



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet / Institutt for samfunnsmedisin

Prediagnostisk inntak av vitamin D og insidens av tykk- og endetarmskreft i den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC)

Elise Marlen Paulsen

Masteroppgave i klinisk ernæring ERN-3900 Mai 2021

SAMMENDRAG

Formål: Hensikten med denne oppgaven var å undersøke sammenhengen mellom prediagnostisk inntak av vitamin D og insidens av kreft i tykk- og endetarm (CRC), kreft i tykktarm, kreft i høyre- eller venstre side av tykktarm og kreft i endetarm.

Metode: Data fra 95416 kvinner som deltok i den norske Kvinner og kreft-studien ble inkludert. Sammenhengen ble undersøkt ved bruk av to repeterte målinger på inntak av vitamin D og Cox proporsjonale hasard regresjonsanalyser. Under oppfølgingstiden fikk 1774 kvinner CRC.

Resultat: 5 µg økning i inntak av vitamin D ble assosiert med redusert risiko for kreft i tykk- og endetarm samt kreft i tykktarm, henholdsvis (HR=0.96. KI,0.92-1.00, p=0.03) og (HR=0.95. KI,0.90-0.99, p=0.02). Videre ble også høyt inntak (≥ 20 µg) sammenlignet med lavt inntak (<10 µg) assosiert med redusert risiko for CRC (HR=0.86. KI, 0.66-0.98, p=0.03). Middels inntak (10-19 µg) sammenlignet med lavt inntak (<10 µg) ble assosiert med redusert risiko for kreft i høyre side av tykktarm (HR=0.72 KI,0.56-0.93, p=0.01).

Konklusjon: Inntak av vitamin D ble assosiert med redusert risiko for CRC, kreft i tykktarm, og kreft i høyre side av tykktarm. Det ble ikke funnet sammenheng med kreft i venstre side av tykktarm eller kreft i endetarm. Oppgaven indikerer at vitamin D har ulik sammenheng med ulike tarmavsnitt.

ABSTRACT

Aim: The aim of this thesis was to examine the association between prediagnostic vitamin D intake and risk of colorectal cancer (CRC), colon cancer, proximal cancer, distal- and rectal cancer.

Methods: Data from 95416 participants in the Norwegian Woman and Cancer Cohort Study were included, and multivariable Cox proportional hazard regression models were used to investigate the vitamin D intake with the use of two repeated measurements. During follow-up there were 1774 incidents of CRC.

Results: An inverse association between 5 μg increase in vitamin D intake and risk of CRC and colon cancer was observed (HR=0.96. KI,0.92-1.00. P=0.03) and (HR=0.95. KI,0.90-0.99. P=0.02) respectively. Furthermore, high vitamin D intake ($\geq 20 \mu\text{g}$) compared to low ($< 10 \mu\text{g}$) was associated with reduced risk of CRC (HR=0.86. KI, 0.66-0.98, p=0.03). Medium intake of vitamin D (10-19 μg) compared with a low ($< 10 \mu\text{g}$) was associated with reduced risk of proximal cancer (HR=0.72 KI,0.56-0.93, p=0.01).

Conclusion: Vitamin D intake was associated with reduced risk of CRC, colon cancer, and proximal cancer. No association was observed between vitamin D intake and risk of distal- and rectal cancer. Vitamin D intake may have different effects in the different subsites of colon and rectum.

FORORD

Denne oppgaven er avslutningen på studiet "master i klinisk ernæring" ved UiT - Norges arktiske universitet. Det har vært en krevende, men likevel spennende prosess. Oppgaven har bidratt til å utvikle meg faglig og som menneske.

Jeg vil rette en spesiell takk til hovedveileder Torill Enget Jensen. Du har vist et enormt og utrettelig engasjement for oppgaven. Takk for at du har inspirert, motivert og utfordret meg både faglig og skriftlig. Takk for at du aldri mistet troen på meg.

En spesiell takk går også til biveileder Charlotta Rylander. Du har vært en betryggende ressurs. Takk for tålmodighet, faglig engasjement og veiledning.

Takk til UiT som har gitt meg mulighet og ikke minst tillit til å analysere data fra den norske Kvinner og kreft-studien. Takk til alle engasjerte fagpersoner som har forelest i ulike kurs på studiet. Uten dere hadde jeg ikke hatt mulighet til å snart kunne kalle meg selv "klinisk ernæringsfysiolog". Jeg er takknemlig og ydmyk over å få være student av det første kullet som har både "bachelor i ernæring" og "master i klinisk ernæring" fra UiT.

Takk til mine medstudenter for all faglig fremmende samarbeid og hyggelige stunder. En spesiell takk til Marie Hauan som også gjennom selve skriveprosessen har bidratt med gode råd og innspill, ikke minst moralsk støtte.

Kjære familie og venner. Takk for at dere har ønsket meg "lykke til" på hver eneste eksamen. Takk for at dere har krysset fingre for meg, hatt tro på meg og heiet meg frem. Takk til mamma og pappa (Hennie og Reidar) for alt dere har vært for meg, og støtten dere rakk- og som jeg vet dere ville fortsatt å gi. Jeg bærer dere med meg i hjertet mitt.

Sist men ikke minst, takk av hele mitt hjerte til min lille familie. Takk kjære Peter, for gode råd og innspill, ikke minst takk for all teknisk hjelp. Takk for uendelig støtte og omsorg når livet også ved siden av studiet har vært tungt. Takk for at du alltid sørger for at barna har det godt. Takk til mine nydelige barn, Amanda og Samuel. Det er en ubeskrivelig ære å få være mammaen deres. Takk for at dere bidrar med smil, latter og koselige stunder. Det har gitt meg stor glede å se dere vokse ved siden av studiet, jeg gleder meg stort til fremtiden med dere.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Kreft i tykk- og endetarm	1
1.1.1	Epidemiologi	1
1.1.2	Etiologi og risikofaktorer	2
1.1.3	Tarmscreening og behandlingsmetoder	3
1.2	Vitamin D og kolorektal kreft	4
1.3	Formål og problemstilling	5
2	Teori	7
2.1	Tykk-tarmen.....	7
2.1.1	Kolons hovedfunksjoner	8
2.2	Tykk- og endetarmskreft	9
2.3	Ulikheter langs kolon og rektum	10
2.4	Vitamin D	13
2.4.1	Vitamin D metabolisme	13
2.4.2	Kilder til vitamin D og anbefalinger	14
2.4.1	Vitamin D og kolorektal kreft	17
3	Material og metode.....	19
3.1	Studiepopulasjon	19
3.2	Ekskluderinger	20
3.3	Oppfølgingsdata.....	20
3.4	Eksponering: Inntak av vitamin D.....	21
3.5	Utfall: Klassifisering og inndeling av kolorektal kreft.....	21
3.6	Kovariater	23
3.6.1	Rettet asyklisk graf og utvalg av kovariater.....	23
3.6.2	Koding av kovariater	25
3.7	Statistisk metode.....	26

4	Resultater.....	27
4.1	Karakteristikk blant studieutvalget.....	27
4.2	Analyseresultater	31
5	Diskusjon.....	35
5.1	Resultatdiskusjon.....	35
5.1.1	Kolorektal kreft og kreft i kolon total	35
5.1.2	Kreft proksimalt og distalt.....	37
5.1.3	Kreft i rektum	39
5.1.4	Oppsummering	39
5.1	Metodediskusjon.....	40
5.2	Implikasjoner og videre studier	43
6	Konklusjon	45
	Referanseliste	46

Tabelliste

Tabell 1 Tarmavsnitt og ICD-koder tilknyttet dem.....	22
Tabell 2 Karakteristikk blant studieutvalg (n=95416) basert på inntak av vitamin D ved baseline (1996-2005). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).....	28
Tabell 3 Prosentvis inntak av vitamin D ved baseline (n=94516) og oppfølging (n=67527). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).	29
Tabell 4 Utvalgt karakteristikk blant studieutvalg (n=95416) basert på inntak av vitamin D og kolorektal kreft, proksimal kreft, distal kreft, rektal kreft og kreft i kolon total ved baseline (1996-2005). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).	30
Tabell 5 Risiko for kolorektal kreft, proksimal kreft, distal kreft, rektal kreft og kreft i kolon total avhengig av inntak av vitamin D. Analyser basert på repeterte målinger i den norske Kvinner og kreft-studien (n=95416). (Hasard ratio (HR) og 95% konfidensinterintervall (KI)).	33

Figurliste

Figur 1 Kolon inndelt etter tarmsavsnitt.	7
Figur 2 Tarmveggen fire lag.	8
Figur 3 Typer av polypper kolon og rektum.	10
Figur 4 Vitamin D-metabolisme.	13
Figur 5 Flytskjema over deltakerne.....	20
Figur 7 Utvalg av kovariater gjennom bruk av DAG.....	25

1 Innledning

I innledningen gis en oversikt over kreft i tykk- og endetarm og vitamin D. Deretter introduseres sammenhengen mellom vitamin D og kreft i tykk- og endetarm, etterfulgt av bakgrunn for valg av oppgave, formål og forskningsspørsmål.

1.1 Kreft i tykk- og endetarm

Kreft som har sin opprinnelse i tykk- eller endetarm kalles tykk- og endetarmskreft. På fagspråket brukes begrepet «kolorektal kreft» som kommer av at tykk- og endetarm henholdsvis kalles kolon og rektum. Kreft i tykktarm omtales ofte som colon cancer, og kreft i endetarm omtales ofte som rectal cancer (1). I litteraturen brukes forkortelsen CRC for kolorektal kreft, og vil brukes videre i denne oppgaven.

Krefttypen utvikler seg langsomt, og har en latenstid på 10-20 år (2). Adenoma-karsinoma-sekvensen beskriver utviklingen fra polypp til kreft gjennom initiering, vekst og malign transformasjon (3). Enkelt forklart oppstår det ukontrollert celledeling i kjertelepitelet av tarmslimhinnen hvor det etterhvert dannes en ondartet svulst (4). Dersom slike svulster ikke oppdages tidlig vil de vokse seg innover i tarmveggen å spre seg til andre organer via blod og lymfe (1). Typiske plasser for spredning er lokale lymfeknuter, lever, lunge, og mindre hyppig til hode og skjelett (5).

1.1.1 Epidemiologi

Prevalensen av CRC er preget av stor variasjon på verdensbasis, med økende forekomst i land under økonomisk utvikling, og overgang til vestlig diett og livsstil (6). Insidensen er høyest i Australia, New Zealand, vestlige land og USA, og lavest i Afrika og Sentral-Asia (7).

På verdensbasis er CRC den tredje hyppigste kreftformen blant menn, og den andre hyppigste kreftformen blant kvinner (8). I Norge er CRC den nest hyppigste kreftformen både blant menn og kvinner (9). Insidensen er høyere sammenlignet med andre nordiske land uten at man til nå vet hvorfor (9), og antall tilfeller har mer enn fordoblet seg siden krigen (10).

I år 2018 ble det påvist 3068 nye tilfeller blant menn og kvinner (10), og det antas at i år 2030-34 vil det være mer enn 6000 nye tilfeller årlig, som er en økning på mer enn 40% siden 2016 (9).

Det anslås at 1 av 20 vil få CRC i løpet av livet (4). Andelen som fortsatt lever etter fem år blant menn er omtrent 60 %, og for kvinner omtrent 65% (4). Dersom kreften kun befinner

seg lokalt (uten spredning) når den oppdages er andelen som lever etter fem år 90%, dersom sykdommen ikke oppdages før den har spredd seg er andelen som lever etter fem år redusert til 10-20% (9). Det er sjelden at man får CRC i yngre aldersgrupper (30–40 år), men forekomsten er økende etter 55 års- alder (1).

1.1.2 Etiologi og risikofaktorer

CRC er en multifaktoriell sykdom der både genetikk, epigenetikk, miljø, kosthold og livsstil spiller sammen (6). Risikofaktorer som ikke kan modifieres inkluderer alder og genetikk. Det antas imidlertid at en stor andel av CRC-tilfellene kan forebygges gjennom modifierbare risikofaktorer som kosthold og livsstil (9).

Ikke-modifiserbare årsaksfaktorer

Omtrent 75% av CRC-tilfeller oppstår sporadisk og uten at man kjenner til en genetisk arvelig disposisjon for sykdommen (7). Det er likevel antatt at ca. 20% av pasientene kan ha familiær opphoping av tykk- og endetarmskreft (FCRF) uten at den genetiske feilen er kjent (9). Hos om lag 3% av pasientene foreligger det kjente arvelige faktorer som gir svært forhøyet risiko for å utvikle sykdom (9). Av disse er de mest vanlige Lynch syndrom (LS) som gir om lag 10-47% forhøyet risiko (9), og Familiær adenomatøs polypose (FAP) der nærmest alle med tilstanden får CRC innen de fyller 40 år dersom de ikke opererer bort tykk- og endetarm (9). I tillegg til genetisk disposisjon er også langvarig kronisk inflammasjon i tarmen tett assosiert med økt risiko for CRC (6, 7). Når det oppstår skader, eller ødeleggelse av vev reagerer immunforsvaret med å skape inflammasjon i området (7). I den forbindelsen skilles det også ut ulike cytokiner som kan ha både pro- og antiinflammatoriske egenskaper (7). Vedvarende inflammasjon skaper genetiske og epigenetiske endringer som kan være viktige faktorer i kreftutviklingen (7). For eksempel kan cytokiner som skilles ut i forbindelse med IBD muligvis bidra til CRC ved å stimulere til økt celledeling, innvekst i tarmveggen og spredning (7). Andre cytokiner kan svekke apoptosen (7). Personer med inflammatorisk tarmsykdom (IBD)- ulcerøs kolitt (UC) eller chrons sykdom (CD) har økt risiko for CRC (9). Risikoen ser ut til å øke i takt med sykdommens varighet (9). Videre er primær skleroserende cholangitt (PSC) en annen sykdom som øker risikoen (9), og pasienter med PSC har også ofte samtidig IBD (11).

Modifiserbare årsaksfaktorer

Det er sterke bevis for at rødt- og prosessert kjøtt, alkohol og fedme øker risikoen for CRC (12), mens mat med høyt innhold av fiber (belgvekster, fullkornsprodukter, grønnsaker, frukt og bær) reduserer risikoen (12). Fysisk aktivitet er forbundet med redusert risiko for kreft i kolon, men ikke i like stor grad for kreft i rektum (9). I tillegg er det ifølge World Cancer Research Fund (WCRF) redusert risiko for CRC ved inntak av meieriprodukter og kalsiumsupplementer, og økt risiko for CRC dersom du er høy av vekst (13). WCRF vurderer at mat rik på vitamin C, inntak av fisk, inntak av vitamin D, eller inntak av multivitamin-supplementer er mulig risiko- reduserende faktorer (13). Vitamin C er foreløpig kun assosiert med kreft i kolon (14). Videre vurderes det at lavt inntak av ikke-stivelsesrike grønnsaker, lavt inntak av frukt og høyt inntak av hem-jern øker risikoen (13), men evidensen er fortsatt begrenset.

En person som røyker 40 sigaretter om dagen øker risikoen for CRC med 40% (13). I tillegg vil risikoen for å dø av CRC være dobbelt så høy (13). Videre har postmenopausale kvinner som mottar hormonbehandling redusert risiko for CRC (13).

Aspirin reduserer risikoen for CRC dersom man inntar minst 75 mg per dag i over 5 år (13). Det er også observert sammenhenger mellom antiinflammatoriske kostholdsmønstre og risikoen for å utvikle kreft (6). Middelhavskost er assosiert med redusert risiko, mens vestlige kosthold er assosiert med økt risiko (6). Middelhavskost inneholder mange antiinflammatoriske agenter som for eksempel fiber og umettet fett (15), mens vestlig kosthold inneholder mange proinflammatoriske agenter som rødt kjøtt og transfett (15). Det forskes også på om sammensetningen av mikrober i kolon kan påvirke utviklingen av CRC (6). I så fall kan kostholdet være en indirekte faktor, da kostholdet kan påvirke mikrobefolkningen (6). Enkelte bakterier kan muligvis fremme et proinflammatorisk miljø og dermed også fremme kreftutviklingen (6).

Det ser ut til at kreft lokalisert i ulike tarmavsnitt kan ha ulikt molekylært opphav, etiologi og ulike risikofaktorer (16). WCRF påpeker i sin rapport at kreft i ulike deler av kolon og rektum kan ha ulik patogenese og dermed også ulike kausale faktorer (14).

1.1.3 Tarmscreening og behandlingsmetoder

I Norge skal det fra år 2021 gradvis innføres et nasjonalt tarmscreeningsprogram for menn og kvinner. Screeningen starter fra det året de fyller 55 (17). Tarmscreeningen innebærer at det annethvert år over en tiårs-periode sendes inn avføringsprøver (17). I prøvene sees det etter

blod i avføringen- en indikasjon på at det kan være kreft i tarmen (17). Dersom det påvises blod i avføringen skal de få tilbud om kolonoskopi på et lokalt helseforetak (17). Formålet med tarmscreeningen er å oppdage forstadier til kreft, eller kreft på et tidlig stadium (18). Behandlingsmetoden for CRC er i dag kirurgisk reseksjon, cellegift, stråling, i noen tilfeller immunterapi og målrettet medikamentell behandling. Behandlingene er ofte forbundet med uønskede bivirkninger både mentalt og fysisk (19).

1.2 Vitamin D og kolorektal kreft

Vitamin D tilhører gruppen fettløselige vitaminer. Vitaminet finnes i to former, vitamin D₃ (cholecalciferol) og vitamin D₂ (ergocalciferol). Vitaminet dannes gjennom endogen produksjon i hud og fås også fra visse kilder i kosten. I kroppen omdannes vitaminet til det aktive steoridhormonet 1.25- dihydroksyvitamin D (1.25(OH)₂D) som blant annet er involvert i opp- og nedregulering av gener (20).

I 1980 ble det publisert en studie som indikerte at personer som oppholdt seg lite i sol og dermed hadde lavere nivåer av vitamin D hadde økt risiko for kreft i kolon (21). Etter dette er det publisert en mengde studier som utforsker assosiasjonen mellom inntak av vitamin D gjennom mat og supplementer, samt målinger av 25(OH)D i serum, men resultatene er fortsatt sprikende (14, 22, 23). En metaanalyse fra 2011 gjort for WCRF støtter resultatene om at det er en sammenheng mellom inntak av vitamin D, serum 25(OH)D og CRC (24). Ifølge WCRF er det publisert få nye studier siden da, og resultatene står derfor uendret i den tredje rapporten «Continuous Update Project (CUP)» fra 2018 (14). Oppsummert ble det funnet at for hver 2.5 µg økning i inntak av vitamin D fra mat per dag, reduseres risikoen for CRC med 5%. For tilsvarende inntak av vitamin D som supplement, ble det funnet 7% redusert risiko per 2.5 µg økning i inntak per dag for kreft i kolon, men ikke for total CRC og kreft i rektum (14).

Resultater fra andre epidemiologiske studier er imidlertid fortsatt sprikende (25-35), og få studier har undersøkt sammenhengen med ulike tarmavsnitt (25, 27-29, 31).

1.3 Formål og problemstilling

Med bakgrunn i ovenstående begrunnelse ble det valgt å undersøke sammenhengen mellom prediagnostisk inntak av vitamin D og insidens av kreft i ulike tarmavsnitt med følgende problemstilling:

Er det en sammenheng mellom prediagnostisk inntak av vitamin D og insidens av kreft i tykk- og endetarm ved ulike tarmavsnitt blant norske kvinner?

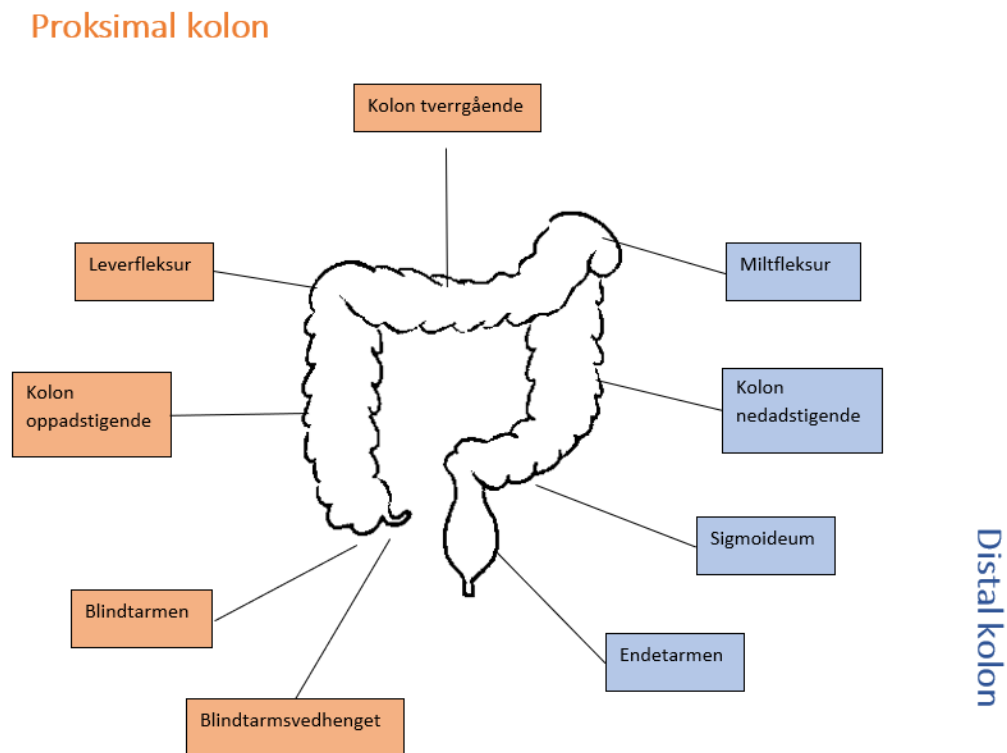
Spesifikt vil det undersøkes om økning i inntak, samt om inntak i tråd med anbefalingene for vitamin D er assosiert med tykk- og endetarmskreft.

2 Teori

2.1 Tykktarmen

Tykktarmen er en del av fordøyelseskanalen hos mennesker. Hos voksne mennesker er den om lag 1.5 meter lang og strekker seg fra slutten av tynntarmen (ileocøkkalklaffen) til anus. Tykktarmen (*colon*) består av flere tarmsavsnitt: blindtarmen (*coecum*), blindtarmsvedhenget (*appendix vermiformis*), kolon oppadstigende (*colon ascendens*), leverfleksur, kolon tverrgående (*colon transversum*), miltfleksur, kolon nedadstigende (*colon descendens*), den s-formede kolon (*colon sigmoideum*) og endetarmen/rektum (*rectum*).

Tykktarmen deles inn i proksimale kolon som inkluderer blindtarmen, blindtarmsvedhenget, kolon oppadstigende, leverfleksur og kolon tverrgående, og distale kolon som inkluderer miltfleksur, kolon nedstigende, sigmoideum, og rektum (18). Proksimale- og distale kolon kalles også henholdsvis for høyre- og venstresidige kolon. Videre er det også vanlig å snakke om kolon og rektum hver for seg. I denne oppgaven vil begrepene kolon, proksimale kolon, distale kolon, og rektum brukes. En illustrasjon over kolon med sine respektive tarmavsnitt kan sees på Figur 1.



Figur 1 Kolon inndelt etter tarmsavsnitt.

2.1.1 Kolons hovedfunksjoner

Hovedfunksjoner

De fleste næringsstoffer tas opp når maten passerer tynntarmen. Kolons hovedfunksjoner er derfor å ta opp væske og salter (36). Karbohydrater som cellulose og resistent stivelse kan imidlertid ikke fordøyes av menneskets enzymer og kommer derfor ufordøyd inn i kolon (36). All fordøyelse i denne delen av tarmen skjer gjennom mikrobiell fermentering (36).

Mikrobene bruker det meste av nedbrytningsproduktene selv, men produserer også vitaminer og korte fettsyrer som kan absorberes til blodet eller være næring for epitelcellene (36).

Vitaminene B og K kan være av ernæringsmessig betydning dersom inntaket i kosten er utilstrekkelig (36). Av de korte fettsyrene er det eddiksyre, propionsyre, og smørsyre som blir absorbert i betydelig grad (36). Smørsyre, også kalt butyrat har vist seg å være viktig næring for epitelcellene i kolon (37, s. 75). Det er også noe evidens for at butyrat kan være en del av den beskyttende effekten fiber har på kolon (37, s. 75).

Lymfepoliklene i tykktarmsveggen utgjør en viktig del av kroppens immunforsvar (36).

Immunforsvaret beskytter kroppen fra fremmede stoffer- og organismer, samtidig gjenkjennes og beskyttes kroppens egne stoffer (38). Immuncellenes aktivitet må være nøye regulert for å kunne skille mellom det som er skadelig og det som ikke er skadelig. Når reguleringsmekanismene ikke fungerer som de skal kan dette føre til ulike sykdomstilstander som for eksempel IBD (38).



Figur 2 Tarmveggenes fire lag.

2.2 Tykk- og endetarmskreft

Kreft eller ondartet neoplasi er en fellesbetegnelse på sykdommer forårsaket av unormal cellevekst, enten på grunn av økt celledeling eller nedsatt celledød (39).

Slimhinnen som vender inn mot lumen av fordøyelseskanalen utsettes jevnlig for mikrober, metabolitter og toksiske stoffer som befinner seg i tarmlumen (40). Epitelcellene fornyes derfor ofte, og har en omsetningstid på omtrent 4-7 dager (40). Den hurtige celledelingen øker risikoen for mutasjoner ettersom celledeling i seg selv kan føre til DNA-endringer (40).

Polypper

Fordøyelseskanalen kan på det enkleste beskrives som et rør med hulrom og vegger.

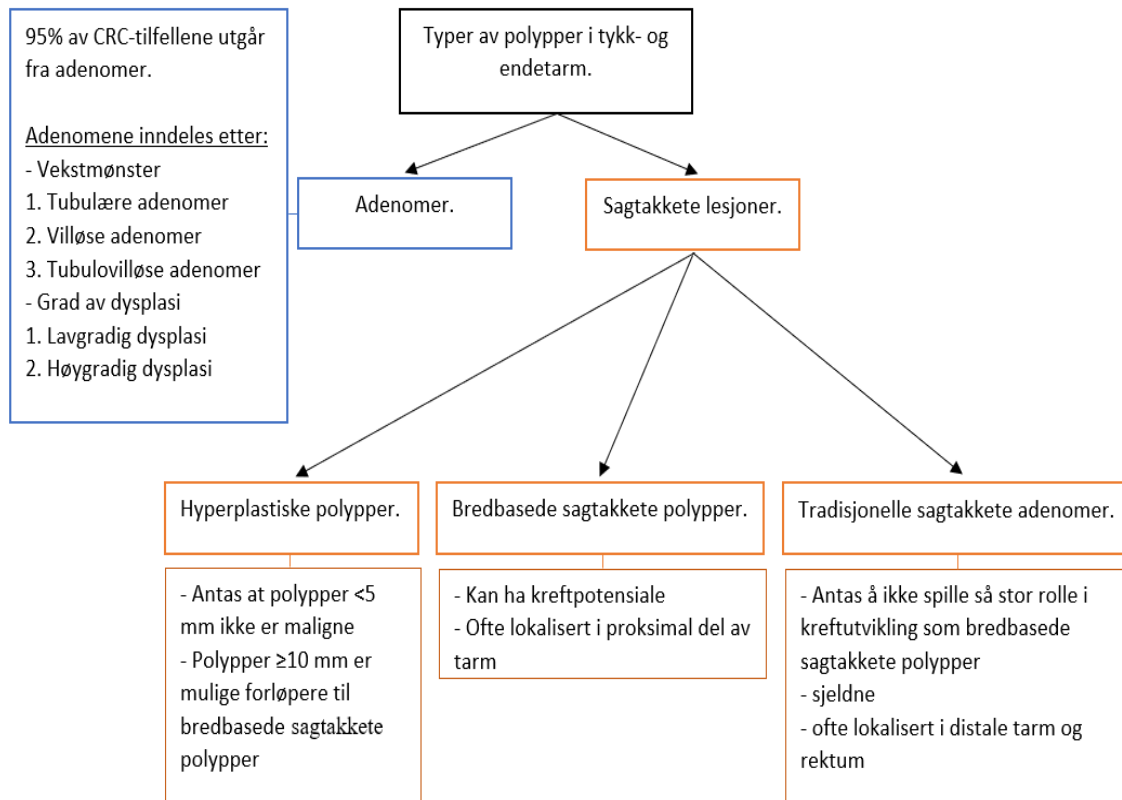
Hulrommet der tarminnholdet befinner seg kalles for tarmlumen. Tarmveggen består av fire lag: slimhinnen (mukosa), submukosa, muskularis og serosa (36), en illustrasjon kan sees på Figur 2. Det er fra polypper i tarmens slimhinne CRC ser ut til å oppstå.

Det finnes to hovedgrener av polypper i kolon og rektum, adenomer og sagtakkete lesjoner, en oversikt kan sees på Figur 3. Omtrent 95% av CRC-tilfellene har startet i en eller flere adenomer (18). Den hyppigste kreftformen kalles adenokarsinom (13), andre men mer sjeldne eksempler er mucinøst adenokarsinom og adenoskvamøst karsinom (13).

Adenomene klassifiseres etter vekstmønster og grad av dysplasi. Vekstmønsteret kan være tubulært (rørformet), villøst (dekt av totter), og tubulovilløst (blanding av tubulært og villøst). Med dysplasi menes grad av vekstforstyrrelse (lav- eller høygradig dysplasi) (18). Avanserte adenomer er adenomer som enten har høy grad av dysplasi eller er større enn 1 cm med villøse komponenter (18). Disse innehar et stort potensiale for å utvikle kreft. Generelt sies det at jo større adenomene er, og jo høyere grad av dysplasi desto større er risikoen for kreft (18).

Sagtakkete lesjoner kan deles inn i hyperplastiske polypper, bredbasete sagtakkete polypper og tradisjonelle sagtakkete adenomer (41). Av de sagtakkete lesjonene er det ofte de bredbasete sagtakkete polyppene som kan inneha kreftpotensiale (41).

De fleste polypper er benigne, det vil si at de er godartede. En av fire 50-årige, og omtrent halvparten av 70-årige har adenomer i tarmen (41). Under 10% av adenomene har potensiale for å utvikle kreft (41).



Figur 3 Typene av polypper i kolon og rektum.

2.3 Ulikheter langs kolon og rektum

WCRF påpeker i sin rapport at kreft i ulike deler av kolon og rektum kan ha ulike patogenese og dermed også ulike kausale agenter (14). I dette avsnittet oppsummeres ulikheter som kan tale for at det er hensiktsmessig å analysere inntak av vitamin D og sammenhengen med CRC i ulike tarmavsnitt.

Embryologi, fysiologi og biokjemi

Hele fordøyelsessystemet utvikles fra det som embryologisk kalles tarmrøret. Tarmrøret deles inn i tre avsnitt: fortarm, midttarm og baktarm. Proksimale kolon utgår fra det som under utviklingen kalles midttarm, mens distale kolon utgår fra det som kalles baktarm (42).

Proksimale kolon mottar blod fra arterien som kalles «*arteria mesenterica superior*», mens distale tarm mottar blod fra «*arteria mesenterica inferior*» (42). Kapillærnettverket som omkranser proksimale kolon består av flere lag, mens kapillærnettverket som omgir distale kolon består av et lag (42). Epitellaget i kolon består av sylinderepitel, mens epitellaget i rektum består av flerlaget plateepitel (36).

Noen typer av antigener finnes kun i slimhinnen av proksimale kolon hos voksne (42).

Slimhinnen i proksimale kolon uttrykker nøytralt mucin, mens slimhinnen rektalt uttrykker surt mucin (42). Kryptene i distale kolon er gjennomsnittlig dypere enn kryptene i proksimale kolon (42).

Fermenteringen som leder til dannelse av kortkjedede fettsyrer kan være opptil åtte ganger høyere i proksimale kolon sammenlignet med distale kolon, førstnevnte har også kapasitet til å ta opp mye mere vann og elektrolytter (42). Videre ser det også til å være forskjeller i gallesyremetabolisme, samt ulikheter i uttrykk av og aktiviteten til enzymer langs kolon og rektum (42).

Genetikk og tumorbiologi

Molekylært sett ser det ut til å være tre hovedveier som driver utviklingen av CRC: kromosomal instabilitet (CIN), mikrosatelittinstabilitet (MSI) og CpG øymetylator- fenotyper (CIMP) (40). Ved CIN skjer det feil under celledelingen som fører til at kromosomene i dattercellen endres i antall eller struktur (43). Begrepet MSI brukes når det oppstår feil i repeterende DNA-sekvenser / endringer i basepar (mikrosatelitter) (43). CIMP fører i denne sammenheng til hypermetylering av promoterområdet og forhindrer dermed at genet kommer til uttrykk (40). Tumorer i proksimale kolon oppstår ofte grunnet MSI og CIMP (16, 40, 42, 44), mens tumorer i distale kolon ofte oppstår grunnet CIN (40, 42, 44).

Mutasjoner i B-raf (BRAF) og PIK3CA-genet dominerer i proksimale kolon, mens mutasjoner i TP53 dominerer distalt og rektalt (16). Videre ser det ut til at mutasjoner i KRAS ofte rammer området rundt blindtarmen (16). Det ser også ut til at proksimale- og distale kolon har ulik sensitivitet for fluorouracil-basert cellegift (42).

Epidemiologi

Kreft proksimalt ser ut til å oppstå oftest hos damer, blant eldre og i områder med lav insidens av CRC (16, 42). Kreft distalt ser ut til å ramme flere menn (16), i yngre aldersgrupper og i områder med høy insidens (42). Insidensen av proksimal kreft ser ut til å øke, mens insidensen av kreft distalt ser ut til å gå ned (18, 42). Noe kan sannsynligvis tilskrives en eldre befolkning hvor proksimal kreft ser ut til å opptre oftere (18). En annen årsak kan være at kolonoskopi og fjerning av polypper ikke fungerer like effektivt på proksimale kolon når det gjelder insidens av kreft og dødelighet (18). Kreft distalt og kreft i rektum oppdages ofte tidligere av flere årsaker. Kreft distalt er forbundet med synlig blod i avføringen (9), noe som leder til at man oppsøker lege tidligere enn kreft proksimalt. Proksimal kreft oppdages ofte på grunn av anemi. Det ser også ut til at prognosen og mortaliteten kan være ulik avhengig av

hvor i tykktarmen kreften er lokalisert (16, 18), for eksempel er 5-års overlevelsen lavere og dødeligheten høyere blant de proksimale krefttilfellene (18).

Kosthold og livsstil

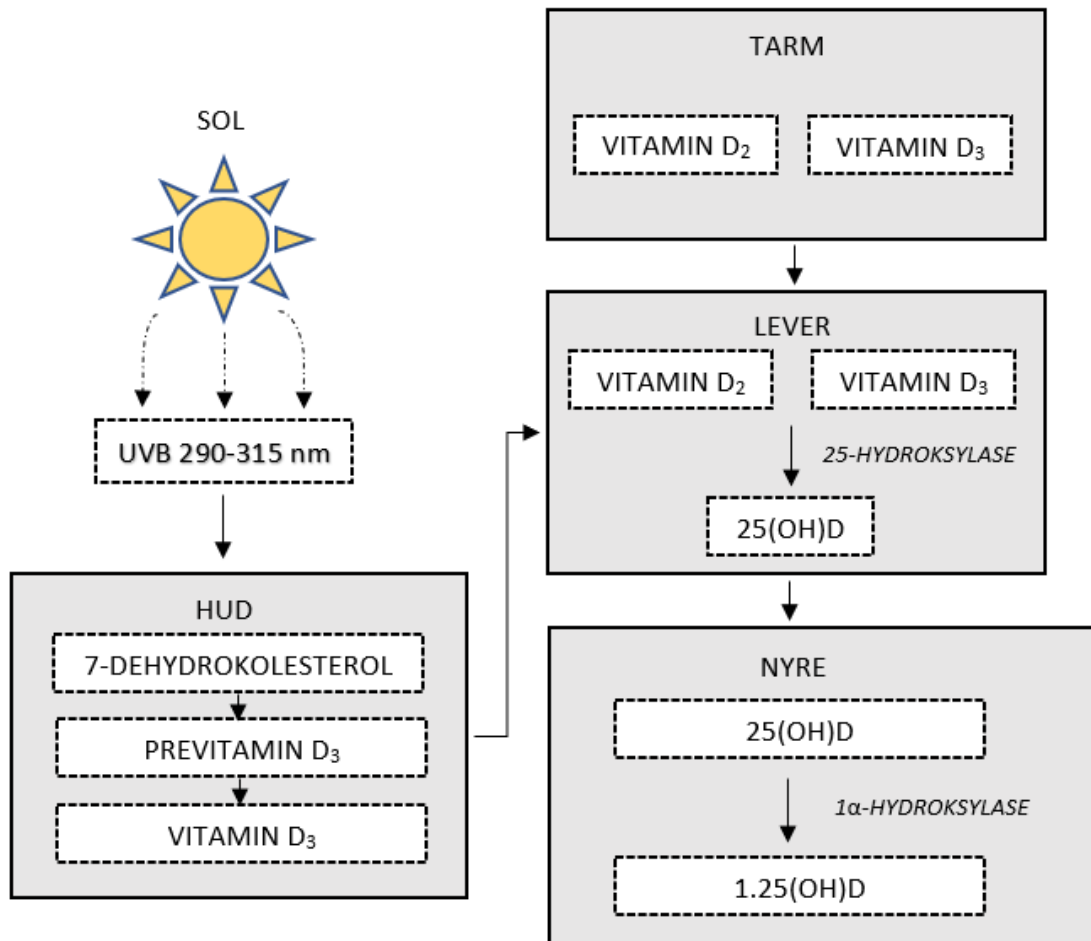
Flere studier finner ulik sammenheng mellom risikofaktorer og tarmavsnitt. I den europeiske prospektive undersøkelsen av kreft og ernæring (EPIC-studien) ble det for eksempel funnet at fysisk inaktivitet, røyk og diabetes økte risikoen for CRC (16). I analysene basert på tarmavsnitt ble imidlertid sammenhengen med fysisk inaktivitet kun signifikant for kreft proksimalt (16). Sammenhengen blant røykere sammenlignet med ikke-røykere var signifikant for kreft proksimalt og rektalt, men ikke distalt (16). Diabetes var signifikant assosiert med kreft proksimalt og distalt men ikke for kreft rektalt (16).

For menn og kvinner var høyde, kroppsmasseindeks (KMI), midjemål og midje-hofte-ratio signifikant assosiert med CRC (16). I analysene basert på tarmavsnitt blant menn var sammenhengen med KMI og økt midjemål sterkere for kreft proksimalt og distalt sammenlignet med kreft rektalt (16). For kvinnene var økning i høyde sterkere assosiert med kreft proksimalt (16).

I en annen studie ble det funnet en sterkere sammenheng mellom alkohol og kreft rektalt sammenlignet med kreft i kolon (45). Kjøtt var sterkere assosiert med kreft distalt og rektalt sammenlignet med proksimal kreft (45).

2.4 Vitamin D

2.4.1 Vitamin D metabolisme



Figur 4 Vitamin D-metabolisme.

En illustrasjon av vitamin D-metabolismen kan sees på Figur 4.

7-dehydrokolesterol er et molekyl som produseres i huden. Molekylet inkorporeres i plasmamembranen på celler som ligger i over- og lærhud på mennesker (46).

Når 7-dehydrokolesterol utsettes for ultrafiolette stråler (UVB) som har en bølgelengde på 290-315 nanometer(nm) omdannes molekylet til previtamin D₃ (46). I neste steg omdannes previtamin D₃ til vitamin D₃ (cholecalciferol) (46).

Vitamin D₃ frigjøres fra plasmamembranen og entrer sirkulasjonen bundet til vitamin D-bindende protein (VDBP) (20). Forblir vitamin D₃ i sirkulasjonen vil det ha en halveringstid på 36-78 timer (46). Tas vitaminet opp av adipocytter som befinner seg i underhuden eller

andre fettlagre vil halveringstiden forlenges med omtrent 2 måneder- vitaminet kan frigjøres i perioder med lav tilførsel av vitamin D (46). Vitamin D₃ kan også fraktes via blod til lever for videre omdanning (46).

Fra maten tas vitamin D opp sammen med fett via kylomikromer i tynntarmens epitelceller, som deretter transporteres via lymfer og blod til leveren (20).

I leveren omdannes vitamin D₃ til 25(OH)D via enzymet 25-hydroksylase (20). 25(OH)D er i utgangspunktet et inaktivt hormon. Det vil utelukkende være aktivt ved svært høye og ikke-fysiologiske serumkonsentrasjoner (46). På grunn av at 25(OH)D i seg selv virker hemmende på 25-hydroksylasen kan ikke serumkonsentrasjonen stige uendelig (46).

Den mest kjente plassen for videre omdannelse skjer i nyrene, hvor det strengt regulerte enzymet 1 α -hydroksylase omdanner 25(OH)D til det aktive hormonet 1.25(OH)₂D. Dette enzymet er regulert av serum- fosfat og paratyroideahormonet (PTH).

I målceller bindes 1.25(OH)₂D til vitamin D reseptor (VDR), som deretter danner reseptorkompleks med retinol x reseptor (RXR), en reseptor for vitamin A (20). VDR-RXR-komplekset binder til deoksyribonukleinsyre (DNA) og er således involvert i regulering av ulike gener (20). Mest kjent er oppregulering av kalsiumtransporterende proteiner og benvevsproteiner som er viktig for mineralisering av beinvev (20).

Katabolismen av både 25(OH)D og 1.25(OH)₂D skjer primært gjennom to cytokrom P450 enzymer, CYP24 og CYP3A4 (46). Førstnevnte befinner seg hovedsakelig i nyrene, mens CYP3A4 befinner seg i lever og tynntarm (46).

2.4.2 Kilder til vitamin D og anbefalinger

Vitamin D fra sol

Den viktigste kilden til vitamin D er sol. Generelt sies det at dersom ansikt og armer eksponeres for sol 5-15 minutter 1-3 ganger i uka vil tilstrekkelig vitamin D-status oppnås (47). Syntesen er imidlertid kompleks, og påvirkes av flere faktorer slik som breddegrader, partikler i atmosfæren, kroppstemperatur, solkrem, arr, brannskader, hudpigmentering, klær og alder (46).

Populasjoner som bor i geografiske områder som ligger høyere enn 40 breddegrader har noen få måneder i året hvor det dannes vitamin D i huden (48). I Norge er det derfor stort sett ingen endogen produksjon av vitamin D i perioden Oktober til Mars (48).

Et fall på atmosfærisk ozon kan øke den månedlige dannelsen av vitamin D med 15%, dette fordi ozon i seg selv absorberer UV-strålene (46). Omdannelsen er også avhengig av

kroppstemperatur som igjen er styrt av flere andre faktorer som for eksempel trening og feber (46).

Solkrem har evne til å absorbere, svekke og reflektere solstrålene noe som gjør at den endogene produksjon av vitamin D i hud går ned (46). Bruk av solkrem reduserer imidlertid risikoen for hudkreft og bør ikke gå på bekostning av unødvendig soling (48).

Personer som har arr eller brannskader produserer mindre vitamin D. Alvorlig brannskader vil derfor ofte medføre lav vitamin D-status (46). Personer med mørk hud er i risikogruppen for lav vitamin D-status på grunn av hudpigmentet melanin. Melanin absorberer og svekker solstrålene (46). Den endogene produksjonen av vitamin D i hud reduseres også med alder (46).

Vitamin D fra mat

Vitamin D₃ fås hovedsakelig fra tran, fet fisk, fiskelever, vitamintilskudd, og mat tilsatt vitamin D₃ slik som spisefett, og lettmelk (20). Vitamin D₂ (ergocalciferol) finnes i noen typer sopp og gjær men utgjør ikke en betydelig kilde i kostholdet (20).

Langs nordlige breddegrader, og for noen utsatte grupper med redusert syntese, eller for personer som oppholder seg lite i sol vil mat være en særlig viktig kilde til vitamin D (20). Hvor mye som tas opp fra tarmen er i likhet med dannelsen av vitamin D i hud kompleks og styrt av flere faktorer. Etersom vitamin D tas opp sammen med fett i tarmen vil alle tilstander som påvirker opptaket av fett også påvirke opptaket av vitamin D. Dette innebærer tilstander som påvirker gastrisk og pankreatisk sekresjon, sekresjon av galle og dannelsen av miceller, opptak inn og transport ut av tarmcellene (46). Dette gjelder for eksempel personer med cøliaki, kronisk pankreatitt, chrons sykdom, leversvikt, cystisk fibrose og personer som har gått gjennom gastric bypass (46).

Sykdommer i nyrene vil kunne påvirke dannelsen og effektiviteten til enzymet 1.25(OH)D-hydroksylase og derfor også dannelsen av 1.25(OH)D.

Sykdommer i leveren vil kunne redusere mengden gallesyre. Når mengden gallesyre reduseres fører dette til malabsorpsjon av fett, og derfor også mindre absorpsjon av vitamin D (46). Sykdommer i lever vil også kunne ramme 25(OH)D-hydroksylase og derfor også redusere dannelsen av 25(OH)D. Sykdommer i leveren påvirker også syntesen av VDBP og derfor også tilstedeværelsen av 25(OH)D og 1.25(OH)D i serum (46).

Personer som tar gallesyre-bindende medisiner vil kunne få redusert opptak av vitamin D (46). Det er også flere typer av medisiner som øker aktiviteten til enzymene CYP24 og CYP3A4, noe som fører til økt katabolisme av både 25(OH)D og 1.25(OH)D (46).

Videre viser studier at overvektige har lavere vitamin D-nivå sammenlignet med normalvektige (46). Det antas at dette er fordi vitamin D tas opp og fordeler seg i fettvevet (46). NNR skriver at det er indikasjoner på at overvektige har lavere effekt av supplementtilskudd på serum 25(OH)D sammenlignet med normalvektige (49).

Vitamin D anbefalinger

I Norge følges anbefalingene for daglig inntak og serumnivåer satt av Nordic Nutrition Recommendations (NNR).

For barn og voksne er anbefalingene 10 µg/dag, og for eldre over 75 år anbefales 20 µg/dag (49). Ørret, sild, laks og makrell inneholder 6-12 µg vitamin D₃ per 100g, og er blant de eneste naturlige kildene foruten tran som kan ha vesentlig betydning for dagsinntaket. Tran inneholder 10 µg vitamin D₃ per 5ml (en teskje). Lettmelk (0.5% fett) er tilsatt 0.4µg per 100g, som betyr at for de fleste vil melk bidra som et supplement, men det vil ikke være av vesentlig betydning (20).

Grenseverdier og anbefalinger for serum 25(OH)D er satt i forhold til hva som ivaretar optimal benhelse (50). Alvorlig mangel: <30 nmol/L, mangel: 30-50 nmol/L, og tilstrekkelige verdier: ≥50 nmol/L (49). En øvre grense er satt basert på risiko for hyperkalsemi (50). For voksne er denne grensen 100 µg per dag, og for barn mellom 1-10 år er grensen satt til 50 µg per dag.

25(OH)D har en halveringstid i serum på opptil flere uker, og reflekterer både D vitamin fra kost og sollys. Den er derfor ansett som den beste refleksjon på D-vitamin status over tid (20). Hvilke orale doser som skal til for å oppnå optimal vitamin D-status vil være individuelt. Etersom mengde 25(OH)D i serum i seg selv virker hemmende på enzymet 25-hydroksylase gir dette ulike effekter hos personer med lav og høy vitamin D-status. Personer som har lave konsentrasjoner av 25(OH)D i serum vil øke serumnivået mer enn personer som har høyere serumnivåer (46). For eksempel er det estimert at personer med serumkonsentrasjoner <50 nmol/L gjennomsnittlig vil øke serumnivået med 1.2 nmol/L for hver µg av vitamin D de inntar per dag. For personer som har serumkonsentrasjoner på <10 nmol/L vil serumkonsentrasjonen kunne stige med opptil 3.45 nmol/L per µg økning i inntak per dag (46).

Langvarig solesponering fører ikke bare til dannelsen av previtamin D₃ og vitamin D₃, men også nedbrytning av disse metabolittene. Dette gjør at det oppnås en «steady state» der omlag 10-15% av 7-dehydrokolesteroleet omdannes til previtamin D₃ (46). Det foreslås forøvrig at dette er årsaken til at det ikke dannes toksiske nivåer av vitaminet under langvarig

soleksponering (46).

Ettersom at overvektige muligvis har lavere effekt av kosttilskudd på serum 25(OH)D sammenlignet med normalvektige (49) er det mulig at det vil kreves høyere doser for at vitamin D-statusen skal stige tilstrekkelig.

Vitamin D-status og kolorektal kreft

Anbefalingene for inntak av vitamin D og vitamin D-status er satt for å sikre optimal helse. Det er omdiskutert om vitamin D kan beskytte mot CRC, og derfor også hvilke grenseverdier for serum 25(OH)D man bør oppnå for å redusere risikoen for CRC (51). I en studie fra 2018 der 17 kohorter ble slått sammen (52) ble det funnet at 75-100 nmol/L var forbundet med lavere risiko for CRC. Dette er altså mye høyere enn det som skal til for å opprettholde normal helse anbefalt av NNR (≥ 50 nmol/L).

Lav vitamin D-status er omtalt som en global pandemi (53). I tillegg viser mange studier at majoriteten av CRC-pasienter har lav vitamin D-status (54-56). Det er foruroligende at vitamin D potensielt kan beskytte mot en alvorlig sykdom som CRC når mange går rundt med lav vitamin D-status. I en rapport utgitt av Nasjonalt råd for ernæring år 2018 er det laget en tabell over undersøkelser som er gjort i Norge og som dermed kan gi en pekepinn på vitamin D-status i den friske befolkningen (50). En kan for eksempel lese at 60% av 16-åringene som deltok i FitFutures-undersøkelsen hadde serumnivåer < 50 nmol/l (50). Dersom vitamin D-status gjennom livet er viktig for å forebygge kreft er dette i så fall bekymringsfullt. For eksempel ble det i en metaanalyse fra 2020 som undersøkte sammenhengen mellom inntak av vitamin D og de ulike prosessene av adenoma-karsinoma-sekvensen funnet indikasjoner på vitamin D kan forebygge dannelsen av adenomer (57). De fant at totalt inntak av vitamin D (inntak via mat + kosttilskudd) reduserte risiko for dannelse av adenom med 13% (RR=0.87, 95% KI, 0.82–0.92). Det ble også funnet 20% redusert risiko for kolorektale adenomer blant deltakerne som hadde høyere nivåer av sirkulerende 25(OH)D (RR=0.80, 95% KI, 0.71–0.89). Dette kan med andre ord være en indikasjon på at vitamin D-status er viktig allerede før dannelsen av adenomet, og dermed også allerede tidlig i livet.

2.4.1 Vitamin D og kolorektal kreft

Det forskes mye på mekanismene bak vitamin D sin antatte beskyttende rolle i utvikling av kreft, blant annet dens funksjon i regulering av celledeling, differensiering, programmert celledød, antiinflammatoriske effekter, angiogenese og immunforsvaret (58). Etter hvert er

det også funnet at enzymet som omdanner 25(OH)D til aktivt hormon ikke bare befinner seg i nyrene, men også lokalt i andre organer, deriblant i tarmen (20). Det er kjent at VDR befinner seg i tarm- og immunceller (20) og at kreftceller ser ut til å være tilknyttet til plasmanivå av 25(OH)D, og ikke 1.25(OH)₂D (20).

Det er også indikasjoner på at variasjon / polymorfisme i gener mellom individer kan øke eller redusere risikoen for CRC. For eksempel fant en studie at spesifikke polymorfismer i gener involvert i metabolismen av vitamin D muligvis kan påvirke sammenhengen mellom totalt inntak av vitamin D og risiko for CRC (59). Videre fant WCRF i sin metaanalyse fra 2011 redusert risiko for CRC blant personer som hadde polymorfisme i genet som koder for vitamin D-reseptoren (VDR) (24).

Det er også indikasjoner på at samtidig inntak av vitamin D og kalsium kan redusere risikoen for CRC (34, 57).

3 Material og metode

3.1 Studiepopulasjon

NOWAC er en stor norsk prospektiv kohortstudie som startet opp i 1991 (60). Formålet med studien ved etablering var å vurdere sammenhengen mellom p-pillebruk og insidens av brystkreft (60). Deltakerne er kvinner mellom 30-70 år, valgt ut tilfeldig fra det norske folkeregisteret (60).

Alle kvinner som er bosatt i Norge og registrert i det norske folkeregisteret får tildelt et personlig fødsels- og personnummer. Fødselsnummeret består av fødselsdato og år, og personnummeret består av fem siffer unikt for hver person. Fødsels- og personnummeret benyttes derfor som et identifikasjonsnummer som videre kan kobles til nasjonale registre (60). De ulike nasjonale registrene inneholder informasjon om emigrering, dødsfall og kreftdiagnoser som muliggjør en tilnærmet komplett oppfølging av kvinnene som deltar i NOWAC.

Datainnsamlingen i NOWAC er i stor grad blitt gjort ved bruk av selvadministrerte spørreskjemaer. Kvinnene besvarer om lag fire sider med spørsmål som omhandler bruk av p-piller, hormonell erstatningsterapi, reproduktiv historie, alder ved menarke og menopause, røykevaner, alkoholinntak, fysisk aktivitet, antropometri, sosioøkonomisk status, screening av brystkreft, brystkreft i familien, solvaner og selvrappporterte sykdommer (60). I tillegg har de fleste besvart et fire-siders matvarefrekvensskjema (FFQ) om kosthold (60). NOWAC er tidligere beskrevet detaljert av andre (60).

I perioden 1991-2007 deltok om lag 172 000 kvinner i studien (61). Spørreskjemaer sendt ut før 1996 inkluderte ikke FFQ-delen, så det er kun kvinnene som har besvart spørreskjemaer mellom 1996 og 2005 som er inkludert i denne oppgaven (n=101316). Kvinnenes første besvarelse av FFQ er derfor satt som baseline. Noen av disse kvinnene fylte også ut et lignende spørreskjema omtrent 6 år senere, som er andre måletidspunkt for de repeterte målingene i oppgaven (n=67527).

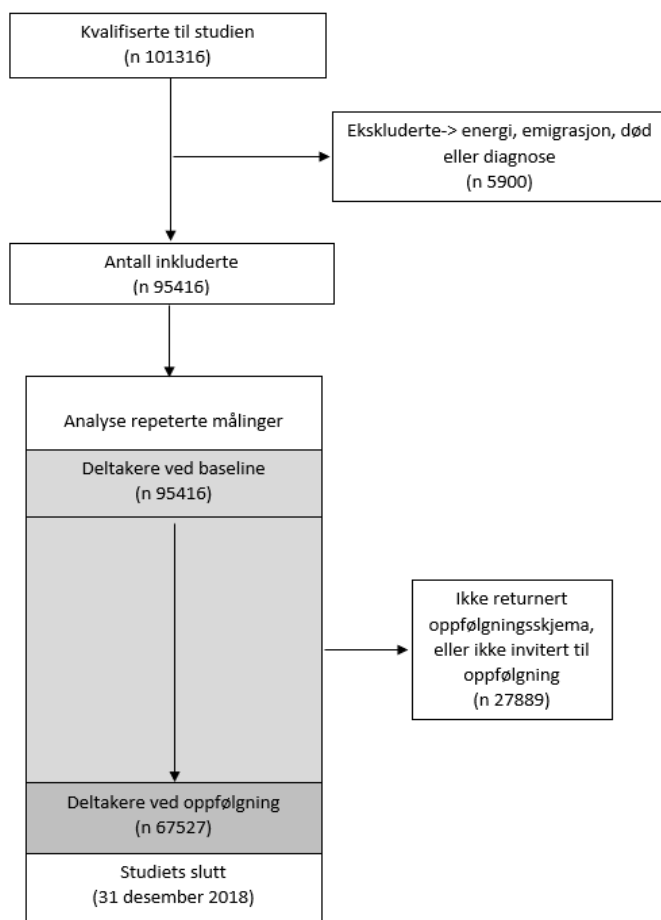
Alle kvinnene som deltar i NOWAC har gitt informert samtykke. Studien er godkjent av det norske datatilsynet og regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (61). Kvinnene kan trekke seg når de vil uten å oppgi noen grunn for det.

3.2 Ekskluderinger

Kvinner som ved baseline hadde hatt eller hadde en kreftdiagnose (n=4343), var emigrerte (n=3) eller døde (n=7) ble ekskludert. Videre ble alle deltakere som ved baseline og ved andre måletidspunkt hadde energiinntak på, >3500 kcal (n=841) eller <500 kcal (n=706) ekskludert. Totalt ble 95416 deltakere inkludert for videre analyser i denne oppgaven.

3.3 Oppfølgingsdata

For deltakerne som ikke hadde svart på spørreskjemaet to ganger ble oppfølgingen avsluttet ved det tidspunktet de kunne ha svart på andre måletidspunkt (n=27889). Av disse fikk 412 kvinner en CRC-diagnose etter at oppfølgingstiden var avsluttet. De ble ikke regnet som CRC-tilfeller i analysene da de ble sensurerte før diagnosetidspunktet. Figur 5 viser et flytskjema over deltakerne i denne oppgaven.



Figur 5 Flytskjema over deltakerne.

3.4 Eksponering: Inntak av vitamin D

Inntaket av vitamin D er estimert ut fra FFQ-besvarelsene. FFQ som er brukt i NOWAC baserer seg på et norsk kosthold, og reflekterer det generelle matinntaket fra siste år. Alle matvarer som inneholder vitamin D: fet fisk, flytende tran, egg, beriket smør/margarin- og melk er inkludert i beregnet inntak av vitamin D. Flytende tran er den viktigste kilden til vitamin D gjennom kosten ved siden av fet fisk.

FFQ i NOWAC er tidligere validert samt vurdert gjennom test-retest og fikk en kappa-estimator som lå mellom 0.5-0.8 (62). Dette samsvarer med andre studier som har tatt i bruk FFQ, men kan bidra til å attenuere effektestimater (62). Validering av estimert fiskeinntak og inntak av essensielle fettsyrer i NOWAC viste god korrelasjon med målte serum- fosfolipider (63).

Det bemerkes at det i utgangspunktet finnes svært mange kosttilskudd på markedet som inneholder vitamin D, blant annet trankapsler. Hvert kosttilskudd kan inneholde ulike mengder, ulike former og ulike doseringer av vitamin D. I tillegg har innholdet av vitamin D vært ustabil og endret seg over tid i noen av disse kosttilskuddene. I denne oppgaven er det derfor valgt å ikke inkludere andre rapporterte kosttilskudd enn flytende tran der vitamin D-innholdet har vært stabilt gjennom hele oppfølgingsperioden.

3.5 Utfall: Klassifisering og inndeling av kolorektal kreft

Når en person får kreft i Norge er legene forpliktet å melde dette inn til krefregisteret (64). Krefertilfellet skal meldes inn både ved mistanke, ved diagnose eller dersom det oppdages ved obduksjon (64). Utfall av interesse, herunder CRC, er hentet fra krefregisteret og alle tilfeller er bekreftet.

Krefregisteret klassifiserer type CRC etter internasjonale klassifiserings-system (ICD). CRC-tilfeller i denne oppgaven er identifisert med ICD-10 kodene C18-20 (65) og ICD-0-3 kodene C199 og C209 (66).

ICD-10 C18.0-18.9 omhandler ondartet kreft i kolon og klassifiseres etter hvor i tarmen kreften har oppstått (blindtarm, blindtarmsvedheng, tykktarm oppadstigende del, leverfleksur, tverrkolon, miltfleksur, tykktarm nedstigende del, sigmoideum, overlappende svulst i tykktarm, tykktarm uspesifisert (65). ICD-10 C19 og ICD-0-3 C199 omhandler ondartet svulst i overgang mellom sigmoideum og endetarm. ICD-10 C20 og ICD-0-3 C209 omhandler ondartet svulst i endetarm (65, 66). En anatomisk fremstilling av de ulike

tarmavsnittene kan sees på Figur 1.

Det er gjort overlevelsesanalyser for fem utfall: CRC, kreft i kolon total, kreft i proksimal kolon, kreft i distal kolon og kreft i rektum. Hvilke ICD-koder og hvilke deler av kolon det er valgt å inkludere i hver av disse fem analysene kan sees i Tabell 1.

Det bemerkes at hvilke tarmavsnitt som inngår i ulike inndelinger av kolon kan variere i litteraturen. I dette prosjektet er det valgt å klassifisere alle tarmavsnitt som ligger proksimalt for miltfleksuren som høyresidig / proksimal , mens alle tarmavsnitt som ligger distalt for miltfleksuren er klassifisert som venstresidig / distal (18).

Tabell 1 Tarmavsnitt og ICD-koder tilknyttet dem.

Tarmavsnitt	ICD-10	ICD-3
Kolorektal	C18-C20	C199 Ondartet svulst i overgang mellom sigmoideum og endetarm C209 Ondartet svulst endetarm
Proksimale kolon	C18.0 Blindtarm med Ileocøkalklaff C18.1 Blindtarmsvedheng C18.2 Tykktarm oppadstigende C18.3 Leverfleksur C18.4 Tverrcolon	
Distale kolon	C18.5 Miltfleksur C18.6 Tykktarm, nedstigende C18.7 Sigmoideum	
Kolon total	C18 Ondartet svulst i tykktarm C18.0 Blindtarm med Ileocøkalklaff C18.1 Blindtarmsvedheng C18.2 Tykktarm, oppadstigende C18.3 Leverfleksur C18.4 Tverrcolon C18.5 Miltfleksur C18.6 Tykktarm, nedadstigende C18.7 Sigmoideum C18.8 Overlappende svulst i tykktarm C18.9 Tykktarm, uspesifisert	
Rektum	C20 Ondartet svulst i endetarm	C209 Ondartet svulst endetarm

3.6 Kovariater

Kovariatene for denne oppgaven er valgt ut etter kjente risikofaktorer og ved bruk av rettet asyklisk graf (DAG).

3.6.1 Rettet asyklisk graf og utvalg av kovariater

DAG er et hjelpemiddel for å velge ut hvilke faktorer som skal inkluderes i en multivariabel statistisk modell der hensikten er å undersøke kausale årsakssammenhenger (67). Den kan visualiseres grafisk, og består av noder, eller punkter som er variablene man legger inn i grafen, og piler mellom punktene som viser til kausale sammenhenger mellom de inkluderte variablene (67). Gjennom variabelpunktene danner pilene såkalte stier (paths). Pilene kan kun peke i en retning derav begrepet «rettet», og en sti kan ikke ende opp tilbake til seg selv i en syklus, derav begrepet «asyklisk» (67). Figur 6 viser en DAG over sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC, henholdsvis grønn og blå node.

Kovariatene for denne studien er kjent gjennom litteraturen: alder, høy kroppsmasseindeks (KMI), det å være høy av vekst (høyde), røykevaner, alkohol, samt rødt- og prosessert kjøtt da de er assosiert med økt risiko for CRC (14). Videre er kovariatene fysisk aktivitet, meieriprodukter/kalsium, og fiber valgt ut da disse er assosiert med redusert risiko for CRC (14). Utdanning er også tatt med fordi høy eller lav utdanning ofte påvirker livsstil og kostholdsvaner (68).

De grå nodene, sollys og vitamin D-produksjon i hud er kovariater som ikke er tilgjengelig for denne oppgavens analyser. Sollys vil påvirke vitamin D-produksjon i hud og er derfor satt som forløper til eksponeringen. Fysisk aktivitet er assosiert med høyere eksponering for sollys, og derfor satt som forløper til vitamin D-produksjon i hud.

Den røde noden (høyde) er satt som forløper til KMI da kroppshøyde inngår i formelen for å beregne KMI. Høyde er også satt som forløper til kovariatene totalt energiinntak og CRC, henholdsvis fordi det antas at en høyere kropp har behov for mer energi, og fordi økt høydevekst er assosiert med økt risiko for CRC. Grafen foreslår å ikke justere for høyde når en skal undersøke den totale sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC.

Den blå noden, post-meno hormonterapi (PMH) er forløper til CRC da PMH er assosiert med redusert risiko for CRC. Grafen foreslår også her å ikke justere for denne kovariaten når en skal undersøke den totale sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC.

De hvite nodene er kovariater grafen anbefaler at man justerer for. Alder er satt som forløper

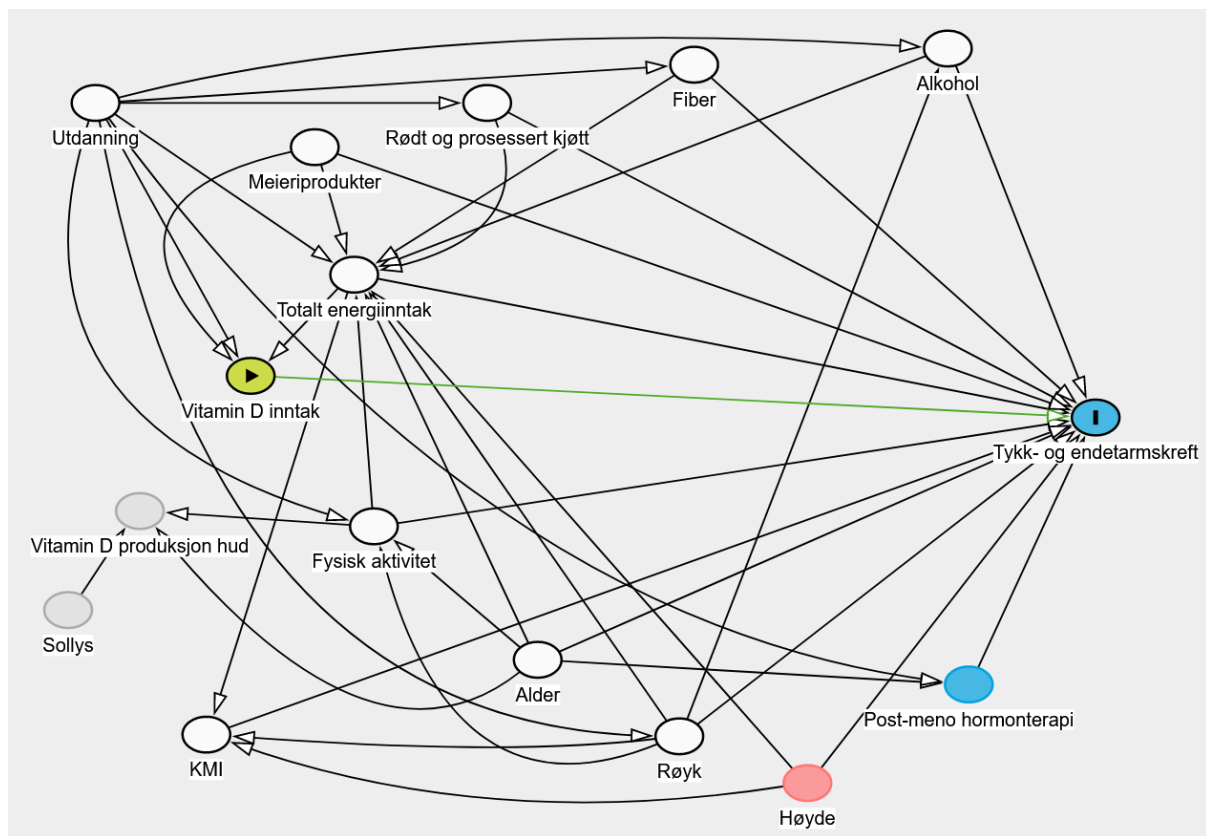
til PMH og CRC da begge kovariatene er assosiert med økning i alder. Videre er alder satt som forløper til KMI, antakelsen er at både matinntak og forbrenning blir lavere med økt alder noe som igjen vil påvirke KMI.

Utdanning er satt som forløper til flere kovariater med følgende antakelser: de med høyere utdanning er mer fysisk aktive, har høyere inntak av vitamin D, spiser mindre rødt- og prosessert kjøtt, inntar mer fiber, drikker mindre alkohol og færre røyker sammenlignet med lavere utdanning.

Det totale energiinntaket er etterkommer av all mat en person spiser eller drikker. Det antas at energiinntaket kan påvirkes av høyde, røyk og fysisk aktivitet av følgende grunn: en høyere kropp har behov for mer energi, de med høyere fysisk aktivitet har høyere behov for energi sammenlignet med mindre fysisk aktive, de som røyker har et lavere energiinntak enn ikke-røykere.

Det totale energiinntaket vil påvirke en persons KMI og er derfor satt som forløper til denne kovariaten. Økning i KMI er assosiert med økt risiko for CRC og derfor satt som forløper til CRC. Det antas at røyk vil påvirke KMI på grunn av at røyking øker forbrenningen. Røyk er videre forløper både til CRC og alkohol, henholdsvis fordi røyking øker risikoen for CRC, og fordi man tenker at de som røyker også drikker mer alkohol. Alkohol er i likhet med røyk direkte relatert til CRC og er derfor satt som forløper til CRC.

Flere meieriprodukter er beriket med vitamin D og er derfor forløper både til inntak av vitamin D og det totale energiinntaket.



Figur 6 Utvalg av kovariater gjennom bruk av DAG.

3.6.2 Koding av kovariater

Alder ble brukt som tidsvariabel i Cox regressionsmodellene. KMI er beregnet ut fra selvrapportert vekt (kg) og høyde (meter) ($\text{vekt}/\text{høyde}^2$), og delt inn etter WHO sine kategorier (69): (undervekt [$\text{KMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$], normalvekt [$\text{KMI} 20\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$], overvekt [$\text{KMI} 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$] og fedme [$\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$]). Fysisk aktivitet er rapportert på en skal fra 1-10, og kategorisert som lav [1-4], middels [5-6] og høy [7-10]). Selvrapportert vekt og høyde er tidligere validert (70, 71). Utdanning er hentet fra spørreskjemaet fra baseline og kategorisert etter antall år med skole (lav [< 10 år], middels [10-12 år], høy [> 12 år]). Røyk er kodet kategorisk (aldri røyket, tidligere røyker, røyker nå).

Kostvariablene er hentet fra FFQ- både ved baseline og ved andre måletidspunkt. Rødt kjøtt er beregnet ved å slå sammen inntaket av koteletter, biff og steik i gram per dag. Prosessert kjøtt er beregnet ved å slå sammen inntaket av pølser, kjøttkaker/karbonader, og kjøttpålegg.

Meieriprodukter er beregnet ut fra inntak av melk og ost i gram per dag. I analysene er rødt- og prosessert kjøtt, meieriprodukter og fiber kategorisert i tre like store inntaksgrupper. Inntaket av alkohol er kategorisert etter helsedirektoratets anmodning (72): (inget inntak [0g/dag],

anmodet [$<10\text{g/dag}$], høyt [$\geq 10\text{g/dag}$]. Energi er kodet som kontinuerlig variabel og rapportert i kilokalorier (kcal/dag).

3.7 Statistisk metode

Beskrivende statistikk av studiedeltakerne ved baseline er presentert i prosenter eller medianverdier og 5-95 persentiler. De statistiske analysene er gjennomført ved bruk av Stata/MP 16.1.

De rapporterte målingene av kosthold og andre faktorer ble estimert ved baseline og deretter fulgt til andregangsregistrering og estimert på nytt. Deretter ble deltakerne, avhengig av hva som hendte først, fulgt opp til insidens av CRC, emigrering, død eller avslutning på oppfølging, 31. desember 2018. For deltakerne som ikke hadde svart på andregangsregistreringen ($n=27889$) ble oppfølgingen avsluttet ved det tidspunktet de kunne ha svart.

Sammenhengen mellom estimert inntak av vitamin D og CRC, proksimal kreft, distal kreft, kreft i kolon total og kreft i rektum er undersøkt med Cox proporsjonale hasard regresjonsanalyser i tre modeller (aldersjustert analyse, multivariabel analyse, og multivariabel+energijustert analyse) med alder som tidsskala. Det er rapportert hasard ratio (HR) og 95% konfidensintervall (KI). P-verdi <0.05 ble ansett som signifikant.

Vitamin D inntaket er undersøkt og rapportert på to måter:

1. Inntak av vitamin D som kontinuerlig variabel:

- Test for 5 μg økning i inntak.

2. Inntak av vitamin D som kategorisk variabel:

- Lavt inntak $<10 \mu\text{g}$ (referanseverdi)

- Middels inntak 10-19 μg

- Høyt inntak $\geq 20 \mu\text{g}$

I den multivariabel analysen ble det justert for konfunderende faktorer identifisert gjennom bruk av DAG (67): røykestatus, KMI, fysisk aktivitet og utdanning, samt inntak av rødt kjøtt, prosessert kjøtt, meieriprodukter, alkohol, og fiber. I den energijusterte analysen er det justert for alle de samme variablene i tillegg til energiinntak. Forutsetninger for proporsjonale hasarder ble testet med Schoenfeld residual test.

4 Resultater

4.1 Karakteristikk blant studieutvalget

1774 kvinner ble diagnostisert med CRC under oppfølgingstiden. Av disse var 1228 lokalisert i kolon, hvorav 726 i proksimal- og 467 i distal del av kolon, mens 465 av tilfellene var lokalisert i rektum (tabell 4).

Gjennomsnittlig alder for en CRC-diagnose var 56 år. For kreft lokalisert proksimalt, distalt, rektalt og i kolon total var den gjennomsnittlige alderen henholdsvis 57, 55, 55 og 56 år.

Kvinnene som fikk kreft hadde en median oppfølgingstid på om lag 6 år (spenn 1-17 år), mens de som ikke fikk kreft hadde en median oppfølgingstid på 11 år (spenn 1-17 år).

Ved baseline hadde 71% (n=1261) av de som fikk en CRC-diagnose et inntak av vitamin D på <10 µg. 19% (n=337) inntok 10-19 µg, mens 10% (n=176) hadde inntak på ≥20 µg per dag (tabell 2). Tilsvarende fordeling sees for det totale studieutvalget der 72% (n=68276) hadde et inntak på <10 µg, 18% (n=17269) inntok 10-19 µg, og 10% (n=9871) inntok ≥20 µg per dag (tabell 2).

Median og gjennomsnittlig inntak av vitamin D ved baseline var 6.0 og 8.9 µg/dag. Ved oppfølging var det henholdsvis 6.8 og 9.7 µg/dag (hele studieutvalget) (tabell 4).

Innenfor den kategoriserte vitamin D-variabelen (lavt, middels og høyt inntak) var median inntak ved baseline- og oppfølging henholdsvis 4.7, 13.9 og 27.9 µg/dag og 5.3, 13.7 og 28.6 µg/dag. Det ser dermed ut til at inntaket kan ha gått litt opp i den laveste og høyeste inntaksgruppen ved måletidspunkt nummer to, mens inntaket stort sett var det samme i den midterste inntaksgruppen (tabell 2).

Gjennomsnittlig alder innenfor den kategoriserte vitamin D-variabelen (lav, middels, høyt inntak) var henholdsvis 52, 53 og 53 år. Gjennomsnittlig KMI var 24 for de kategorisert til lavt inntak- og 25 for de kategorisert til middels- og høyt inntak av vitamin D.

Det ser ut til å være flere som røyker daglig i den laveste inntaksgruppen av vitamin D, 30% sammenlignet med middels- og høyt inntak der 28% av kvinnene røyker daglig (tabell 2).

Videre ser man at flere rapporterte lav fysisk aktivitet i den laveste inntaksgruppen av vitamin D, 29% sammenlignet med middels og høy inntaksgruppe av vitamin D der henholdsvis 23- og 20% har et lavt fysisk aktivitetsnivå. Det er et lavere inntak av meieriprodukter i den laveste inntaksgruppen av vitamin D, 166 g/dag sammenlignet med middels og høyt inntak, der kvinnene rapporterer et daglig inntak på henholdsvis 220- og 230 g/dag. Til sist i tabell 2 ser en at energiinntaket øker i takt med vitamin D-kategoriene, 1559 kcal/dag sammenlignet

med henholdsvis 1793- og 1833 kcal/dag.

Tabell 3 viser at 71% av deltakerne ikke endret sitt inntak av vitamin D fra baseline til oppfølging, 14% av deltakerne hadde et lavere inntak, og 15% et høyere inntak.

Median alder ved baseline er høyere for kvinnene som får kreft enn for den totale studiepopulasjonen (tabell 4). KMI er stort sett den samme i alle kreftgruppene (KMI 24 kg/m²), foruten blant kvinnene med kreft proksimalt i kolon der KMI var 25 kg/m² ved baseline. Det ser også ut til å være en høyere andel av de med lav utdanning (<10år) som får kreft sammenlignet med hele studieutvalget (tabell 4).

Tabell 2 Karakteristikk blant studieutvalg (n=95416) basert på inntak av vitamin D ved baseline (1996-2005). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).

	Kategorisert inntak av vitamin D		
	Lavt (<10 µg) Median (5-95 persentil)	Middels (10-19 µg) Median (5-95 persentil)	Høyt (≥20 µg) Median (5-95 persentil)
Antall deltakere ved baseline	68276	17269	9871
Antall CRC-tilfeller	1261	337	176
Inntak av vitamin D ved baseline (µg/d)*	4.7 (1.6-8.9)	13.9 (10.3-18.9)	27.9 (20.9-35.0)
Inntak av vitamin D ved oppfølging (µg/d)	5.3 (2.0-9.2)	13.7 (10.3-18.9)	28.6 (20.7-36.2)
Alder ved baseline (år)	51 (42-65)	52 (42-67)	53 (43-67)
KMI ved baseline (kg/m ²)#	24 (19.7-32.4)	24 (19.6-31.2)	24 (19.5-30.4)
Røykestatus ved baseline (%)†			
Aldri røkt	35	38	37
Røkt tidligere	35	34	35
Røyker daglig	30	28	28
Fysisk aktivitetsnivå ved baseline (%)‡			
Lavt	29	23	20
Middels	43	43	42
Høyt	28	34	38
Antall år med utdanning ved baseline (%)§			
<10 år	26	26	27
10-12 år	35	32	33
> 12 år	39	42	40
Inntak av meieriprodukter ved baseline (g/d)¶	166 (10.0-600.0)	220 (14.3-650.0)	230 (14.3-687.5)
Inntak av rødt kjøtt ved baseline (g/d)§§	13 (0-35.4)	13 (0-35.4)	13 (0-34.5)
Inntak av prosessert kjøtt ved baseline (g/d) £	30 (4.1-72.9)	29 (4.1-72.6)	28 (4.1-70.9)
Inntak av alkohol ved baseline (g/d)	2 (0-11.6)	2 (0-12.4)	2 (0-12.3)
Inntak av fiber ved baseline (g/d)	20 (10.5-31.7)	23 (12.6-34.6)	23 (12.7-35.5)
Inntak av energi ved baseline (kcal)	1559 (924.8-2315.9)	1793 (1121.7-2643.3)	1833 (1174.3-2699.7)

* Inntak av vitamin D er basert på all mat som inneholder vitamin D + flytende tran

n 93250 ved baseline.

† n 94225 ved baseline.

‡ n 86708 ved baseline.

§ n 90039 ved baseline.

|| n 93967 ved baseline

¶ meieriprodukter=melk + ost.

§§ rødt kjøtt=steik + kotelett + biff.

£ prosessert kjøtt=pølse + kjøttkaker + kjøttpålegg.

Tabell 3 Prosentvis inntak av vitamin D ved baseline (n=94516) og oppfølging (n=67527). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).

Kategorisert inntak av vitamin D ved baseline	Kategorisert inntak av vitamin D ved oppfølging			Totalt
	Lavt (<10 µg)	Middels (10-19 µg)	Høyt (≥20 µg)	
Lavt (<10 µg)	59	9	3	61
Middels (10-19 µg)	8	7	3	18
Høyt (≥20 µg)	3	3	5	11
Totalt	70	19	11	100

Tabell 4 Utvalgt karakteristik blant studieutvalg (n=95416) basert på inntak av vitamin D og kolorektal kreft, proksimal kreft, distal kreft, rektal kreft og kreft i kolon total ved baseline (1996-2005). Den norske Kvinner og kreft-studien (NOWAC).

	Hele studieutvalget	Kolorektal kreft	Kreft i kolon total	Proksimal kreft	Distal kreft	Rektal kreft
	Median (5-95 persentil)	Median (5-95 persentil)	Median (5-95 persentil)	Median (5-95 persentil)	Median (5-95 persentil)	Median (5-95 persentil)
Antall kreft-tilfeller		1774	1228	726	467	465
Totalt inntak av vitamin D ved baseline (µg/d)§	6.0 (1.9-28.0)	6.1 (2.0-27.7)	6.0 (2.0-28.2)	5.9 (1.9-28.5)	6.4 (2.2-27.4)	6.1 (2.1-27.0)
Totalt inntak av vitamin D ved oppfølging (µg/d)	6.8 (2.3-29.2)	6.7 (2.4-28.4)	6.6 (2.3-28.5)	6.5 (2.3-29.8)	6.8 (2.5-27.3)	6.9(2.8-27.8)
Inntak vitamin D kategorisert baseline (%)						
Lavt (<10 µg)	71.6	71.9	71.6	72.9	69.4	72.8
Middels (10-19 µg)	18.1	18.5	18.9	17.4	20.8	17.8
Høyt (≥20 µg)	10.4	9.6	9.6	9.8	9.9	9.5
Alder ved baseline	51 (42-65)	55 (45-68)	55 (45-69)	56 (46-69)	54 (44-69)	54 (44-67)
KMI ved baseline*	24 (19.7-32.0)	24 (19.7-32.0)	24 (19.7-32.0)	25 (19.9-33.5)	24 (19.7-32.0)	24 (19.7-32.0)
Røykestatus ved baseline (%)**						
Aldri røkt	36	34	35	35	35	35
Røkt tidligere	35	36	36	35	39	35
Røyker nå	30	29	29	30	26	29
Fysisk aktivitets nivå ved baseline (%)***						
Lavt	27	29	29	30	29	27
Medium	43	42	42	43	40	45
Høyt	30	29	29	27	31	29
Antall år med utdanning ved baseline (%)****						
<10 år	26	37	38	39	36	34
10-12 år	34	34	34	33	35	32
>12 år	40	29	28	27	29	34
Inntak av meieriprodukter ved baseline (g/d)	184 (10.0-612.5)	179 (10.0-614.3)	182 (10.0-612.5)	175 (10.0-612.5)	200 (14.3-612.5)	163 (5.72-616.8)
Inntak av rødt kjøtt ved baseline (g/d)	13 (0-35.4)	12 (0-35.4)	13 (0-35.7)	12 (0-36.7)	13 (0-34.5)	12 (0-35.1)
Inntak av prosessert kjøtt ved baseline (g/d)	29 (4.1-72.9)	28 (4.1-70.8)	28 (4.1-70.9)	27 (4.1-70.1)	29 (4.1-74.3)	28 (4.1-70.8)
Inntak av alkohol ved baseline (g/d)	1.6 (0-11.9)	1.5 (0-11.4)	1.4 (0-11.4)	1.4 (0-10.9)	1.5 (0-12.4)	1.5 (0-11.4)
Inntak av fiber ved baseline (g/d)	21 (11.0-32.8)	20 (10.4-32.4)	20 (10.3-32.1)	20 (10.3-31.9)	21 (10.1-32.5)	20 (10.6-32.6)
Inntak av energi ved baseline (kcal)	1627 (965.5-2449.4)	1562 (930.5-2383.2)	1567 (934.2-2405.1)	1549 (931.8-2359.3)	1602 (952.0-2416.3)	1548 (910.8-2347.0)

§ Inntak av vitamin D er basert på all mat som inneholder vitamin D + flytende tran

* n 93250 ved baseline

** n 94225 ved baseline

*** n 86708 ved baseline

**** n 90039 ved baseline

4.2 Analyseresultater

Analyseresultatene som nå blir beskrevet kan sees i tabell 5.

Kolorektal kreft

Både i den aldersjusterte- og i den multivariable analysen ble det funnet at 5 µg økning i inntak av vitamin D per dag reduserte risikoen for CRC med 4% (aldersjustert analyse: HR=0.96, 95% KI,0.93-0.99, p=0.01, multivariabel analyse: HR=0.96, 95% KI,0.92-1.00, p=0.03). Ved ytterligere justering for energiinntak ble den signifikante sammenhengen svekket (energijustert analyse: HR=0.97, 95% KI,0.93-1.01, p=0.13).

Ved kategorisk inndeling av vitamin D viste den aldersjusterte- og den multivariable analysen henholdsvis 23- og 14 % redusert risiko for CRC ved inntak på ≥ 20 µg/dag, sammenlignet med referansekategori < 10 µg/dag (aldersjustert analyse: HR=0.77, 95% KI,0.65-0.90, p=0.00, multivariabel analyse: HR=0.86, 95% KI, 0.66-0.98, p=0.03). Ved ytterligere justering for energiinntak ble den signifikante sammenhengen svekket (energijustert analyse: HR=0.83, 95% KI,0.68-1.02, p=0.07).

Kreft i kolon total

I den aldersjusterte- og i den multivariable analysen ble det funnet at 5 µg økning i inntak av vitamin D per dag reduserte risiko for kreft i kolon total med henholdsvis 4- og 5%, (aldersjustert analyse: HR=0.96, 95% KI,0.93-1.00, p=0.04, multivariabel analyse: HR=0.95, 95% KI,0.90-0.99, p=0.02). Ved ytterligere justering for energiinntak ble den signifikante sammenhengen svekket (energijustert analyse: HR=0.96, 95% KI,0.91-1.01, p=0.08).

Ved kategorisk inndeling av vitamin D indikerer den multivariable analysen 16% redusert risiko for kreft i kolon total blant de som har et inntak på 10-19 µg/dag sammenlignet med referanseverdi < 10 µg/dag- sammenhengen er imidlertid ikke signifikant (multivariabel analyse: HR=0.84 95% KI,0.70-1.01, p=0.06). Sammenhengen svekkes ytterligere ved justering for energiinntak (energijustert: HR=0.86, 95% KI,0.72-1.04, p=0.12).

Ved kategorisk inndeling av vitamin D indikerer den multivariable analysen 22% redusert risiko for kreft i kolon total blant de som har et inntak på ≥ 20 µg/dag sammenlignet med referanseverdi < 10 µg/dag- sammenhengen er imidlertid ikke signifikant (HR=0.78, 95% KI, 0.62-1.00, p=0.05). Sammenhengen svekkes ytterligere ved justering for energiinntak (HR=0.81, 95% KI, 0.64-1.04, p=0.10).

Proksimal kreft

Den multivariable analysen indikerer at 5 µg økning i inntak av vitamin D er assosiert med 5% redusert risiko for kreft proksimalt, men resultatet er ikke signifikant (multivariabel analyse: HR=0.95. 95% KI,0.89-1.01, p=0.07). Sammenhengen blir ytterligere svekket ved justering for energiinntak (energijustert analyse: HR=0.95. 95% KI,0.89-1.01, p=0.12). For kategorisk inndeling av vitamin D ble det i den multivariable- og i analysen med justering for energiinntak funnet at de som hadde middels inntak av vitamin D (10-19 µg), sammenlignet med referansekategori (<10 µg) hadde henholdsvis 28- og 27% redusert risiko for kreft proksimalt (multivariabel analyse: HR=0.72. KI,0.56-0.93, p=0.01, energijustert analyse: HR=0.73. KI,0.57-0.94, p=0.02).

Distal kreft

Den aldersjusterte analysen indikerer at 5 µg økning i inntak av vitamin D per dag er assosiert med 6% redusert risiko for kreft distalt, men resultatet er ikke signifikant (HR=0.94. 95% KI,0.89-1.00, p=0.06). Sammenhengen svekkes ytterligere i den multivariable- og i analysen med justering for energiinntak (multivariabel analyse: HR=0.96. 95% KI, 0.89-1.03, p=0.24, energijustert analyse: HR=0.98. 95% KI,0.91-1.06 p=0.62)

I den aldersjusterte analysen for kategorisk inndeling av vitamin D indikeres det at inntak av vitamin D på ≥ 20 µg/dag sammenlignet med referanseverdi <10 µg/dag reduserer risikoen for kreft distalt med 26 %, men sammenhengen er ikke signifikant (alderjustert analyse: HR=0.74. 95% KI,0.53-1.02, p=0.07). Sammenhengen svekkes ytterligere i den multivariable- og i analysen med justering for energiinntak (multivariabel analyse: HR=0.80. 95% KI, 0.54-1.18, p=0.26, energijustert analyse: HR=0.87. 95% KI,0.58-1.29, p=0.48).

Rektal kreft

For kontinuerlig inndeling av vitamin D blir det ikke funnet sammenheng med kreft rektalt. I den aldersjusterte analysen for kategorisk inndelingen av vitamin D ser det ut til å være 33% redusert risiko for kreft rektalt blant de med høyt inntak ≥ 20 µg/dag sammenlignet med referanseverdi <10 µg/dag (alderjustert analyse: HR=0.67. KI,0.48-0.94, p=0.02). Den signifikante sammenhengen svekkes imidlertid i de multivariable analysene (multivariabel analyse: HR=0.85 95% KI, 0.58-1.27, p=0.43, energijustert analyse: HR=0.88. 95% KI,0.59-1.32, p=0.54).

Tabell 5 Risiko for kolorektal kreft, proksimal kreft, distal kreft, rektal kreft og kreft i kolon total avhengig av inntak av vitamin D. Analyser basert på repeterte målinger i den norske Kvinner og kreft-studien (n=95416). (Hasard ratio (HR) og 95% konfidensinterintervall (KI)).¹

Inntak av vitamin D Analyse av repeterte målinger	Aldersjustert analyse				Multivariabel analyse				Multivariabel og energijustert analyse			
	n (antall kasuser)	HR	95% KI	p	n (antall kasuser)	HR	95% KI	p	n (antall kasuser)	HR	95% KI	p
Kolorektal kreft												
Kontinuerlig (5µg økning)	1774	0.96	0.93-0.99	0.01	1198	0.96	0.92-1.00	0.03	1198	0.97	0.93-1.01	0.13
Kategorisk												
Referanseverdi (<10 µg)	349	1.00			227	1.00			227	1.00		
10-19 µg	1260	0.95	0.84-1.07	0.36	859	0.93	0.80-1.08	0.36	859	0.96	0.83-1.12	0.60
≥20 µg	165	0.77	0.65-0.90	0.00	112	0.86	0.66-0.98	0.03	112	0.83	0.68-1.02	0.07
Kreft i kolon total												
Kontinuerlig (5µg økning)	1228	0.96	0.93-1.00	0.04	828	0.95	0.90-0.99	0.02	828	0.96	0.91-1.01	0.08
Kategorisk												
Referanseverdi (<10 µg)	237	1.00			146	1.00			146	1.00		
10-19 µg	870	0.91	0.79-1.05	0.22	604	0.84	0.70-1.01	0.06	604	0.86	0.72-1.04	0.12
≥20 µg	121	0.80	0.66-0.96	0.02	78	0.78	0.62-1.00	0.05	78	0.81	0.64-1.04	0.10
Proksimal kreft												
Kontinuerlig (5µg økning)	726	0.98	0.94-1.03	0.36	483	0.95	0.89-1.01	0.07	483	0.95	0.89-1.01	0.12
Kategorisk												
Referanseverdi (<10 µg)	134	1.00			77	1.00			77	1.00		
10-19 µg	513	0.85	0.70-1.03	0.10	358	0.72	0.56-0.93	0.01	358	0.73	0.57-0.94	0.02
≥20 µg	79	0.86	0.68-1.09	0.21	48	0.80	0.59-1.08	0.15	48	0.81	0.59-1.11	0.18
Distal kreft												
Kontinuerlig (5µg økning)	467	0.94	0.89-1.00	0.06	320	0.96	0.89-1.03	0.24	320	0.98	0.91-1.06	0.62
Kategorisk												
Referanseverdi (<10 µg)	94	1.00			62	1.00			62	1.00		
10-19 µg	332	0.99	0.79-1.25	0.94	229	0.99	0.74-1.32	0.95	229	1.06	0.79-1.42	0.70
≥20 µg	41	0.74	0.53-1.02	0.07	29	0.80	0.54-1.18	0.26	29	0.87	0.58-1.29	0.48
Rektal kreft												
Kontinuerlig (5µg økning)	465	0.95	0.89-1.01	0.10	310	0.99	0.92-1.07	0.77	310	1.00	0.93-1.08	0.97
Kategorisk												
Referanseverdi (<10 µg)	95	1.00			68	1.00			68	1.00		
10-19 µg	333	1.01	0.80-1.27	0.93	213	1.17	0.89-1.54	0.27	213	1.20	0.91-1.60	0.21
≥20 µg	37	0.67	0.48-0.94	0.02	29	0.85	0.58-1.27	0.43	29	0.88	0.59-1.32	0.54

¹ Multivariabel analyse er justert for: røykestatus, rødt kjøtt, prosessert kjøtt, meieriprodukter, alkohol, KMI, fysisk aktivitet, utdanning og fiber.

Multivariabel analyse + energijustert analyse er justert for: røykestatus, rødt kjøtt, prosessert kjøtt, meieriprodukter, alkohol, KMI, fysisk aktivitet, utdanning, fiber og energi.

5 Diskusjon

5.1 Resultatdiskusjon

I denne oppgaven er sammenhengen mellom inntak av vitamin D og risiko for CRC, kreft i kolon total, kreft proksimalt, kreft distalt, og kreft i rektum undersøkt. Analysene er basert på repeterte målinger på inntak av vitamin D fra NOWAC-studien og data fra kreftregisteret. Oppsummert indikerte analysene at 5 µg økning i inntak av vitamin D per dag var assosiert med redusert risiko for CRC og kreft i kolon total (aldersjustert- og multivariabel analyse). Videre ble det funnet indikasjoner på at høyt inntak (≥ 20 µg/dag), sammenlignet med lavt inntak (< 10 µg/dag) av vitamin D var assosiert med redusert risiko for CRC (aldersjustert- og multivariabel analyse). Den sterkeste sammenhengen ble observert for kreft proksimalt der middels inntak (10-19 µg/dag), sammenlignet med lavt inntak av vitamin D reduserte risikoen med 28- og 27% (multivariabel- og analyse justert for energiinntak). Det ble ikke funnet sammenheng med kreft distalt eller kreft i rektum. Oppgaven indikerer at inntak av vitamin D har ulik sammenheng med ulike tarmavsnitt.

5.1.1 Kolorektal kreft og kreft i kolon total

Sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC, samt kreft i kolon total ble svekket ved justering for energiinntak. Energikonfundering er et komplisert tema innen ernæringsepidemiologi og det er vanskelig å si nøyaktig hva som skjer med sammenhengen mellom inntak av vitamin D og risikoen for kreft når energi blir inkludert i analysene. Etersom energiinntaket både henger sammen med fysisk aktivitetsnivå og kroppsstørrelse (73) som justeres for i analysene vil dette delvis men ikke fullstendig justere for personers ulike energibehov. Energiinntak og næringsstoffer har også ofte nær relasjon (73). Dette kommer også frem i denne oppgaven ved at energiinntaket øker i takt med økt inntak av vitamin D (tabell 3). På grunn av denne sammenhengen vil inntak av vitamin D kunne få en ikke-kausalt sammenheng med utfall om en ikke justerer for energi (73). Det ser imidlertid ikke ut til at energi konfunderer sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC eller kreft i kolon total i stor grad. I både de kategoriske- og de kontinuerlige analysene forskyves konfidensintervallet med et par desimaler og runder akkurat 1. HR i aldersjustert, multivariabel- og i analyse justert for energiinntak holdes relativt konstant. Basert på valgt grenseverdi for signifikans ($p < 0.05$) er det ikke sammenheng etter justering for energiinntak. En kan likevel ikke utelukke at det er en sammenheng ettersom at det er så liten forskjell på

HR og KI i de tre ulike analysene.

Flere studier har funnet sammenheng mellom inntak av vitamin D og CRC (25, 31). En av disse fant i likhet med denne oppgaven redusert risiko for CRC med økende inntak av vitamin D blant kvinner (22). Den andre studien fant kun en beskyttende effekt av vitamin D for CRC blant menn når analysene ble stratifisert for kjønn (31). I studien til McCullough et al. (31) ble inntaket av vitamin D fordelt i kvintiler, hvor de sammenligner kvintil 2-5 med kvintil 1. Personene som ligger i kvintilene 1-3 har et inntak på under 7.2 µg/dag, mens de som ligger i kvintil 4 og 5 ligger over 7.2 µg/dag. Det er få deltakere med kreft innenfor hver kvintil, 42-62 blant kvinner og 65-100 blant menn. Inntaket er med andre ord kategorisert ulikt sammenlignet med denne oppgaven, de har få kvinner med kreft og har valgt andre justeringsvariabler (alder, røyk, utdanning, fysisk aktivitet, familiehistorie av CRC, energiinntak, prosentvis inntak av fett, grønnsaker, multivitaminer og postmenopausal hormonterapi)- noe som kan medvirke til at vi ikke observerer tilsvarende resultater blant kvinnene. Til sist er oppfølgingstiden deres kort (år 1992-93 til 1997), og ettersom CRC utvikler seg over lang tid kan oppfølgingstiden være av betydning. I gjeldene oppgave er spennet på oppfølgingstiden både for hele studieutvalget og blant krefttilfellene 1-17 år.

Det er imidlertid mange studier som ikke finner noen sammenheng med CRC (27-30, 33, 35, 74). Det kan på en side være fordi det ikke er noen sammenheng. På en annen side er også resultatene preget av at det er ulike inntaksgrupper av vitamin D, ulikt antall deltakere, etnisitet, alder, lengde på studie, kjønn, og ulike justeringsfaktorer. For eksempel ble det i en metaanalyse fra 2020 funnet signifikant sammenheng mellom inntak av vitamin D fra mat og risiko for CRC blant kvinner, men ikke blant menn, henholdsvis (RR=0.81. 95% KI,0.72–0.92, p=0.034) og (RR=0.94. 95% KI,0.82-1.06, p=0.815). Med andre ord en mulig indikasjon på at det kan være ulikheter mellom menn og kvinner. I samme studie ble det også funnet en invers sammenheng mellom 25(OH)D og insidens av CRC blant europeiske og amerikanske populasjoner (RR=0.67. 95% KI,0.58–0.76, p=0.000), men ikke blant asiatiske populasjon (57).

I denne studien utgjorde tilfellene definert som proksimal og distal kolon om lag 97% av tilfellene i kolon total. Nærmere 70% av alle CRC-tilfellene var kreft i kolon total, mens nærmere 30% av tilfellene var klassifisert som kreft rektalt. Inntak av vitamin D var assosiert med redusert risiko for kreft proksimalt, men ikke kreft distalt- og rektalt. Dersom inntak av

vitamin D har ulik kausalitet med de ulike tarmavsnittene vil studier som analyserer på total CRC uten å ta høyde for dette risikere at sammenhengen utlignes til ingen sammenheng.

5.1.2 Kreft proksimalt og distalt

Sammenhengen med proksimal kreft er nær opp til å være signifikant i de kontinuerlige analysene uten energijustering ($p=0.07$), men ikke i analysene med energijustering ($p=0.12$). I likhet med CRC og kreft i kolon total endrer likevel HR og KI seg i liten grad, og KI runder akkurat en.

Inntak av vitamin D i tråd med anbefalingene for barn og voksne under 75 år (middels inntak: 10-19 $\mu\text{g}/\text{dag}$) sammenlignet med lavt inntak ($<10\mu\text{g}/\text{dag}$) gav betydelig redusert risiko for kreft proksimalt i denne oppgaven både i multivariabel- og i analysen som inkluderte energiinntak. Det ble ikke funnet sammenheng blant de med høyt inntak. Det kan være at det er fordi det ikke er en sammenheng mellom høyt inntak av vitamin D og kreft proksimalt, eller fordi det er for få krefttilfeller i den høyeste inntaksgruppen ($n=48$).

Proksimale tilfeller utgjorde om lag 40% av CRC-tilfellene i utvalget, mens kreft distalt utgjorde om lag 26% av alle tilfellene. Det ble ikke funnet sammenheng mellom inntak av vitamin D og kreft distalt. Den aldersjusterte analysen for kreft distalt viste nær opp til en invers sammenheng men ble svekket i de multivariable analysene.

Kvinner og eldre har høyere risiko for kreft proksimalt, mens kreft distalt ser ut til å være vanligere blant menn og i yngre aldersgrupper (18). McCullough et al. (31) fant eksempelvis en sterkere sammenheng for kreft distalt sammenlignet med kreft proksimalt i et utvalg som også inkluderte menn (kreft distalt: kvintil 5 ($>13.1 \mu\text{g}$)², sammenlignet med kvintil 1 ($< 2.8 \mu\text{g}$) ($\text{HR}=0.50$. 95% KI, 0.24-1.04, $p\text{-trend}=0.04$), kreft proksimalt: kvintil 5 ($>13.1 \mu\text{g}$), sammenlignet med kvintil 1 ($< 2.8 \mu\text{g}$) ($\text{HR}=0.72$. 95% KI, 0.39–1.31, $p\text{-trend}=0.12$). De fant ingen sammenheng blant kvinner, og presenterte ikke analyser på tarmavsnitt da de skriver at de hadde for få antall tilfeller (31).

En annen studie finner indikasjon på redusert risiko for kreft proksimalt og distalt men sammenhengen er ikke signifikant, henholdsvis ($\text{RR}=0.65$. 95% KI, 0.27-1.58) og ($\text{RR}=0.63$. 95% KI, 0.33-1.21). Det er ikke opplyst hvilke inntak de sammenligner (27).

² Resultatene som ble oppgitt i IU i artiklene ble konvertert til $\mu\text{g}/\text{dag}$ ved hjelp av konverteringsprogram på nettsiden MY PHARMA TOOLS <https://mypharmatools.com/othertools/iu>

En tredje studie, Terry et al. (28) finner ingen sammenheng mellom inntak av vitamin D og de ulike tarmavsnittene, heller ikke for CRC. Det bemerkes likevel at for kreft proksimalt- og rektalt ser det ut til at risikoen reduseres med økende inntak, men konfidensintervallene er brede og p-verdiene er ikke signifikante. Det mediane inntaket i kvartil 1- og 4 er henholdsvis 2.9 µg og 3.7 µg. Det er med andre ord et generelt lavt inntak av vitamin D i studieutvalget, og et snevert sammenligningsgrunnlag mellom kvartilene. For proksimal- og distal kreft er det henholdsvis 164 og 191 kasuser fordelt i fire kvartiler.

Oppsummert er det få andre studier som viser til resultater i tråd med denne oppgaven, men sammenligningsgrunnlaget er også tynt. Det mangler andre studier som spesifikt har hatt styrke til å se på kvinner og ulike tarmavsnitt, og som samtidig har sammenlignet inntaksnivåer av vitamin D som det er gjort her. Det er heller ikke usannsynlig at inntak av vitamin D gjennom kosten kan ha ulik betydning for kreftrisiko i ulike befolkninger (48). Den endogene produksjon av vitamin D vil for eksempel være lavere i geografiske områder med lite sol. Inntak gjennom mat vil derfor være av større betydning for å opprettholde tilstrekkelige serumnivåer for kvinnene i denne studien da endogen produksjon vil være lav store deler av året. Dersom det er en sammenheng mellom serumverdier av vitamin D og CRC vil dette kunne føre til at det er en sammenheng blant kvinnene i denne studien på grunn av solforhold, men ikke i andre befolkninger der endogen produksjon er tilstrekkelig. Opphoping av genetiske variasjoner i ulike geografiske områder kan også ha betydning for opptak og utnyttelse av vitamin D.

En sann ikke-konfundert beskyttende effekt av vitamin D for kreft i proksimale kolon og ikke for kreft distalt er mulig på bakgrunn av at ulike tarmavsnitt knyttes til ulike kausale faktorer. Kreft proksimalt ser ut til å være drevet hovedsakelig av MSI og CIMP, mens kreft distalt ser ut til å være drevet av CIN. I tillegg er det nevnt at mutasjoner i ulike gener dominerer mer eller mindre i de ulike tarmavsnittene, og at flere ulike signalveier, proteiner og gener er involvert. Videre ser det ut til at fluoracil-basert cellegift har ulik sensitivitet i de ulike tarmavsnittene- det er derfor ikke usannsynlig at også vitamin D kan ha ulike prognostisk verdi avhengig av hva som er den molekylære årsaken til kreftsykdommen. Sagt på en annen måte kan det være at vitamin D på en eller annen måte er assosiert med MSI og / eller CIMP og dermed også har større betydning i proksimal del av kolon. Det er også mulig at en beskyttende effekt av inntak av vitamin D kan være knyttet til andre forhold som er spesielt

for proksimale kolon som eksempelvis høyere eksponering av gallesyrer proksimalt sammenlignet med distale kolon.

5.1.3 Kreft i rektum

Det ble ikke funnet sammenheng mellom inntak av vitamin D og kreft i rektum. Tilsvarende resultater er funnet i flere andre studier (28, 29, 31), andre inkluderer ikke kreft rektalt grunnet mangel på kasuser (27, 30). Det er imidlertid en studie som finner signifikant beskyttende effekt fra inntak via mat alene (25). Martinez et al. (25) finner at for hver 6.25 µg økning i inntak av vitamin D fra mat per dag reduseres risikoen for kreft rektalt med 55% ved baseline (HR=0.45, KI, 0.25–0.83), justert for alder, KMI, fysisk aktivitet, familiær historie av CRC, aspirin, røyk, rødt kjøtt og alkohol (25). Sammenhengen svekkes imidlertid når de så på totalt inntak av vitamin D ved baseline, og når de gjorde de samme analysene men ved bruk av tre repeterte målinger (25). Resultatet kan derfor ha vært tilfeldig.

Det er for øvrig allerede indikasjoner på at kreft rektalt kan ha andre kausale faktorer enn kreft i kolon, for eksempel er fysisk aktivitet assosiert med redusert risiko for kreft i kolon, men ikke for kreft i rektum, og vitamin C er foreløpig også kun forbundet med kreft i kolon (9). Det er derfor ikke usannsynlig at dette også kan gjelde for vitamin D.

Det er imidlertid flere ting som kan påvirke vitamin D sin assosiasjon med kreft rektalt og distalt. Kreft distalt og kreft i rektum oppdages ofte tidligere av flere årsaker. Det ser også ut til at screening er mer effektivt på kreft distalt og i rektum, risiko-adenomer oppdages og fjernes før det utvikles kreft (18, 34). I denne oppgaven finnes det ikke informasjon om hvem som har gjennomgått en slik screening eller fjernet eventuelle risikoadenomer. Noe som gjør at man ikke kan ta høyde for dette gjennom for eksempel stratifisering.

5.1.4 Oppsummering

I denne oppgaven er det valgt å undersøke om anbefalingene for inntak av vitamin D og optimal benhelse også kan beskytte mot CRC eller kreft i ulike tarmavsnitt blant kvinner. Det er indikasjoner på at inntak i tråd med anbefalingene for personer over 75 år er tilstrekkelig for å beskytte mot CRC (≥ 20 µg), mens det for kreft proksimalt kreft ser ut til at inntak i tråd med anbefalingene for barn og voksne under 75 år er tilstrekkelig (10-19 µg). Hvorvidt det beskytter for kreft distalt eller rektalt, og i så fall ved hvilket inntaksnivå, er usikkert. Resultatene i denne oppgaven gjeldende proksimal kreft er et unikt og viktig funn ettersom

antall krefttilfeller proksimalt ser ut til å øke, og har høyere dødelighet. Videre er kreft i proksimal del av tarm vanskeligere å oppdage av pasienten selv da symptomene ofte ikke er like tydelige som ved kreft distalt.

5.1 Metodediskusjon

I denne delen vil metodologiske aspekter diskuteres. Herunder faktorer som kan ha påvirket kvaliteten på dataen som ligger til grunn for analysene, studiedesign, studiepopulasjon, og variabler inkludert i oppgaven. Til sist vil potensielle begrensninger diskuteres.

Studiedesign

Kvinnene er fulgt opp prospektivt og over lengre tid. Fordelen med dette designet er at vitamin D er målt før diagnose av CRC- kravet om temporalitet er derfor oppfylt. For ytterligere å unngå muligheten for at sykdommen kan ha vært til stede ved studiets start uten at deltakeren visste om det ble deltakere som utviklet sykdom like etter baseline ekskludert. Observasjonsstudier bekrefter imidlertid ikke at det er kausale sammenhenger mellom inntak av vitamin D og risiko for CRC, men kan generere nye teorier i tilfeller der intervensjonsstudier kan være vanskelig å gjennomføre, eller etisk uforvarselige. På grunn av sykdommens lange latenstid er kohortstudier både praktiske og nødvendige.

Studiepopulasjon

Deltakerne i denne oppgaven er kvinner fra hele Norge i alderen 30-70 år, det antas derfor at de er representative for norske kvinner i samme aldersgruppe. Kvinnene er tilfeldig valgt ut fra det norske folkeregisteret, noe som gjør at risikoen for selv-seleksjonsbias reduseres. Selv-seleksjonsbias oppstår dersom personene som melder seg til studien skiller seg fra populasjonen de er rekruttert fra, noe som kan svekke den eksterne validiteten. Det er ikke funnet store forskjeller på respondere og ikke-respondere i NOWAC, bortsett fra noe høyere utdanningsnivå- det er derfor grunn til å tro at studien har god ekstern validitet (75).

Responsraten i NOWAC er beregnet til å være 60% i aldersgruppen 30-59 år, og 44.7% i aldersgruppen 65-70 år (75). Det er ingen grunn til å tro at sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC vil være annerledes for de som ikke deltar i studien.

De nasjonale registrene i Norge gjør det mulig å følge kvinnene tilnærmet komplett i henhold til endepunkt, diagnose, død eller emigrasjon. Tidligere evaluering av det norske kreftregisteret viser at det inneholder tilnærmet komplett informasjon om CRC-tilfeller hvorav de fleste er morfologisk verifisert (76).

Matvarefrekvensskjema

FFQ fanger opp gjennomsnittsinntaket fra året før. Bakdelen med dette er at det krever at deltakerne husker tilbake tid. Svarene som gis kan være preget av hvordan kostholdet er på tidspunktet de svarer på skjemaet og dermed gi opphav til feilinformasjon. På en annen side er FFQ godt egnet til å måle kostholdsvaner over tid sammenlignet med andre metoder som måler nøyaktig inntak over en kort periode eller spesifikke dager. Det er også en fordel at det er lav deltakerbyrde forbundet med FFQ og det er mindre kostbart enn andre metoder som gir mulighet til å samle inn data fra et større antall deltakere. De subjektive målingene kan imidlertid gi opphav til underrapportering av usunne matvarer, og overrapportering av sunne matvarer fordi deltakerne svarer det de tror forventes av dem.

Eksponeringsvariabelen: Vitamin D

Vitamin D er en kostvariabel, kostvariabler er generelt vanskelig å innhente eksakte estimat på da kostholdet varierer fra dag til dag. I denne oppgaven er imidlertid eksponeringen målt to ganger med om lag 6-års mellomrom. Styrken med de repeterte målingene er at de tar høyde for endringer over tid. Det er også gjort validering på fiskeinntaket- en av hovedkildene til vitamin D, valideringen viste god korrelasjon med serum fosfolipider (63). I tillegg er det beregnet at selv med 6 års mellomrom rapporterte 71% at de hadde samme inntak av vitamin D. På en annen side kan en selvfølgelig aldri være sikker på at inntaket ikke endret seg mellom måletidspunktene eller rett etter siste måletidspunkt.

Det kan forekomme noe underestimering av inntaket da det ikke er tatt høyde for andre kosttilskudd enn tran. Videre er det heller ikke tatt høyde for endogen produksjon av vitamin D i hud. Den endogene produksjon vil påvirke serumnivåer av vitamin D, det er derfor ikke usannsynlig at den burde vært justert for. Analysene i denne oppgaven er imidlertid gjort blant norske kvinner hvor endogen produksjon av vitamin D tidvis er lav, inntak av vitamin D kan derfor være av større betydning (48). Noen multivitaminer inneholder også vitamin D, i tillegg til andre stoffer som kan bidra til å redusere risikoen for kreft- noe man i så fall måtte tatt høyde for. Det er med andre ord fordeler og ulemper med å velge å ikke inkludere multivitaminer. Det ene er at en risikerer å underestimere inntaket, det andre er at en unngår å innføre bias fra andre mikro- eller makronæringsstoffer.

Personer med høyere inntak av vitamin D kan ha generelt sunnere kosthold og livsstilsvaner enn personer med lavt inntak av vitamin D. Det kan med andre ord være at summen av en sunn livsstil reduserer risikoen for kreft og ikke vitamin D alene. I analysene er det forsøkt å

ta høyde for dette gjennom å justere for faktorer relatert til kosthold og livsstil slik som KMI, fysisk aktivitet, røyk og alkohol.

Kovariater

Det er justert for konfunderende faktorer kjent gjennom litteraturen og ved bruk av DAG. For at de statistiske analysene best mulig skal beskrive den sanne effekten av inntak av vitamin D på risiko for CRC er det viktig å ta hensyn til mulige konfunderende faktorer. Konfundering kan beskrives som «effektforveksling» av den årsakssammenhengen en ønsker å studere (77). En konfunderende faktor er en bakenforliggende faktor som er assosiert med eksponering og utfall, og som kan føre til at man trekker feil konklusjon av effekten eksponeringen har på utfallet (77). I denne oppgaven er alle de viktigste og kjente konfunderende faktorene som alder, KMI, det å være høy av vekst, røykevaner, alkohol, rødt- og prosessert kjøtt, fysisk aktivitet, meieriprodukter/kalsium, fiber og utdanning var tilgjengelige å dermed mulig å justere for. Likevel og selv om det er gjort nøye utvalg av konfunderende faktorer kan det fortsatt finnes residual konfundering. Det vil si at det kan være flere faktorer som påvirker sammenhengen mellom inntak av vitamin D og CRC som man til nå ikke kjenner til. Det kan også være at kovariatene som er inkluderte i analysene ikke er målt nøyaktige nok og sånn sett ikke fjerner konfunderingen fullstendig.

Kovariatene i DAGen og sammenhengen mellom disse baserer seg på antakelser om hvordan de ulike kovariatene henger sammen. Det vil si at dersom noen av antakelsene er feil, vil det også kunne føre til feil i effektestimaterne. Sammenhengen mellom inntak av vitamin D og de ulike tarmavsnittene er justert for de samme kovariatene. Ettersom at det kan være ulike kausale faktorer knyttet til de ulike tarmavsnittene kan dette med andre ord føre til feil i effektestimaterne.

KMI er beregnet ut fra høyde og vekt. Valideringen på selvrapportert høyde og vekt viste at det er en større underrapportering blant de med overvekt og fedme, men at rapporteringen likevel var god nok til klassifisere deltakerne inn i de ulike KMI-kategoriene (70). KMI sier likevel lite om den reelle kroppssammensetningen: fettfri masse, eller fettmasse (73), og ettersom vitamin D fordeler seg i fettvev er det mulig at kvinnene med høyere fettmasse også har lavere vitamin D-status.

Begrensninger

I denne oppgaven er inntaket av vitamin D beregnet ut fra matvarer og tran. Det antas indirekte at personer som har høyere inntak av vitamin D også har høyere serum 25(OH)D.

Studier rundt genetiske forskjeller / polymorfisme indikerer at dette ikke nødvendigvis er en selvfølge. Det vil si at personer kategorisert til å ha middels eller høyt inntak av vitamin D ikke nødvendigvis også har høy vitamin D-status. Mål av serum 25(OH)D kan muligvis løse denne svakheten, og gi svar på om det beregnede inntaket reflekteres av serum 25(OH)D. Ved å innhente informasjon om genetikk kan man for eksempel velge å stratifisere deltakere som antas å ha høyere eller lavere risiko for CRC. Samtidig vil store studieutvalg slik som det er i denne oppgaven muligvis utjevne små forskjeller mellom individer og ikke nødvendigvis påvirke resultatene i større grad.

Mangel på informasjon om hvilke av personene som har gjennomgått CRC-screening kan også gi opphav til målefeil. Dette fordi uansett hvilket kosthold en person har vil screening påvirke sannsynligheten for å oppdage en risiko-adenom, og den vil da fjernes før den blir til kreft (34). Videre har personer med inflammatoriske tarmsykdommer økt risiko for CRC, og avhengig av skade på tarmens slimhinnen kan også opptak av vitamin D svekkes. I denne oppgaven finnes det ikke informasjon om hvem som har gjennomgått screening, fjernet eventuelle risikoadenomer eller har IBD- noe som gjør at de heller ikke er tatt høyde for, for eksempel gjennom stratifisering. Ved stratifisering deler en utvalget i kategorier av den konfunderende faktoren, og sammenhengen mellom eksponering og utfall kan analyseres i ulike strata (77).

Analysene begrenses også til hvilken informasjon som er innhentet i via spørreskjemaene, skjemaene kan derfor være en begrensning i seg selv. Datasettet baserer seg på selvrapporert informasjon, muligheten for informasjonsbias vil alltid kunne være til stede. Det er ikke kjent om resultatene fra denne studien kan generaliseres til menn, resultatene kan være kjønnsavhengige.

5.2 Implikasjoner og videre studier

Til tross for at flere studier finner at inntak av vitamin D kan være beskyttende mot CRC er evidensen fortsatt inkonsistent. I videre studier bør det etterstrebes en langvarig oppfølging på grunn av kreftformens lange latenstid. Ettersom at noen individer har høyere risiko for CRC på grunn av genetikk, sykdommer, etnisitet, eller reduserer risikoen for sykdom ved å fjerne polypper bør en innhente slik informasjon i forkant av analyser slik at det kan tas høyde for gjennom for eksempel stratifisering eller justering. I tillegg kan den endelige vitamin D-statusen påvirkes av individuell genetikk, alder, pigment, kjønn, metabolisme, sykdommer, medisiner og solesponering noe som gjør at en bør vurdere å måle serum 25(OH)D i deler av

kohorten for å se om inntaket reflekterer den faktiske vitamin D-statusen. Videre bør en etterstrebe å kategorisere inntaket nærmere knyttet til ønskede serumverdier, og dele inn etter tarmavsnitt for å se om vitamin D har ulik sammenheng med ulike tarmavsnitt. Dose respons analyser vil også være av betydning for å estimere et optimalt referanseområde for inntak av vitamin D i henhold til CRC risiko.

Den observerte sammenhengen mellom inntak av vitamin D og risiko for CRC, kreft i kolon total, og kreft i proksimalt er viktig. Styrken i denne studien ligger i det store antallet av deltakere, måling av vitamin D ved to måletidspunkt, samt inndeling av inntak av vitamin D i henhold til anbefalinger. Inndelingen av vitamin D i denne oppgaven gjør at sammenligningsgrunnlaget mellom lavt og høyt inntak er nærmere knyttet opp til ønskede serumverdier. Til sammenligning vil inndelingen i andre studier der vitamin D er kategorisert etter inntaket i studieutvalget ofte føre til at "høye inntakskategorier" egentlig ligger under anbefalingene. Dermed oppnås det heller ikke tilstrekkelig høye serumverdier.

I denne oppgaven har nærmere 71 % av deltakerne et lavt inntak av vitamin D. Det eventuelle forebyggende kreftpotensialet som ligger i å få større deler av befolkningen opp til tilfredsstillende serumverdier er høyt, og funn fra denne oppgaven bør etterprøves videre.

6 Konklusjon

Inntak av vitamin D ble assosiert med redusert risiko for CRC, kreft i kolon total, og kreft proksimalt i kolon. Det ble ikke funnet sammenheng med kreft i kolon distalt eller kreft i rektum. Oppgaven indikerer at vitamin D har ulik sammenheng med ulike tarmavsnitt.

Referanseliste

1. Helsebiblioteket. Kreft i tykktarm og endetarm [internett]. 2017 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/kreft/kreft-i-tykktarm-og-endetarm>.
2. Newmark HL, Heaney RP. Calcium, Vitamin D, and Risk Reduction of Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2006;56(1):1-2.
3. Hofstad B, Andersen SN, Nesbakken A. Tidsskriftet Den norske legeforening. Kolorektale polypper [internett]. 2007 [sitert 24. Mars 2021]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2007/10/tema-kolorektal-kreft/kolorektale-polypper>.
4. Norsk helseinformatikk. Tykktarmskreft og endetarmskreft [internett]. [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/>.
5. BMJ Best Practice. Colorectal cancer [internett]. [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/258/aetiology>.
6. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med*. 2019;69:2-9.
7. Hnatyszyn A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis E, Słomski R, Scott RJ, et al. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17:18.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Colorectal cancer statistics Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide [internett]. 2018 [sitert 18. August 2020]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics>.
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (IS-2849) [internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-tykktarm-og-endetarm>.
10. Krefregisteret. Tykk- og endetarmskreft [internett]. 2020 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Tykk--og-endetarmskreft/>.
11. Pasientinformasjon om diagnosen Primær skleroserende cholangitt (PSC) [internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; [sitert 13. August 2020]. Available from: https://www.ous-research.no/nopsc/docs/PSC_pasientinfo-folder.pdf.
12. Helsedirektoratet. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer (IS-1881) [internett]. Oslo: Helsedirektoratet; 2011 [sitert 7. August 2020]. 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/_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.
13. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Colorectal Cancer How diet, nutrition and physical activity affect colorectal (bowel) cancer risk [internett]. [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer>.

14. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer [internett]. 2018 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>.
15. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(9).
16. Murphy N, Ward HA, Jenab M, Rothwell JA, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1323-31.e6.
17. Krefregisteret. Tarmscreening blir tilbud til alle 55- åringer [internett]. 2019 [sitert 1. Mars 2021]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Nyheter/2019/tarmscreening-blir-tilbud/>.
18. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E, et al. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
19. Krefeforeningen. Tarmkreft [internett]. 2020 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://krefeforeningen.no/om-kreft/krefformer/tarmkreft/>.
20. Nasjonalt råd for ernæring. Tiltak for å sikre en god vitamin D-status i befolkningen (IS-1408) [internett]. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring; 2006 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://docplayer.me/17925723-Tiltak-for-a-sikre-en-god-vitamin-d-status-i-befolkningen.html>.
21. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *1980;1(3):227-31*.
22. Goyal H, Perisetti A, Rahman MR, Levin A, Lippi G. Vitamin D and Gastrointestinal Cancers: A Narrative Review. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1098-109.
23. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3775-82.
24. Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):1003-16.
25. Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, et al. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(19):1375-82.
26. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, Criqui MH, Rossof AH, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*. 1985;1(8424):307-9.
27. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol*. 1996;143(9):907-17.
28. Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. *Nutr Cancer*. 2002;43(1):39-46.
29. Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1576-83.
30. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Lee IM, Buring JE. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2005;161(8):755-64.

31. McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, Jacobs EJ, Chao A, Carolyn J, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes & Control*. 2003;14(1):1-12.
32. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):784-93.
33. Butler LM, Wang R, Koh WP, Yu MC. Prospective study of dietary patterns and colorectal cancer among Singapore Chinese. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1511-6.
34. Um CY, Prizment A, Hong CP, Lazovich D, Bostick RM. Associations of Calcium, Vitamin D, and Dairy Product Intakes with Colorectal Cancer Risk among Older Women: The Iowa Women's Health Study. *Nutr Cancer*. 2019;71(5):739-48.
35. Kesse E, Boutron-Ruault MC, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F, Group EN. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. *International Journal of Cancer*. 2005;117(1):137-44.
36. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Toverud KC. *Menneskets fysiologi*. 2.utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2014. s, 552-616.
37. Frayn KN. *Metabolic regulation: a human perspective*. 2. utg. Oxford: Blackwell; 2010: 371 s.
38. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-6.
39. Store medisinske leksikon. Kreft [internett]. [sitert 1. Mars 2021]. Available from: <https://sml.snl.no/kreft>.
40. Søreide K. Tidsskriftet Den norske legeforening. Genetikk og molekylær klassifisering ved kolorektal kreft [Internett]. 2007 [sitert 15. Mars 2021]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2007/11/tema-kolorektal-kreft/genetikk-og-molekylaer-klassifisering-ved-kolorektal-kreft>.
41. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm, 2021 [internett]. 2021 [sitert 1. Mars 2021]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm/5-polypper>.
42. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101(5):403-8.
43. Kildal W, Pradhan M, Cyll K, Jacobsen JE, Kristensen GB, Danielsen HE. Tidsskriftet. Den norske legeforening. Egenskaper ved kreftcellenes DNA påvirker prognosen [internett]. 2017 [sitert 15. Mars 2021]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2017/10/oversiktsartikkel/egenskaper-ved-kreftcellenes-dna-pavirker-prognosen>.
44. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1995-2001.
45. Hjartåker A, Aagnes B, Robsahm TE, Langseth H, Bray F, Larsen IK. Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies. *J Oncol*. 2013;2013:703854.
46. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115-24.
47. Veierød MB, Nilsen LT, Robsahm TE. Tidsskriftet Den norske legeforening. Solarier, vitamin D og hudkreft [internett]. 2010 [sitert 12. Mars 2021]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2010/09/oversiktsartikkel/solarier-vitamin-d-og-hudkreft>.
48. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322-50.

49. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity [internett]. Copenhagen K: Nordic Council of Ministers; 2014 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
50. Nasjonalt råd for ernæring. Vitamin D i Norge: Behov for tiltak for å sikre god vitamin D-status? (IS-2772) [internett] Oslo: Nasjonalt råd for ernæring; 2018 [sitert 11. April 2019]. Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/search?searchquery=Vitamin%20D%20i%20Norge:%20Behov%20for%20tiltak%20for%20%C3%A5%20sikre%20god%20vitamin%20D-status?%20\(IS-2772\)](https://www.helsedirektoratet.no/search?searchquery=Vitamin%20D%20i%20Norge:%20Behov%20for%20tiltak%20for%20%C3%A5%20sikre%20god%20vitamin%20D-status?%20(IS-2772)).
51. Minisola S, Ferrone F, Danese V, Cecchetti V, Pepe J, Cipriani C, et al. Controversies Surrounding Vitamin D: Focus on Supplementation and Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):11.
52. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158-69.
53. Mahan KL, Raymond JL, editors. Krause's food and the nutrition care process. 14. utg. St. Louis, MO: Elsevier; 2017.
54. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, Meyerhardt JA, Green EM, Pitot HC, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1599-606.
55. Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Norizoe C, Takahashi D, Shimojima A, et al. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2010;10:347.
56. Wesa KM, Segal NH, Cronin AM, Sjoberg DD, Jacobs GN, Coletton MI, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and survival in advanced colorectal cancer: a retrospective analysis. *Nutr Cancer*. 2015;67(3):424-30.
57. Huang D, Lei S, Wu Y, Weng M, Zhou Y, Xu J, et al. Additively protective effects of vitamin D and calcium against colorectal adenoma incidence, malignant transformation and progression: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2525-38.
58. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):20.
59. Kopp TI, Vogel U, Andersen V. Associations between common polymorphisms in CYP2R1 and GC, Vitamin D intake and risk of colorectal cancer in a prospective case-cohort study in Danes. *PLoS ONE*. 2020;15(2):e0228635.
60. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartaker 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.
61. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Hjartaker 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.
62. Parr CL, Veierod MB, Laake P, Lund E, Hjartaker A. Test-retest reproducibility of a food frequency questionnaire (FFQ) and estimated effects on disease risk in the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Nutr J*. 2006;5:4.
63. Hjartaker A, Lund E, Bjerve KS. Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(11):736-42.
64. Krefregisteret. Om Krefregisteret [internett]. 2020 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Om-Krefregisteret/>.
65. ICD-10 Version:2016 [internett]. 2016 [sitert 7. August 2020]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C19>.

66. National cancer institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Site Recode ICD-O-3 (1/27/2003) Definition [internett]. 2003 [sitert 15. Januar 2021]. Available from: https://seer.cancer.gov/siterecode/icdo3_d01272003/.
67. Barrett M. An Introduction to Directed Acyclic Graphs [internett]. 2021 [sitert 15. Januar 2021]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/ggdag/vignettes/intro-to-dags.html>.
68. Irala-Estévez JD, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prättälä R, Martínez-González MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(9):706-14.
69. Folkehelseinstituttet. Kroppsmasseindeks (KMI) og helse [internett]. 2004 [sitert 15. Januar 2021]. Available from: <https://www.fhi.no/fp/overvekt/kroppsmasseindeks-kmi-og-helse/>.
70. Skeie G, Mode N, Henningsen M, Borch KB. Validity of self-reported body mass index among middle-aged participants in the Norwegian Women and Cancer study. *Clin Epidemiol.* 2015;7:313-23.
71. Borch KB, Ekelund U, Brage S, Lund E. Criterion validity of a 10-category scale for ranking physical activity in Norwegian women. *Int.* 2012;9:2.
72. Helsedirektoratet. 2.6. Alkohol [internett]. [sitert 7. Januar 2020]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kostradene-og-naeringsstoffer/inntak-av-naeringsstoffer/alkohol>.
73. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1986;124(1):17-27.
74. Yang L, Veierod MB, Lof M, Sandin S, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of UV exposure and cancer incidence among Swedish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(7):1358-67.
75. 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.
76. 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.
77. Aronson JK, Bankhead C, Nunan D. Catalogue of bias collaboration. In *Catalogue Of Bias. Confounding* [internett]. 2018 [sitert 24. Mars 2021]. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/confounding/>.

