser minst, blir det antatt at dette forholdet skal holde seg noenlunde likt over tid. Dette gjelder for alle modellens inkluderte variabler (92).

Antagelsen om PH ble testet i Stata ved bruk av Schoenfeld residuals (85). Analyseresultatene viste statistisk ikke-signifikante p-verdier for modellene anvendt i oppgaven. Som betyr at man ikke kunne forkaste nullhypotesen, om at det finnes proporsjonale hasarder i modellene. Dermed støttes antagelsen om PH for alle modellene (92).

Lineær hasard

Cox-regresjon er en analyse som bare kan beskrive lineære risikosammenhenger, linearitet oppfylles derfor alltid for binære eksponeringer (93). Imidlertid, for kontinuerlige eksponeringer som inntak av rødt kjøtt, må det være en noenlunde lineær sammenheng ved ulike inntak for at HR skal kunne være tolkbar. Derfor antas det at hasard av eksponeringen er lineær over ulike mengder (93). Det betyr forenklet at risikoen av rødt kjøtt endres noenlunde lineært i forhold til økt inntak. Som eksempel hvor dette ikke var tilfelle, var det sett en ikke-lineær sammenheng med økt risiko for total dødelighet av rødt kjøtt i artikkelen til Jensen et al. (74). Her hadde både lavt og høyt inntak større risiko enn ett medium inntak (74). Uten spesiell tilpassing, ville analysene beskrevet den ikke-lineære risikotrenden som en lineær sammenheng, noe som ville gitt lite tolkbare resultater.

For å undersøke antagelsen finnes det metoder som ser på hasard over tid direkte (93). I stedet for var det i denne oppgaven laget grafer som beskriver hasardtrenden for eksponeringene indirekte. Her ble ratioen mellom hasard for hvert inntak mot hasard ved 0-inntak beregnet av `stata17@`. Dette ga en konstruert HR for hver mengde eksponering, som da kunne beskrive endringen av hasardtrenden over ulike inntak. Hvis for eksempel hasarden økte med 5% per 20 gram inntak rødt kjøtt, ville den konstruerte HR for hver mengde også øke med 5% per 20 gram.

For å visuelt undersøke denne trenden var HR-estimatene plottet i en *begrenset kubisk spline* (74). En begrenset kubisk spline er en metode for å tilpasse funksjoner til ikke-lineære forhold. Modellen er begrenset, og i denne analysen ble spline-modellene konstruert for å dekke inntaksintervallet fra den laveste 1-persentilen til den øverste 99-persentilen i deltakerutvalget. Dette sikrer at ekstreme verdier ikke forstyrrer spline-modellene. Slike splines var så utgangspunkt for å vurdere om det fantes linearitet (94). (Splinsene er presentert i **Vedlegg 4**). Visuelt kan det ses fra splinsene at HR følger en lineær trend for alle eksponeringene. Likevel, for å vurdere antagelsen om et lineært forhold mellom hasardene av enkelteksponeringene og KRRK, var det gjennomført en Wald-test via splinsene. Testen viste at alle p-verdiene var over signifikansnivået på 0,05. Som betydde at nullhypotesen om at det finnes linearitet, ikke kunne forkastes. Dermed var antagelsen om lineær sammenheng støttet av analysen.

4.5 Etikk

Godkjenningen fra Datatilsynet og *Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk* (REK), bekrefter at KK-studien følger nødvendige krav for personvern og etiske standarder (95, 96). Alle kvinnene ga informert samtykke ved å tilbakelevere utfylt spørreskjema (95). Siden dataene utlånt for min avhandling var anonymisert, ga dette beskyttelse for deltakernes personvern. Anonymiseringen sikrer deltakernes personvern ved å fjerne alle personlige identifikatorer som navn, personnummer, og andre identifiserbare detaljer fra datasettet. Det betyr at de som har fått tilgang til dataene, ikke vil kunne identifisere individuelle deltakere.

Det er imidlertid viktig å følge retningslinjer for datasikkerhet for å sikre at deltakernes opplysninger respekteres og beskyttes. Dette innebar at kun autoriserte personer, det vil si prosjektdeltakerne, hadde fått tilgang til dataene i denne oppgaven. Alt av data har blitt oppbevart på OneDrive med tofaktorautentisering. Dataene er kun brukt til det spesifiserte formålet som ble beskrevet ved prosjektsøknaden. Ved prosjektets ende vil alt av lagrede data fra KK-studien bli slettet, slik at det senere ikke skal være tilgjengelig for medlemmene i prosjektet.

Videre er det et viktig forskningsetisk prinsipp at man holder åpenhet rundt arbeidsprosessen og tolkningen av data. Dette har jeg blant annet gjort ved å være transparent gjennom metoden, og nøyaktig og objektiv gjennom resultatene. ChatGPT® versjon 4.0 har blitt brukt som et verktøy til å forberede språket gjennom hele oppgaven. Til slutt har jeg vært bevisst med å anerkjenne eventuelle begrensninger i diskusjonen – for å kunne gi et fullstendig og korrekt bilde av metoden og resultatene som presenteres i denne oppgaven.

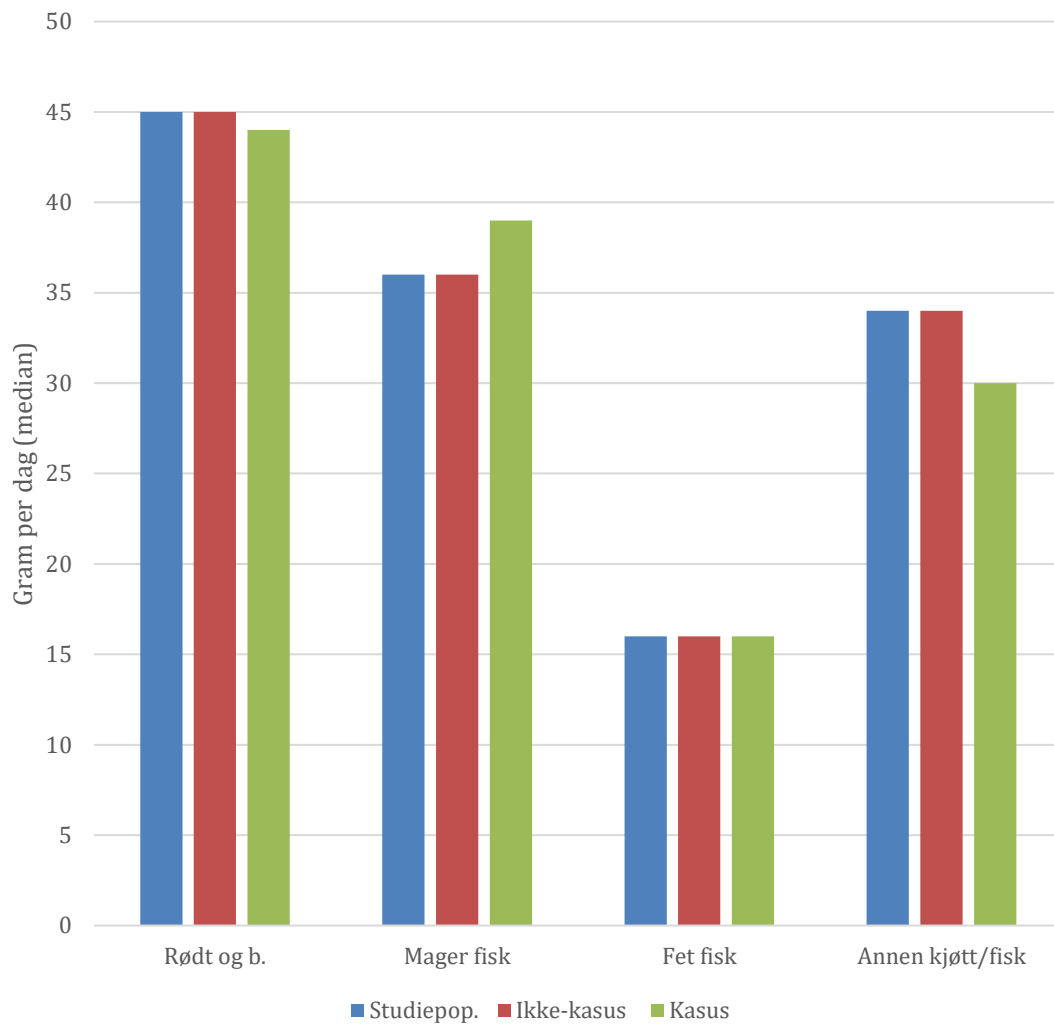
For å sikre lovlig bruk av bilder i oppgaven, har jeg undersøkt lisenskravene til hvert bilde. Alle bilder er blitt brukt i tråd med de tillatte bruksvilkårene i lisensene. I tillegg skal disse lisensene være lett å finne fram til, da jeg har inkludert dem i referansen til originalkilden for bildene.

5 Resultater

5.1 Baseline karakteristikk

Deltakerutvalget omfattet 81 233 kvinner, hvor 2 077 utviklet KKK gjennom oppfølgingstiden. Av disse var 1 434 krefttilfeller i kolon, 929 i proksimale kolon, 460 i distale kolon og 643 i rektum. Median oppfølgingstid var 26 år, mens samlet oppfølgingstid for kvinnene var 1 965 676 år. Som beskrevet i **Tabell 3** for deltakerkarakteristikk, hadde alle deltakerne ved innsamling av kostholdsdata en gjennomsnittsalder på 51,6 år. Deltakerne som ble diagnostisert med kreft, altså kasusene, var i gjennomsnitt noe eldre ved datainnsamlingen, med en snittalder på 54,5 år i motsetning til 51,5 år hos ikke-kasusene. Gjennomsnittshøyden for både ikke-kasusene og kasusene var 166 cm. Sammenlignet med ikke-kasusene, var det færre med undervekt og normalvekt, samt noe høyere forekomst av personer med overvekt blant kasusene. I gruppen for ikke-kasus var fordelingen av røykestatus, noe større andel aldri-røykere enn tidligere røykere, og noe færre nåværende røykere enn tidligere røykere. En lignende fordeling ble observert blant kasusene, men til sammenligning en litt lavere andel aldri-røykere, og en marginalt økt andel tidligere og nåværende røykere. Ved kategorier for utdanningsnivå og fysisk aktivitetsnivå ser vi at kasusene hadde en høyere andel enn ikke-kasusene, for de lave kategoriene av både utdanning og aktivitet, mens andelen var lavere i de øvre kategoriene.

Det gjennomsnittlige daglige energiinntaket var 1 658 kcal for ikke-kasusene og 1 620 kcal for kasusene. I **Figur 7** ser man fordelingen av kjøtt og fiskeinntak blant ikke-kasusene og kasusene. Vi ser at begge gruppene inntok like mye fet fisk og nesten like mye rødt og bearbeidet kjøtt. I motsetning var inntaket av mager fisk noe høyere, og inntaket av annen kjøtt/fisk noe mindre hos kasusgruppen. Videre ser vi fra **Tabell 3** at inntaket for frukt og grønnsaker, meieriprodukter og alkohol, var marginalt mindre hos kasusgruppen, mens fiberinntaket var likt for begge gruppene.



Figur 7: Median daglig inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, fet fisk, mager fisk og annen kjøtt/fisk, for studiepopulasjonen, ikke-kasus og kasus.

Tabell 3: Karakteristikk ved baseline i kvinner og kreft-studien for hele studiepopulasjonen, for de som ikke utviklet kolorektal kreft (ikke-kasus) og de som utviklet kolorektal kreft (kasus)

Karakteristikk	Studiepopulasjon	Ikke-kasus	Kasus
Antall deltakere (n)	81 233	79 156	2 077
Alder ved baseline (år), gj.sn. (\pm SD)	51,6 (6,4)	51,5 (6,3)	54,5 (6,9)
Høyde (cm), gj.sn. (\pm SD)	166,3 (5,6)	166,2 (5,6)	166,4 (5,6)
Energiinntak (kcal/d), gj.sn. (\pm SD)	1657 (444)	1658 (444)	1620 (432)
Kostvariabler (g/d), median (25. – 75. persentil)			
Rødt og bearbeidet kjøtt	45 (30-64)	45 (30-64)	44 (29-64)
Mager fisk	36 (20-58)	36 (20-58)	39 (22-63)
Fet fisk	16 (7-27)	16 (7-27)	16 (8-29)
Annen kjøtt/fisk	34 (20-52)	34 (20-52)	30 (17-47)
Frukt og grønnsaker	302 (200-439)	302 (200-439)	294 (195-426)
Meieri	214 (100-348)	214 (100-350)	210 (97-327)
Fiber	21 (17-25)	21 (17-25)	21 (17-25)
Alkohol	1,9 (0,4-4,9)	1,9 (0,4-4,9)	1,6 (0,4-4,9)
KMI, %			
< 20	6,2	6,2	5,3
≥ 20 & ≤ 25	53,5	53,6	50,2
≥ 25 & KMI = 30	30,8	30,7	34,9
≥ 30	9,5	9,5	9,5
Røykestatus, %			
Aldri	37,0	37,1	35,1
Tidligere	33,3	33,2	34,7
Nåværende	29,7	29,7	30,2
Utdanningsnivå, %			
≤ 9 år	23,9	23,7	31,4
10-12 år	34,9	34,9	36,2
13-16 år	27,6	27,7	22,1
≥ 17 år	13,5	13,6	10,3
Aktivitetsnivå, %			
Lav	26,6	26,6	28,7
Middels	43,2	43,2	43,0
Høy	30,1	30,2	28,3

5.2 Analyseresultater

5.2.1 Analyse av enkelteksponeringene

Sammenhengen mellom rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk og KRK-utfallsmål ble estimert per 20 gram/dag økt inntak. Som presentert i **Tabell 4** var det for rødt og bearbeidet kjøtt funnet statistisk ikke-signifikant marginalt økt eller tilnærmet nøytral HR for KRK i alle modellene (modell 1: HR (1,03), 95% KI (1,00 – 1,07) | modell 2: HR (1,01), 95% KI (0,98 – 1,05) | modell 3: HR (1,02), 95% KI (0,98 – 1,06)). Samtidig var det i modell 2 funnet marginalt økt statistisk ikke-signifikant HR for kreft i kolon, proksimale og distale kolon, med følgende funn: Kreft i kolon (HR (1,03), 95% KI (0,99 – 1,07)), proksimale kolon (HR (1,02), 95% KI (0,97 – 1,08)), distale kolon (HR (1,04), 95% KI (0,97 – 1,12)). Imidlertid var HR i modell 2 for rektal kreft statistisk ikke-signifikant marginalt redusert (HR (0,98), 95% KI (0,92 – 1,05)). Ved analyse av tarmavsnittene med modell 3 ble det ikke funnet noen betydelige endringer.

For mager fisk var det sett en marginalt økt HR for KRK i alle modellene, der kun modell 1 var statistisk signifikant (modell 1: HR (1,03), 95% KI (1,01 – 1,06) | modell 2: HR (1,02), 95% KI (1,00 – 1,05) | modell 3: HR (1,02), 95% KI (0,99 – 1,05)). Samtidig var det i modell 2 funnet statistisk ikke-signifikant marginalt økt HR for kreft i kolon og proksimale kolon, og tilnærmet nøytral HR for kreft distale kolon, med følgende funn: Kreft i kolon (HR (1,02), 95% KI (0,98 – 1,05)), proksimale kolon (HR (1,01), 95% KI (0,97 – 1,05)), distale kolon (HR (1,00), 95% KI (0,95 – 1,06)). Samtidig hadde rektal kreft i modell 2 noe høyere HR enn for kreft i kolon, derimot var denne også statistisk ikke-signifikant (HR (1,04), 95% KI (0,99 – 1,09)). Ved analyse av tarmavsnittene med modell 3 ble det ikke funnet noen betydelige endringer.

For fet fisk ble det funnet statistisk signifikant økt HR for KRK i alle modellene (modell 1: HR (1,05), 95% KI (1,01 – 1,10) | modell 2: HR (1,05), 95% KI (1,00 – 1,09) | modell 3: HR (1,05), 95% KI (1,00 – 1,10)). Samtidig var det i modell 2 sett statistisk ikke-signifikant noe økt HR for kreft i kolon, proksimale og distale kolon, med følgende funn: Kreft i kolon (HR (1,03), 95% KI (0,98 – 1,09)), proksimale kolon (HR (1,03), 95% KI (0,97 – 1,10)), distale kolon (HR (1,04), 95% KI (0,94 – 1,14)). For rektal kreft i modell 2 var det funnet høyere HR enn for kolon, med statistisk signifikans (HR (1,08), 95% KI (1,01 – 1,17)). Ved analyse av tarmavsnittene med modell 3 ble det ikke funnet noen betydelige endringer.

I **Tabell 4** var det kun beskrevet inntak per 20 gram/dag. I **Tabell 5** er det videre beskrevet hvordan inntak per 10, 20, 40 og 80 gram/dag påvirket risikoestimatene for utfallsmålene. Derimot ble det for alle analysene vist identisk statistisk signifikans for de ulike mengdene av inntak. I tillegg endret risikoestimatene seg nøyaktig likt i forhold til endring for inntak av eksponeringene.

Tabell 4: Hasard ratio (HR) med 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt av daglig inntak per 20 gram rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Eksposering	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1057)	Rødt og b. kjøtt	1,03	1,00-1,07	1,01	0,98-1,05	1,02	0,98-1,06
	Mager fisk	1,03*	1,01-1,06	1,02	1,00-1,05	1,02	0,99-1,05
	Fet fisk	1,05*	1,01-1,10	1,05*	1,00-1,09	1,05*	1,00-1,10
Kolon (730)	Rødt og b. kjøtt	1,05*	1,01-1,10	1,03	0,99-1,07	1,03	0,99-1,08
	Mager fisk	1,03	1,00-1,06	1,02	0,98-1,05	1,01	0,98-1,04
	Fet fisk	1,03	0,98-1,09	1,03	0,98-1,09	1,03	0,98-1,09
Proksimal (473)	Rødt og b. kjøtt	1,05	0,99-1,10	1,02	0,97-1,08	1,03	0,98-1,09
	Mager fisk	1,02	0,98-1,06	1,01	0,97-1,05	1,00	0,96-1,04
	Fet fisk	1,03	0,97-1,10	1,03	0,97-1,10	1,03	0,97-1,10
Distal (234)	Rødt og b. kjøtt	1,07	0,99-1,15	1,04	0,97-1,12	1,03	0,96-1,11
	Mager fisk	1,02	0,97-1,08	1,00	0,95-1,06	1,00	0,94-1,06
	Fet fisk	1,04	0,94-1,14	1,04	0,94-1,14	1,04	0,95-1,14
Rektal (327)	Rødt og b. kjøtt	0,99	0,93-1,06	0,98	0,92-1,05	0,99	0,93-1,06
	Mager fisk	1,05	1,00-1,10	1,04	0,99-1,09	1,04	0,99-1,09
	Fet fisk	1,09*	1,01-1,17	1,08*	1,01-1,17	1,08*	1,00-1,17

* $p < 0,05$

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 965 676 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (2 077), kreft i kolon (1 434), kreft i proksimale kolon (929), kreft i distale kolon (460), rektal kreft (643)

‡ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (rødt og bearbeidet kjøtt (g/d), fet fisk (g/d), mager fisk (g/d) og annen kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤ 9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥ 17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Tabell 5: Hasard ratio (HR) med 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt av daglig inntak per 10, 20, 40 eller 80 gram rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk eller fet fisk

Tarmavsnitt (Insidens†)		Modell 2§							
		10 g/d		20 g/d		40 g/d		80 g/d	
Eksponering		HR	KI	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1057)	Rødt og b. kjøtt	1,01	0,99-1,03	1,01	0,98-1,05	1,03	0,96-1,11	1,06	0,92-1,22
	Mager fisk	1,01	1,00-1,02	1,02	1,00-1,05	1,05	0,99-1,10	1,10	0,99-1,22
	Fet fisk	1,02*	1,00-1,05	1,05*	1,00-1,09	1,10*	1,01-1,20	1,21*	1,02-1,43
Kolon (730)	Rødt og b. kjøtt	1,01	0,99-1,04	1,03	0,99-1,07	1,06	0,97-1,15	1,12	0,95-1,33
	Mager fisk	1,01	0,99-1,02	1,02	0,98-1,05	1,03	0,97-1,10	1,06	0,94-1,21
	Fet fisk	1,02	0,99-1,04	1,03	0,98-1,09	1,06	0,96-1,18	1,13	0,92-1,40
Proksimal (473)	Rødt og b. kjøtt	1,01	0,99-1,04	1,02	0,97-1,08	1,05	0,94-1,16	1,10	0,89-1,36
	Mager fisk	1,00	0,98-1,02	1,01	0,97-1,05	1,02	0,94-1,10	1,03	0,88-1,21
	Fet fisk	1,02	0,98-1,05	1,03	0,97-1,10	1,06	0,93-1,21	1,13	0,87-1,47
Distal (234)	Rødt og b. kjøtt	1,02	0,98-1,06	1,04	0,97-1,12	1,08	0,93-1,25	1,17	0,87-1,57
	Mager fisk	1,00	0,97-1,03	1,00	0,95-1,06	1,01	0,90-1,13	1,02	0,81-1,28
	Fet fisk	1,02	0,97-1,07	1,04	0,94-1,14	1,07	0,89-1,30	1,15	0,79-1,68
Rektal (327)	Rødt og b. kjøtt	0,99	0,96-1,02	0,98	0,92-1,05	0,96	0,85-1,10	0,93	0,71-1,20
	Mager fisk	1,02	1,00-1,04	1,04	0,99-1,09	1,08	0,98-1,19	1,17	0,97-1,42
	Fet fisk	1,04*	1,00-1,08	1,08*	1,01-1,17	1,17*	1,01-1,36	1,38*	1,03-1,84

* $p < 0,05$

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 965 676 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (2 077), kreft i kolon (1 434), kreft i proksimale kolon (929), kreft i distale kolon (460), rektal kreft (643)

§ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (rødt og bearbeidet kjøtt (g/d), fet fisk (g/d), mager fisk (g/d) og annen kjøtt/fisk (g/d)), fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1-10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤ 9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥ 17 år)

5.2.2 Substitusjonsanalyser

I substitusjonsanalysen ble det undersøkt hvordan erstatning per 20 gram/dag kjøtt med fisk påvirket risikoen for utfallsmålene. Som presentert i **Tabell 6** ble det observert at erstatningen med mager fisk hadde statistisk ikke-signifikant tilsvarende nøytral HR for KRK i alle modellene (modell 1: HR (1,00), 95% KI (0,96 – 1,05) | modell 2: HR (1,01), 95% KI (0,96 – 1,05) | modell 3: HR (1,00), 95% KI (0,95 – 1,04)). Samtidig var det i modell 2 funnet statistisk ikke-signifikant marginalt redusert HR for kreft i kolon, proksimale og distale kolon, med følgende funn: Kreft i kolon (HR (0,99), 95% KI (0,94 – 1,04)), proksimale kolon (HR (0,98), 95% KI (0,92 – 1,05)), distale kolon (HR (0,97), 95% KI (0,88 – 1,06)). For rektal kreft ble det i modell 2 observert ikke-signifikant økt HR (HR (1,06), 95% KI (0,98 – 1,15)). Ved analyse av tarmavsnittene med modell 3 ble det ikke funnet noen betydelige endringer i funnene.

Ved erstatning per 20 gram/dag med fet fisk, var det observert en statistisk ikke-signifikant marginalt økt HR for KRK i alle modellene (modell 1: HR (1,02), 95% KI (0,96 – 1,07) | modell 2: HR (1,03), 95% KI (0,98-1,09) | modell 3: HR (1,03), 95% KI (0,98 – 1,09)). Samtidig var det i modell 2 funnet statistisk ikke-signifikant tilsvarende nøytral HR for kreft i kolon, proksimale og distale kolon, med følgende funn: Kreft i kolon (HR (1,00), 95% KI (0,94 – 1,07)), proksimale kolon (HR (1,01), 95% KI (0,93 – 1,09)), distale kolon (HR (1,00), 95% KI (0,89 – 1,12)). Derimot når man så på modell 2 for rektal kreft, ble det sett statistisk signifikant økt HR (modell 2: HR (1,10), 95% KI (1,01 – 1,21)). Ved analyse av tarmavsnittene med modell 3 ble det ikke lenger funnet statistisk signifikans for rektum (HR (1,09), 95% KI (0,99 – 1,20)).

I **Tabell 6** var det undersøkt for erstatning per 20 gram/dag. I **Tabell 7** er det videre beskrevet hvordan erstatning per 10, 20, 40 og 80 gram med mager eller fet fisk påvirket risikoestimatene for utfallsmålene. Derimot ble det for alle analysene vist identisk statistisk signifikans for de ulike mengdene av erstatning. I tillegg endret risikoestimatene seg tilnærmet nøyaktig i forhold til endringer for erstatningseksposeringene. Avviket fra nøyaktig sammenheng var en svært svak eksponentiell endring av effekttestimatene.

Tabell 6: Hasard ratio (HR) med 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt ved erstatning per 20 gram/dag rødt og bearbeidet kjøtt med 20 gram/dag mager eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Erstatning	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1057)	Mager fisk	1,00	0,96-1,05	1,01	0,96-1,05	1,00	0,95-1,04
	Fet fisk	1,02	0,96-1,07	1,03	0,98-1,09	1,03	0,98-1,09
Kolon (730)	Mager fisk	0,98	0,93-1,03	0,99	0,94-1,04	0,98	0,92-1,03
	Fet fisk	0,98	0,92-1,05	1,00	0,94-1,07	1,00	0,94-1,07
Proksimal (473)	Mager fisk	0,98	0,91-1,04	0,98	0,92-1,05	0,97	0,91-1,04
	Fet fisk	0,99	0,91-1,07	1,01	0,93-1,09	1,00	0,92-1,09
Distal (234)	Mager fisk	0,96	0,87-1,05	0,97	0,88-1,06	0,97	0,88-1,06
	Fet fisk	0,97	0,87-1,09	1,00	0,89-1,12	1,01	0,90-1,13
Rektal (327)	Mager fisk	1,05	0,97-1,14	1,06	0,98-1,15	1,05	0,97-1,14
	Fet fisk	1,09	1,00-1,20	1,10*	1,01-1,21	1,09	0,99-1,20

* $p < 0,05$

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 965 676 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (2 077), kreft i kolon (1 434), kreft i proksimale kolon (929), kreft i distale kolon (460), rektal kreft (643)

‡ Justert for alder (tidsskala) og energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (fet fisk (g/d), mager fisk (g/d), annen kjøtt/fisk (g/d) og totalt kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤ 9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥ 17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Tabell 7: Hasard ratio (HR) med 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt ved erstatning per 10, 20, 40 eller 80 gram/dag rødt og bearbeidet kjøtt med identiske mengder mager eller fet fisk

Tarmavsnitt (Insidens [†])		Modell 2§							
		10 g/d		20 g/d		40 g/d		80 g/d	
		HR	KI	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1057)	Mager fisk	1,00	0,98-1,03	1,01	0,96-1,05	1,02	0,93-1,11	1,03	0,87-1,23
	Fet fisk	1,02	0,99-1,04	1,03	0,98-1,09	1,07	0,96-1,19	1,14	0,92-1,41
Kolon (730)	Mager fisk	0,99	0,97-1,02	0,99	0,94-1,04	0,97	0,87-1,08	0,95	0,76-1,17
	Fet fisk	1,00	0,97-1,03	1,00	0,94-1,07	1,00	0,88-1,14	1,01	0,78-1,30
Proksimal (473)	Mager fisk	0,99	0,96-1,03	0,98	0,92-1,05	0,97	0,85-1,11	0,94	0,72-1,23
	Fet fisk	1,00	0,96-1,04	1,01	0,93-1,09	1,02	0,87-1,19	1,03	0,75-1,42
Distal (234)	Mager fisk	0,98	0,94-1,03	0,97	0,88-1,06	0,93	0,77-1,13	0,87	0,60-1,27
	Fet fisk	1,00	0,94-1,06	1,00	0,89-1,12	0,99	0,79-1,25	0,98	0,62-1,55
Rektal (327)	Mager fisk	1,03	0,99-1,07	1,06	0,98-1,15	1,12	0,96-1,32	1,26	0,91-1,75
	Fet fisk	1,05*	1,00-1,10	1,10*	1,01-1,21	1,22*	1,01-1,47	1,48*	1,03-2,15

* p < 0,05

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 965 676 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (2 077), kreft i kolon (1 434), kreft i proksimale kolon (929), kreft i distale kolon (460), rektal kreft (643)

§ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (fet fisk (g/d), mager fisk (g/d), annen kjøtt/fisk (g/d) og totalt kjøtt/fisk (g/d)), fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥17 år)

5.3 Sensitivitetsanalyser

Alle sensitivitetsanalysene viste robusthet for resultatene i analysene for enkelteksponeringene og substitusjonsanalysene, ettersom det ikke var funnet betydelig endringer av risikoestimatene eller endringer for statistisk signifikans (se **Vedlegg 5, Vedlegg 6, Vedlegg 7, og Vedlegg 8**).

6 Diskusjon

6.1 Funn

I denne masteravhandlingen har jeg undersøkt sammenhengen mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk og risiko for å bli diagnostisert med KRK eller kreft i tarmavsnittene. Jeg har også undersøkt sammenhengen mellom erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk, erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk, og risiko for å bli diagnostisert med KRK og kreft i tarmavsnittene.

Det var ikke funnet sammenheng mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt eller mager fisk og risiko for KRK eller kreft i tarmavsnittene. Derimot viste økt inntak av fet fisk statistisk signifikant sammenheng for KRK og rektal kreft ved alle inntaksmengder. Hvor det ved inntaksmengde per 20 gram/dag var funnet en økt risiko for KRK og rektal kreft på henholdsvis 5 og 8%. For erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk var det ikke funnet sammenheng med risiko for KRK eller tarmavsnittene. For erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk var det funnet statistisk signifikant sammenheng med økt risiko for rektal kreft. Signifikansen var observert ved alle mengder for erstatning, der erstatning per 20 gram/dag økte risiko for rektal kreft med 10%.

6.2 Resultatdiskusjon

I KK-kohorten har det tidligere blitt funnet flere sammenhenger med KRK. Bakken et al. fant antydende redusert risiko for kreft i kolon ved inntak av melk, men ingen konkluderende funn for rektum (97). Lukic et al. fant ingen sammenheng mellom kaffe og kreft i kolon eller rektal kreft (98). I en studie om fullkornsbrød og KRK av Bakken et al. var det ikke funnet sammenheng med KRK, det var likevel sett en svakt redusert risiko for kreft i proksimale kolon (99). I doktoravhandlingen til Åsli var det funnet sammenheng mellom høyt inntak av potet og KRK hos individer med KMI <25 kg/m² (100). Parr et al. fant ingen sammenheng mellom rødt kjøtt, kylling, retter med kjøtt eller tilberedningsmetode mot KRK. Derimot fant de sammenheng mellom bearbeidet kjøtt og risiko for kreft i kolon, proksimale kolon, distale kolon og rektal kreft (79). I en studie om fisk og KRK fant Engeset et al. ingen signifikante sammenhenger mellom totalt fiskeinntak, fiskeprodukter, mager fisk, fet fisk, mager fritert fisk eller mager kokt fisk mot kreft i kolon. De fant likevel noe økt ikke-signifikant risiko for kreft i kolon av totalt fiskeinntak, mager fisk, fet fisk og mager kokt fisk, men ingen økt risiko av mager fritert fisk (78).

6.2.1 Rødt og bearbeidet kjøtt

I oppgaven ble det ikke funnet sammenheng mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt og risiko for KRK eller kreft i tarmavsnittene. Disse funnene var uventet ettersom det tidligere har det blitt konkludert av WCRF via CUP, med bakgrunn i systematiske metaanalyser, at det finnes en økt risiko for KRK (11, 12). La oss se på resultatene fra metaanalysene, deretter på artikler med utgangspunkt i den norske KK-kohorten. I metaanalyser med inntak per 100 gram/dag rødt kjøtt fant CUP ingen statistisk signifikant sammenheng for KRK hos begge kjønn samlet, målt som samlet relativ risiko (SRR (1,12), 95% KI (1,00 – 1,25)), eller hos kvinner alene (SRR (1,02), 95% KI (0,78 – 1,33)) (11). Hvis vi ser på sammenheng for inntak per 100 gram/dag rødt kjøtt og risiko for kreft i tarmavsnittene, var det funnet statistisk signifikant økt risiko for kolon (SRR (1,22), 95% KI (1,06 – 1,39)), og ikke-signifikant sammenheng for rektal kreft (SRR (1,13), 95% KI (0,96 – 1,34)). Dette kan ligne på funnene i min oppgave, men gjelder likevel kun rødt kjøtt.

Videre har CUP også gjennomført metaanalyse av bearbeidet kjøtt for inntak per 50 gram/dag. Her var det funnet betydelig økt statistisk signifikant risiko for begge kjønn (SRR (1,16), 95% KI (1,08 – 1,26)), men ikke kvinner alene (SRR (1,18), 95% KI (0,99 – 1,41)) (11). Mangelen for statistisk signifikans hos både kvinner og menn etter stratifisering for kjønn, skyldes utelukkelse av ikke-stratifiserte studier som bidro med statistisk signifikante funn. Hvis vi ser på sammenheng for inntak per 50 gram/dag bearbeidet kjøtt og risiko for kreft i tarmavsnittene, var det funnet statistisk signifikant økt risiko for kolon (SRR (1,58), 95% KI (1,11 – 2,23)), og ikke-signifikant sammenheng for rektal kreft (SRR (1,08), 95% KI (1,00 – 1,18)). Samlet er ikke disse funnene for rødt og bearbeidet kjøtt motstridene eller overraskende i forhold til funn i avhandlingen.

Hvis vi ser på funn fra KK-kohorten, har det kun blitt gjennomført én studie av Parr et al. som ser på rødt og bearbeidet kjøtt mot KRK (79). I denne artikkelen var det funnet statistisk signifikant økt risiko for bearbeidet kjøtt mot risiko for KRK og kreft i alle tarmavsnittene. Når det var sett på rødt kjøtt var det i motsetning ikke funnet noen statistisk signifikante sammenhenger mot utfallsmålene. Resultater for rødt og bearbeidet kjøtt samlet, viste heller ingen sammenheng for tarmavsnittene. Derimot var det funnet statistisk signifikante funn for KRK (HR (1,40), KI (1,01 – 1,95)), men disse tolket jeg ikke som klare grunnet en svært bred KI (79). Samlet sett kan vi se at disse funnene ikke er særlig ulike oppgavens funn.

Hvorfor kan det være slik at bearbeidet kjøtt øker risikoen for KRK, mens rødt kjøtt ikke har en tydelig sammenheng? I oversiktsartikkelen til Santarelli et al. er det beskrevet tre mulige mekaniske årsaker: Større fettinnhold, bruk av tilsetningsstoffer og kolesterol oksidasjonsprodukter (KOP) (101). Det er ofte mer fett i bearbeidet kjøtt enn rødt kjøtt. Fett øker produksjonen av gallesyrer, som i noen dyrestudier er vist å øke tumordannelse når rotter i tillegg er eksponert for et karsinogen (101). I menneskelig befolkning, er det observert at individer med økt risiko for KRK har høyere målinger for gallesyre i avføringen (101). Selv om fettinntaket øker galleproduksjonen, er det likevel ikke funnet økt gallesyre i avføringen hos individer med høyt fettinntak. Det er heller ikke etablert noen sammenheng mellom fettinntak og KRK fra epidemiologiske studier. I det minste, er kaloriinntaket en etablert risikofaktor hvor fett spiller en viktig rolle, siden det er det mest energirike næringsstoffet (101).

Videre er det et større innhold av salt, nitrat og nitritt i bearbeidet kjøtt enn rødt kjøtt (101, 102). Sammenhengen mellom salt og KRK er ikke vurdert av CUP (11). Ifølge Santarelli et al. finnes det ingen publikasjoner om denne sammenhengen for mennesker. Når det istedenfor var testet for et kosthold høyt på salt hos rotter eksponert for et karsinogen, var det faktisk funnet en beskyttende effekt mot KRK (101). Videre vet vi at nitrat/nitritt sammen med aminer/amider kan danne NOC ved fordøyelse (102). Ifølge Meinilä & Virtanen kan NOC føre til KRK hos mennesker ettersom dette har blitt observert i samtlige dyrestudier (59). CUP har derimot kun identifisert tre artikler som undersøker denne sammenhengen, de har heller ikke publisert noen vurderinger av funnene (11). I disse tre identifiserte artiklene med prospektiv kohort design, var det ikke funnet noen sammenheng mellom NOC og KRK (102-104). I artikkelen til Wayer et al. var det faktisk funnet invers sammenheng mellom nitrat fra drikkevann og rektal kreft (103). Til tross for mangel på funn, støtter NNR (59) argumentene i oversiktsartikkelen til Cross & Sinha (105): at det er full grunn til å tro NOC er kreftfremkallende for mennesker; ettersom NOC har induisert kreft i 39 testede dyrearter, også for ulike kolorektale tarmavsnitt (105).

Santarelli et al. presenterer også hypotesen om økt risiko for KRK av bearbeidet kjøtt grunnet KOP. Dette produktet kan være et resultat av prosesser som fermentering, langtidslagring og høy varmebehandling med oksygen, som innebærer en oksidering av kolesterol med aminer (101). Der forskning på mus kan indikere for økt risiko av kreftutvikling ved eksponering for KOP. På den andre siden finnes det likevel ikke nok forskning for denne sammenhengen (101). Det er også vist at nitritt har en inhiberende effekt for omdannelsen av kolesterol til

KOP. Siden bearbejdet kjøtt ofte inneholder nitritt vil det ifølge Santarelli et al. være lite sannsynlig at den økte risikoen fra bearbejdet kjøtt skyldes nitritt (101). Ettersom nitritt potensielt kan gi høyere kolesterol absorpsjon, er det også viktig å understreke at kolesterol fra kosthold ikke har sammenheng med KKK (101).

I motsetning til de beskrevne mulige mekaniske årsakene, foreslår Parr et al. også at bearbejdet kjøtt kan være en indikator for dårlig kosthold, lavere sosioøkonomisk status og livsstilsfaktorer som er knyttet til KKK (79).

6.2.2 Mager fisk

I avhandlingen var det ikke funnet sammenheng mellom inntak av mager fisk og kolorektal kreft eller kreft i tarmavsnittene. Dette var noe uventet da det argumenteres for en mulig beskyttende effekt av fisk i WCRF, med bakgrunn i metaanalysene fra CUP (11, 12). Siden jeg ikke kan se at det finnes noen metaanalyser for mager fisk (106-108), kan vi se på resultatene fra metaanalysene til CUP om total fisk istedenfor. Deretter på artikler innenfor KK-kohorten, for å utforske hvordan vi kunne fått oppgavens resultater. I metaanalyser med inntak per 100 gram/dag fisk, fant CUP ikke statistisk signifikant sammenheng for KKK hos begge kjønn samlet (SRR (0,89), 95% KI (0,80 – 0,99)), eller for kvinner alene (SRR (0,96), 95% KI (0,82 – 1,12)) (11). Det var heller ikke sammenheng for risiko for kreft i kolon eller rektal kreft (11). Ettersom disse funnene beskriver total fisk og ikke er direkte beskrivende for mager fisk, viste både CUP og WCRF til en samlet analyse fra den britiske EPIC-subkohorten som undersøkte mager fisk og fet fisk hver for seg. Her var det for så vidt heller ikke funnet noen sammenheng for inntak per 50 gram/dag mager fisk og KKK målt som relativ risiko (RR (0,92), 95% KI (0,70 – 1,21)) (11, 12).

Det ser altså ut som sammenhengen mellom mager fisk og KKK er lite utforsket. Dette blir også påpekt av KK-artikkelen til Engeset et al., hvor sammenhengen mellom mager fisk og kreft i kolon faktisk ble undersøkt (78). I artikkelen var det likevel ikke funnet noen sammenheng (RR (1,30), 95% KI (0,94 – 1,81)). I tillegg undersøkte Engeset et al. mager fisk som to undergrupper: inntak av kokt eller fritert mager fisk. Her var det ikke funnet sammenheng med fritert fisk mager fisk (RR (0,85), 95% KI (0,62 – 1,16)), mens høyt inntak av kokt mager fisk viste statistisk signifikant sammenheng for økt risiko mot kreft i kolon (RR (1,54), 95% KI (1,09 – 2,16)) (78). Artikkelens manglende funn for sammenheng mellom

total mager fisk og kreft i kolon samsvarer med funnene for mager fisk i denne masteroppgaven.

Et spørsmål som oppstår er hvorfor det kan være økt risiko for kreft i kolon av kokt mager fisk, men ikke av fritert mager fisk? Engeset et al. mener HCA og PAH er mulige kilder for kreftdannelse, noe som vil være aktuelt ved fritering (78). Likevel fant de ikke en forventet økt risiko for fritert fisk (78). Dette kan muligens forklares med funnene fra en svensk kasus-kontroll studie, hvor det var estimert inntak av HCA mellom kasus og kontroll (109). Der studien fant en ikke-signifikant sammenheng mellom høye inntak av HCA og redusert risiko for kreft i kolon og rektal kreft. Disse funnene antyder at normale, selv høye inntak av HCA, ikke har sammenheng med økt risiko for KRK (109). Videre forklarer Engeset et al. bakgrunnen for den observerte økte risikoen som ble sett for kokt mager fisk, men som ikke var sett for fritert mager fisk (78). Siden kokt fisk ofte er saltet, røyket eller tørket, der økt inntak av saltet og røyket fisk i en finsk kohortstudie, har vist sammenheng for risiko av KRK (104). Samtidig tilskrev Engeset et al. sammenhengen, det potensielt høye innholdet av NOC i saltet og tørket fisk (104). Som nevnt er NOC sannsynlig kreftfremkallende for KRK, med bakgrunn i samtlige dyrestudier (105). Dette kan være en mulig årsak for den økte risikoen sett for kokt mager fisk i studien til Engeset et al. (78).

6.2.3 Fet fisk

Fra oppgavens funn ble det for inntak av fet fisk vist statistisk signifikant sammenheng for økt risiko med KRK og rektal kreft. Som beskrevet under 6.2.2 *Mager fisk* var dette noe uventet siden WCRF har konkludert med begrenset evidens for beskyttende effekt av fisk (12). Dette var på bakgrunn av metaanalysene for fisk av CUP (11), og studier (110) som indikerer sammenheng mellom N-3 LC-PUFA fra fisk og antiinflammatorisk effekt som beskytter mot KRK (12). WCRF/CUP undersøkte derimot ikke fet fisk for seg selv, men viste heller til en samlet analyse fra den britiske EPIC-subkohorten. Her var det heller ikke funnet noen sammenheng for inntak per 50 gram/dag fet fisk og risiko for KRK (RR (0,89), 95% KI (0,70 – 1,13) (11, 12). Videre har jeg ikke funnet noen andre metaanalyser som undersøker sammenhengen mellom fet fisk og KRK. Derimot har det vært gjennomført en del metaanalyser av omega-3 flerumettede fettsyrer (N-3 PUFA) mot KRK, hvor fet fisk er en viktig kilde (12). Jeg har også funnet to metaanalyser der tilskudd av fiskeolje (111) og total fisk eller N-3 PUFA (112), var undersøkt som eksponering. Likevel er ikke tilskudd av

fiskeolje som eksponering representativt for inntak fet fisk, ettersom innholdet er ulikt mellom disse. Der fet fisk i motsetning til fiskeolje blant annet er kilde til proteiner av høy biologisk kvalitet og mineraler som kalsium, jern, selen og sink (113).

Sammenhengen mellom fet fisk og kolorektal kreft er altså lite direkte utforsket. Derfor gjennomførte KK-artikkelen til Engeset et al. en analyse for sammenhengen mellom fet fisk og kreft i kolon (79). Her var det funnet marginalt ikke-signifikant økt risiko (79). Engeset et al. sine funn samsvarer derfor med avhandlingens funn for kreft i kolon. Derimot var det i min oppgave også undersøkt risiko for rektal kreft, hvor det videre var funnet statistisk signifikant økt risiko. Dette funnet er ikke publisert tidligere for KK-kohorten, og kan derfor aneeses som et nytt funn.

Funnene fra Engeset et. al og fra denne avhandlingen, åpner spørsmålet om hvorfor det var funnet økt risiko av fet fisk istedenfor en forventet beskyttende effekt? Her gjelder de samme potensielle kreftfremkallende stoffene som er aktuelle for mager fisk. Likevel kan det tenkes at fet fisk er en betydelig større kilde til de kreftfremkallende stoffene PAH og HCA (114, 115). Ettersom disse stoffene spesielt kommer ved tilberedning med høy varme, der steking eller grilling er mer vanlig for fet enn mager fisk (114, 115). Videre kan det på samme måte som for mager fisk være potensielt høye nivåer av NOC i saltet og røyket fet fisk (104). Det er usikkert om miljøgifter kan øke risikoen for KKK, men dette har likevel blitt undersøkt som en mulighet (116). Samtidig vet vi at miljøgifter akkumulerer i større grad i fet fisk enn mager fisk (117), som også er vist med målinger fra VKM (118). Ifølge *Nasjonalt råd for ernæring* er det i motsetning til mager fisk, kun fet og halvfet fisk eller fiskeinnmat, som bidrar med befolkningens totale eksponering for miljøgifter (17). Derfor vet vi at det er ytterligere potensielle kreftfremkallende risikofaktorer for fet fisk enn mager fisk, som muligens kan forklare den observerte sammenhengen for risiko med KKK.

Likevel forklarer dette ikke hvorfor fet fisk viste sammenheng med økt risiko for rektal kreft, men ikke for kreft i kolon? Her har jeg ikke funnet noen tidligere forklaringer på mulige biologiske mekanismer. Derimot er det kjent at tarminnholdet generelt er i kontakt med rektum over lengre tid enn kolon. Potensielt kreftfremkallende stoffer som PAH, HCA, NOC (78, 105) og miljøgifter (116, 118), kan dermed ha lengre virkningstid på slimhinnen i rektum enn kolon (119). Passasjetiden spekulerer jeg derfor kan gi økt risiko for rektal kreft i forhold til kreft i kolon.

6.2.4 Erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk

Det var ikke funnet sammenheng for erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk og risiko for KRK eller kreft i tarmavsnittene. Disse funnene var uventet ettersom det fra rødt og bearbeidet kjøtt var forventet en økt risiko for KRK, samtidig som det for mager fisk var forventet en mulig beskyttende effekt. Samlet var det derfor forventet en redusert risiko ved erstatning med mager fisk. Disse forventningene tok utgangspunkt fra konklusjoner av WCRF med bakgrunn i metaanalyser fra CUP (11, 12). Beskrivelse av metaanalysene for rødt og bearbeidet kjøtt og fisk finnes under *6.2.1 Rødt og bearbeidet kjøtt* og *6.2.2 Mager fisk*. Likevel finnes det ingen metaanalyser eller enkeltstudier som direkte ser på erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk mot risiko for KRK. Det var altså ikke funnet noen nye funn for erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk og risiko for KRK i oppgaven.

6.2.5 Erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk

For erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk var det funnet statistisk signifikant økt risiko for rektal kreft. Det var likevel uventet at det ikke var sett signifikant sammenheng for KRK eller andre tarmavsnitt. Ettersom det fra rødt og bearbeidet kjøtt var forventet en økt risiko for KRK, samtidig som det for fet fisk var forventet en mulig beskyttende effekt. Samlet ville det dermed vært forventet en redusert risiko ved erstatning med fet fisk. Disse forventningene tok utgangspunkt fra konklusjoner av WCRF med bakgrunn i metaanalyser fra CUP (11, 12). Beskrivelse av metaanalysene for rødt og bearbeidet kjøtt og fisk finnes under *6.2.1 Rødt og bearbeidet kjøtt* og *6.2.2 Mager fisk*. Videre finnes det etter mitt kjennskap ingen metaanalyser eller enkeltstudier som har sett på erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk og risiko for KRK.

Selv om det var funnet statistisk signifikant økt risiko for rektal kreft, var dette kun tilfelle i hovedmodellen for justering, altså modell 2. Hverken ved justering for modell 1 eller modell 3, var det funnet statistisk signifikant sammenheng. Derimot var effektestimaterne og konfidensintervallene for rektal kreft mellom de tre modellene nesten like. Samlet er det derfor ikke en overbevisende sammenheng med risiko for rektal kreft, det er heller en antydning for økt risiko.

6.3 Metodediskusjon

6.3.1 Studiedesign

På grunn av praktiske og etiske begrensninger med kontrollerte studier (120), er ernæringsepidemiologien i stor grad avhengig av observasjonelle studier for å estimere sammenhenger mellom kostholdseksponeringer og helseutfall (87). Imidlertid er det en stor utfordring å skille effekten av enkeltseksponeringer fra hele kostholdet (87). Det prospektive kohort studiedesignet i observasjonsstudien til KK har fortsatt evne til å gi grunnlag for årsakssammenhenger (121). Likevel kan designet i teorien ikke etablere kausalitet (59), ettersom det finnes betydelige svakheter som manglende evne til å kontrollere alle potensielle konfunderende faktorer (121). Derimot svarer det prospektive kohort designet i denne studien godt på andre aktuelle svakheter som overvåkingsbias og frafall fra oppfølging (121), hvor overvåkingsbias innebærer bedre overvåking av utfall for kohorten enn befolkningen. Dette blir vist i valideringsstudien til Eiliv et al. (122), hvor det ikke var funnet statistisk signifikant forskjell mellom insidens av kreft hos kvinner i KK-studien og befolkningen. Valideringen var publisert i 1999, etter denne artikkelen har jeg ikke funnet nyere tall for insidensen gjennom oppfølgingen. Valideringsstudien beskriver også at frafallet er minimalt grunnet kobling til kreftregisteret (122).

Er det prospektive kohort designet fortsatt det beste alternativet for å etablere evidens? Vi vet at primærstudiedesignet med høyest kvalitet for evidens er randomiserte kontrollerte studier (RCT). RCT er designet som kontrollerer for all konfundering. Derfor har bakgrunnsartikkelen for kjøtt hos NNR selv beskrevet dette designet som optimalt (59). Likevel anerkjenner de at langsiktige RCT-er muligens aldri vil være gjennomførbare grunnet praktiske hinder og kostnader. Samtidig som kortsiktige RCT-er sannsynligvis ikke kan påvirke estimater for risiko. I tillegg vil RCT-ene uansett lengde være utsatt for store frafall grunnet krevde endringer i deltakeres kosthold (59).

For å håndtere svakheten fra observasjons-designets evne til å kontrollere for konfundering, har jeg i mine analyser benyttet substitusjonsanalyser. Disse analysene kan argumenteres for å være en type statistisk RCT, ved å spesifikt kunne angi hva eksponeringen erstattes med. Som eksempel for dette, ville en RCT-undersøkelse om olivenolje kontrollert for et likt inntak fett hos begge kohortene. En substitusjonsanalyse kan også på en statistisk måte kontrollere for en slik endringer innad en matvaregruppe (68). Siden det ikke er kontrollert for resten av kostholdet som i observasjonsstudier, vil det likevel alltid være potensielle konfunderende

faktorer, ettersom et økt inntak av olivenolje for eksempel kan påvirke inntaket av andre matvarer som mer salat eller mindre stekt mat.

6.3.2 Studiepopulasjon

Gjennom rekrutteringsprosessen for deltakere var det lite som tilsa bias for seleksjon. Først var det ønsket et randomisert utvalg av norske kvinner for ulike aldersgrupper mellom 30 til 70 år. Så ble det valgt tilfeldig via folkeregisteret og deretter sendt post for rekruttering av deltakere (122). Det var også rekruttert noen deltakerutvalg utelukkende fra Nord-Norge, dette kunne gi en skjevhet for hele den totale studiepopulasjonen mot den nordnorske befolkningen (122). Likevel var denne andelen kun omtrent 2% av hele deltakerutvalget, slik at det ikke er antydning til skjevhet grunnet disse utvalgene (122). Ved tilfeldig valg av deltakere var folkeregisteret nesten fullstendig for data om bostedsadresse, og ved tilsending av spørreskjema hadde posten kun en halv prosent retur grunnet ukjent adresse (122). Derfor tydes det ikke på seleksjonsbias ved KK sin rekrutteringsprosess.

Seleksjonsbias kan også oppstå fra deltakerrespons. Her hadde KK-studien en responsrate på omtrent 50 – 60%, som blir anerkjent som en god responsrate sammenlignet med tilsvarende studier (122). Likevel åpner ikke-deltakelsen for mulig seleksjonsbias, noe som også ble undersøkt av valideringsstudien til Eiliv et al. (122). Her ble det funnet noe lavere respons hos eldre kvinner, hvor det var en responsrate på omtrent 50% for kvinner mellom 60 – 70 år, mens det omtrent var 60% respons for kvinner mellom 30 – 59 år (122). Det var også en større andel med lengre utdanning i studiepopulasjonen i forhold til målpopulasjonen (122). Der andelen av studiepopulasjonen med 13 år eller lengre utdanning var omtrent 26%, mens den var 22% i målpopulasjonen. Dette kan muligens tilskrives seleksjonsbiasen *effekten av frivillige friske*, der nettopp de med høyere utdanning og sosioøkonomisk status er mer villige til å delta i undersøkelser (122). Likevel var ikke forskjellen statistisk signifikant. Det var heller ikke funnet statistisk signifikant forskjell for karakteristikken røyking, vekt, *fødsel, alder ved fødsel og bruk av orale prevensjonsmidler*. Dette kan antyde for et representativt deltakerutvalg. Valideringsstudien til Eiliv et al. undersøkte også hvorfor ikke-respondere ikke ønsket å delta. Her fant de at årsakene handlet om tid, interesse eller personvern; noe Eiliv et al. argumenterer ikke er kilde til bias med mindre disse faktorene har sterk sammenheng med spesifikke livsstilsfaktorer (122).

6.3.3 Deltakerutvalg

Selseksjonsbias kan også oppstå når deltakerutvalget endres, ettersom egne kriterier for inklusjon og eksklusjon kunne påvirket deltakernes karakteristik. Etter undersøkelse av deltakere før eksklusjon, var det imidlertid ikke sett betydelig endring av karakteristik. Samlet er det ingen identifiserte betydelige svakheter med seleksjonsbias for studiepopulasjonen eller deltakerutvalget, derfor er det antydnet at deltakerutvalget er representativt for den norske kvinnelige befolkningen. Dermed vil funn i denne avhandlingen altså være overførbare for den norske kvinnelige befolkningen.

Eksklusjon av deltakere i en studie vil redusere presisjonen av effektestimater (123, 124), samtidig kan eksklusjon forebygges gjennom imputering. Imidlertid kan imputering også introdusere informasjonsbias. I avhandlingen ekskluderte jeg omtrent 15% av deltakerne på grunn av manglende data for konfunderende variabler. Disse ble ikke imputert ettersom min vurdering var at andelen for eksklusjon ikke var bekymringsfull, samtidig som multippel imputering (MI) kunne innføre informasjonsbias. Derimot viser simuleringsstudien til Madley-Dowd et al. at så lenge antagelsen om *tilfeldig manglende data* er oppfylt, burde MI benyttes uansett andel av manglende data (124). Simuleringsstudien fant at dette alltid ga økt presisjon av effektestimater samtidig som det ikke innførte informasjonsbias (124). Under antagelsen kan data altså kun være avhengig av tilgjengelig data (125). Likevel er det kanskje umulig å vite om denne antagelsen stemmer for en observasjonsstudie som KK, siden vi ikke kan verifisere at manglende data ikke konfunderer med annen ikke-innhentet manglede data (125). Min beslutning om å ikke bruke MI var basert på en vurdering av den potensielle risikoen fra informasjonsbias i forhold til fordelene for økt presisjon.

6.3.4 Eksponeringer

For å oppnå nøyaktige kostholdsdata er det viktig å begrense informasjonsbias.

Selvrapporterte data i form av semikvantitative FFQ, slik som KK sin FFQ, er vist å være relativt presise for innhenting av informasjon om individers normale kosthold (126). Derimot gir ikke denne type innsamling et høyt detaljnivå for alle typer matvarer, som er mulig å oppnå med kostundersøkelser som *24-timers intervju* (24HR) og *kosthistorisk intervju*. Til å være en FFQ, ville derimot et mer detaljert og lengre spørreskjema muligens ført til mer informasjonsbias gjennom mindre besvarelse og mindre gjennomtenkte svar (127).

Detaljnivået i KK sin FFQ vurderer jeg derfor som tilstrekkelig og passe for å begrense informasjonsbias.

Videre er FFQ-en utsatt for andre kilder til informasjonsbias som knyttes til deltakernes feilrapportering og misforståelse av porsjonsstørrelser, manglende deltakermotivasjon, ustrukturerte spisemønstre, mange matvarer i kostholdet (127) og *sosial ønskelighetsbias*. Der *sosial ønskelighetsbias* er en type informasjonsbias hvor man rapporterer i henhold til det som ansees som sosialt akseptabelt (128). Disse faktorene kan dermed føre til en feilrapportering av totalt matinntak, matvarer og næringsstoffer (127). Slik feilrapportering ble også observert i KK-valideringsstudien av Hjartåker et al. (129). Her var det sammenlignet for rapportering gjennom KK sin FFQ og valideringsstudien sine 24HR (129). Der 24HR ansees å være en referanse for validering (127). I KK-kohorten fant Hjartåker et al. statistisk signifikant underreportering av melk, yoghurt og alkohol (129). Samtidig var det statistisk signifikant overreportering av frukt, grønnsaker, potet, ris, pasta, fisk og fiskeprodukter. For energiinntak var det observert en statistisk signifikant underrapportering på 300 kcal (129). Disse funnene kan tyde på feilrapportering, spesielt som resultat av sosial ønskelighetsbias. Samtidig er det usikkert om feilrapporteringen er systematisk og derfor ikke påvirker oppgavens effektestimater. Eller om det er deltakergrupper med sammenheng for eksponeringene, som feilrapporter i større grad og derfor påvirker resultatene.

For å belyse et problem som ikke nødvendigvis er en kilde for bias, er hvordan eksponeringene fet og mager fisk skal defineres. Konsekvensene av manglende skille for hva som inngår i fet eller mager fisk, er mindre sammenlignbarhet av resultatene mot litteraturen. Her skiller for eksempel rapporten *kostråd for å fremme folkehelsen* (17) og bakgrunnsartikkelen for fisk av NNR2023 (64), mellom mager fisk, halvfet fisk og fet fisk, med henholdsvis < 2%, 2 – 8% og > 8% fettinnhold. Ifølge VKM er mager og halvfet fisk under 5% fett, mens fet fisk har over 5% fett (60). I denne avhandlingen, i tillegg til KK-studien av Engeset et al. og i en omfattende artikkel for EPIC-kohorten (63), var det skilt mellom mager og fet fisk som under eller over 4% fettinnhold. De forskjellige definisjonene kan føre til ulik tolkning mellom denne oppgaven og andre artikler. Det er likevel valgt en definisjon i oppgaven, som gir en bedre sammenlignbarhet med KK-artikler og den relaterte EPIC-kohorten.

Et annet problem relatert til konstruksjonen av eksponeringene, er hvorvidt resultatene kan tolkes mot dagens kostråd. Som beskrevet tidligere anbefaler de offentlige kostrådene å begrense inntaket av rødt og bearbeidet kjøtt til 500 gram, samt å spise 300 – 450 gram fisk per uke (18). Denne binære anbefalingen, skiller seg fra tilnærmingen i avhandlingen med å undersøke eksponeringene som kontinuerlige. Vi ser også fra en tidligere studie med KK-

kohorten, at rødt og bearbeidet kjøtt har en ikke-lineær sammenheng med dødelighet (74). Om slik sammenheng faktisk fantes for KKK, kunne en kontinuerlig beskrivelse ikke vist den reelle sammenhengen for risiko. For å unngå en slik situasjon var det undersøkt om det fantes lineær risiko for ulike inntak, noe det var for alle modellene. Likevel kunne det vært mer tilpasset kostrådene å gjøre undersøkelser hvor eksponeringene heller er konstruert som tertiler eller kvintiler for inntak, slik det er gjort i flere KK-artikler (78, 130, 131). I artikkelen til Lukic et al. om kreft i kolon, er til og med eksponeringen rødt og bearbeidet kjøtt konstruert som over eller under 500 gram (56). Hvordan man kan konstruere en substitusjonsanalyse med disse metodene er likevel etter mitt kjennskap uoppklart, eller vil være for uklart til å kunne tolkes.

6.3.5 Utfallsmål

For KKK hadde kreftregisteret nærmest 100% fullstendighet for registrering av diagnostiserte tilfeller, mens validitet for riktig diagnostisering av alle krefttyper var antydning til å være i overkant av 90% (132). Tidsvariabelen var også en del av risikoestimeringen, og var laget basert på data om alder, emigrasjon og død. Disse var hentet av KK gjennom folkeregisteret og dødsregisteret, og data for disse er nesten helt nøyaktige (122). Det vurderes derfor at dataene for utfallsmål i avhandlingen hadde svært begrenset informasjonsbias.

Videre inkluderte masteroppgaven riktignok en adekvat oppfølgingstid, og et tilstrekkelig stort deltakerutvalg for å gi presise effektestimater. Likevel ville en utvidelse av oppfølgingstiden til etter 31. desember 2020, vært mulig og kunne gitt noe mer presise effektestimater (123).

Ulik definering av tarmavsnittene mellom artiklene innenfor KK eller andre studier om KKK, gir begrensning for sammenligning av funn. Til tross for at ICD-10 kodene er definert for spesifikke områder av tykk- og endetarmen, er det ulikt hvordan tidligere artikler har plassert ICD-10 kodene for hvert tarmavsnitt. Dette gjaldt miltfleksuren (ICD-10 C18.5) og *overgang mellom s-formede kolon og endetarm* (ICD-10 C19). Av de to artiklene jeg har funnet innenfor KK-kohorten, som ser på kreft i proksimale og distale kolon, var det én som definerte miltfleksuren som en del av proksimale kolon (99), mens den andre definerte den som distale kolon (133). For *overgangen mellom s-formede kolon og endetarm*, var det fem KK-artikler som så på både kreft i kolon/distale kolon og rektum. I én artikkel var ICD-10

C19 definert innenfor kolon/distale kolon (97), mens den i to artikler var definert som rektum (130, 134), og i to andre artikler hverken som kolon/distale kolon eller rektum (99, 133). Etter videre leting i faglitteraturen kunne jeg heller ikke finne noen tydelig inndeling der. For å styrke sammenlignbarheten til en viss grad, har jeg som tidligere beskrevet basert definisjonene på en omfattende artikkel med mange bidragsyttere innenfor fagfeltet (80). Her var miltfleksuren del av proksimale kolon og *overgangen mellom s-formede kolon og endetarm* en del av rektum (80). Hva som burde være den riktige inndelingen er fortsatt et åpent spørsmål, som kanskje behøver standardisering.

6.3.6 Kovariabler

Kartlegging av konfunderende variabler ble gjennomført med en litteraturrevet metode, som først var avhengig av å avdekke kausale sammenhenger mellom variabler og eksponering/utfall, samt kausale sammenhenger mellom variablene. Et sterkt utgangspunkt for dette i oppgaven, var tidligere kunnskapsoppsummeringer om sammenhenger med KRK (12). Deretter har jeg i DAG-modellen lagt inn kausale sammenhenger jeg selv har vurdert fra litteratur og refleksjon, hvor det ikke kan utelukkes at mine konklusjoner var feil. Så Daggity.net sin kalkulasjon av kausale sammenhenger for å finne konfunderende faktorer. Der dette verktøyet har blitt anerkjent fra tidligere forskningsarbeid (135).

For inkluderingen av konfunderende variabler kunne det vært gjort en enda mer grundig litteraturgjennomgang, og vært en komplett innhentning av data for de etablerte risikofaktorene for KRK. Dette kan vises ved at jeg i etterkant av oppgavens analyser, har sett fra artikkelen til Engeset et al. om fisk og KRK (78), at det var laget en modell justert for *tilsatt fett og saus*. Her var det funnet lavere risiko i alle analysene sammenlignet med den multivariable analysen (78). Fra både et datadrevet og litteraturrevet perspektiv tyder dette på at *tilsatt fett og saus* var en konfunderende variabel, som dermed burde vært inkludert i oppgavens analyser. Det var også manglende innhentning av data for noen av de etablerte risikofaktorene for KRK, altså IBD og diabetes type 2 (12, 136). Samtidig er det sannsynlig at jeg ville vurdert disse variablene som konfunderende, ettersom litteraturen også indikerer sammenheng med inntaket av kjøtt og fisk (137-139).

Ved utelatelse eller misklassifisering av konfunderende variabler i analysene, kan det oppstå bias for residual konfundering (140). Slik bias kan være tilstede i avhandlingens modeller,

ettersom det er funnet en dårligere helseprofil hos *tradisjonelle fiskespisere* i Norge (141). Det som var funnet av Engeset et al., var at individer med et tradisjonelt norsk kostmønster som inkluderte fisk, altså *tradisjonelle fiskespisere* (141); besto av en større andel røykere, med lavere utdanning, lavere inntekt, og høyere KMI (selv etter aldersjustering) (141). Så er det tenkelig at disse og andre konfunderende variabler relatert til dårligere helseprofil, kan være ujustert i oppgavens modeller og fører til bias. Slik bias kan mulig være en årsak for at det ikke var observert en forventet redusert risiko av fisk (11).

Alle modellene ble justert for kovariabelen *spørreskjema*, hvor det mer presist ble justert for deltakerdata mellom førstegangs- eller andregangstilsendt spørreskjema. Hensikten med denne justeringen var å kontrollere forskjeller mellom subgrupper i kohorten. Likevel var det egentlig ikke tydelig at andregangsskjema er utsatt for selseksjonsbias. For eksempel ved at individer med sunnere livsstil, har større tendens til å svare på flere spørreskjema (142). I mangel av et tydelig behov, vurderer jeg at denne justeringen burde vært unngått. Istedenfor, var mangelen på justering for ulike *versjoner* av spørreskjemaet en tydelig svakhet. Ettersom spørreskjemaene hadde et varierende antall spørsmål for kosthold, samtidig som det var enkelte matvarer som kun var inkludert i noen av skjemaene (73). Derfor var faktisk forskjeller mellom subgruppene i deltakerutvalget ikke tilstrekkelig kontrollert, og det ville vært foretrukket å justere for ulike versjoner av spørreskjemaene (143). For å teste om justering for subkohorter basert på versjoner av spørreskjema ville gi ulike resultater for avhandlingen, har jeg i etterkant analysert for dette. Her fant jeg kun en marginalt redusert HR og KI, i tillegg så jeg ingen merkbar forskjell på bredden av KI. Dette endret kun signifikansen til den grenseverdi-signifikante HR-en for fet fisk mot KKK. Ved substitusjonsanalysene var det ikke funnet noen endringer i forhold til statistisk signifikans. I etterkant av oppgaven var det altså tydelig at modellene burde vært justert for versjon av spørreskjema, samtidig har jeg ved kontroll ikke funnet betydelige endringer fra oppgavens funn.

6.3.7 Manglende data

Kostholdsvariablene ble imputert til 0 gram istedenfor bruk av MI. Ettersom det var antatt at fravær av svar og derfor manglende data, skyltes et faktisk 0-inntak. Hvis antagelsen stemte for datasettet, ser jeg ingen grunn til at slik 0-imputeringen kunne innført informasjonsbias. Likevel er det tenkelig at flere deltakere som faktisk hadde et matvareinntak, har latt være å svare av andre grunner enn 0-inntak. Som eksempel lengde på spørreskjema eller uoppmerksomhet (144). I hvilken grad dette er tilfelle for KK-kohorten har jeg ikke sett undersøkt tidligere. Derfor er det usikkert hvorvidt imputering til 0 har ført til informasjonsbias.

6.3.8 Analyser

Substitusjonsanalysen i oppgaven undersøkte en erstatning av kostvariabler oppgitt i gram, samtidig som modellene var justert for energiinntak. Ifølge Tomova et al. vil slik blanding av måleenheter i substitusjonsanalyser sannsynligvis gi uklare effektestimater, noe som gjør det uklart hva estimatene forteller (145). Etter undersøkelse for dette, fant jeg likevel ikke noen betydelig forskjell mellom oppgavens funn og funn jeg fikk av analysemodell konstruert med én måleenhet. Her brukte jeg *alle-komponenter modellen*, hvor tilnærmet hele kostholdet og energiinntaket indirekte representeres av kostvariablene. En annen mulighet for analyser i oppgaven, kunne vært å omgjøre alle kostvariablene i analysene fra antall gram til antall kcal (145). Påfølgende erstatning for energimengde, ville derimot ikke representert en realistisk erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk; siden mager fisk omtrent har halvparten av energitettheten til fet fisk. Noe som ville implisert en analyse hvor det antas at individer dobler det erstattede inntaket (76). Til sist er det mulig å justere kostvariablene for energi ved bruk av residual metoden (87). Dette ville derimot vært utenfor rammen for denne masteravhandlingen. Gitt disse betraktningene var det fortsatt hensiktsmessig å bruke standard substitusjonsanalyse. Samtidig er det derimot fortsatt noe usikkerhet ved analysenes blanding av enheter.

6.3.9 Robusthet

Sensitivitetsanalysene i oppgaven var konstruert for å avdekke om revers kausalitet og konfundering fra røyking var betydelige feilkilder. For å minimere mengden revers kausalitet var de første årene for oppfølgingstid fjernet. Lignende metode har blitt brukt i alle de tidligere studiene innenfor KK med utfallsmål for KRK, som også tar for seg revers kausalitet (78, 97, 99, 130, 134). Der Engeset et al. forklarer at metoden justerer for mulig bias relatert til kvinner som tidlig etter inkludering har fått diagnosen; hvor tidlige symptomer relatert til kreftsykdommen kan ha endret det rapporterte kostholdet (78).

Som vist av Lukic et al. utgjør røyking den største justerbare risikofaktoren for KRK (56). Samtidig inneholder den inkluderte kovariabelen for røyking kun tre kategorier. På grunn av den manglende spesifisiteten til røykevariabelen, var det nødvendig å undersøke om røyking fortsatt kunne føre til residual konfundering. Dette ble tydelig adressert ved å kun inkludere aldri-røykere i sensitivitetsanalysene.

6.4 Implikasjoner

Denne avhandlingen bidrar med nye innsikter i et mindre utforsket felt. Tidligere har det vært funnet at fet fisk øker risiko for kreft i kolon for KK-kohorten (78), nå er det også observert økt risiko for rektal kreft. Til tross for det anbefalte inntaket av fisk i kosten (18), antyder ikke oppgavens funn at det er sammenheng mellom inntak av mager eller fet fisk og redusert risiko for utvikling av KKK. Likevel burde endelige konklusjoner om sammenheng ta grunnlag i kunnskapsoppsummeringer med større utvalg av kohorter (121).

Videre representerer denne avhandlingen et nytt bidrag til forståelsen av sammenhengen mellom erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet eller mager fisk og risikoen for KKK. Ved å utforske effekten bidrar studien med innsikt i hvordan kostholdsendringer kan påvirke risikoen for å utvikle denne kreftformen. Resultatene kan bidra til et bedre grunnlag for de nasjonale kostrådene om rødt og bearbeidet kjøtt, og fet og mager fisk. Samtidig tydeliggjør denne oppgaven mangelen og behovet for flere substitusjonsanalyser med erstatning av ulike proteinkilder mot risiko for KKK.

7 Konklusjon

Det var ikke funnet sammenheng mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt og risiko for kolorektal kreft eller kreft i tarmavsnittene. Likeledes ble det ikke funnet sammenheng med mager fisk. Derimot ble det observert sammenheng mellom inntak av fet fisk og økt risiko for kolorektal kreft og rektal kreft. Ved erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med mager fisk var det ikke funnet noen sammenheng med risiko for kolorektal kreft eller kreft i tarmavsnittene. Funn fra analysene antyder derimot at erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet fisk har sammenheng med økt risiko for rektal kreft.

Referanseliste

1. Vintersol i Bukta: UiT/Jørn Berger Nyvoll 2024 [Hentet: 07.05.24]. Available from: <https://uitansatt.imageshop.no/1435644/Detail/Index/5566985>.
2. Tykk- og endetarmskreft: Kreftregisteret; 2023 [Hentet: 29.04.24]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Tykk--og-endetarmskreft/>.
3. Kreft i Norge: Kreftforeningen; 2023 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreft-i-norge/>.
4. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft: Kreftregisteret; 2023 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft.pdf>.
5. Colorectum: International Agency for Research on Cancer; 2022 [Hentet: 09.05.24]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&sexes=2&cancers=41>.
6. Relative survival rate: National Cancer Institute; [Hentet: 10.04.24]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/relative-survival-rate>.
7. Cancer in Norway 2022: Kreftregisteret; 2023 [Hentet: 10.04.24]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf.
8. Cancer in Norway 2019: Kreftregisteret 2020 [Hentet: 29.04.24]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf.
9. Cancer in Norway 2020: Kreftregisteret; 2021 [Hentet: 29.04.24]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>.
10. Cancer in Norway 2021: Kreftregisteret; 2022 [Hentet: 08.05.24]. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf.
11. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer: Continuous Update Project; 2017 [Hentet: 10.04.24]. Available from: <https://wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/colorectal-cancer-slr.pdf>.
12. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2018 [Hentet: 17.09.23]. Available from: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>.
13. Nordic Nutrition Recommendations 2023: Nordic Council of Ministers; 2023 [Hentet: 30.04.24]. Available from: <https://pub.norden.org/nord2023-003/nord2023-003.pdf>.
14. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Nordic Council of Ministers; 2012 [Hentet: 30.04.24]. Available from: <https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
15. Anbefalinger om kosthold, ernæring og fysisk aktivitet: Helsedirektoratet; [Hentet: 30.04.24]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/anbefalinger-om-kosthold-ernaering-og-fysisk-aktivitet/Anbefalinger%20om%20kosthold%20ern%C3%A6ring%20og%20fysisk%20aktivitet.pdf/_attachment/inline/2f5d80b2-e0f7-4071-a2e5-3b080f99d37d:2aed64b5b986acd14764b3aa7fba3f3c48547d2d/Anbefalinger%20om%20kosthold%20ern%C3%A6ring%20og%20fysisk%20aktivitet.pdf.
16. Revisjon av de norske kostrådene: Helsedirektoratet; 2024 [Hentet: 30.04.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kosthold-og-ernaering/kostradene/revisjon-av-de-norske-kostradene>.
17. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: Helsedirektoratet; 2011 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/kostrad-for-a-fremme-folkehelsen-og-forebygge-kroniske-sykdommer-metodologi-og-vitenskapelig>.

[kunnskapsgrunnlag/Kostr%C3%A5d%20for%20%C3%A5%20fremme%20folkehelsen%20og%20forebygge%20kroniske%20sykdommer%20%E2%80%93%20metodologi%20og%20vitenskapelig%20kunnskapsgrunnlag.pdf](https://www.kunnskapsgrunnlag.no/Kostr%C3%A5d%20for%20%C3%A5%20fremme%20folkehelsen%20og%20forebygge%20kroniske%20sykdommer%20%E2%80%93%20metodologi%20og%20vitenskapelig%20kunnskapsgrunnlag.pdf) /attachment/inline/2a6293e0-169e-41bd-a872-f3952dbb22c2:0d09926111d614e6059e804b7f9b21c17bd0c1cd/Kostr%C3%A5d%20for%20%C3%A5%20fremme%20folkehelsen%20og%20forebygge%20kroniske%20sykdommer%20%E2%80%93%20metodologi%20og%20vitenskapelig%20kunnskapsgrunnlag.pdf

18. Kostrådene: Helsedirektoratet; 2016 [Hentet: 10.04.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kostradene-og-naeringsstoffer/kostrad-for-befolkningen#fisk-til-middag-to-til-tre-ganger-i-uken-begrunnelse>.
19. Holck P. Tykktarmen: Store norske leksikon; 2024 [Hentet: 10.04.24]. Available from: <https://sml.snl.no/tykktarmen>.
20. Anatomy of Colon and Rectum: National Cancer Institute; [Hentet: 10.04.24]. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/index.html>.
21. Phillips M, Patel A, Meredith P, Will O, Brassett C. Segmental colonic length and mobility. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(6):439-44.
22. Large Intestine: OpenStax College, CC BY 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>>, via Wikimedia Commons; 2013 [Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2420_Large_Intestine.jpg].
23. Patel KS, Thavamani A. Physiology, Peristalsis: StatPearls Publishing; 2023 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556137/>.
24. Mawer S, Alhawaj AF. Physiology, Defecation: StatPearls Publishing; 2023 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539732/>.
25. Shivaji S. Connect between gut microbiome and diseases of the human eye. *J Biosci*. 2019;44(5).
26. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-78.
27. Das P, Babaei P, Nielsen J. Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human gut microbiome. *BMC Genomics*. 2019;20(1):208.
28. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2006;22(2).
29. Kurpad AV, Pasanna RM, Hegde SG, Patil M, Mukhopadhyay A, Sachdev HS, et al. Bioavailability and daily requirement of vitamin B12 in adult humans: an observational study of its colonic absorption and daily excretion as measured by [13C]-cyanocobalamin kinetics. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(6):1214-23.
30. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
31. Colorectum: International Agency for Research on Cancer; [Hentet: 01.05.24]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=41>.
32. Norway Colorectum: International Agency for Research on Cancer; [Hentet: 01.05.24]. Available from: https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/trends?populations=57800&sexes=1_2&cancers=106&cohort=period&hide_tab_age_specific_numbers=0&mode=cancer&multiple_populations=0&years=1943_2018&multiple_cancers=1.
33. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).
34. Day DW. The adenoma-carcinoma sequence. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1984;104:99-107.

35. Hofslie E, Klepp O. Tykktarmskreft: Store Norske Leksikon; 2022 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://sml.snl.no/tykktarmskreft>
36. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57(5):704-13.
37. Familiær adenomatøs polypose: Oslo universitetssykehus; [Hentet: 11.03.24]. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/66698>.
38. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(2):88-97.
39. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
40. Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res*. 2001;488(1):77-85.
41. Diagnostikk og behandling av polypper: Helsedirektoratet; 2022 [Hentet: 13.04.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/polypper-i-tykk-og-endetarm-og-dysplasi-ved-ulceros-kolitt/diagnostikk-og-behandling-av-polypper>.
42. Colonoscopy: Mayo Clinic; 2024 [Hentet: 12.04.24]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/colonoscopy/about/pac-20393569>.
43. Key Questions to Ask About Your Colonoscopy: American College of Gastroenterology; [Hentet 13.04.24]. Available from: <https://gi.org/patients/gi-health-and-disease/your-doctor-has-ordered-a-colonoscopy-what-questions-should-you-ask/>.
44. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-36.
45. Saraiva S, Rosa I, Fonseca R, Pereira AD. Colorectal malignant polyps: a modern approach. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(1):17-27.
46. Surgery for Colon Cancer: American Cancer Society; 2024 [Hentet: 13.04.24]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/treating/colon-surgery.html>.
47. Gurina TS, Simms L. Histology, Staining: StatPearls Publishing; 2023 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557663/>.
48. Jögi A, Vaapil M, Johansson M, Pählman S. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Ups J Med Sci*. 2012;117(2):217-24.
49. Zhou P CY, Li M, Ma Y, Chen C, Gan X. Well-, moderately and poorly differentiated colorectal adenocarcinoma: CC BY 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>>, via Wikimedia Commons; 2022 [Hentet: 01.05.24]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Well-_moderately_and_poorly_differentiated_colorectal_adenocarcinoma.png.
50. Tykktarmskreft: Helsedirektoratet; 2022 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram/diagnostikk-og-utredning/tykktarmskreft>.
51. Fayad LM. CT Scan Versus MRI Versus X-Ray: What Type of Imaging Do I Need? : John Hopkins Medicine; [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/ct-vs-mri-vs-xray>.
52. Lesion: National Cancer Institute; [Hentet: 13.04.24]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lesion>.
53. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(Suppl 6):206.

54. Finnkode - ICD-10: Helsedirektoratet; 2024 [Hentet: 13.04.24]. Available from: <https://finnkode.ehelse.no/#icd10/0/0/0/-1>.
55. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
56. Lukic M, Licaj I, Laaksonen MA, Weiderpass E, Borch KB, Rylander C. The burden of colon cancer attributable to modifiable factors-The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer*. 2023;152(2):195-202.
57. Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat: World Health Organization; 2015 [Hentet: 10.03.24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>.
58. Kjøtt og kreft: Kreftforeningen; [Hentet: 23.08.23]. Available from: <https://kreftforeningen.no/forebygging/kosthold-og-kreft/kjott-og-kreft/>.
59. Meinilä J, Virtanen JK. Meat and meat products - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2024;68.
60. Alexander J, Frøyland L, Hemre G, Jacobsen BK, Lund E, Meltzer HM, et al. A comprehensive assessment of fish and other seafood in the Norwegian diet Vitenskapskomiteen for mat og miljø; 2006 [Hentet: 17.04.2023]. Available from: <https://vkm.no/download/18.13735ab315cffeceb5156f8e/1502818024998/d94dff429b.pdf>.
61. Nagelsen V. Ny studie: Har undersøkt hva fet fisk inneholder: Havforskningsinstituttet; 2021 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.hi.no/hi/nyheter/2021/februar/ny-studie-har-undersokt-hva-fet-fisk-inneholder>
62. Kostholdsplanleggeren: Helsedirektoratet/Mattilsynet [Hentet: 17.04.23]. Available from: <https://www.kostholdsplanleggeren.no/>.
63. Aglago EK, Huybrechts I, Murphy N, Casagrande C, Nicolas G, Pischon T, et al. Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):654-66.e6.
64. Torfadottir JE, Ulven SM. Fish - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2024;68.
65. Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. Inflammation and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2017;13(4):341-51.
66. Norkost 3: Helsedirektoratet; 2012 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/norkost-3-en-landsomfattende-kostholdsundersokelse-blant-menn-og-kvinner-i-norge-i-alderen-18-70-ar-2010-11/Norkost%203%20en%20landsomfattende%20kostholdsundersokelse%20blant%20menn%20og%20kvinner%20i%20Norge%20i%20alderen-18-70%20%C3%A5r%202010-11.pdf> /attachment/inline/b7bafaab-6059-4450-8d76-c3ed9f3eaf3f:be251cd1153cf1ae8e4c46eedddc13b36da3d11d/Norkost%203%20en%20landsomfattende%20kostholdsundersokelse%20blant%20menn%20og%20kvinner%20i%20Norge%20i%20alderen-18-70%20%C3%A5r%202010-11.pdf
67. Dou R, Ng K, Giovannucci EL, Manson JE, Qian ZR, Ogino S. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr*. 2016;115(9):1643-60.
68. Song M, Giovannucci E. Substitution analysis in nutritional epidemiology: proceed with caution. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):137-40.
69. Ibsen DB, Laursen ASD, Würtz AML, Dahm CC, Rimm EB, Parner ET, et al. Food substitution models for nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):294-303.
70. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, et al. Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study--NOWAC--Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):36-41.

71. The Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC): Universitetet i Tromsø; [Hentet: 18.01.24]. Available from: https://uit.no/research/nowac_en.
72. Information letters and questionnaires: Universitetet i Tromsø; [Hentet: 08.05.24]. Available from: https://uit.no/research/nowac_en/project?pid=824582&p_document_id=782741.
73. Lund E. Kvinner og kreft - Spørreskjema: Universitetet i Tromsø; [8]. Available from: https://uit.no/research/nowac_en/project?pid=824582&p_document_id=782741.
74. Enget Jensen TM, Braaten T, Jacobsen BK, Ibsen DB, Skeie G. Replacing red and processed meat with lean or fatty fish and all-cause and cause-specific mortality in Norwegian women. The Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC): a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2024;131(3):531-43.
75. Mål, vekt og porsjonsstørrelser for matvarer: Helsedirektoratet; 2015 [Hentet: 08.05.24]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/brosjyrer/mal-vekt-og-porsjonsstorrelser-for-matvarer/M%C3%A5l,%20vekt%20og%20porsjonsst%C3%B8rrelser%20for%20matvarer.pdf/_attachment/inline/0be1761c-f2e7-43de-8bd7-90035ef06071:bcc035cec46eeb2a7b0491a64a9ba9e34865538c/M%C3%A5l,%20vekt%20og%20porsjonsst%C3%B8rrelser%20for%20matvarer.pdf.
76. Mattilsynet. Matvaretabellen [Hentet: 08.02.24]. Available from: <https://www.matvaretabellen.no/>.
77. Lamb KE, Olstad DL, Nguyen C, Milte C, McNaughton SA. Missing data in FFQs: making assumptions about item non-response. *Public Health Nutr*. 2017;20(6):965-70.
78. Engeset D, Andersen V, Hjartåker A, Lund E. Consumption of fish and risk of colon cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Br J Nutr*. 2007;98(3):576-82.
79. Parr CL, Hjartåker A, Lund E, Veierød MB. Meat intake, cooking methods and risk of proximal colon, distal colon and rectal cancer: the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) cohort study. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1153-63.
80. Aglago EK, Cross AJ, Riboli E, Fedirko V, Hughes DJ, Fournier A, et al. Dietary intake of total, heme and non-heme iron and the risk of colorectal cancer in a European prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2023;128(8):1529-40.
81. Textor J, Zander B, Gilthorpe MK, Liskiewicz M, Ellison GTH. Draw and analyze causal diagrams: DAGitty; 2016 [Hentet: 21.01.24]. Available from: <https://dagitty.net/>.
82. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4 Suppl):1220S-8S; discussion 9S-31S.
83. Socioeconomic Factors: Centers for disease control and prevention; 2023 [Hentet: 16.03.24]. Available from: https://www.cdc.gov/dhdsp/health_equity/socioeconomic.htm#.
84. Banna JC, McCrory MA, Fialkowski MK, Boushey C. Examining Plausibility of Self-Reported Energy Intake Data: Considerations for Method Selection. *Front Nutr*. 2017;4:45.
85. StataCorp. Stata Statistical Software. Release 18 ed. College Station, TX: StataCorp LLC; 2021.
86. Integrated Development for R: RStudio; 2020 [Hentet: 28.02.24]. Available from: <http://www.rstudio.com/>.
87. Tomova GD, Arnold KF, Gilthorpe MS, Tennant PWG. Adjustment for energy intake in nutritional research: a causal inference perspective. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(1):189-98.
88. Willett WC, Stampfer M, Tobias DK. Re: Adjustment for energy intake in nutritional research: a causal inference perspective. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(2):608-9.
89. Bohrer BM. Review: Nutrient density and nutritional value of meat products and non-meat foods high in protein. *Trends in Food Science & Technology*. 2017;65:103-12.

90. Besser LM, Brenowitz WD, Meyer OL, Hoermann S, Renne J. Methods to Address Self-Selection and Reverse Causation in Studies of Neighborhood Environments and Brain Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12).
91. Alexander LK, Lopes B, Ricchetti-Masterson K, Yeatts KB. Causality: Epidemiologic Research and Information Center; [Hentet: 07.05.24]. Available from: https://sph.unc.edu/wp-content/uploads/sites/112/2015/07/nciph_ERIC15.pdf.
92. stcox PH-assumption tests StataCorp; 2023 [Hentet: 26.01.24]. Available from: <https://www.stata.com/manuals/ststcoxph-assumptiontests.pdf>.
93. Nahhas RW. Checking the linearity assumption 2024 [Hentet: 12.05.24]. Available from: <https://www.bookdown.org/rwnahhas/RMPH/survival-linearity.html>.
94. mkspline: StataCorp; [Hentet: 27.01.24]. Available from: <https://www.stata.com/manuals13/rmkspline.pdf>.
95. Waaseth M, Havelkova M, Forsdahl G, Lund E, Log T. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - Validity of Self-Report versus Plasma Concentrations and Pharmacy Dispensations - A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian Women and Cancer Study. *Clin Epidemiol*. 2022;14:815-26.
96. Fosse DA. Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK): NorCRIN; [Hentet: 25.01.24]. Available from: <https://www.norcrin.no/regionale-komiteer-for-medisinsk-og-helsefaglig-forskningsetikk-rek/>.
97. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Hjartåker A, Lund E, Skeie G. Milk and risk of colorectal, colon and rectal cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Cohort Study. *Br J Nutr*. 2018;119(11):1274-85.
98. Lukic M, Licaj I, Lund E, Skeie G, Weiderpass E, Braaten T. Coffee consumption and the risk of cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(9):905-16.
99. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Kyrø C, Lund E, Skeie G. Consumption of Whole-Grain Bread and Risk of Colorectal Cancer among Norwegian Women (the NOWAC Study). *Nutrients*. 2016;8(1).
100. Åsli LA. Potato consumption and risk of colorectal and pancreatic cancer 2016 [Hentet: 08.05.24]. Available from: <https://munin.uit.no/handle/10037/9775>.
101. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):131-44.
102. Dellavalle CT, Xiao Q, Yang G, Shu XO, Aschebrook-Kilfoy B, Zheng W, et al. Dietary nitrate and nitrite intake and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer*. 2014;134(12):2917-26.
103. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, Hallberg GR, Kantamneni J, Breuer G, et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. *Epidemiology*. 2001;12(3):327-38.
104. Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastrointestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer*. 1999;80(6):852-6.
105. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(1):44-55.
106. Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15398-412.
107. Caini S, Chioccioli S, Pastore E, Fontana M, Tortora K, Caderni G, et al. Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies and Review of Evidence from Animal Studies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).

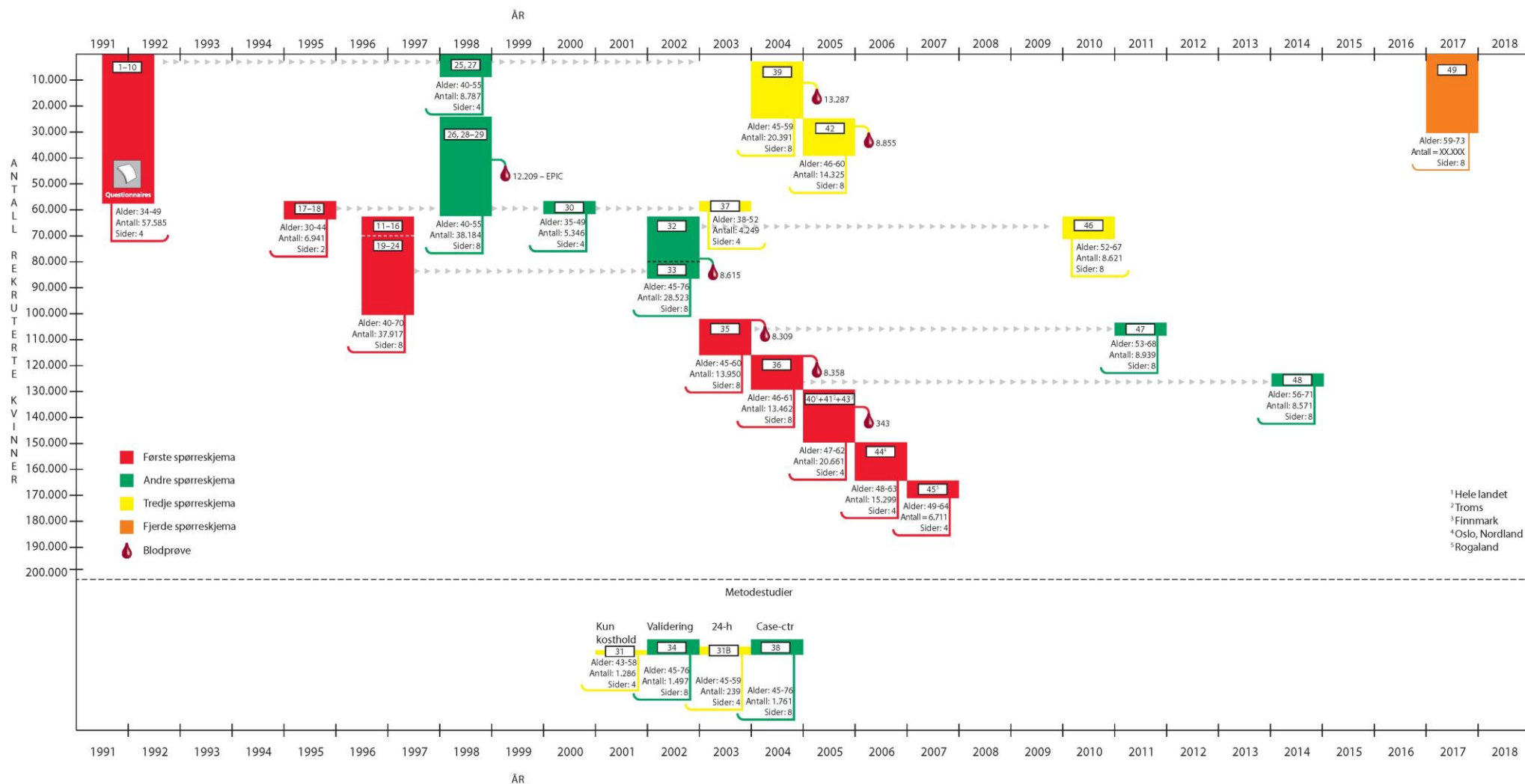
108. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(9):935-41.
109. Augustsson K, Skog K, Jägerstad M, Dickman PW, Steineck G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *The Lancet.* 1999;353(9154):703-7.
110. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):935-45.
111. Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GMR, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clinical Nutrition.* 2016;35(2):359-69.
112. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, Stam BE, Burema J, Renkema JM, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166(10):1116-25.
113. Sidhu KS. Health benefits and potential risks related to consumption of fish or fish oil. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2003;38(3):336-44.
114. Skog K. Cooking procedures and food mutagens: a literature review. *Food Chem Toxicol.* 1993;31(9):655-75.
115. Sharifiarab G, Ahmadi M, Shariatifar N, Ariaii P. Investigating the effect of type of fish and different cooking methods on the residual amount of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in some Iranian fish: A health risk assessment. *Food Chemistry: X.* 2023;19:100789.
116. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, Palumbo V, Scioli MP, Palumbo A, et al. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: Unravelling the unexplored connection. *Science of The Total Environment.* 2024;906:167667.
117. Bioakkumulering: Universitetet i Oslo; 2022 [Hentet: 28.04.24]. Available from: <https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/b/bioakkumulering.html>.
118. Benefit and risk assessment of fish in the Norwegian diet: Vitenskapskomiteen for mat og miljø; 2022 [Hentet: 26.04.24]. Available from: [https://vkm.no/download/18.24849df7182a48953604a319/1675849649432/Benefit%20and%20risk%20assessment%20of%20fish%20in%20the%20Norwegian%20diet%20\(Aug.22\).pdf](https://vkm.no/download/18.24849df7182a48953604a319/1675849649432/Benefit%20and%20risk%20assessment%20of%20fish%20in%20the%20Norwegian%20diet%20(Aug.22).pdf).
119. Shafik A, Mostafa RM, Shafik I, Ei-Sibai O, Shafik AA. Functional activity of the rectum: A conduit organ or a storage organ or both? *World J Gastroenterol.* 2006;12(28):4549-52.
120. Weaver CM, Miller JW. Challenges in conducting clinical nutrition research. *Nutr Rev.* 2017;75(7):491-9.
121. Wallace SS, Barak G, Truong G, Parker MW. Hierarchy of Evidence Within the Medical Literature. *Hosp Pediatr.* 2022;12(8):745-50.
122. Lund E, Kumle M, Braaten T, Hjartåker A, Bakken K, Eggen E, et al. External validity in a population-based national prospective study--the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer Causes Control.* 2003;14(10):1001-8.
123. Lu J, Pajak TF. Statistical Power for a Long-Term Survival Trial with a Time-Dependent Treatment Effect. *Controlled Clinical Trials.* 2000;21(6):561-73.
124. Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2019;110:63-73.
125. Mainzer R, Moreno-Betancur M, Nguyen C, Simpson J, Carlin J, Lee K. Handling of missing data with multiple imputation in observational studies that address causal questions: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2023;13(2):e065576.

126. Cui Q, Xia Y, Wu Q, Chang Q, Niu K, Zhao Y. Validity of the food frequency questionnaire for adults in nutritional epidemiological studies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(12):1670-88.
127. Sharma H. How short or long should be a questionnaire for any research? Researchers dilemma in deciding the appropriate questionnaire length. *Saudi J Anaesth.* 2022;16(1):65-8.
128. Hebert JR, Clemow L, Pbert L, Ockene IS, Ockene JK. Social desirability bias in dietary self-report may compromise the validity of dietary intake measures. *Int J Epidemiol.* 1995;24(2):389-98.
129. Hjartåker A, Andersen LF, Lund E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. The Norwegian Women and Cancer Study. *Public Health Nutr.* 2007;10(10):1094-103.
130. Barnung RB, Jareid M, Lukic M, Oyeyemi SO, Rudolfson JH, Sovershaeva E, et al. High lactose whey cheese consumption and risk of colorectal cancer - The Norwegian Women and Cancer Study. *Sci Rep.* 2019;9(1):296.
131. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Hjartåker A, Lund E, Skeie G. Milk and risk of colorectal, colon and rectal cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Cohort Study. *British Journal of Nutrition.* 2018;119(11):1274-85.
132. Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkin DM, Bray F, et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer.* 2009;45(7):1218-31.
133. Paulsen EM, Rylander C, Brustad M, Jensen TE. Pre-diagnostic intake of vitamin D and incidence of colorectal cancer by anatomical subsites: the Norwegian Women and Cancer Cohort Study (NOWAC). *Br J Nutr.* 2023;130(6):1047-55.
134. Oyeyemi SO, Braaten T, Licaj I, Lund E, Benjaminsen Borch K. Physical activity patterns and the risk of colorectal cancer in the Norwegian Women and Cancer study: a population-based prospective study. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1216.
135. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol.* 2016;45(6):1887-94.
136. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(11):863-76.
137. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies¹². *The Journal of Nutrition.* 2017;147(6):1174-82.
138. Studart EPM, Arruda SPM, Sampaio HAdC, Passos TU, Carioca AAF. Dietary patterns and glycemic indexes in type 2 diabetes patients. *Revista de Nutrição.* 2018;31.
139. Xu F, Park S, Liu Y, Greenlund KJ. Dietary intake patterns among adults with inflammatory bowel disease in the United States, 2015. *PLOS ONE.* 2021;16(4):e0250441.
140. LaMorte MM. Residual Confounding 2016 [Hentet: 14.05.24]. Available from: https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704-ep713_confounding-em/BS704-EP713_Confounding-EM4.html.
141. Engeset D, Alsaker E, Ciampi A, Lund E. Dietary patterns and lifestyle factors in the Norwegian EPIC cohort: the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(5):675-84.
142. Young AF, Powers JR, Bell SL. Attrition in longitudinal studies: who do you lose? *Aust N Z J Public Health.* 2006;30(4):353-61.
143. Survey data analysis in Stata: University of California Los Angeles; 2011 [Hentet: 21.04.24]. Available from: <https://stats.oarc.ucla.edu/stata/seminars/svy-stata-8/>.

144. Ichikawa M, Hosono A, Tamai Y, Watanabe M, Shibata K, Tsujimura S, et al. Handling missing data in an FFQ: multiple imputation and nutrient intake estimates. *Public Health Nutr.* 2019;22(8):1351-60.
145. Tomova GD, Gilthorpe MS, Tennant PW. Theory and performance of substitution models for estimating relative causal effects in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(5):1379-88.
146. Abd ElHafeez S, D'Arrigo G, Leonardis D, Fusaro M, Tripepi G, Roumeliotis S. Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1302811.
147. ICD-0-3 SEER SITE/HISTOLOGY VALIDATION LIST National Cancer Institute; 2022 [Hentet: 09.05.24]. Available from: <https://seer.cancer.gov/icd-o-3/sitetype.icdo3.20220429.pdf>.

Vedlegg

Vedlegg 1: Tidslinje for rekrutring av kvinner i Kvinner og kreft-studien. Fargene indikerer første (rød), andre (grønn), tredje (gul) og fjerde (oransje) tilsendte spørreskjema. Kun spørreskjema med åtte sider inkluderte spørreskjema for kosthold. Illustrasjonen er hentet fra Kvinner og kreft-nettsiden med tillatelse (72).



Vedlegg 2: Matriks for assosiasjon – Utgangspunkt for DAG-diagram. Sort = Kausal assosiasjon, Hvit = Ikke grunnlag for kausal assosiasjon

Avhengig variabel Uavhengig variabel	Utdanning	KMI	Aktivitet	Alkohol	Fiber	Røyking	Meieri	Kalori	Høyde	Alder	Substit.
Utdanning											
KMI											
Aktivitet											
Alkohol											
Fiber											
Røyking											
Meieri											
Kalori											
Høyde											
Alder											
Substitusjon											

Vedlegg 3: Teori bak substitusjonsanalyse med leave-one-out

Under 4.2.2 Eksponeringer er det praktisk beskrevet hvordan oppgavens substitusjonsanalyse settes opp. Derimot er ikke teorien bak hvordan det er kommet til akkurat dette oppsettet beskrevet. I tillegg kan teorien for substitusjonsanalyser i seg selv være svært krevende å forstå gjennom tidligere metodeartikler, ettersom det kun finnes et par av disse artiklene med kompliserte beskrivelser for metoden (68, 69, 145). Derfor kan det være til nytte med en forholdsvis tilnærmet beskrivelse med enklere forklaringer. Her relaterer jeg forklaringene til oppgavens metode.

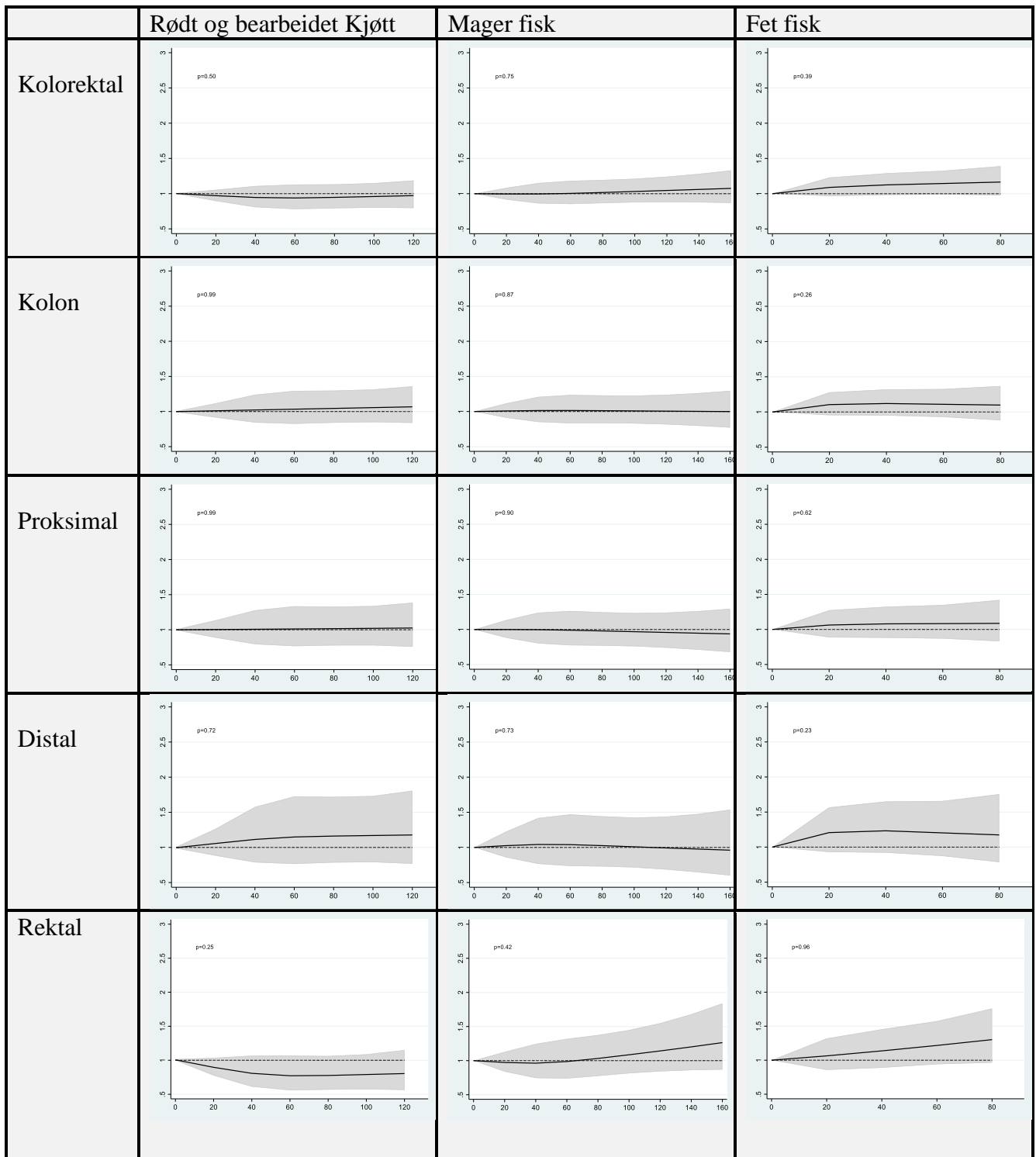
I denne oppgaven bygger substitusjonsanalysen som nevnt på leave-one-out-metoden. Metoden er en av de to mest benyttede formene for gjennomføring av substitusjonsanalyse innen ernæringsepidemiologien. Som beskrevet i artikkelen til Song et al. er begge tilnærmingene for substitusjonsanalyse matematisk ekvivalente, som vist ved at de kan transformeres om til hverandre (68). I teorien ville derfor resultatene i denne oppgaven vært identiske uavhengig av hvilken metode for substitusjonsanalyse som ble anvendt. Song et al. forklarer leave-one-out-metoden med en generell funksjon som tilsvarer denne: $y = f(\mathbf{x}) = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \dots + \beta_k x_k$. Hvor (\mathbf{x}) er en variabel for eksponeringene, som i min modell henholdsvis vil være mager fisk (x_1), fet fisk (x_2), annen kjøtt/fisk (x_3) og en samlev variabel for det samlede inntaket av rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk og fet fisk og annen kjøtt/fisk (x_4). Variablene mot (x_k) representerer variablene inkludert for justering av modellen. Hvor (β) er parameteren, altså den ukjente regresjonskoeffisienten tilhørende hver variabel. Samlet forklarer hvert ledd $f(\mathbf{x})$ eller (y), som i min oppgave representerer HR for hver eksponering.

Song et al. sin forklaring av leave-one-out med den beskrevne funksjonen, hjelper med å forstå innholdet i modellen. Likevel forklares det kun en generell funksjon for leave-one-out, men siden jeg har gjennomført en overlevelsesanalyse med cox-regresjon, vil min modell spesifikt se på HR som en funksjon av tid med forklarende variabler. I artikkelen til Ibsen et al. er substitusjonsanalysen også beskrevet gjennom cox-regresjon (69). Imidlertid var det i artikkelen kun beskrevet for erstatning med *partisjon-metoden, ikke leave-one-out*. Dermed tar jeg utgangspunkt fra denne artikkelen, samt den generelle funksjonen for cox regresjon (se ElHafeez et al. for beskrivelse (146)) og leave-one-out som tidligere beskrevet, for å formulere formelen for cox-regresjon med leave-one-out: $h(t; \mathbf{x}) = h_0(t) * e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \dots + \beta_k(x_k))}$. Som lettere kan tolkes med den ekvivalente logaritmiske omformuleringen:

$\log_e(h(t; \mathbf{x})) = \log_e(h_0(t)) + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_3x_3 + \beta_4(x_4) + \dots + \beta_k(x_k)$. Hvor $(h(t; \mathbf{x}))$ representerer hasard (h) som funksjon av tid (t) og med ulike verdier for eksponering (\mathbf{x}). Der $h_0(t)$ er *baseline hasard*, hvor hasarden for utfallet kun er basert på tiden, samtidig som verdien til eksponeringene er satt til deres referanse, som i utgangspunktet er 0 når antagelsen om linearitet er fulgt (74). I et statistisk verktøy som Stata® vil dermed baseline hasard være beregnet for å ta for seg all hasard som ikke tilskrives eksponeringene inkludert i modellen. Baseline hasard vil ikke være tilgjengelig i Stata® for undersøkelse, men vil være utgangspunktet for å beregne hasarden til eksponeringene. Der effekten som ikke skyldes eksponeringene, i hovedsak tid, blir justert bort.

Hver term for eksponering (βx), forklarer med (β) størrelsen og retningen for risiko av kreft. HR som beskriver hver eksponering (βx), forklarer risikoen som en funksjon av tid og inntak. Eksponeringene i denne oppgave var mager fisk, fet fisk og annen kjøtt/fisk. I tillegg var det en samlevariabel som besto av fet og mager fisk, annen kjøtt/fisk og bearbeidet og rødt kjøtt. HR for samlevariabelen forklarer hasard tilskrevet verdier for totalt inntak av kjøtt og fisk, og justerer ikke direkte for komponentenes variasjon. Betydningen av denne samlevariabelen eller eksponeringen i regresjonen ble derfor å justere bort andelen av HR for eksponeringene av interesse som skyldes ulikt totalt inntak av kjøtt og fisk. Hver enkelt HR forteller kun om termens eller eksponeringens betydning for hasard i konteksten av modellens justeringer, og kan ikke adderes eller multipliseres med andre HR-er for å beskrive noe meningsfullt. Ettersom enkelteksponeringen rødt og bearbeidet kjøtt er «leave-out», og man kunne forventet at denne eksponeringen var forbundet med økt hasard, vil ikke denne effekten være justert ut av modellen. Samtidig vil enkelteksponeringene for inntak av mager eller fet fisk representere HR for økt inntak fisk når man ikke justerer bort rødt og bearbeidet kjøtt sin sammenheng med kreft. Da får man en HR for mager og fet fisk som beskriver risikoen for erstatning av rødt og bearbeidet kjøtt med fet eller mager fisk.

Vedlegg 4: Begrensede kubisk splines for eksponeringer mot kolorektale tarmavsnitt. Y-aksen beskriver hasardratio, X-aksen beskriver ulike inntak.



Vedlegg 5: Sensitivitetsanalyse ekskludert for deltakere med oppfølgingstid under 3 år, med hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt av daglig inntak per 20 gram rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Eksposering	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1136)	Rødt og b. kjøtt	1,03	0,99-1,07	1,01	0,97-1,05	1,01	0,98-1,05
	Mager fisk	1,03	1,00-1,06	1,02	0,99-1,04	1,01	0,98-1,04
	Fet fisk	1,06*	1,01-1,10	1,06*	1,01-1,10	1,06*	1,01-1,10
Kolon (787)	Rødt og b. kjøtt	1,05*	1,01-1,09	1,03	0,98-1,07	1,03	0,98-1,07
	Mager fisk	1,02	0,99-1,05	1,01	0,97-1,04	1,00	0,97-1,03
	Fet fisk	1,04	0,98-1,09	1,04	0,98-1,09	1,04	0,98-1,10
Proksimal (513)	Rødt og b. kjøtt	1,04	0,99-1,10	1,02	0,97-1,08	1,02	0,97-1,08
	Mager fisk	1,01	0,97-1,05	1,00	0,96-1,04	0,99	0,95-1,03
	Fet fisk	1,03	0,97-1,11	1,03	0,97-1,11	1,04	0,97-1,11
Distal (250)	Rødt og b. kjøtt	1,06	0,99-1,15	1,03	0,96-1,12	1,03	0,95-1,11
	Mager fisk	1,02	0,96-1,08	1,00	0,94-1,06	0,99	0,93-1,06
	Fet fisk	1,04	0,94-1,15	1,04	0,94-1,15	1,05	0,95-1,15
Rektal (349)	Rødt og b. kjøtt	0,98	0,92-1,05	0,97	0,91-1,04	0,98	0,92-1,05
	Mager fisk	1,04	0,99-1,09	1,04	0,99-1,09	1,04	0,99-1,09
	Fet fisk	1,10*	1,02-1,18	1,10*	1,02-1,18	1,10*	1,02-1,18

* p < 0,05

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 723 799 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (1 958), kreft i kolon (1 356), kreft i proksimale kolon (885), kreft i distale kolon (431), rektal kreft (602)

‡ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (rødt og bearbeidet kjøtt (g/d), fet fisk (g/d), mager fisk (g/d) og annen kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Vedlegg 6: Sensitivitetsanalyse ekskludert for deltakere med oppfølgingstid under 3 år, med hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt ved erstatning per 20 gram/dag rødt og bearbeidet kjøtt med 20 gram/dag mager eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Erstatning	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (1136)	Mager fisk	1,00	0,95-1,05	1,01	0,96-1,05	1,00	0,95-1,04
	Fet fisk	1,03	0,97-1,08	1,05	0,99-1,10	1,04	0,99-1,10
Kolon (787)	Mager fisk	0,97	0,92-1,03	0,98	0,93-1,04	0,97	0,92-1,03
	Fet fisk	0,99	0,92-1,05	1,01	0,94-1,08	1,01	0,94-1,08
Proksimal (513)	Mager fisk	0,97	0,91-1,04	0,98	0,92-1,05	0,97	0,90-1,04
	Fet fisk	0,99	0,91-1,08	1,02	0,94-1,10	1,01	0,93-1,10
Distal (250)	Mager fisk	0,96	0,87-1,05	0,97	0,88-1,07	0,97	0,88-1,07
	Fet fisk	0,98	0,87-1,10	1,01	0,89-1,13	1,02	0,90-1,15
Rektal (349)	Mager fisk	1,06	0,98-1,15	1,07	0,98-1,16	1,05	0,97-1,15
	Fet fisk	1,12*	1,02-1,23	1,13*	1,03-1,24	1,12*	1,01-1,23

* $p < 0,05$

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (1 723 799 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (1 958), kreft i kolon (1 356), kreft i proksimale kolon (885), kreft i distale kolon (431), rektal kreft (602)

‡ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (fet fisk (g/d), mager fisk (g/d), annen kjøtt/fisk (g/d) og totalt kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤ 9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥ 17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Vedlegg 7: Sensitivitetsanalyse ekskludert for deltakere kategorisert som tidligere røykere og nåværende røykere, med hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt av daglig inntak per 20 gram rødt og bearbeidet kjøtt, mager fisk eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Eksposering	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (978)	Rødt og b. kjøtt	1,02	0,96-1,09	1,01	0,95-1,07	1,02	0,95-1,09
	Mager fisk	1,03	0,99-1,08	1,02	0,97-1,07	1,02	0,97-1,07
	Fet fisk	1,05	0,97-1,13	1,05	0,98-1,13	1,06	0,98-1,14
Kolon (680)	Rødt og b. kjøtt	1,05	0,98-1,13	1,03	0,96-1,11	1,04	0,96-1,12
	Mager fisk	0,99	0,94-1,05	0,98	0,93-1,04	0,98	0,92-1,04
	Fet fisk	0,99	0,90-1,09	1,00	0,90-1,10	1,00	0,90-1,10
Proksimal (449)	Rødt og b. kjøtt	1,03	0,94-1,12	1,01	0,92-1,11	1,02	0,93-1,12
	Mager fisk	0,98	0,92-1,06	0,98	0,91-1,05	0,98	0,91-1,05
	Fet fisk	1,00	0,88-1,12	1,00	0,89-1,13	1,00	0,89-1,13
Distal (207)	Rødt og b. kjøtt	1,10	0,96-1,25	1,07	0,94-1,22	1,06	0,92-1,21
	Mager fisk	1,01	0,91-1,12	0,98	0,89-1,09	0,99	0,89-1,10
	Fet fisk	0,98	0,81-1,18	0,98	0,82-1,18	1,00	0,83-1,20
Rektal (298)	Rødt og b. kjøtt	0,95	0,85-1,07	0,95	0,84-1,06	0,97	0,86-1,09
	Mager fisk	1,11*	1,03-1,20	1,09*	1,01-1,18	1,09*	1,01-1,18
	Fet fisk	1,13*	1,02-1,26	1,14*	1,02-1,26	1,16*	1,03-1,29

* $p < 0,05$

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (745 476 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (729), kreft i kolon (507), kreft i proksimale kolon (335), kreft i distale kolon (154), rektal kreft (222)

‡ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (rødt og bearbeidet kjøtt (g/d), fet fisk (g/d), mager fisk (g/d) og annen kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (≤ 9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, ≥ 17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Vedlegg 8: Sensitivitetsanalyse ekskludert for deltakere kategorisert som tidligere røykere og nåværende røykere, med hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI) for kolorektal kreft og kreft i tarmavsnitt ved erstatning per 20 gram/dag rødt og bearbeidet kjøtt med 20 gram/dag mager eller fet fisk

Tarmavsnitt		Modell 1‡		Modell 2§		Modell 3¶	
(Insidens†)	Erstatning	HR	KI	HR	KI	HR	KI
Kolorektal (978)	Mager fisk	1,01	0,93-1,09	1,01	0,93-1,09	1,00	0,92-1,08
	Fet fisk	1,02	0,93-1,12	1,04	0,95-1,14	1,04	0,94-1,14
Kolon (680)	Mager fisk	0,95	0,86-1,04	0,95	0,86-1,04	0,94	0,86-1,04
	Fet fisk	0,94	0,84-1,06	0,96	0,85-1,08	0,96	0,85-1,08
Proksimal (449)	Mager fisk	0,96	0,86-1,08	0,97	0,86-1,09	0,96	0,85-1,08
	Fet fisk	0,97	0,84-1,12	0,99	0,86-1,14	0,98	0,85-1,14
Distal (207)	Mager fisk	0,92	0,78-1,09	0,92	0,78-1,09	0,93	0,79-1,11
	Fet fisk	0,89	0,72-1,11	0,92	0,74-1,14	0,94	0,76-1,17
Rektal (298)	Mager fisk	1,17*	1,02-1,35	1,16*	1,00-1,33	1,13	0,98-1,30
	Fet fisk	1,19*	1,03-1,38	1,20*	1,04-1,40	1,19*	1,02-1,39

* p < 0,05

† Kasuser per 1 000 000 person år. Total persontid (745 476 år). Antall kasuser for kolorektal kreft (729), kreft i kolon (507), kreft i proksimale kolon (335), kreft i distale kolon (154), rektal kreft (222)

‡ Justert for alder (tidsskala), energiinntak (kcal/d), spørreskjema (første- eller andregansbesvart) og gjensidig justert for eksponeringene (fet fisk (g/d), mager fisk (g/d), annen kjøtt/fisk (g/d) og totalt kjøtt/fisk (g/d))

§ Modell 1 + fysisk aktivitet (selvrapportert skala fra 1 – 10), alkohol (g/d), røykestatus (aldri, tidligere, nåværende) og utdanningsnivå (<=9 år, 10 – 12 år, 13 – 16 år, >=17 år)

¶ Modell 2 + frukt og grønnsaker (g/d), potet (g/d), lyse kornprodukter (g/d) og grove kornprodukter (g/d)

Vedlegg 9: Morfologi ved hvert tarmavsnitt - oppgitt som morfologiterm med morfologikode (147)

Morfologi (ICD-O-3)	Adenokarsinom (8140/3)	Slimete adenokarsinom (8480/3)	Adenokarsinom i tubulovilløst adenom (8263/3)	Adenokarsinom i adenomatøs polypp (8210/3)	Slimproduserende adenokarsinom/ karsinom (8481/3)	Ondartet neoplasma (8000/3)	Karsinoid svulst (8240/3)	Neuroendokrint karsinom (8246/3)	Signetringcelle karsinom (8490/3)	Annen morfologi med < 10 kasuser	Totalt
Kolorektal	1619 (77,9%)	167 (8,0%)	63 (3,0%)	52 (2,5%)	37 (1,8%)	36 (1,7%)	18 (0,9%)	12 (0,6%)	12 (0,6%)	61 (2,9%)	2077 (100%)
Kolon	1101 (76,8%)	146 (10,2%)	30 (2,1%)	27 (1,9%)	27 (1,9%)	29 (2,0%)	11 (0,8%)	8 (0,6%)	9 (0,6%)	46 (3,2%)	1434 (100%)
Proksimal	695 (74,8%)	115 (12,4%)	13 (1,4%)	10 (1,1%)	22 (2,4%)	11 (1,2%)	11 (1,2%)	7 (0,8%)	7 (0,8%)	38 (4,1%)	929 (100%)
Distal	389 (84,6%)	22 (4,8%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)	2 (0,4%)	5 (1,1%)	-	1 (0,2%)	2 (0,4%)	7 (1,5%)	460 (100%)
Rektal	518 (80,6%)	21 (3,3%)	33 (5,1%)	25 (3,9%)	10 (1,6%)	7 (1,1%)	7 (1,1%)	4 (0,6%)	3 (0,5%)	15 (2,3%)	643 (100%)

