

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:**

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ορθοκολικός καρκίνος και διατροφή**

**ΕΛΠΙΔΑ ΚΟΥΦΟΥ**

20110799

**ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΜΑΡΤΙΟΣ, 2018**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

### **ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

### **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

**π.χ.**

**Ε. ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ (Επιβλέπων)**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

.....

**Π. ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

.....

**Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

.....

Αφιέρωση/-εις (προαιρετικά) Ευχαριστίες (προαιρετικά)

## Περίληψη

Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι υψηλά στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη, χαμηλότερα στη Νότια Ευρώπη και πολύ χαμηλότερα στην Ασία και την Αφρική. Πιστεύεται ευρέως ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιδιαίτερα τα διαιτητικά πρότυπα, αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος αυτής της σημαντικής διακύμανσης των ποσοστών. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν προσθέσει ένα σημαντικό αριθμό αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την κατανόησή μας για τα αίτια του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αν και τα δεδομένα δεν είναι απόλυτα συνεπή, έχουν προκύψει αρκετοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η επιδημιολογική ένδειξη ότι η σωματική αδράνεια ή η υπερβολική κατανάλωση ενέργειας σε σχέση με τις φυσιολογικές απαιτήσεις του οργανισμού αυξάνει τον κίνδυνο αυτής της κακοήθειας είναι αρκετά ισχυρή. Η πρόσληψη κόκκινου κρέατος φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, αλλά πλούσιες σε πρωτεΐνες πηγές, εκτός από το κόκκινο κρέας, πιθανώς δεν αυξάνουν τον κίνδυνο και μπορεί ακόμη και να μειώσουν την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Το διαιτητικό λίπος(βουτυρικό οξύ), τουλάχιστον που προέρχεται από άλλες πηγές εκτός από το κόκκινο κρέας, δεν φαίνεται να αυξάνει αισθητά τον κίνδυνο, ίσα-ίσα αποτελεί προληπτικό μέτρο. Η υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων και η αποφυγή εξαιρετικά εξευγενισμένων τροφίμων που περιέχουν ζάχαρη είναι πιθανό να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και τα υπεύθυνα συστατικά παραμένουν ασαφή. Η πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του απομακρυσμένου παχέος εντέρου, αν και τα στοιχεία δεν είναι απόλυτα συνεπή. Η επίδραση της αλκοόλης μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονη όταν συνδυάζεται με δίαιτα χαμηλή σε μεθειονίνη και φολικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση του αλκοόλ μπορεί να είναι μέσω του ανταγωνισμού του μεταβολισμού της ομάδας μεθυλίου. Η συνδυασμένη επίδραση αυτών των διαιτητικών παραγόντων, καθώς και τροποποιήσιμοι

μη διαιτητικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα τσιγάρων, υποδεικνύουν ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να προληφθεί.

## **Abstract**

*Colorectal cancer rates are high in North America and northern Europe, lower in Southern Europe and much lower in Asia and Africa. It is widely believed that environmental factors, especially dietary patterns, account for most of this significant fluctuation in rates. Over the last decade, a large number of studies have added a significant amount of evidence about our understanding of the causes of colon cancer. Although the data is not completely consistent, several important risk factors have emerged. The epidemiological evidence that physical inertia or excessive energy consumption in relation to the physiological requirements of the body increases the risk of this malignancy is quite strong. Red meat intake appears to increase the risk, but protein-rich sources other than red meat probably do not increase the risk and may even reduce the incidence of colorectal cancer. Dietary fat (butyric acid), at least from sources other than red meat, does not appear to increase the risk significantly, it is equally a precautionary measure. High consumption of vegetables and fruits and the avoidance of highly refined foods containing sugar are likely to reduce the risk of colon cancer, although the responsible ingredients remain unclear. Alcohol intake may increase the risk of developing colon cancer, although the data is not completely consistent. The effect of alcohol can be particularly intense when combined with low methionine and folic diet, suggesting that the effect of alcohol can be through antagonism of methyl group metabolism. The combined effect of these dietary factors, as well as modifiable non-dietary factors such as smoking cigarettes, suggest that the majority of cases of colon cancer can be prevented*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|  |    |
|--|----|
| Εισαγωγή .....   | 8  |
| Μεσογειακή και Δυτικού τύπου Διατροφή .....  | 8  |
| Ο καρκίνος.....  | 11 |
| Καρκίνος και τρόπος ζωής .....   | 12 |
| Η σωστή διατροφή ως μέσο πρόληψης εμφάνισης του καρκίνου .....   | 15 |
| "Κακές" και "καλές" τροφές.....  | 16 |
| Ο ορθοκολικός καρκίνος .....   | 17 |
| Η διαφορετική κατανάλωση κόκκινου κρέατος ως πιθανός καρκινογενετικός παράγοντας στο παχύ έντερο ..... | 24 |
| Η αίμη.....  | 24 |
| Τα νιτρικά και νιτρώδη άλατα .....   | 29 |
| Επιδράσεις μαγειρικής στις μεταλλαξιόγόνες ενώσεις στο παχύ έντερο .....                               | 31 |
| Προστασία που παρέχεται από άλλα διαιτητικά συστατικά .....  | 33 |
| Ο τρόπος ζωής μετά τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου ως επιβαρυντικός παράγοντας .....       | 41 |
| Διαιτητικά μοτίβα .....  | 42 |
| Ζαχαρούχα γλυκά ποτά (αναψυκτικά, χυμοί φρούτων) .....   | 42 |
| Αλκοόλ .....   | 42 |
| Άλλα τρόφιμα, ποτά και θρεπτικά συστατικά .....  | 43 |
| Διατροφή και φλεγμονή.....   | 44 |
| Διατροφή και Μικροβίωμα .....  | 48 |
| Το μικροβίωμα του εντέρου και ο ορθοκολικός καρκίνος .....   | 50 |
| Συμπεράσματα.....  | 54 |
| Βιβλιογραφία.....  | 55 |

## Εισαγωγή

Η εκβιομηχάνιση, η αστικοποίηση, η οικονομική ανάπτυξη και η παγκοσμιοποίηση της αγοράς τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στη διατροφή (ποσοτικές και ποιοτικές) και στις συνήθειες του τρόπου διαβίωσης των ανθρώπων<sup>1</sup>. Λόγω των αλλαγών αυτών, στις ανεπτυγμένες χώρες, τα χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη, των καρδιαγγειακών νοσημάτων και κάποιων μορφών κακοηθών νεοπλασιών, αποτελούν σημαντικές αιτίες αναπηρίας και πρόωρου θανάτου. Σύμφωνα με επίσημα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), περισσότερα από 36 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από χρόνια εκφυλιστικά νοσήματα.<sup>2</sup>

### Μεσογειακή και Δυτικού τύπου Διατροφή

Το «δυτικού τύπου» μοντέλο διατροφής αφορά στην υιοθέτηση ενός υψηλού θερμιδικά διαιτολογίου επεξεργασμένων κυρίως τροφίμων. Παρατηρείται αυξημένη κατανάλωση κρέατος, γάλατος, γαλακτοκομικών προϊόντων, επεξεργασμένων τροφίμων με πρόσθετη ζάχαρη και αλάτι καθώς και μειωμένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και αδρά επεξεργασμένων δημητριακών. Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους, ο υψηλός λόγος ω6:ω3 (15:1) και η χαμηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και βιταμίνες που χαρακτηρίζουν τη δίαιτα δυτικού τύπου ή του γρήγορου και πρόχειρου φαγητού εξηγεί τη μεγάλη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους βόρειο-Ευρωπαίους και στους Αμερικάνους, ενώ φαίνεται να ευθύνεται για την αύξηση της νοσηρότητας σε άλλους λαούς που έχουν υιοθετήσει παρόμοιο τρόπο διατροφής.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ραγδαία εξάπλωση της διατροφής αυτής σε πολλές χώρες του κόσμου, συμπεριλαμβανομένων και αυτών της Μεσογείου και ο λόγος είναι η αυξημένη κατανάλωση του (γρήγορου φαγητού), το οποίο είναι



εύκολα προσβάσιμο κυρίως για άτομα που έχουν περιορισμένο ελεύθερο χρόνο. Σ' αυτήν την κατηγορία συγκαταλέγονται τα χάμπουργκερ, οι πίτσες, το τηγανιτό κοτόπουλο, τα σάντουιτς, οι τηγανιτές πατάτες, τα τσιπς, όλα αυτά τα τρόφιμα έχουν αντικαταστήσει μεγάλο μέρος των υγιεινών τροφών και έχουν ενταχθεί στις καθημερινές συνήθειες των ανθρώπων.

Η Ελλάδα χωρίς να αποτελούν εξαίρεση οι υπόλοιπες χώρες της Μεσογείου έχει αρχίσει να στρέφεται προς τη δυτικού τύπου δίαιτα. Παρατηρείται μια απομάκρυνση από το παραδοσιακό πρότυπο διατροφής. Έπειτα από 40 χρόνια παρακολούθησης στα πλαίσια της μελέτης των Εφτά Χωρών παρατηρούνται αξιοσημείωτες αλλαγές τόσο στον πληθυσμό της Κρήτης όσο και στο υπόλοιπο ελληνικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα η κατανάλωση ψωμιού, πατάτας, φρούτων και αυγών έχει μειωθεί, ενώ αντίθετα έχει αυξηθεί η κατανάλωση κρέατος, ψαριού, τυριού, γλυκών και αλκοολούχων ποτών.

Το δυτικό πρότυπο διατροφής φαίνεται πως είναι επιβαρυντικό για την υγεία. Μια μελέτη που έγινε στην Αμερική έδειξε ότι υπάρχει αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε άτομα που καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων προϊόντων του, όπως αλλαντικά, αυγά και γαλακτοκομικά προϊόντα πλούσια σε λίπος. Μία άλλη μελέτη η Health Professional's Study προσπάθησε να δείξει τη διαφορά των διατροφικών προτύπων σε σχέση με στεφανιαίο κίνδυνο.<sup>3</sup>

Είναι γεγονός, ότι η διατροφή εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, και η διαμόρφωσή της επηρεάζεται από μια πληθώρα παραγόντων όπως: το εισόδημα, το κόστος, οι ατομικές προτιμήσεις και πεποιθήσεις, το μορφωτικό επίπεδο, οι πολιτιστικές παραδόσεις, οι διατροφικές τάσεις της εποχής, καθώς επίσης και από γεωγραφικούς, περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες.

Σε μια σημαντική μερίδα των Ελλήνων που ακολουθούν Δυτικά πρότυπα διατροφής, πλανάται η αντίληψη πως μια τέτοια διατροφή κοστίζει λιγότερο και πιθανόν η εφαρμογή της να αποτελεί «σημείο» των δύσκολων οικονομικά καιρών. Για να διερευνηθεί το αν και κατά πόσο η πιο πάνω αντίληψη έχει αντικειμενική βάση, διαμορφώθηκαν δύο εβδομαδιαία διαιτολόγια των 2000 θερμίδων.<sup>4</sup>

Σύμφωνα με δεδομένα του Υπουργείου υγείας η μεσογειακού τύπου διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και ανεπεξέργαστων δημητριακών, μέτρια κατανάλωση ψαριών και γαλακτοκομικών προϊόντων και χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος (Εικόνα 1.)



<https://gr.depositphotos.com/10277421/stock-illustration-food-pyramid.html><https://gr.depositphotos.com/10277421/stock-illustration-food-pyramid.html>

Εικόνα 1.: Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής

Με βάση το μέσο δυτικό και μεσογειακό διαιτολόγιο προκύπτει ότι σε εβδομαδιαία βάση ένα άτομο που ακολουθεί ένα διαιτολόγιο δυτικού τύπου 2000 θερμίδων, καταναλώνει 8,5 kg τροφίμων ενώ η αντίστοιχη ποσότητα για το μεσογειακού τύπου διαιτολόγιο ανέρχεται σε 13,2 κιλά, αυξημένη κατά 55,7%.

Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός πως το δυτικού τύπου διαιτολόγιο περιλαμβάνει τυποποιημένα τρόφιμα υψηλής θερμιδικής απόδοσης ανά κιλό.

Από πλευράς κόστους, το διαιτολόγιο «δυτικού τύπου» κοστίζει 35,7 € το άτομο ανά εβδομάδα, ενώ το αντίστοιχο κόστος για το διαιτολόγιο μεσογειακού τύπου είναι 36,9 €, υψηλότερο κατά μόλις 3,2%.

Συμπερασματικά, η τήρηση ενός διαιτολογίου μεσογειακού τύπου κοστίζει σχεδόν ίσα με την τήρηση ενός δυτικού τύπου διαιτολογίου, γεγονός που ανατρέπει την έως τώρα διαμορφωμένη αντίληψη πως μια διατροφή, εναρμονισμένη με τις επιταγές του Μεσογειακού μοντέλου σίτισης συνεπάγεται μεγαλύτερο κόστος. Επίσης, θα πρέπει στο κόστος της διατροφής δυτικού τύπου να συνυπολογιστεί και το κόστος σε υπηρεσίες υγείας που συνδέεται άμεσα με τη μακροχρόνια υιοθέτηση αυτού του μοντέλου διατροφής. Επομένως, είναι σαφές ότι η εφαρμογή ενός Μεσογειακού μοντέλου διατροφής όχι μόνο λειτουργεί προστατευτικά για την εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων, αλλά επιπλέον στις δυσμενείς οικονομικές συνθήκες που επικρατούν τη σημερινή εποχή, αποτελεί και συμφέρουσα οικονομική λύση.

### Ο καρκίνος

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που μπορεί να προληφθεί και απαιτεί σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής» δήλωσε ο Anand και οι συνεργάτες του το 2008. Κάθε χρόνο 12,7 εκατομμύρια άνθρωποι ανακαλύπτουν ότι έχουν καρκίνο και 7,6 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από μια ασθένεια που πιστεύεται ότι μπορεί να αποφευχθεί. Η μεγάλη πλειοψηφία των καρκίνων έχουν τις ρίζες τους στο περιβάλλον και τον τρόπο ζωής. Οι παράγοντες του τρόπου ζωής, για τους οποίους τίθεται άφθονη δημόσια και επιστημονική συνείδηση, είναι το κάπνισμα, η διατροφή, το αλκοόλ, η

έκθεση στον ήλιο, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, οι μολύνσεις, το άγχος, η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια. Τα στοιχεία δείχνουν ότι από όλους τους θανάτους που σχετίζονται με τον καρκίνο, το 30-35% συνδέεται με τη διατροφή<sup>21</sup>

Η πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου και άλλων χρόνιων νόσημάτων υπήρξε εξαιρετικά γρήγορη τις τελευταίες δεκαετίες, υπογραμμίζοντας τη σημασία της πολυπλοκότητας, σε αντίθεση με την παλαιότερη κυρίαρχη αναγωγική άποψη της φύσης, η οποία υπήρξε παραγωγική για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων (με βάση τη θεραπεία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου) αλλά σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματική για τον καρκίνο. Τα πειράματα χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο που διεξήχθησαν έως τώρα στον άνθρωπο δεν φαίνεται να έχουν δώσει μεγάλη προσοχή σε αυτή την εξελισσόμενη άποψη περί πολυπλοκότητας. Οι περισσότεροι βασίστηκαν στη συμπλήρωση ή την αποφυγή ενός ή μερικών θρεπτικών ουσιών, και οι περισσότεροι απέτυχαν ή κατέληξαν σε αμφίβολα αποτελέσματα. Μία περισσότερη πολύπλευρη παρέμβαση είναι αναγκαία για να επηρεάσει ευνοϊκά τα σύνθετα βιολογικά συστήματα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ένας μεμονωμένος παράγοντας ή ένας παράγοντας που δρα σε ένα σε λίγα μονοπάτια μπορεί πραγματικά να αποτύχει εξαιτίας της ύπαρξης πληθώρας μεταβολικών μονοπατιών ή ακόμα και να είναι επικίνδυνος εξαιτίας της παρεμβολής του σε δυνητικά προληπτικά μονοπάτια.

### Καρκίνος και τρόπος ζωής

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το δυτικό διαιτητικό πρότυπο, η παχυσαρκία, η αύξηση βάρους, ο καθιστικός τρόπος ζωής, το μεταβολικό σύνδρομο, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στον ορό και οι αυξητικοί παράγοντες μετά τη διάγνωση του καρκίνου σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα υποτροπών και με χαμηλότερα επίπεδα επιβίωσης. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Ωστόσο, στην σύγχρονη κλινική αντιμετώπιση του καρκίνου, ελάχιστη

προσοχή δίνεται στη βελτίωση του τρόπου ζωής και στον έλεγχο του σωματικού βάρους.

Οι δοκιμές παρέμβασης στον τρόπο ζωής με σκοπό την πρόληψη του καρκίνου είναι απαραίτητες για να επιβεβαιώσουν ή να καταρρίψουν τα αποτελέσματα που έχουν διατυπωθεί μέχρι τώρα. Βέβαια, δεν υπάρχει καμία αντένδειξη για την προώθηση της μέτριας σωματικής άσκησης, της μέτριου περιορισμού των θερμίδων και ενός μεσογειακού διαιτολογικού προτύπου. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι άνθρωποι έχουν χαμηλότερη συνολική επιβίωση όταν διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού<sup>37</sup>, με καρκίνο του παχέος εντέρου<sup>30</sup> και καρκίνο του προστάτη<sup>38</sup>. Πρόσφατα, μια κλινική μελέτη πρότεινε ότι η παχυσαρκία είναι ένας δυσμενής προγνωστικός παράγοντας και για το μη-Hodgkin λέμφωμα<sup>16</sup>. Μια μετα-ανάλυση 43 μελετών που παρακολούθησε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έδειξε μικρή επιβίωση μεταξύ παχύσαρκων σε σύγκριση με μη παχύσαρκες γυναίκες. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τη χρήση της αναλογίας μέσης-ισχίου ως μέτρο της παχυσαρκίας. Η επίδραση ήταν παρούσα τόσο σε προεμμηνοπαυσιακούς όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς, και σε ομάδες θεραπείας και παρατήρησης<sup>43</sup>.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Σε μία μελέτη<sup>43</sup>, κάθε κέρδος 5kg συσχετίστηκε με αύξηση κατά 13% της θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού. Αντίθετα η απώλεια βάρους μετά τη διάγνωση συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα, ενώ καλύτερα ποσοστά επιβίωσης έδωσαν όσοι διατήρησαν σε φυσιολογικά επίπεδα το βάρος τους. Αρκετές μελέτες ανέφεραν επίσης ότι το κέρδος βάρους που παρατηρείται συνήθως κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας με ανοσοενισχυτικό συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση<sup>31</sup>. Ελάχιστη προσοχή, ωστόσο, καταβάλλεται, επί του παρόντος, στον έλεγχο βάρους στην κλινική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη σε 2.500 ασθενείς με καρκίνο του μαστού πραγματοποιήθηκε με σκοπό να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της μείωσης της πρόσληψης διαιτητικού λίπους. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική

οριακή μείωση κατά 24% των νέων συμβάντων καρκίνου του μαστού<sup>12</sup>. Στη μελέτη αυτή, οι γυναίκες έχασαν, κατά μέσο όρο, 2,1 κιλά μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης. Μια άλλη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε πάνω από 3.000 ασθενείς για να ελεγχθεί η επίδραση της μείωσης της πρόσληψης λίπους και της αύξησης της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (κυρίως μέσω χυμών φρούτων και λαχανικών) δεν βρήκε καμία προστασία. σε αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, ο σχεδιασμός ήταν ισορροπημένος και οι γυναίκες που επελέγησαν στην ομάδα παρέμβασης κέρδισαν κάποιο βάρος<sup>43</sup>. Ο πιθανός λόγος για μια τέτοια ασυμφωνία είναι ότι ένας μέτριος περιορισμός θερμίδων, που να μπορεί να προστατεύσει από την υποτροπή του καρκίνου του μαστού.

Οι παρατηρητικές μελέτες σε χιλιάδες ασθενείς που πραγματοποιήθηκαν για τον καρκίνο του μαστού<sup>37</sup> ή τον καρκίνο του παχέος εντέρου<sup>30</sup> έδειξαν ότι όσοι πραγματοποιούν μέτρια σωματική άσκηση μετά τη διάγνωση αντιμετωπίζουν μικρότερο κίνδυνο υποτροπής και θανάτου. Σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, δεν υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης στο στάδιο I ή στάδιο IV, αλλά παρατηρείται αξιοσημείωτη επίδραση στο στάδιο II και III.

Μια μελέτη του τρόπου διατροφής των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που συμμετέχουν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη της ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας έδειξε ότι ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που ακολουθούσαν δυτικού τύπου διατροφή με τρόφιμα όπως τυρί, καρυκεύματα, μαργαρίνες, γλυκά, κόκκινο κρέας και επεξεργασμένο κρέας<sup>39</sup> συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, αντίθετα, διαπίστωσαν ότι μια δυτική διατροφική δομή συνδέεται με τη χαμηλότερη θνησιμότητα όλων των αιτιών αλλά όχι με τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού<sup>32</sup>. Μια δίαιτα πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα και φτωχά λαχανικά έχει επίσης βρεθεί ότι σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση σε δύο μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών<sup>12</sup>. Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, βασίστηκαν μόνο στην ανάκληση των περιπτώσεων της προδιάγνωσης της διαιτητικής πρόσληψης. Παρατηρητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι συγκεκριμένα φυτικά τρόφιμα, όπως τα

τρόφιμα σόγιας και σταυροειδή λαχανικά, μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη υποτροπών του καρκίνου. Επίσης, τα λιπαρά οξέα από τα θαλάσσιας προέλευσης τρόφιμα είναι πιθανό να συσχετιστούν με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου.

Η σωστή διατροφή ως μέσο πρόληψης εμφάνισης του καρκίνου

Παγκοσμίως διανύουμε μια περίοδο πρωτοφανούς υψηλού επιπολασμού των χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, των οποίων τα σχετικά προβλήματα αναμένεται να διογκωθούν, προκαλώντας μια άνευ προηγουμένου οικονομική και κοινωνική πρόκληση. Οι χρόνιες παθήσεις είναι πολύπλοκες διεργασίες που εξαρτώνται από μεγάλο αριθμό γενετικών και μεταβολικών οδών, που συνδέονται στενά μεταξύ τους και πρέπει να αντιμετωπιστούν με μια πολύπλευρη προληπτική στρατηγική. Στα ζώα, ο περιορισμός θερμίδων είναι η πιο ισχυρή διαιτητική παρέμβαση για την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου και άλλων χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία καθώς και για την παράταση του μέσου προσδόκιμου ζωής. Στον άνθρωπο, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες και ο καθιστικός τρόπος ζωής ευθύνονται για τον αυξανόμενο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο, μαζί με το κάπνισμα, αποτελεί τη μείζονα αιτία των πιο διαδεδομένων χρόνιων ασθενειών, με τη μεσολάβηση της αυξημένης διαθεσιμότητας στις τροφές της ινσουλίνης, διάφορων αυξητικών παραγόντων και φλεγμονώδων κυτοκινών. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι μια διατροφή βασισμένη σε περιορισμό των θερμίδων, μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας συνολικής αλλαγής των διατροφικών συνηθειών, όπως η μείωση τροφών ζωϊκής προέλευσης, των εξευγενισμένων υδατανθράκων και της αύξησης των δημητριακών ολικής αλέσεως, των όσπριων και των λαχανικών<sup>18</sup>. Οι χρόνιες παθήσεις οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στους τροποποιήσιμους παράγοντες του δυτικού τρόπου ζωής. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι επενδύσεις για την προώθηση της ενδεχόμενης προληπτικής και βιώσιμης τροποποίησης του τρόπου ζωής είναι δυσανάλογα χαμηλές.

## "Κακές" και "καλές" τροφές

Όλα τα τρόφιμα προέρχονται από ζωντανούς οργανισμούς, είτε ζωικής είτε φυτικής προέλευσης, οι οποίοι είναι εξαιρετικά περίπλοκοι και έχουν συνεξελιχθεί, μαζί με τους προγόνους του Homo Sapiens για εκατομμύρια χρόνια. Η διαθεσιμότητα τροφίμων έχει επηρεάσει την εξέλιξη του ανθρώπου και αντίστροφα. Οι δηλητηριώδεις τροφές αναγνωρίζονται σταδιακά και εξαλείφονται από τη διατροφή και η φυσική επιλογή ευνόησε την υιοθέτηση τρόπων διατροφής που επιτρέπουν την υγιή, αναπαραγωγική ζωή. Τα τελευταία 10-30.000 χρόνια, τα δημητριακά έχουν γίνει τα βασικά τρόφιμα όλων σχεδόν των ανθρώπινων πληθυσμών και οι άνθρωποι είχαν το πλεονέκτημα της ανάμειξης των δημητριακών και των οσπρίων στο ίδιο πιάτο χιλιάδες χρόνια πριν αποκτήσουν τη γνώση της συμπληρωματικής τους αμινοξικής σύνθεσης. Δύο πρόσφατες μελέτες μεγάλης κούρτης για την πρόσληψη διαιτητικών ινών και θνησιμότητας, η μελέτη EPIC στην Ευρώπη <sup>8</sup> και η μελέτη NCI-ARP στις ΗΠΑ , έδειξαν ότι μια υψηλή πρόσληψη ινών δημητριακών συνδέεται με χαμηλότερη θνησιμότητα λόγω καρκίνου. Είναι ενδιαφέρον ότι η απομονωμένη χορήγηση συστατικών δημητριακών ολικής αλέσεως - ίνες, βιταμίνες ή ανόργανα άλατα - δεν φαίνεται να προκαλεί προστατευτική επίδραση <sup>26</sup>, γεγονός που υποδηλώνει μια επιπρόσθετη επίδραση των συστατικών των δημητριακών στην υγεία. <sup>23</sup>

Τα δημητριακά ολικής αλέσεως (κυρίως καστανό ρύζι, κριθάρι, βρώμη) και ζυμαρικά ολικής άλεσης είναι τα βασικά συστατικά μιας μακροβιοτικής διατροφής, η οποία περιλαμβάνει επίσης 20-30% τοπικά λαχανικά, 5-10% φασόλια, τα προϊόντα της σόγιας, τα λαχανικά της θάλασσας και ενίοτε τα φρούτα, τα καρύδια και τα ψάρια <sup>33</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι οι πρόσφατες συστάσεις για την πρόληψη του καρκίνου<sup>1</sup> συμπίπτουν σε γενικές γραμμές με τις μακροβιοτικές συστάσεις για την αποφυγή της κατανάλωσης εξαιρετικά "κακών" τροφίμων όπως ζάχαρη και ζαχαρούχα ποτά, αλκοολούχα ποτά και αλεύρι, το επεξεργασμένο κρέας, το αλμυρό φαγητό. Η βασική σύσταση είναι να προτιμάται η κατανάλωση, κυρίως, τροφίμων φυτικής προέλευσης με μια ποικιλία μη αμυλούχων λαχανικών και φρούτων , μη



επεξεργασμένα δημητριακών και / ή όσπριων, που είναι και το βασικό χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής, καθώς και τα βασικά τρόφιμα των περισσότερων πληθυσμών πριν από τη βιομηχανική επανάσταση: ζυμαρικά με φασόλια στην Ιταλία, cuscus με ρεβίθια στη βόρεια Αφρική, ρύζι με προϊόντα σόγιας στην Ασία, καλαμπόκι με μαύρα φασόλια στην κεντρική Αμερική και κεχρί με φιστίκια στη Μαύρη Αφρική.

Στην πραγματικότητα, παρατηρώντας τις γαστρονομικές παραδόσεις όλων των πληθυσμών που ζουν σε θερμά κλίματα, συνήθως παρατηρείται μια εξισορρόπηση μεταξύ καλού και κακού φαγητού :τα ψάρια συνήθως σερβίρονται με βρασμένη πατάτα, η γαλοπούλα γεμίζεται με κάστανα, το κόκκινο κρέας σερβίρεται με κάποια σαλάτα και ένα ποτήρι κρασί στην Ιταλία, το αλατισμένο ζαμπόν σερβίρεται με πεπόνι στη Σικελία, τα εσπεριδοειδή καταναλώνονται με αλάτι και χάμπουργκερ στις ΗΠΑ.

## Ο ορθοκολικός καρκίνος

### *Επιδημιολογικά δεδομένα*

Ο ΟΚΚ είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και του στομάχου) και ο τρίτος πιο συχνός στις γυναίκες (μετά του μαστού και του τραχήλου της μήτρας). Περίπου 1,23 εκατομμύρια νέα περιστατικά διαγνώστηκαν παγκοσμίως το 2008 αντιπροσωπεύοντας το 9,7% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στις βιομηχανοποιημένες-αναπτυγμένες/αναπτυσσόμενες χώρες της Ευρώπης, στην Αυστραλία, στη Νέα Ζηλανδία, στη Β. Αμερική και στην Ιαπωνία (40-60περιπτώσεις/100.000) και πολύ χαμηλότερα ποσοστά στην Ασία και στην Αφρική. Η επίπτωση του ΟΚΚ αλλάζει συνεχώς σε πολλές χώρες, όπου σε άλλες τα ποσοστά μειώνονται (π.χ. Β. Αμερική), σταθεροποιούνται (Β. και Δ.Ευρώπη) ή αυξάνονται απλά σταδιακά εκεί όπου ήταν ήδη υψηλά. Ανάμεσα στους ιθαγενείς και τους μετανάστες τα ποσοστά γρήγορα πλησιάζουν αυτά της χώρας διαμονής υποδηλώνοντας ότι ο τρόπος ζωής, διαιτητικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου <sup>44</sup>. Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία, ενώ τα καρκινώματα είναι σπάνια στα άτομα κάτω των 40 ετών. Εξαίρεση αποτελούν

τα άτομα με γενετική προδιάθεση ή αυτά με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου <sup>45</sup>.

Το ποσοστό θνησιμότητας διεθνώς είναι περίπου το μισό του ποσοστού της επίπτωσης. Το ποσοστό θνησιμότητας ποικίλλει ανάλογα με τις διαθέσιμες επιλογές θεραπευτικής αντιμετώπισης, με χαμηλότερα ποσοστά στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλή επίπτωση. Παρ' όλ' αυτά, ο ΟΚΚ αποτελεί σε ορισμένες χώρες την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο που δεν συνδέεται με τη χρήση καπνού και, συνολικά, αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου ασθενών με καρκίνο <sup>46</sup>.

#### *Αιτιολογία*

Υψηλά ποσοστά παρατηρούνται σε πληθυσμούς που ακολουθούν τη διαίτα «Δυτικού τύπου», που είναι διατροφή με υψηλή πρόσληψη θερμίδων, πλούσια σε ζωικά λίπη, σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή. Η παχυσαρκία, η κατανάλωση κρέατος, το κάπνισμα και το αλκοόλ αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου <sup>44</sup>. Τα μοριακά μονοπάτια που βρίσκονται πίσω από τις επιδημιολογικές συσχετίσεις δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένα, περιλαμβάνουν όμως πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις με βάση τα διαιτητικά πρότυπα, τη μακρο- και τη μικροδιατροφική σύσταση των τροφών, τις τεχνικές παρασκευής τους, τις ορμονικές επιδράσεις και τα γενετικά χαρακτηριστικά <sup>45</sup>. Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα) είναι αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου, ενώ με μειωμένη επίπτωση συνδέονται η μακροχρόνια χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η κατανάλωση ασβεστίου, βιταμίνης D, φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών <sup>46</sup>.

#### *Σταδιοποίηση*

Η σταδιοποίηση για τον ΟΚΚ βασίζεται στο σύστημα ταξινόμησης κατά TNM σύμφωνα με τη νεότερη αναθεώρηση της 7ης έκδοσης το 2009. Το T (tumor status) αντιπροσωπεύει την επέκταση του όγκου κατά συνέχεια ιστού, το N (nodal status) τη

διήθηση των λεμφαδένων και το M (Metastasis) την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων <sup>47</sup>. Αναλυτικά η ταξινόμηση για τα καρκινώματα του παχέος εντέρου παρατίθενται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1. Ταξινόμηση του ΟΚΚ κατά TNM

|     |  |
|-----|--|
| T   | Πρωτοπαθής όγκος   |
| TX  | Πρωτοπαθής όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί                                     |
| T0  | Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου  |
| Tis | Καρκίνωμα <i>in situ</i> : ενδοεπιθηλιακή ή διήθηση της βασικής στιβάδας         |
| T1  | Όγκος που διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα  |
| T2  | Όγκος που διηθεί τον μυικό χιτώνα  |
| T3  | Όγκος που διηθεί τον υποορογόνο ή εξωπεριτοναϊκούς περικολικούς ή περιπρωκτικούς |
| T4  | Όγκος που διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο και/ή διηθεί απευθείας άλλα           |
| O   | όργανα ή δομές   |
| T4a | Όγκος που διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο                                       |
| T4b | Όγκος που διηθεί απευθείας άλλα όργανα ή δομές                                   |
| N   | Επιχώριοι λεμφαδένες   |
| NX  | Επιχώριοι λεμφαδένες που δεν μπορούν να εκτιμηθούν                               |
| N0  | Χωρίς επιχώρια διήθηση λεμφαδένων  |
| N1  | Διήθηση από 1 έως 3 επιχώριους λεμφαδένες  |
| N1a | Διήθηση σε 1 επιχώριο λεμφαδένα  |
| N1b | Διήθηση από 2 έως 3 επιχώριους λεμφαδένες  |
| N1c | Καταθέσεις όγκου, π.χ. δορυφόροι στον υποορογόνο ή σε εξωπεριτοναϊκό             |

|     |  |
|-----|--|
|     | περικολικό ή περιπρωκτικό μαλακό ιστό χωρίς διήθηση επιχώριων λεμφαδένων |
| N2  | Διήθηση σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες                       |
| N2a | Διήθηση σε 4 έως 6 επιχώριους λεμφαδένες                                 |
| N2b | Διήθηση σε 7 ή και περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες                   |
| M   | Απομακρυσμένη μετάσταση  |
| M0  | Χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση  |
| M1  | Απομακρυσμένη μετάσταση  |
| M1a | Μετάσταση σε περιορισμένο όργανο   |
| M1b | Μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα όργανα ή στο περιτόναιο               |
|     |  |

#### *Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά*

Τα καρκινώματα διακρίνονται μακροσκοπικά στις εξής κατηγορίες: στα εξωφυτικά με κυρίως ενδοαυλική ανάπτυξη, στα ενδοφυτικά/ελκώδη με ενδοτοιχωματική ανάπτυξη, στα δακτυλιοειδή με περιμετρική συμμετοχή του εντερικού τοιχώματος και αυλική στένωση και σε αυτά με διάχυτο διηθητικό πρότυπο<sup>46</sup>. Όσον αφορά στο βαθμό διαφοροποίησης μέχρι πρόσφατα τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου χαρακτηρίζονταν ως καλά, μετρίως και πτωχά διαφοροποιημένα, καθώς και αποδιαφοροποιημένα με βάση το ποσοστό των αδενικών σχηματισμών. Πλέον χρησιμοποιείται ο όρος «αποδιαφοροποιημένο καρκίνωμα» (grade 4) ως ένας όρος που εξαιρεί τους κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους που δεν έχουν καθόλου αδενικούς σχηματισμούς, παραγωγή βλέννης, νευροενδοκρινική, πλακώδη ή σαρκωματώδη διαφοροποίηση. Οι όροι «χαμηλόβαθμος» (low-grade) και «υψηλόβαθμος» (high-grade) χρησιμοποιούνται ευρέως πλέον αντιπροσωπεύοντας τα καλά και μετρίως διαφοροποιημένα. Επιπλέον, τα αδενοκαρκινώματα και τα αποδιαφοροποιημένα καρκινώματα με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια MSI-H

(microsatellite instability-high) συμπεριφέρονται ως χαμηλόβαθμα. Εάν τα καρκινώματα είναι ετερογενή, ο βαθμός διαφοροποίησης βασίζεται στη λιγότερο διαφοροποιημένη περιοχή τους <sup>46</sup>.

Ο ΟΚΚ ορίζεται ως ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος που εκπορεύεται από το παχύ έντερο. Η μετάσταση και, συνεπώς, η χρήση του όρου «καρκίνωμα» σε όγκους του κόλου και του πρωκτού προϋποθέτει την επέκταση από το μυικό χιτώνα στον υποβλεννογόνο, ενώ περισσότεροι από το 90% των ΟΚΚ είναι αδενοκαρκινώματα <sup>42</sup>. Βλάβες που περιορίζονται στον βλεννογόνο και αφαιρούνται πλήρως δεν έχουν κανένα κίνδυνο μετάστασης και για αυτό ορίζονται ως «υψηλόβαθμη δυσπλασία» ή «ενδοβλεννογόνο καρκίνωμα». Σκοπός είναι η αποφυγή χορήγησης ακατάλληλης θεραπείας στα πρότυπα του αδενοκαρκινώματος <sup>49</sup>.

Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα είναι αρνητικά για την κερατίνη 7 και θετικά για την κερατίνη 20 στην ανοσοϊστοχημεία, ενώ εκφράζουν και τον μεταγραφικό παράγοντα CDX2. Το ποσοστό των όγκων που είναι αρνητικό για κερατίνη 20 τείνουν να είναι MSI-H<sup>50</sup>.

Το ΟΚΚ εμφανίζει διάφορες ιστοπαθολογικές παραλλαγές με ξεχωριστά μοριακά χαρακτηριστικά:

- Βλεννώδη καρκινώματα: Ορίζονται τα καρκινώματα που αποτελούνται από >50% εστίες εξωκυττάριας βλέννης. Ενώ αυτό το είδος των καρκινωμάτων χαρακτηριζόταν εξ' ορισμού ως πτωχά διαφοροποιημένο, πλέον τα καρκινώματα με MSI-H χαρακτηρίζονται ως χαμηλόβαθμα και αυτά που είναι MSS (microsatellite stable) ή MSI-L (microsatellite instability-low) ως υψηλόβαθμα <sup>42</sup>.

- Καρκίνωμα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου
- Μυελώδη
- Οδοντωτά
- Ηθμοειδή-φαγεσωρικά
- Μικροθηλωματώδη
- Αδενοπλακώδη

- Εξ ατρακτοειδών κυττάρων
- Αποδιαφοροποιημένο

Η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία 50 χρόνια και πλέον αποτελεί τον 3ο συχνότερο καρκίνο και την 3η αιτία θανάτου από κακοήθεις όγκους. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου φαίνεται να σχετίζονται με αυτή την αύξηση, μεταξύ των οποίων είναι η υιοθέτηση κακών διατροφικών συνηθειών, η παχυσαρκία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Η πλειοψηφία των καρκίνων του παχέος εντέρου εμφανίζεται στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Έχει υπολογισθεί ότι η διατροφή μπορεί να ευθύνεται για περισσότερο από το 30% των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου και ότι οι διατροφικοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση του 70-90% των νέων περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>49</sup>.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ιδιαίτερα όταν είναι μαγειρεμένο σε υψηλές θερμοκρασίες, καθώς επίσης ζωϊκού και κορεσμένου λίπους (π.χ. τυριά και βούτυρο) σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Αντίθετα, η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που περιέχονται κυρίως σε ψάρια φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό οφείλεται κυρίως στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε ωμέγα-3-λιπαρά οξέα και αλινολεϊκό οξύ<sup>47</sup>. Όμως, θα πρέπει να τονισθεί ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν αυτά τα λιπαρά οξέα ΔΕΝ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επίπτωση των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου.

Η υπόθεση ότι η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στηρίχθηκε στην παρατήρηση ότι οι Αφρικανικοί πληθυσμοί που έχουν αντίστοιχο διαιτολόγιο δεν εμφανίζουν συχνά τέτοια νεοπλάσματα. Βέβαια, στην υπόθεση αυτή δεν έχουν ληφθεί υπόψη πιθανές γενετικές ιδιαιτερότητες που χαρακτηρίζουν τους συγκεκριμένους πληθυσμούς. Φαίνεται, πάντως, ότι οι φυτικές ίνες βοηθούν στη γρήγορη κένωση του εντέρου και στην απενεργοποίηση πιθανών καρκινογόνων ουσιών.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι η κατανάλωση ασβεστίου και βιταμίνης D μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και ο μηχανισμός δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος. Αντίστοιχα, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση σαλικυλικού οξέος μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πολυπόδων του εντερικού βλεννογόνου, από τους οποίους αναπτύσσονται καρκινώματα του παχέος εντέρου σε ορισμένους ανθρώπους<sup>50</sup>.

Το παχύ έντερο περιέχει τα περισσότερα βιοενεργά κύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό. Διάφορες τροφές είναι σε θέση να αλλάξουν την χλωρίδα του εντερικού βλεννογόνου και να οδηγήσουν στην παραγωγή ενδογενών καρκινογόνων ουσιών. Με βάση αυτή την παρατήρηση υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση προβιοτικών εξουδετερώνει αυτή την ανεπιθύμητη αλλαγή της χλωρίδας και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

## Η διαφορεική κατανάλωση κόκκινου κρέατος ως πιθανός καρκινογενετικός παράγοντας στο παχύ έντερο

Πρόσφατα, μια ομάδα του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την ταξινόμηση του μεταποιημένου κρέατος ως καρκινογενετικό παράγοντα.<sup>52</sup> Στην πραγματικότητα, δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ του κόκκινου κρέατος και του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου διαπιστώνουν ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται ως επί το πλείστον κάτω από 40% και συχνά λιγότερο από 20% με πολλά μη σημαντικά ευρήματα.<sup>53</sup> Η αβεβαιότητα γύρω από την ερμηνεία των επιδημιολογικών αποδεικτικών στοιχείων σε αυτόν τον τομέα αυξάνεται με ευρείες κατηγοριοποιήσεις τροφίμων και ελλιπείς περιγραφές συγκεκριμένων προϊόντων διατροφής.<sup>55</sup> Η ελλιπής περιγραφή της μεθοδολογίας που ακολουθείται για την καταγραφή δεδομένων, με σκοπό την συσχέτιση κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και εμφάνισης καρκίνου καθιστούν τις άμεσες συγκρίσεις δεδομένων προβληματικές. Η ομάδα εργασίας του IARC 2016 υποστήριξε σθεναρά την καρκινογένεση λόγω κατανάλωσης του κόκκινου κρέατος, αλλά η επιχειρηματολογία περιορίστηκε στο επεξεργασμένο κρέας.<sup>53</sup>

### Η αίμη

Το κόκκινο κρέας περιέχει σίδηρο προσδεμένο σε αίμη από μυοσφαιρίνη, κυτοχρώματα και αιμοσφαιρίνη. Το περιεχόμενο και η αναλογία αυτών των



πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με το είδος προέλευσης, την ηλικία του ζώου και την ανατομική θέση της πηγής.<sup>54</sup> Σε πολλά κόκκινα κρέατα, όπως το βόειο κρέας, η μυοσφαιρίνη συμβάλλει έως και στο 50% στη διαθεσιμότητα του σιδήρου, καθιστώντας τη μυοσφαιρίνη ιδιαίτερα σημαντική για μελέτες που προορίζονται για αντιπροσωπεύουν τυπική πρόσληψη κρέατος.<sup>55</sup>

Μετά την πέψη, κάθε πηγή σιδήρου αίμης μετατρέπεται σε πρωτοπορφυρίνη IX. Η αιμίνη, μια πρωτοπορφυρίνη IX που προέρχεται από οξειδωμένη αίμη, η οποία περιέχει τρισθενή σίδηρο ( $Fe^{3+}$ ) με ένα χλωριούχο πρόσδεμα, χρησιμοποιείται κλινικά στη διαχείριση της πορφυρίας, μία κληρονομική πάθηση στην οποία υπάρχει υπερβολική παραγωγή πορφυρινών, όπως αιμογλοβίνη.<sup>56</sup> Το μαγείρεμα συμβάλλει στην οξείδωση του σιδήρου στο κρέας και ο οξειδωμένος σίδηρος είναι λιγότερο βιοδιαθέσιμος, προκαλώντας περισσότερη φθορά στους ιστούς που συμμετέχουν στην διαδικασία της πέψης, όπως το παχύ έντερο.

Ένα χαρακτηριστικό του κόκκινου κρέατος που έχει μελετηθεί εκτεταμένα για να καθορίσει τη δυνητική συμβολή του στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι ο σίδηρος, που περιλαμβάνεται στη αίμη. Οι περισσότερες μελέτες αξιολογούν τις επιπτώσεις του σιδήρου χρησιμοποιώντας αιμοσφαιρίνη ή άλλες αιματικές ενώσεις ως υποκατάστατο για τις πρωτεΐνες που περιέχουν αίμη στο κρέας, όπως η μυογλοβίνη και τα κυτοχρώματα.<sup>59</sup> Η συγκέντρωση της αίμης που χρησιμοποιείται σε αυτές τις μελέτες είναι ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη για να αξιολογηθούν τα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της διαίτας στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Τρεις μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση του σιδήρου της αίμης στην φυσιολογία του παχέος εντέρου. Σε κάθε μελέτη, τα ποντίκια έλαβαν μια δυτικού τύπου διατροφή με ή χωρίς 0.5 mmol αίμης / kg για 14 ημέρες. Οι de Vogel et al.<sup>62</sup> βρήκαν δεκαπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου και τετραπλάσια αύξηση του καλίου στα κόπρανα, υποδηλώνοντας ότι η αίμη μειώνει την επιθηλιακή απορροφητική ικανότητα. Τα κοκκώδη υδατοδιαλυτά συστατικά που λήφθηκαν από αρουραίους που τράφηκαν με αίμη οδήγησαν σε υψηλότερη λύση των

ερυθροκυττάρων, υποδεικνύοντας ότι η αίμη προήγαγε ένα κυτταροτοξικό περιβάλλον. Η επιφανειακή επιθηλιακή βλάβη που προκλήθηκε από την αίμη ή τους μεταβολίτες της οδήγησε σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και μείωση της απόπτωσης με σκοπόν να διατηρήσει τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού.

Οι Ijssennagger et al.<sup>64</sup> διεξήγαγαν διάφορα πειράματα για να διερευνήσουν την επίδραση της αίμης στην φυσιολογία του παχέος εντέρου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αίμη ευνοεί την αύξηση του πολλαπλασιασμού και την μείωση της απόπτωσης στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, διαμεσολαβώντας στην αύξηση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες και στο μεταβολισμό της αίμης.<sup>64</sup> Σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτες πλούσιες σε σίδηρο και αίμη παρατηρήθηκε, επίσης, μείωση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ένα μηχανισμό, όπου η αίμη προκαλεί αλλοίωση την επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων μέσω μηχανισμών του οξειδωτικού στρες και τα σήματα που παράγονται εξαιτίας της αλλοίωσης, οδηγούν στην αύξηση του πολλαπλασιασμού και στη μείωση της απόπτωσης στα κύτταρα του παχέος εντέρου.

Σε ένα άλλο πείραμα, η ίδια ομάδα.<sup>65</sup> διερεύνησε την επίδραση της αίμης στον υπερπολλαπλασιασμό και στην PPAR $\alpha$ -εξαρτώμενη έκφραση γονιδίων σε ποντίκια άγριου τύπου και σε PPAR $\alpha$  knock-out ποντίκια. Ο PPAR $\alpha$  είναι πυρηνικός ορμονικός υποδοχέας, που δεσμεύει λιπαρά οξέα (συμπεριλαμβανομένων των οξειδωμένων λιπαρών οξέων) και επιδρά στην έκφραση των γονιδίων, που εμπλέκονται στην αντίδραση στο οξειδωτικό στρες. Τα PPAR $\alpha$  knock-out και τα άγριου τύπου ποντίκια εμφάνισαν παρόμοιες αποκρίσεις στην αίμη, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση της αίμης στην γονιδιακή έκφραση δεν προκαλείται μέσω του PPAR $\alpha$ . Ωστόσο, είναι πιθανό ότι οι επιδράσεις αυτού του σηματοδοτικού μορίου να διαμεσολαβούνται μέσω προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων, επειδή τα πρότυπα έκφρασης των γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων είναι παρόμοια στα knock-out και άγριου τύπου ποντίκια, που κατανάλωσαν δίαιτες πλούσιες σε αίμη.

Σε πειράματα σε αρουραίους που τους χορηγούνταν δίαιτες που περιέχουν 5% έλαιο από καλαμπόκι, υδρογονωμένο έλαιο καρύδας ή ιχθυέλαιο αξιολογήθηκε η επίδραση της αίμης στην οξειδωση των λιπιδίων.<sup>63</sup> Η μαλονιοδιαλδεΐδη (MDA, ένα προϊόν λιπιδικής οξειδωσης) και ένας ουρικός μεταβολίτης 4-υδροξυενενάλης (4-HNE) αυξήθηκαν όταν συμπεριελήφθη αίμη στη διατροφή με βάση το ιχθυέλαιο, ενώ ο συνδυασμός διατροφής με καλαμποκέλαιο και αίμη οδήγησε σε αύξηση του 4-HNE. Αντίθετα, διατροφή με αίμη και υδρογονωμένο έλαιο καρύδας δεν οδήγησε σε κάποια σημαντική αλλαγή. Το συμπέρασμα, δηλαδή, είναι ότι, η αίμη είναι ισχυρός οξειδωτικός καταλύτης και σε συνδυασμό με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το ιχθυέλαιο, οδηγεί σε σημαντική αύξηση της οξειδωσης των λιπιδίων σε σύγκριση με το συνδυασμό αίμης με άλλες λιπιδιακές πηγές με μονοακόρεστα ή κορεσμένα λιπαρά οξέα.

Σε αρουραίους που τους είχε χορηγηθεί αζωοξυμεθάνιο (AOM, καρκινογόνο παχέος εντέρου), δόθηκε τροφή με κοτόπουλο, βόειο κρέας και λουκάνικο και μετρήθηκε η έκκριση ενός μεταβολίτη του προϊόντος λιπιδικής υπεροξειδωσης 4-HNE, του 1,4-διυδροξυονάνιου μερκαπτουρικού οξέος (DHN-MA)<sup>61</sup>. Η απέκκριση DHN-MA αυξήθηκε σε αρουραίους που τράφηκαν με δίαιτα με λουκάνικα σε σύγκριση με όλες τις άλλες δίαιτες και η απέκκριση αντιστοιχούσε στον αριθμό των προνεοπλασματικών βλαβών σε αρουραίους που έλαβαν AOM. Σε γενικές γραμμές, η ουρική απέκκριση του DHN-MA είναι ένας δείκτης μιας φυσιολογικής οδού αποτοξίνωσης και χωρίς άλλους παράγοντες δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί εάν αυτό το επίπεδο απέκκρισης συνδέεται με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Στην πραγματικότητα, εάν αυτή η ένωση ήταν παρούσα στα ούρα ως αποτέλεσμα της επαγόμενης από σίδηρο οξειδωσης, η σχέση θα αφορούσε την γενικότερη κατανομή του σιδήρου στον οργανισμό και όχι μόνο το παχύ έντερο. Έχει αποδειχθεί ότι ο τύπος (δισθενής, τρισθενής) και η πηγή σιδήρου στη διατροφή, καθώς και άλλα θρεπτικά συστατικά, επηρεάζουν σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα και την κατάσταση του σιδήρου. Επομένως, η μέτρηση του σιδήρου που μετράται τόσο σε μελέτες σε ανθρώπους όσο και σε ζώα είναι απαραίτητη για να κατανοηθούν οι σχέσεις μεταξύ

έκκρισης ούρων σε οποιαδήποτε ένωση και σε διαιτητικό σίδηρο. Η ποσότητα του σιδήρου από την αιμοσφαιρίνη, καθώς και ο συνολικός σίδηρος, παρουσιάζουν δραματικά ψηλότερα επίπεδα σε διατροφή με λουκάνικα απ'ό, τι σε άλλα τρόφιμα. Η σύνθεση του λουκάνικου είναι επίσης δραστικά διαφορετική σε σχέση με μια σειρά άλλων τροφών(κοτόπουλο, βόειο κρέας), καθώς το λουκάνικο αποτελεί είδος μεταποιημένου κρέατος.

Το παχύ έντερο διαθέτει από τις πιο πλούσιες χλωρίδες στον οργανισμό. Σε ποντίκια <sup>66</sup> που τους χορηγήθηκε δίαιτα δυτικού τύπου πλούσια σε αίμη με 0,5 mmol αίμης/ Kg για 14 ημέρες εξετάστηκε η επίδραση της στο μικροβίωμα του παχέος εντέρου καθώς και στη φυσιολογία του ξενιστή. Παρατηρήθηκε μια μεταβολή στην αναλογία Gram-αρνητικών προς Gram-θετικών βακτηριδίων από 0,7 στους ποντικούς-μάρτυρες σε αναλογία 2,2 στους ποντικούς που έλαβαν την δυτικού τύπου διατροφή. Επίσης, τα ποντίκια που κατανάλωσαν δυτικού τύπου διατροφή, είχαν αυξημένη ικανότητα να μειώνουν τα νιτρικά άλατα, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων νιτροζοοξέων (NOC) που παράγονται στο παχύ έντερο αυτών των ποντικών μέσω μιας διαδικασίας εξαρτάται από τον μικροβιακό μεταβολισμό. Η θεραπεία <sup>68</sup> με αντιβιοτικά αναιρεί τον υπερπολλαπλασιασμό των κυττάρων του παχέος εντέρου καθώς και τη διαφορική έκφραση ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Από αυτές τις παρατηρήσεις καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το μικροβίωμα του παχέος εντέρου είναι απαραίτητος για τον υπερπολλαπλασιασμό και την υπερπλασία που προκλήθηκε από την αίμη.

Η σημασία των βακτηρίων για τον-επαγόμενο από αίμη- καρκίνο του παχέος εντέρου αποσαφηνίστηκε περαιτέρω με μελέτες οι οποίες κατέδειξαν ότι ο ελεύθερος σίδηρος μπορεί να προάγει τον υπερπολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου και όχι ο σίδηρος του αίματος που παρέχεται από την αιμοσφαιρίνη.<sup>69</sup> Σε αρουραίους χορηγήθηκε δίαιτα με συγκέντρωση αίμης,5 mmol αιμ / γρ. Οι μισοί από τους αρουραίους έλαβαν αντιβιοτικό κοκτέιλ για την ελαχιστοποίηση των μικροβιακών πληθυσμών. Η αίμη αύξησε αμφότερα τη συγκέντρωση των προϊόντων οξείδωσης των κοπράνων, τα οποία καταστέλλουν τα αντιβιοτικά. Η μείωση των

προϊόντων οξειδωσης που προκαλείται φυσιολογικά από την επίδραση των αντιβιοτικών σε σχέση με την αύξηση που παρατηρήθηκε στις δίαιτες πλούσιες σε αίμη υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του παχέος εντέρου είναι υπεύθυνο για τα υπεροξειδία λιπιδίων που επάγονται από τον ελεύθερο σίδηρο.

#### Τα νιτρικά και νιτρώδη άλατα

Ένα δεύτερο βασικό στοιχείο που συσχετίζει το κόκκινο κρέας με την καρκινογένεση είναι τα νιτρώδη και νιτρικά άλατα που περιέχονται κυρίως σε συσκευασμένα κρέατα, σε επεξεργασμένα κρέατα, όπως τα λουκάνικα και το ζαμπόν καθώς και στα πολύ μαγειρεμένα φαγητά. Τα νιτρικά άλατα είναι το νιτρικό νάτριο (E251) και το νιτρικό κάλιο (E252) ενώ τα νιτρώδη άλατα είναι το νιτρώδες νάτριο (E250) και το νιτρώδες κάλιο (E249). Πρόκειται για εγκεκριμένες ουσίες που προστίθενται ως συντηρητικά διότι σταματούν την ανάπτυξη των βακτηρίων. Υπάρχουν επίσης στο έδαφος προερχόμενες από λιπάσματα που χρησιμοποιούνται στη γεωργία. Μικρόβια του εδάφους μετατρέπουν το οργανικό άζωτο σε αμμωνία, η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται σε νιτρικά και νιτρώδη. Τελικά, τα νιτρικά και τα νιτρώδη μπορούν να βρεθούν στο πόσιμο νερό (εξαρτάται από την περιοχή), στα χόρτα και τα λαχανικά καθώς και στα ζώα της περιοχής. Δίαιτα με ζαμπόν(μεταποιημένο κρέας) σε αρουραίους είχε αποτέλεσμα μεγάλο ποσοστό βλαβών σε σχέση με τους αρουραίους μάρτυρες. Τα συστατικά του ζαμπόν(αλάτι, νιτρώδες, αιμοσφαιρίνη)είναι ικανά, δυνητικά να οδηγήσουν σε δυσπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου και μετέπειτα σε καρκίνο.<sup>73</sup> Το ζαμπόν, όπως και η αίμη οδηγούσαν σε αυξημένη παραγωγή προϊόντων υπεροξειδωσης λιπιδίων στο παχύ έντερο και μεγαλύτερη κυτταροτοξικότητα.

Οι Santarelli et al.<sup>74</sup> αξιολόγησαν την επίδραση του χοιρινού κρέατος που ήταν μαγειρεμένο ή ακατέργαστο, με ή χωρίς προσθήκη νιτρωδών αλάτων και αποθηκευμένο αερόβια ή οξειδωμένο μέσω αέρα πριν τη σίτηση. Ο συνδυασμός των πειραματικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται σε αυτό το πείραμα επαναλαμβάνει την κατάσταση ενός ψημένου ζαμπόν που διατηρείται στο ψυγείο πριν καταναλωθεί. Τόσο το μαγείρεμα όσο και τα πρόσθετα νιτρώδη άλατα αύξησαν την

κυτταροτοξικότητα και τα υπεροξειδία των λιπών στα υγρά των κοπράνων. Ωστόσο, μόνο το μαγείρεμα οδήγησε σε αύξηση μεταβολιτών υπεροξειδίου των λιπιδίων στα ούρα. Το οξειδωμένο, νιτρωμένο μαγειρεμένο κρέας που παρασκευάστηκε ήταν ικανό να οδηγήσει σε δυσπλασία των κυττάρων του παχέος εντέρου. Επομένως, ο τύπος των συνθηκών συσκευασίας και αποθήκευσης μπορεί να συμβάλει σημαντικά επαγωγή του καρκίνου του παχέος εντέρου από τα μεταποιημένα κρέατα.

In vitro μοντέλα πέψης που χρησιμοποιούνται για προσομοίωση των διαδικασιών της πέψης σε στόμα, στομάχι, δωδεκαδάκτυλο και παχύ έντερο χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση του επιπέδου των οξειδωμένων λιπιδίων και των πρωτεϊνών πριν και μετά την πέψη των ωμών, μαγειρεμένων ή υπερψημένων δειγμάτων. Τα μη ωριμασμένα, μαγειρεμένα και υπερκαπνισμένα δείγματα περιείχαν αυξημένα επίπεδα MDA και 4-HNE, σε σύγκριση με το ακατέργαστο χοιρινό κρέας πριν από την πέψη. Τα προϊόντα οξείδωσης λιπιδίων μειώθηκαν σε δείγματα που περιείχαν νιτρώδη άλατα και αυτό δεν επηρεάστηκε από το μαγείρεμα. Μετά την πέψη στο δωδεκαδάκτυλο, τα μη ωριμασμένα δείγματα που είχαν υποστεί ζύμωση περιελάμβαναν αυξημένο MDA, υποδεικνύοντας ότι το μαγείρεμα αύξησε τις αλδεΐδες των λιπιδίων. Το υπερβολικά ψημένο δείγμα που έχει υποστεί κατεργασία με νιτρώδη έχει αυξημένες λιπιδικές αλδεΐδες σε σχέση με το ακατέργαστο ή μαγειρεμένο δείγμα. Μετά την πέψη στο παχύ έντερο, όλες οι αλδεΐδες (εκτός από το MDA) ήταν χαμηλότερες από ό,τι υπήρχε στο δωδεκαδάκτυλο. Η πιο έντονη θέρμανση οδήγησε σε μεγαλύτερη παραγωγή προϊόντων οξείδωσης πρωτεϊνών πριν και μετά την πέψη.

Το ποντίκι A/J Min / + είναι ένα μοντέλο που χρησιμοποιείται συνήθως για να αξιολογηθεί η επίδραση της διατροφής στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Τα ποντίκια αυτά είναι ετερόζυγα για την απώλεια του γονιδίου του APC, ενός καταστολέα όγκου που τυπικά αναπτύσσει μία μη ενεργοποιημένη μετάλλαξη σε καρκίνους του παχέος εντέρου στον άνθρωπο. Αποτελέσματα πειραμάτων στα ποντίκια αυτά έδειξαν ότι τα ποντίκια στα οποία είχε χορηγηθεί τροφή κανονική με χαμηλά λιπαρά εμφάνισαν μείωση στους πληθυσμούς των δυσπλαστικών κυττάρων

και στο καρκινικό φορτίο. Αντίθετα, τα ποντίκια που είχαν λάβει τροφή με νιτρώδη άλατα(ως προσομοίωση επεξεργασμένου κρέατος) δεν προκάλεσαν αλλαγή στην πορεία καρκινογένεσης.<sup>75</sup>

Οι Mirvish et al.<sup>70</sup> χρησιμοποίησαν ποντίκια τα οποία τάισαν με τροφές που προσομοίωναν τα συστατικά των χοτ-ντογκς, όπως νιτρώδη και νιτρικά άλατα και μέτρησαν το νιτρώδες νάτριο στα κόπρανα. Τα αποτελέσματα ενίσχυσαν την θεωρία ότι συνδυασμοί ενώσεων που υπάρχουν στα επεξεργασμένα κρέατα, όπως τα λουκάνικα των χοτ-ντογκς ενισχύουν το σχηματισμό των πιθανών καρκινογόνων παραγόντων.

## **Επιδράσεις μαγειρικής στις μεταλλαξιογόνες ενώσεις στο παχύ έντερο**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επεξεργασία (συντήρηση ή μαγείρεμα) μπορεί να ενσωματώσει ή να αναπτύξει μεταλλαξιογόνους και καρκινογόνους παράγοντες στο κρέας που έχουν αποδειχθεί ότι ενισχύουν την καρκινογένεση.<sup>30</sup> Ωστόσο, όλες οι μελέτες που αξιολογούν τον αντίκτυπο των πρακτικών μαγειρέματος έχουν διαπιστώσει μεγάλη μεταβολή στον κίνδυνο που συνδέεται με αυτές τις διεργασίες.<sup>81</sup> Οι ενώσεις που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια μαγειρέματος υψηλής θερμοκρασίας ή με ανοικτή φλόγα περιλαμβάνουν ετεροκυκλικές αμίνες (HCAs) και πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAHs). Η HCA στο κρέας περιλαμβάνει 2-αμινο-3-διμεθυλιμιδαζο[4,5-f]κινόξαλίνη(IQ), 2-αμινο-3,8-διμεθυλιμιδαζο [4,5-] κινόξαλίνη , 4,8-τριμεθυλιμιδαζο [4,5-f] κινόξαλίνη (DiMeIQx) και 2-αμινο-1-μεθυλ-6-φαινυλιμιδαζο [4,5-b] πυριδίνη (PhIP). Το πιο χαρακτηριστικό PAH στο κρέας είναι το βενζο(α)πυρένιο (BaP). Η ενεργοποίηση αυτών των προ-καρκινογόνων παραγόντων προκαλείται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 ακολουθούμενη από περαιτέρω μετατροπές σε διάφορες μεταβολικές οδούς. Το

επίπεδο και η δραστικότητα αυτών των ενζύμων επηρεάζονται από ένα πλήθος ενώσεων στη δίαιτά μας, συμπεριλαμβανομένων των ωφέλιμων διαιτητικών βιοενεργών ουσιών. Οι εκτιμήσεις των φυσιολογικών επιπέδων κατανάλωσης PhIP ποικίλλουν, ενώ μερικοί αναφέρουν ένα εύρος 0,1-13,8 mg / ημέρα και άλλοι αναφέρουν μια εκτίμηση 72 ng / ημέρα. Στο παχύ έντερο, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην πρόκληση επίκτητων μεταλλάξεων, καθώς και στο ρύθμιση της ομοιόστασης των κυττάρων του παχέως εντέρου.

Πολλές μελέτες προσπάθησαν να καθορίσουν κατά πόσο η έκθεση σε PhIP για μεγάλο χρονικό διάστημα, είναι ικανή να προκαλέσει σχηματισμό όγκου και φλεγμονή στο παχύ έντερο<sup>86</sup>. Στις μελέτες αυτές, οι βλάβες του παχέως εντέρου βρέθηκαν στο 30% των αρουραίων στους 6 μήνες και στο 60% των αρουραίων στους 10 μήνες με την κατανάλωση PhIP. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι σχετικές εκθέσεις σε PhIP στην ανθρώπινη δίαιτα δεν φαίνεται να δημιουργούν υπερβολικό κίνδυνο, ούτε είναι ικανές να προκαλέσουν όγκους εντός του χρονικού πλαισίου των 10 μηνών συνεχούς έκθεσης.

Για την καλύτερη προσέγγιση των αποτελέσματος του PhIP στην ογκογένεση, χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια που έκφραζαν το ανθρώπινο γονίδιο P450, που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του PhIP προς το τελικό καρκινογόνο.<sup>85</sup> Ποντίκια που εκφράζουν το ανθρώπινο γονίδιο P450, υποβλήθηκαν σε διατροφή με 200 mg / kg PhIP και 10% DSS προκειμένου να επαχθεί φλεγμονώδης αντίδραση ,και παρατηρήθηκε σχηματισμός όγκων στο παχύ έντερο τους, μετλα από 21 εβδομάδες. Φαίνεται δηλαδή, ότι, μεγάλη έκθεση σε τροφές που περιλαμβάνουν PhIP, σε συνδυασμό με φλεγμονώδη αντίδραση, είναι ικανό να προκαλέσει ογκογένεση στο παχύ έντερο. Ωστόσο, οι χαμηλότερες δόσεις PhIP ή η θεραπεία με PhIP χωρίς παράλληλη φλεγμονή δεν είναι τόσο αποτελεσματικές, αλλά εξακολουθούν να προκαλούν τις πρώιμες, μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις του παχέως εντέρου που θεωρούνται βιοδείκτες πιθανών όγκων. Αυτά τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν ένα πιθανό μοντέλο ανθρώπινης μεταβολικής μετατροπής καρκινογόνων ουσιών και υποδεικνύουν ότι το PhIP μπορεί να χρησιμεύσει ως καλύτερος καρκινογόνος



παράγοντας στον άνθρωπο από ότι υπολογίζεται επί του παρόντος από δεδομένα που παράγονται σε φυσιολογικά τρωκτικά.

Ενδιαφέρον έχει η μελέτη της απορρόφησης και της έκκρισης του PhIP στο έντερο με στόχο να προσδιοριστεί γιατί απαιτούνται υπερβολικά υψηλά επίπεδα PhIP για την επαγωγή της ογκογένεσης<sup>87</sup>. Μικρή ποσότητα PhIP απορροφάται από το λεπτό έντερο. Εν τούτοις, εκκρίνεται ενεργά στην πλευρά του αυλού του απομακρυσμένου παχέος εντέρου. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι τα σχετικά χαμηλά επίπεδα PhIP που καταναλώνονται από τον άνθρωπο που ακολουθεί μία μέση διατροφή, σε συνδυασμό με το χαμηλό ποσοστό απορρόφησης, μπορεί να μην αποτελούν σημαντικό παράγοντα για τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου.

## **Προστασία που παρέχεται από άλλα διαιτητικά συστατικά**

Μεγάλο μέρος του πειραματικού έργου για τον προσδιορισμό της επίδρασης του κόκκινου ή του επεξεργασμένου κρέατος στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει διεξαχθεί χρησιμοποιώντας ειδικές, συγκεκριμένες δίαιτες που περιλαμβάνουν κυρίως είτε ενώσεις που απομονώνονται από κρέατα είτε καθαρισμένες ενώσεις που αντιπροσωπεύουν αυτές τις ενώσεις. Τέτοιες βιολογικά δραστικές ενώσεις είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τον κυτταρικό θάνατο, 45,46 καθώς και την καρκινογόνο ενεργοποίηση.<sup>67</sup>

Η προσθήκη αμύλου, το οποίο φθάνει στο παχύ έντερο ως διαιτητική ίνα σε δίαιτες με κόκκινο κρέας, φαίνεται να επηρεάζει τα προϊόντα μικροβιακής ζύμωσης ή τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και την απόπτωση στο παχύ έντερο ποντικών μετά από τρεις ή τέσσερις εβδομάδες. Σε σύγκριση με την καζεΐνη, η κατανάλωση μαγειρεμένου και αποξηραμένου κόκκινου κρέατος, αύξησε τις συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας στα κόπρανα και τον πρωτεϊνικό

μεταβολίτη ρ-κρεσόλη (μια γενοτοξική ένωση). Η προσθήκη αμύλου στις δίαιτες μείωσε τις συγκεντρώσεις pH, αμμωνίας και φαινόλης στα κόπρανα, αλλά αύξησε το επίπεδο όλων των μετρημένων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας. Η αλλαγή του επιπέδου ή της πηγής πρωτεΐνης (κρέας έναντι καζεΐνης) δεν είχε καμία επίδραση στον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του παχέος εντέρου ή στον ρυθμό απόπτωσης. Ωστόσο, το άμυλο που προστέθηκε σε οποιαδήποτε δίαιτα αύξησε τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου, αλλά μείωσε την απόπτωση. Συμπερασματικά, η προσθήκη μιας ευκόλως ζυμώσιμης ίνας μαζί με υψηλά επίπεδα καταναλώσης κόκκινου κρέατος, είναι δυνατόν να αμβλύνουν μερικές από τις δυνητικά ζημιογόνες επιδράσεις μεταβολιτών πρωτεϊνών που προέρχονται από κόκκινα κρέατα στο παχύ έντερο<sup>59</sup>.

Οι φυτικές ίνες ή το άμυλο είναι ικανές να μετριάσουν μερικώς τις αλλαγές στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου και τον σχηματισμό θραυσμάτων DNA, όπως οι αποσπάσεις μονής και διπλής έλικας που σχετίζονται με την κατανάλωση κρέατος<sup>59</sup>. Το κόκκινο κρέας (βόειο κρέας) περιέχει συστατικά που πορκαλούν περισσότερα θραύσματα DNA από το λευκό κρέας (κοτόπουλο), αλλά το άμυλο ήταν προστατευτικό και για τους δύο τύπους κρέατος όταν συμπεριελήφθη στο 15, 25 ή 35% της διατροφής.<sup>55</sup> Το κόκκινο κρέας σε συνδυασμό με άμυλο παράγει περισσότερο βουτυρικό κεράτιο από ό, τι όταν άμυλο συνδυάζεται με λευκό κρέας. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το βουτυρικό έχει αποδειχθεί ότι επάγει απόπτωση, η οποία κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης είναι ένα θετικό αποτέλεσμα, καθώς η απόπτωση σε αυτές τις συνθήκες μπορεί να στοχεύει σε κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη στο DNA, όπως τα καρκινικά.<sup>61</sup>

Τα τρόφιμα που περιέχουν χλωροφύλλη αποτέλεσαν το αντικείμενο πολλών μελετών, τα οποία προσέθεσαν σε δυτικού τύπου δίαιτες. Αξιολογήθηκε η επίδραση του σπανακιού, της φυσικής χλωροφύλλης ή των μοριακών αναλόγων της χλωροφύλλης (χλωροφυλλίνες) στις διαταραχές του παχέος εντέρου που προκαλούνται από την αίμη. Οι χλωροφυλλίνες είναι διατροφικά ανάλογα της χλωροφύλλης, στα οποία το μόριο του μαγνησίου στ χλωροφύλλη αντικαθίσταται από

ένα μόριο νατρίου ή χαλκού. Όπως, έχει προαναφερεί η αίμη είναι ικανή να αυξήσει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου. Ωστόσο, τόσο το σπανάκι όσο και η φυσική χλωροφύλλη μείωσαν αυτά τα αποτελέσματα σε κανονικές ή κάτω από τις κανονικές τιμές. Η προσθήκη σπανακιού αύξησε σημαντικά την απέκκριση του αίματος στα κόπρανα πολύ περισσότερο από εκείνη που παρατηρήθηκε μόνο με την αιμη, υποδηλώνοντας ότι το σπανάκι άλλαξε τον μεταβολισμό της αίμης και πιθανώς παρεμπόδιζε τη μετατροπή της σε μερικές από τις πιθανές καρκινογόνες ενώσεις που συζητήθηκαν προηγουμένως.<sup>61</sup>

Τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου είναι γνωστό ότι συνδέονται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, παρόλο που οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την προστασία δεν είναι πλήρως κατανοητοί.<sup>64</sup> Διεξήχθησαν αρκετές μελέτες σε ζώα για να καθοριστεί εάν η συμπλήρωση ασβεστίου θα αναιρούσε την προαγωγή ογκογένεσης στο παχύ έντερο που προκαλείται από την κατανάλωση νωπού ή ωριμασμένου κρέατος. Ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου και η γονιδιακή έκφραση, καθώς και η περιεκτικότητα σε υπεροξειδίο του λιπιδίου, και ο σχηματισμός προνεοπλασματικών αλλοιώσεων αποτέλεσαν το επίκεντρο πολλών μελετών.<sup>57</sup> Το αυξημένο επίπεδο ασβεστίου ρύθμιζε και επανέφερε τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου σε φυσιολογικά επίπεδα σε πειραματόζωα. Ήταν επίσης ικανό να μειώσει την επίδραση της αίμης στην γονιδιακή έκφραση, αλλά δεν αποκαθιστά την έκφραση σε φυσιολογικά επίπεδα για τα περισσότερα από τα γονίδια που σχετίζονται με την καρκινογένεση του παχέος εντέρου.

Σε δίαιτες με συνδυασμό βοδινού κρέατος με φωσφορικό ασβέστιο, το ασβέστιο μείωσε την αύξηση στο σχηματισμό αλλοιώσεων που προκλήθηκε από το βόειο κρέας όταν δίνονταν μόνο του. Επίσης αντιστράφηκε η αύξηση των υπεροξειδίων των λιπιδίων αλλά και των N-NOC. Επομένως, το ασβέστιο φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση του αντίκτυπου των υψηλών επιπέδων κρέατος και της αίμης.

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει τραβήξει, σε αρκετές έρευνες, εάν οι λιπόφιλες και υδρόφιλες αναγωγικές ενώσεις μεταβάλλουν την

υπεροξειδωση των λιπιδίων σε μια δίαιτα χαμηλού λίπους ή υψηλού λίπους. Τα προϊόντα υπεροξειδωσης λιπιδίων ήταν αυξημένα στο μαγειρεμένο προϊόν με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, σε σχέση με το χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προϊόν, όταν δεν περιείχε οποιαδήποτε από τις αναγωγικές ενώσεις. Τα υπεροξειδία λιπιδίων μειώθηκαν με την προσθήκη των περισσότερων υδρόφιλων ενώσεων που προστέθηκαν στο προϊόν πέψης χαμηλών λιπαρών. Στα προϊόντα πέψης με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, όλες οι λιπόφιλες ενώσεις (εκτός από τη σιλιβινίνη) ήταν σε θέση να μειώσουν τα υπεροξειδία λιπιδίων, αλλά το επίπεδο του 4-HNE αυξήθηκε από το ασκορβικό οξύ. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ορισμένες βιολογικές δραστικές ενώσεις όπως οι λιπόφιλες και υδρόφιλες αναγωγικές ενώσεις που υπάρχουν στη διατροφή είναι ικανές να μειώνουν τα προϊόντα υπεροξειδωσης λιπιδίων, ακόμη και όταν η δίαιτα περιέχει υψηλά επίπεδα λίπους.

Ένα από τα ευρέως αναγνωρισμένα οφέλη της κατανάλωσης ινών είναι η παραγωγή βουτυρικών, προπιονικών και οξικών εστέρων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) μέσω ζύμωσης στο παχύ έντερο<sup>126</sup>. Συγκεκριμένα, το βουτυρικό SCFA τεσσάρων ανθράκων έχει παρατηρηθεί για την ικανότητά του να επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κολοκυττάρων και ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη των καρκίνων του παχέος εντέρου<sup>127</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης δείξει ευεργετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης διαιτητικών ινών και της συμπλήρωσης βουτυρικού διαιτολογίου στους περιφερικούς ιστούς.

Συγκεκριμένα, η αυξημένη κατανάλωση ινών ή η χορήγηση βουτυρικού από το στόμα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την περιεκτικότητα σε λιπαρά και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>128</sup>. Αρκετοί ιστοί, συμπεριλαμβανομένων των ιστών του ήπατος, του λιπώδους και του σκελετικού μύος, είναι γνωστό ότι διαθέτουν υποδοχείς για SCFAs και παρουσιάζουν ευεργετικές αλλαγές φαινότυπου και φυσιολογίας που μπορεί να συνεισφέρουν στην αντιδιαβητική δράση των επαγόμενων από τη ζύμωση SCFA<sup>128</sup> και στην από του στόματος χορήγηση ή διατροφή με βουτυρικό. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τα επίπεδα βουτυρικού που αντιπροσωπεύουν το

κατώτατο όριο που απαιτείται για ευεργετικές αποκρίσεις εντός των περιφερειακών ιστών.<sup>134</sup>

Το λίπος του γάλακτος βοοειδών είναι μια ιδιαίτερα πλούσια πηγή βουτυρικού εστέρα, με βουτυρικό να συμβάλλει περίπου στο 4% κατά βάρος[26]. Η σύνθεση λιπαρών οξέων του λίπους του γάλακτος ποικίλλει κατά το μεγαλύτερο μέρος από την εποχή, αν και το στάδιο της γαλουχίας και η ποιότητα της τροφής είναι επίσης μεσολαβητικοί παράγοντες. Όταν ενσωματώνεται σε ένα μόριο τριακυλγλυκερόλης, το βουτυρικό είναι πιο συχνά εστεροποιημένο ευαίσθητο στη διάσπαση από την παγκρεατική λιπάση στο λεπτό έντερο<sup>149</sup>. Η τοποθέτηση του βουτυρικού εντός της τριακυλογλυκερόλης διευκολύνει την ταχύτερη διάσπαση και την επακόλουθη πρόσληψη από τα εντεροκύτταρα επειδή η παγκρεατική λιπάση απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs)<sup>154</sup>. Κατά συνέπεια, το βουτυρικό άλας που απελευθερώνεται στο λεπτό έντερο ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στον πολλαπλασιασμό των εντεροκυττάρων και τη φυσιολογία σε μοντέλα χοίρων, βοοειδών και ποντικών<sup>158</sup>.

Το ανθρώπινο μητρικό γάλα έχει επίσης εξεταστεί ως πιθανή πηγή βουτυρικού για νεογνά και ως διαμορφωτής της μικροβιακής χλωρίδας του παχέος εντέρου<sup>160</sup>. Πρόσφατα πειράματα έχουν εντοπίσει βουτυρογόνα βακτηρίδια στο ανθρώπινο μητρικό γάλα που μπορεί να διευκολύνει τον αποικισμό του νεογέννητου παχέος εντέρου<sup>161</sup>. Επιπλέον, ενώ οι τριακυλγλυκερόλες ανθρώπινου γάλακτος δεν περιέχουν εστεροποιημένο βουτυρικό άλας, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παθογόνων βακτηριδίων και των μη μεταγενέστερων μεταβολιτών του γάλακτος μπορεί να οδηγήσουν σε παραγωγή SCFA. Οι Pourcygous και συνεργάτες εξέτασαν τη διανομή λιπαρών οξέων σε δείγματα κοπράνων από πρόωρα βρέφη που έλαβαν είτε εκφρασμένο μητρικό γάλα (EBM) είτε πρόωρο βρέφος (PTF)<sup>162</sup>. Αν και η συνολική παραγωγή βουτυρικού δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο συνθηκών, η μέση συνολική συγκέντρωση SCFA ( $\mu\text{M}$  / g κόπρανα) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα EBM. Είναι ενδιαφέρον ότι η αναμειγμένη ανάλυση μοντέλου αποκάλυψε μια διατροφική αλληλεπίδραση με το βουτυρικό. Η παραγωγή βουτυρικού άλατος

αντιστρόφως συσχετίστηκε με την μεταγεννητική ηλικία στην κατάσταση EBM, με τα υψηλότερα επίπεδα να προβλεφθούν γύρω στην 20η ημέρα και μετά από μια σταδιακή πτώση. Στην ομάδα PTF, ωστόσο οι συγκεντρώσεις βουτυρικού οξέος ήταν οι χαμηλότερες όταν ξεκίνησε η πλήρης τροφοδοσία και οι προβλεπόμενες συγκεντρώσεις αυξήθηκαν με τη μεταγεννητική ηλικία. Αν και οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος μπορεί να έχουν συμβάλει στις παρατηρούμενες διαφορές στην ομάδα EBM, ούτε η δομή ολιγοσακχαριτών ούτε οι πιθανές λειτουργίες αναλύθηκαν από τα συλλεχθέντα δείγματα. Μια παρόμοια μελέτη συνέκρινε τα προφίλ SCFA σε πρόωρα (ηλικία κύησης  $\geq 33$  εβδομάδων) και σε εξαιρετικά πρόωρα βρέφη (<33 εβδομάδων) τα οποία είχαν τροφοδοτηθεί με ενισχυμένο ανθρώπινο γάλα ή χωρίς λακτόζη (Nutramigen)<sup>163</sup>. Κατά τη διάρκεια των 17-21 ημερών, οι συγκεντρώσεις βουτυρικού κοπράνων ήταν σημαντικά υψηλότερες στα πρόωρα νεογνά τα οποία τρέφονταν με φόρμουλα σε σχέση με τα αντίστοιχα με τα θηλαστικά ανθρώπινα θηλαστικά. Μεταξύ των νεογνών που τρέφονται με ανθρώπινο γάλα, τα άτομα που γεννήθηκαν εξαιρετικά πρόωρα είχαν υψηλότερα ποσοστά βουτυρατόνης από αυτά που γεννήθηκαν σε 33 εβδομάδες ή και αργότερα (22% έναντι 12%), αλλά το αποτέλεσμα ήταν αμελητέο. Συνολικά, τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι το μικρόβιο βρέφος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε διαιτητικούς παράγοντες που μπορεί είτε να ενθαρρύνουν είτε να περιορίσουν την παραγωγή βουτυρικού άλατος, μεταξύ άλλων SCFAs.

Αν και έχουν αναλυθεί πολυάριθμα βακτηριακά στελέχη για τις ικανότητες παραγωγής βουτυρικών τους, το *Faecalibacterium prausnitzii* (μέλος *Clostridium* cluster IV) και το *Eubacterium rectale* / *Roseburia* (*clostridium* cluster XIVa) έχουν λάβει την πλέον προσοχή καθώς αποτελούν το 5-10% σε δείγματα κοπράνων που συλλέχθηκαν από υγιείς ενήλικες<sup>183</sup>. Εκτός από τον αποικισμό του παχέος εντέρου από τα βουτυρογόνα βακτήρια, έχει προταθεί ότι οι διασταυρούμενες διατροφικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ *Bifidobacterial* στελεχών και *F. prausnitzii* μπορεί τελικά να ενισχύσουν την παραγωγή βουτυρικών<sup>184</sup>. Η παραγωγή SCFA από το μικροβίωμα του

παχέος εντέρου έχει επίσης αναγνωριστεί ως μια σημαντική πηγή ενέργειας για τα γαστρεντερικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα στον οργανισμό-ξενιστή.

Το βουτυρικό είναι γνωστό ότι προάγει την ανάπτυξη του επιθηλίου του παχέος εντέρου αλλά ασκεί κυρίως ανασταλτική δράση στους καρκίνους του παχέος εντέρου. Τα αναδυόμενα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι παράδοξες επιδράσεις του βουτυρικού μπορεί να εξηγηθούν από το φαινόμενο Warburg που παρατηρείται σε διάφορους καρκίνους<sup>188</sup>. Ενώ τα μη καρκινικά κολονοκύτταρα χρησιμοποιούν αερόβια αναπνοή για να καλύψουν τις ενεργειακές ανάγκες, τα καρκινικά κολονοκύτταρα βασίζονται στην αναερόβια γλυκόλυση ακόμη και όταν το O<sub>2</sub> είναι άφθονο. Η πρόσληψη πυροσταφυλικού οξέος από τα μιτοχόνδρια των κολονοκυττάρων μειώνεται επίσης εξαιτίας της διαγραφής του γονιδίου του μιτοχονδριακού φορέα 1 (Mpc1), αποτέλεσμα που παρατηρείται σε διάφορους καρκίνους<sup>191</sup>. Παρ' όλα αυτά, η φωσφορυλίωση στο επίπεδο υποστρώματος που εμφανίζεται κατά την αναερόβια αναπνοή δημιουργεί κιτρικό άλας στη μιτοχονδριακή μήτρα. Το κιτρικό εξάγεται έπειτα στο κυτταρόπλασμα, μετατρέπεται σε ακετυλ CoA μέσω ATP citrate lyase (ACL) και στη συνέχεια χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση των λιπιδίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων<sup>190</sup>. Υπό συνθήκες αναερόβιας γλυκόλυσης, η οξείδωση λιπαρών οξέων είναι περιορισμένη. Έτσι, το βουτυρικό SCFA δεν χρησιμοποιείται εκτεταμένα ως πηγή ενέργειας από τα κολονοκύτταρα και αρχίζει να συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα. Αυτή η συσσώρευση επιτρέπει στο βουτυρικό να δρα ως HDACi και τελικά ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κολονοκύτταρα σε αποπτωτικούς μηχανισμούς, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Η δραστηριότητα HDACi του βουτυρικού οξέος δρα επίσης για την πρόληψη της φλεγμονής που προέρχεται από τα μακροφάγα, μειώνοντας την παραγωγή και την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στο έντερο προκειμένου να συμπληρωθεί παρόμοια μείωση της ρύθμισης των προ-φλεγμονωδών οδών μέσω των GPCR<sup>211</sup>.

Η ικανότητα του βουτυρικού να συσσωρευτεί στο κυτταρόπλασμα των καρκινικών κολονοκυττάρων φαίνεται ότι σχετίζεται με τη συντονισμένη μείωση της πρόσληψης λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Αν και ιστορικά αποδείχθηκε ότι οι

SCFAs δεν απαιτούν τις πρωτεΐνες καρνιτίνης παλμιτοϋλοτρανσφεράσης (CPT-1, CPT-2) για την είσοδο στα μιτοχόνδρια των ηπατικών και καρδιακών ιστών <sup>215</sup>, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι το βουτυρικό άλας εισέρχεται μόνο σε αυτά τα όργανα σε  $\mu\text{M}$  συγκεντρώσεις. Αντίθετα, οι SCFA υπάρχουν στον κόλον του κόλου σε ένα εύρος 50-100 mM <sup>216</sup> και το σύστημα CPT εμφανίζεται να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην πρόσληψη βουτυρικού σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Η μηχανιστική ανάλυση του αποτελέσματος Warburg σε κύτταρα ορθοκολικού καρκινώματος HCT116 ταυτοποίησε μειωμένα επίπεδα ενδοκυτταρικής καρνιτίνης σε σχέση με μη καρκινικά εμβρυϊκά ανθρώπινα κολονοκύτταρα <sup>218</sup>.

Το βουτυρικό δεν είναι μόνο υπεύθυνο για τις ενεργειακές απαιτήσεις του παχέος εντέρου, αλλά διατηρεί και αυτούς τους ιστούς ελαττώνοντας τις χρόνιες φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω της ενεργοποίησης των GPCR στόχων και της δραστηριότητας HDACi. Τόσο οι πλούσιες σε ίνες δίαιτες όσο και η συμπλήρωση SCFA έχουν συσχετιστεί με τη ρύθμιση των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών [69,70]. Μία από τις πιο διεξοδικά μελετημένες κυτοκίνες εν προκειμένω είναι η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η οποία είναι συχνά αυξημένη στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου <sup>238</sup>. Ενώ η IL-8 είναι ζωτικής σημασίας για την παροδική πρόσληψη ουδετερόφιλων και άλλων κυττάρων του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, η επίμονη αύξηση της IL-8 έχει αναφερθεί σε διαβητικά και καθιστικά άτομα και σχετίζεται με κακές καρδιομεταβολικές εκβάσεις.

Οι επιδράσεις του βουτυρικού άλατος στην IL-8 εξαρτώνται από τις δοσολογικές και χρονικές επιδράσεις, καθώς και από τον κυτταρικό τύπο που εξετάζεται. Για παράδειγμα, απομονώθηκαν κύτταρα κολονικού κρυπτού Gibson και Rosella από ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του παχέος εντέρου, ασθένεια Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και αξιολόγησαν έκκριση IL-8 σε απόκριση θεραπείας με βουτυρικό (1 mmol / L) σε χρονική διάρκεια 24 ωρών. Σε όλες τις ομάδες ασθενειών η χορήγηση βουτυρικού οξέος μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της IL-8 σε σύγκριση με τον έλεγχο <sup>233</sup>. Σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση IL-8 με τη μεσολάβηση του βουτυρικού οξέος αναφέρθηκε επίσης για τον μη φλεγμονώδη



βλεννογόνο του παχέος εντέρου, υποδηλώνοντας ότι η κλινική χρησιμότητα του βουτυρικού μπορεί να εκτείνεται πέρα από τις παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

Συνολικά το βουτυρικό άλας, ένα SCFA απαραίτητο για την σωστή ανάπτυξη και λειτουργία του γαστρεντερικού επιθηλίου, προέρχεται κυρίως από τη ζύμωση των διαιτητικών ινών και των ανθεκτικών αμύλων από το μικροβίωμα του παχέος εντέρου. Πέρα από το βουτυρικό της δράσης HDACi χρησιμεύει ως πηγή καυσίμου για τα εντεροκύτταρα και τα κολονοκύτταρα, διευκολύνει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου και μειώνει τη φλεγμονή του εντέρου.

## **Ο τρόπος ζωής μετά τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου ως επιβαρυντικός παράγοντας**

Η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, το αλκοόλ και το σωματικό βάρος συνδέονται με τον κίνδυνο (συχνότητα εμφάνισης) καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC)<sup>81</sup>. Επί του παρόντος, οι επιζώντες του καρκίνου καλούνται να ακολουθήσουν συγκεκριμένες διαιτητικές συστάσεις συστάσεις που διατυπώνονται για την πρόληψη του καρκίνου<sup>84</sup>. Ωστόσο, δεν είναι προς το παρόν σαφές εάν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μετά τη διάγνωση θα επηρέαζε την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση.

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο τρόπος ζωής, συμπεριλαμβανομένης και της διατροφής, μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη και το ποσοστό θνησιμότητας μετά τη διάγνωση CRC σε ασθενή. Αρκετές πρόσφατες μελέτες και μεταανάλυσεις συνοψίζουν συγκεκριμένες πτυχές του τρόπου ζωής, όπως

π.χ. διατροφή <sup>88</sup>, σωματική δραστηριότητα <sup>90,91</sup>, το κάπνισμα <sup>94</sup> και η σύνθεση του σώματος <sup>103</sup>, σε σχέση με τα αποτελέσματα του CRC.

### Διαιτητικά μοτίβα

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, που συγκρίνοντας τα πρότυπα διατροφής, καταλήγουν στο καλύτερο διαιτητικό μοτίβο που πρέπει να ακολουθεί ένας ασθενής που έχει διαγνωσθεί με CRC. Οι μελέτες συνέκριναν τα πρότυπα της δυτικής και μιας πιο "συνετής" δίαιτας. Η δυτική διατροφή χαρακτηριζόταν, όπως περιγράφηκε πορηγουμένως, από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, γαλακτοκομικά προϊόντα, επεξεργασμένους κόκκους, κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, επιδόρπια και πατάτες, ενώ το «συνετό» πρότυπο διατροφής χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, σπόρων και πουλερικών.

Για το δυτικό διαιτολόγιο, οι μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητα <sup>123</sup> χωρίς, όμως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Για τον συνετό τρόπο διατροφής αναφέρθηκαν στατιστικά αμελητέες συσχετίσεις για τη θνησιμότητα.

### Ζαχαρούχα γλυκά ποτά (αναψυκτικά, χυμοί φρούτων)

Σε ασθενείς μετά τη διάγνωση με CRC, έχει παρατηρηθεί αυξημένη θνησιμότητα σε ότι αφορά την κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη, της οποίας η σχέση ήταν στατιστικά

σημαντική <sup>146</sup>. Επίσης σημαντική συσχέτιση έδειξε και η κατανάλωση χυμών φρούτων και συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατά 11%.

### Αλκοόλ

Τέσσερις πληθυσμιακές μελέτες, NHS I, HPFS, CPS II Nutrition cohort και η ιαπωνική κοόρτη για CRC επιζώντες <sup>127</sup>, μελέτησαν την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση.

Στο NHS I, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα-αναφοράς και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς που καταναλώνουν 5-15 g αλκοόλ(1,5 ποτό) ανά ημέρα <sup>104</sup>. Παρομοίως, η πλήρης αποχή από το αλκοόλ είχε υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σχεσχή με φυσιολογική κατανάλωση αλκοόλ στην ιαπωνική κοόρτη <sup>187</sup> και μετά από το συνδυασμό των δεδομένων NHS I και HPFS της ομάδας. Ωστόσο, η ομάδα CPS II Nutrition ανέφερε ότι η κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση δεν συσχετίστηκε με θνησιμότητα<sup>130</sup>. Η ομάδα CPS II Nutrition παρείχε επίσης πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση και την αλλαγή στην κατανάλωση αλκοόλ. Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν κατανάλωση πριν από τη διάγνωση CRC αλλά σταμάτησαν να πίνουν αλκοόλ μετά τη διάγνωση είχαν στατιστικά μη σημαντικό αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που συνέχισαν να πίνουν αλκοόλ <sup>130</sup>.

#### Άλλα τρόφιμα, ποτά και θρεπτικά συστατικά

Η πρόσληψη ορισμένων τροφίμων, ποτών και θρεπτικών ουσιών ήταν μόνο αναφέρονται σε μία μελέτη. Υψηλότερη κατανάλωση καρυδιών συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από το CRC στο NHS I, ενώ δεν υπάρχουν στατιστικά στοιχεία για σημαντική συσχέτιση με θνησιμότητα<sup>134</sup>. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις ο NHS I με θνησιμότητα για λαχανικά, φρούτα ή όσπρια. Ωστόσο, στην ιαπωνική μελέτη, η κατανάλωση πράσινων λαχανικών μετά από διάγνωση με CRC συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα <sup>139</sup>. Η υψηλότερη πρόσληψη γάλακτος συνδέθηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας στο CPS II Nutrition Cohort<sup>122</sup>. Παρόμοιος χαμηλός κίνδυνος αναφέρθηκε για τη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων<sup>131</sup>. Επιπλέον, υψηλότερη πρόσληψη καφέ εμφάνισε στατιστικά σημαντική χαμηλότερη θνησιμότητα.

Υψηλότερο επίπεδο γλυκαιμικού φορτίου και η συνολική πρόσληψη υδατανθράκων είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο της θνησιμότητας και της υποτροπής<sup>125</sup>. Επίσης, η συνολική πρόσληψη ασβεστίου συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα στο CPS II Nutrition Cohort<sup>122</sup>.

## Διατροφή και φλεγμονή

Η φλεγμονή εμφανίζεται συνήθως ως μέρος της φυσιολογικής αντίδρασης του σώματος στην προσβολή / τραυματισμό των ιστών<sup>227</sup>. Η χρόνια φλεγμονή είναι μια επίμονη κατάσταση στην οποία συμβαίνουν ταυτόχρονα καταστροφή και αποκατάσταση ιστών<sup>229</sup>, που συνεπάγονται συνεχή πρόσληψη προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (που σχετίζεται με αυξημένη ροή αίματος στον τραυματισμένο ιστό, λόγω ισταμίνης που απελευθερώνεται από κατεστραμμένα μαστοκύτταρα)<sup>227</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτοκινών πιστεύεται ότι σχετίζονται με το CRC<sup>231</sup>. Επιπλέον, ορισμένες έρευνες υποδεικνύουν μια άμεση συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων συστατικών διατροφής και φλεγμονής<sup>233</sup>. Το Αμερικανικό Ινστιτούτο για την Έρευνα

για τον Καρκίνο / το Παγκόσμιο Πρόγραμμα Συνεχούς Ενημέρωσης του Κέντρου Ερευνών για τον Καρκίνο (CUP) ανέφερε ότι διάφορα διαιτητικά συστατικά μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του CRC.

Σε απάντηση στην απουσία ενός μέσου που θα μπορούσε να συνοψίσει την ικανότητα των διαιτολόγων να επηρεάσουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, το 2014 ο νέος εκλεπτυσμένος και βελτιωμένος Διατροφικός Δείκτης Φλεγμονής(DII®) βασίστηκε στη βιβλιογραφία που δημοσιεύθηκε για τη διατροφή και τη φλεγμονή μέχρι το 2010 <sup>246</sup>. Το DII κατηγοριοποιεί τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων σύμφωνα με το φλεγμονώδες δυναμικό τους σε μια συνέχεια από το μέγιστο προφλεγμονώδες έως το μέγιστο αντιφλεγμονώδες. Μια υψηλότερη βαθμολογία DII υποδεικνύει μια πιο προ-φλεγμονώδη δίαιτα, ενώ μια χαμηλότερη βαθμολογία DII αντιπροσωπεύει μια περισσότερο αντιφλεγμονώδη δίαιτα. Το DII αποτελείται από 45 παραμέτρους τροφής, εκ των οποίων οι 36 είναι αντιφλεγμονώδεις. Αυτές περιλαμβάνουν: ίνες, αλκοόλ, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ωμέγα 3, ωμέγα 6, νιασίνη, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, βιταμίνη Β6, Β12, ψευδάργυρο, μαγνήσιο, σελήνιο, βιταμίνη Α, φυτικό οξύ, βήτα καροτένιο, ανθοκυανιδίνες, φλαβανόλες, φλαβονολίνες, φλαβανόνες, φλαβόνες, ισοφλαβόνες, σκόρδο, τζίντζερ, κρεμμύδια, θυμάρι, ρίγανη, κρόκος, κουρκούμη, δενδρολίβανο, ευγενόλη, καφεΐνη και τσάι. Τα υπόλοιπα 9 είναι προ-φλεγμονώδη συστατικά: ενέργεια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, ολικό λίπος, trans λιπαρά, χοληστερόλη, βιταμίνη Β12, κορεσμένα λιπαρά οξέα και σίδηρος. Κατά κανόνα, τα τρόφιμα που έχουν χαμηλές βαθμολογίες DII τείνουν να είναι γευστικές, πολύχρωμες, θρεπτικές και πυκνές σε θερμίδες. Αντίθετα, τα τρόφιμα που έχουν υψηλές βαθμολογίες DII τείνουν να είναι ασταμάτητα (αν και μπορεί να έχουν μια ισχυρή γεύση, όπως γλυκά), είναι λευκά ή άχρωμα, θρεπτικά-αραιά και θερμικά πυκνά. Η DII βρέθηκε να προβλέπει τις μεταβολές της υψηλής-ευαισθησίας-C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) στην εποχική μεταβολή της μελέτης χοληστερόλης στο αίμα <sup>246</sup>. Στη συνέχεια, το DII έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μελέτες από όλο τον κόσμο για να ελεγχθεί η επίδραση της φλεγμονής που σχετίζεται με τη διατροφή στους δείκτες φλεγμονής όπως η CRP,

η ιντερλευκίνη (IL) -6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και ο TNF. Επιπλέον, ο DII έχει συνδεθεί με διάφορα αποτελέσματα για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της επίπτωσης του καρκίνου, καρδιαγγειακή και εξειδικευμένη για τον καρκίνο θνησιμότητα, αναπνευστικές καταστάσεις όπως το άσθμα], και γνωστικές διαταραχές. Τα πιο συνεπή αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με τον CRC, με εννέα μελέτες που δημοσιεύθηκαν διερευνώντας αυτή τη σχέση <sup>263</sup>.

Αποτελέσματα από μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ του φλεγμονώδους δυναμικού της δίαιτας, όπως μετρήθηκε από το DII, έδειξε έντονη ένδειξη θετικού φλεγμονώδους δυναμικού της δίαιτας και ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης με τον CRC. Αυτό συνεχίστηκε σε όλη την περιοχή του όγκου. Επομένως, η κατανάλωση προ-φλεγμονωδών τροφών, όπως το κόκκινο κρέας, και η αυξανόμενη κατανάλωση των αντιφλεγμονωδών συστατικών, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου CRC. Η βαθμολογία DII υπολογίζεται από διάφορα συστατικά και σημαντικά μεταξύ τους είναι οι πολυφαινόλες όπως τα φλαβονοειδή. Οι ισοφλαβόνες, η φλαβανόλη, η φλαβάνη-3-όλη, οι ανθοκυανιδίνες, οι φλαβόνες και οι φλαβανόνες που σχηματίζουν τις έξι κύριες ομάδες φλαβονοειδών περιλαμβάνονται στον υπολογισμό του DII και όλες αυτές είναι αντιφλεγμονώδεις και συνεπώς έχουν αρνητικές φλεγμονώδεις επιδράσεις <sup>245</sup>.

Ο DII είναι ένας δείκτης διατροφικού δείκτη βασισμένος στη βιβλιογραφία που αναπτύχθηκε ειδικά για να μετρήσει το φλεγμονώδες δυναμικό της συνολικής διατροφής των ατόμων σε διάφορους πληθυσμούς και μεθόδους διαιτητικής αξιολόγησης. Υπάρχουν άλλοι δείκτες διατροφής που υπάρχουν, όπως ο Δείκτης Υγιεινής Διατροφής (HEI) <sup>274</sup>, ο δείκτης εναλλακτικής υγιεινής διατροφής (AHEI), οι διαιτητικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (DASH). Αυτοί οι δείκτες εξετάστηκαν με τον CRC ως αποτέλεσμα στο παρελθόν <sup>278</sup>. Όλοι αυτοί οι δείκτες αντιπροσωπεύουν ένα πρότυπο διατροφικής βαθμολόγησης που αντιπροσωπεύει την υγιεινή της διατροφής. Ωστόσο, κανένας δεν αναπτύχθηκε ειδικά για να αξιολογήσει

το φλεγμονώδες δυναμικό της δίαιτας. Ένα άλλο πλεονέκτημα του DII είναι ότι στηρίζεται στην επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με τη δίαιτα και τη φλεγμονή και δεν εξαρτάται από μια μεμονωμένη μελέτη ή μερικές μελέτες στον ίδιο ή παρόμοιο πληθυσμό. Αντίθετα, βασίζεται σε ευρήματα από σχεδόν 2000 άρθρα που εστιάζουν σε εργαστηριακές και ανθρώπινες μελέτες - από όλο τον κόσμο, χρησιμοποιώντας διαφορετικά σχέδια μελέτης και μεθόδους διαιτητικής αξιολόγησης. Τα άρθρα βαθμολογήθηκαν με βάση την κατεύθυνση της συσχέτισης που παρατηρήθηκε στο αντικείμενο, για παράδειγμα, εάν σε ένα σκόρδο στο προϊόν μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα CRP, τότε το άρθρο θα είχε βαθμολογία -1. Τα άρθρα αυτά στη συνέχεια σταθμίστηκαν βάσει του σχεδιασμού της μελέτης. Οι μελέτες σε ανθρώπους έλαβαν μεγαλύτερο βάρος και στις κλινικές δοκιμές δόθηκε το μέγιστο βάρος 10. Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι το DII είναι μοναδικό στην ικανότητά του να σχετίζεται ειδικά με το βασικό ζήτημα της χρόνιας φλεγμονής.

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για να εξηγηθεί η σχέση μεταξύ του κινδύνου DII και CRC. Μία από τις πιο συχνά θεωρούμενες είναι η επίδραση της προφλεγμονώδους δίαιτας στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης της συστηματικής φλεγμονής <sup>284</sup>. Μια άλλη θεωρία υποδηλώνει το ρόλο της δίαιτας στην τοπική φλεγμονή και την οξείδωση στο παχύ έντερο, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον εστιακό πολλαπλασιασμό και τη μεταλλαξιγένεση <sup>285</sup>. Από την άλλη πλευρά, οι αντιοξειδωτικές ενώσεις που περιέχονται σε βασικά τρόφιμα (δηλ. φρούτα, λαχανικά, καφές, τσάι κ.λπ.) μπορούν να ασκήσουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, ειδικά τοπικά μέσω της δράσης της τοπικής μικροχλωρίδας <sup>286</sup>. Αν και παρατηρήθηκαν ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ των βαθμολογιών DII και CRC, δύο μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των βαθμολογιών DII και του επιπολασμού ή επανεμφάνισης του αδενώματος του παχέος εντέρου, που αποτελεί πρόδρομο του CRC, έχουν δώσει αμφίβολα αποτελέσματα. Μία μελέτη που διεξήχθη στον βραχίονα προσυμπτωματικού ελέγχου του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και των ωοθηκών (PLCO), έδωσε θετικά αποτελέσματα, κυρίως στους άνδρες <sup>287</sup>. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση αυτής της σύνδεσης.

Οι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να σχετίζονται με το CRC μέσω άλλων μηχανισμών εκτός από τη φλεγμονή. Για παράδειγμα, η κατανάλωση κόκκινου και μεταποιημένου κρέατος αυξάνει τον κίνδυνο CRC μέσω αυξημένων επιπέδων περιεκτικότητας σε σίδηρο<sup>289</sup>, N-νιτρωδών ενώσεων(N-NOC) που σχηματίζονται κατά την επεξεργασία κρέατος<sup>293</sup>, πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων και ετεροκυκλικών αρωματικών αμινών από το μαγείρεμα το κρέας σε υψηλές θερμοκρασίες <sup>291</sup>. Από την άλλη πλευρά, η υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών θεωρείται ότι σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω αύξησης του όγκου των κοπράνων, αύξηση του χρόνου διέλευσης των κοπράνων και αραιών καρκινογόνων περιττωμάτων <sup>292</sup>.

## Διατροφή και Μικροβίωμα

Σημαντικές πρόοδοι έχουν σημειωθεί σε τεχνολογίες και στρατηγικές προσδιορισμού αλληλουχίας DNA για τον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό του ανθρώπινου μικροβιώματος, το οποίο περιλαμβάνει τη γενετική σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων που αναστέλλουν συγκεκριμένα περιβάλλοντα. Αν και τα περισσότερα από τα είδη μικροοργανισμών παραμένουν αβλαβή, οι μεταγονιδιωματικές προσεγγίσεις επαναφέρουν την κατανόησή μας για τα βακτήρια που ζουν σε όλο το ανθρώπινο σώμα <sup>301</sup>. Για παράδειγμα, το έργο NIH Human Microbiome αποκάλυψε εντυπωσιακή ποικιλομορφία στα βακτήρια που αποικίζουν



ανθρώπινες περιοχές όπως το στόμα, το δέρμα, το έντερο και το ουρογεννητικό σύστημα <sup>302</sup>. Κάθε περιοχή του σώματος είχε ταξινομικά χαρακτηριστικά μικροοργανισμών. Επιπλέον, τα μεταβολικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των μικροοργανισμών σε κάθε περιοχή σώματος ήταν πιο σταθερά από τα συγκεκριμένα είδη και ευτυχώς τα παθογόνα βακτήρια σπάνια υπήρχαν στην κανονική μικροβιοτική. Εστιάζοντας στο μικροβίωμα του εντέρου, έχει προταθεί ευρέως ότι ένα υγιές μικροβιακό προφίλ του εντέρου είναι σημαντικό για τη διατήρηση της υγείας, τον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών, τον μεταβολισμό των φαρμάκων και τη σωστή ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος <sup>303</sup>. Πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν αναφερθεί σε διαιτητικά πολυσακχαρίδια <sup>304</sup>, ίνες <sup>305</sup>, πολυφαινόλες <sup>306</sup> και σε προβιοτικά <sup>307</sup>. Οι φυσιολογικές συνθήκες όπως η παχυσαρκία <sup>308</sup> συνδέονται με ένα τροποποιημένο μικροβιοκτόνο. Γενικά, η αφθονία του *Prevotella* στην γαστρεντερική (GI) οδό σε σύγκριση με τον *Bacteroides* έχει συσχετιστεί με δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά με μέτρια πρόσληψη κρέατος <sup>309</sup>. Ωστόσο, καμία σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος δεν σχετίζεται αναμφισβήτητα με την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των ασθενειών. Ο Wu et al. (2011) μελέτησε το μικροβίωμα του εντέρου σε 98 άτομα χρησιμοποιώντας αλληλουχία γονιδίων RNA 16s και αξιολόγησε τη διατροφή με χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Διαπίστωσαν ότι τα *Bacteroidetes* και τα *Actinobacteria* συνδέονται θετικά με το διαιτητικό λίπος και συνδέονται αρνητικά με τις προσλήψεις διαιτητικών ινών. Τα *Firmicutes* και τα *Proteobacteria* συνδέονται αρνητικά με το λίπος και θετικά με τις ίνες. Η σχετική αφθονία της *Prevotella* ήταν μεγαλύτερη σε άτομα με διατροφή με βάση υδατάνθρακες, ενώ ο *Bacteroides* ήταν πιο άφθονος σε άτομα με υψηλή κατανάλωση κρέατος. Σε 10 από τα άτομα αυτά διεξήγαγαν μια ελεγχόμενη δοκιμή διατροφής συγκρίνοντας μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά / χαμηλής περιεκτικότητας σε ίνες με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά / υψηλής ινώδους και αναλύθηκαν DNA κόπρανα τις ημέρες 1 και 10 και παρατηρούσαν μέτριες μεταβολές στον εντεροτύπο μετά από 24 ώρες και δεν υπάρχει σταθερός μετασχηματισμός στον εντεροτύπο μετά από 10 ημέρες ελεγχόμενης διατροφής. Τα

αποτελέσματα από αυτή και από πολλές άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι ο άνθρωπος παρουσιάζει ένα σταθερό μικροβίωμα εντέρου που αντιστέκεται στην αλλαγή στις βραχυχρόνιες μελέτες και που επιστρέφει στο τυπικό μικροβιακό προφίλ των ατόμων όταν αποχωρούν από ένα πειραματικό πρωτόκολλο ή μια παρέμβαση όπως ένα προβιοτικό που έχει σχεδιαστεί για μεταβάλλουν την μικροβιακή τους εντερική.

#### Το μικροβίωμα του εντέρου και ο ορθοκολικός καρκίνος

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του CRC. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε σχετική υψηλότερη αφθονία του *Fusobacterium* στον ορθό βλεννογόνο των ασθενών με CRC και σε άτομα με αδενώματα του παχέος εντέρου από τους υγιείς μάρτυρες<sup>310</sup>. Περαιτέρω, αυτοί οι ερευνητές παρατήρησαν θετικούς συσχετισμούς μεταξύ της τοπικής έκφρασης των γονιδίων κυτοκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή και την αφθονία του *Fusobacterium*, υποδηλώνοντας την πιθανή συμβολή του στη φλεγμονή του βλεννογόνου. Ωστόσο, επί του παρόντος δεν υπάρχει συναίνεση για συγκεκριμένα μικροβιακά προφίλ που είναι χαρακτηριστικά του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Οι μικροοργανισμοί του εντέρου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών και στην απορρόφηση. Για παράδειγμα, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας είναι οι κύριοι μεταβολίτες που παράγονται από τον μικροβιακό μεταβολισμό του υδατανθράκων και της πρωτεΐνης<sup>311</sup>. Το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό είναι τα πιο άφθονα παραγόμενα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, αλλά υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την ποικιλία των παραγόμενων λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας. Η παραγωγή βουτυρικού με μικροοργανισμούς του εντέρου πιστεύεται ότι εξηγεί τουλάχιστον εν μέρει την προστασία έναντι του καρκίνου του κόλου από τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό για διάφορους λόγους: (1)ο βουτυρικός εστέρας χρησιμεύει ως κύρια πηγή ενέργειας για τον εντεροκύτταρο, παρέχοντας 60% έως 70% (2) η παραγωγή υψηλού βουτυρικού στα βακτηρίδια του

εντέρου έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και (3) η θεραπεία με βουτυρικό των καλλιεργημένων καρκινικών κυττάρων του κόλου δεσμεύει τον πολλαπλασιαστικό, προκαρκινικό φαινότυπο και προάγει τη διαφοροποίηση και την απόπτωση. Εντούτοις, οι βέλτιστες δόσεις βουτυρικού για την προώθηση της διαφοροποίησης σε καλλιεργημένα κύτταρα είναι πολύ χαμηλότερες από το επίπεδο βουτυρικού που απαντάται συχνά στα εντερικά περιεχόμενα, επομένως η αμφισβήτηση του επιχειρήματος για το βουτυρικό είναι το κλειδί.

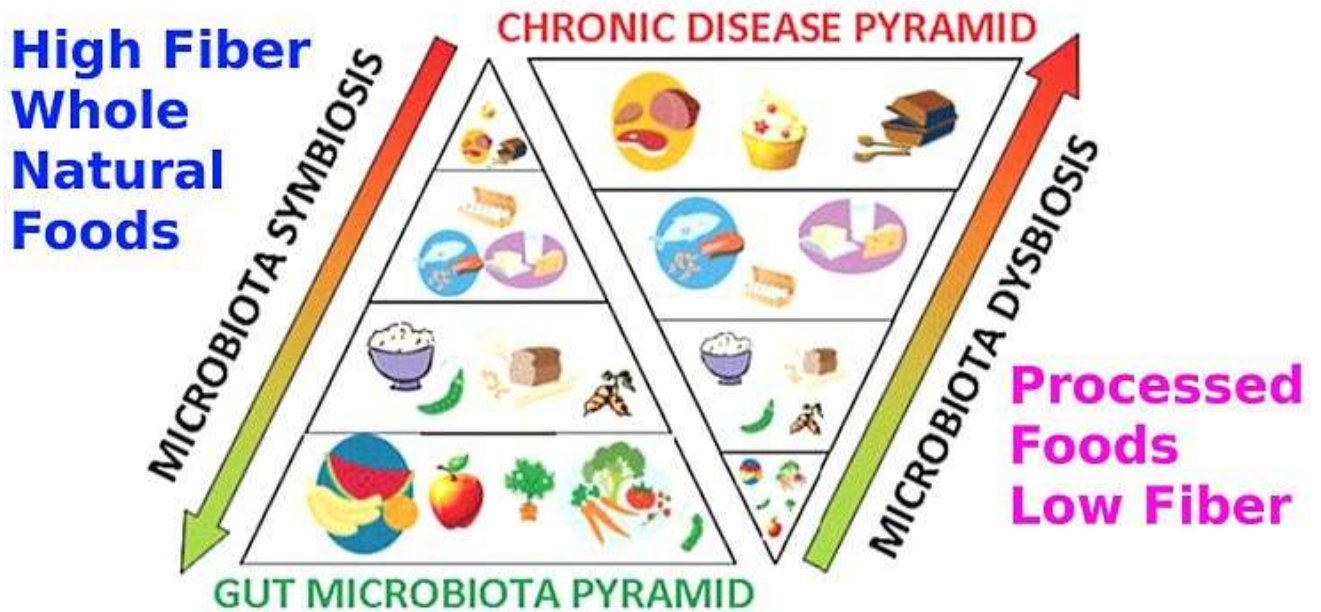
Επιπλέον, είναι πιθανό ότι οι μικροοργανισμοί του εντέρου συμβάλλουν στην πέψη πρωτεΐνης, αποδίδοντας αμίνες, φαινόλες, ινδόλες, θειόλες, διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>), υδρογόνο (H<sub>2</sub>) και υδρόθειο (H<sub>2</sub>S) ιδιότητες. Έχει προταθεί ότι η παραγωγή πιθανών τοξικών μεταβολιτών πρέπει να εξισορροπηθεί από αντιπολλαπλασιαστικούς-αντιφλεγμονώδεις παράγοντες <sup>311</sup>. Τέλος, η σχέση είναι πιθανόν πιο περίπλοκη λόγω του ρόλου του μικροβίου του εντέρου στη φλεγμονή στο κόλον και τη σημασία της φλεγμονής στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου.

Υπάρχουν σημαντικές συνεχιζόμενες έρευνες σχετικά με τη γονιδιωματική του CRC, τις επιπτώσεις της διαίτας στο CRC, τον ρόλο της μικροβιοτόπου στο CRC και την επίδραση της διαίτας στο μικροβιακό έντερο. Η έρευνα σε όλα αυτά τα μέτωπα θα απαιτηθεί για να μετατρέψει την πολυπλοκότητα σε στρατηγικές για την πρόληψη και τον έλεγχο του ΚΚΚ. Η έρευνα της ομάδας μας αξιολογεί επί του παρόντος την επίδραση των ανθεκτικών αμύλων σε εναλλακτικά προ-νεοπλασία και μοντέλα CRC και αξιολογώντας τις επιπτώσεις αυτών των τροποποιητών στο μικροβιακό κόλον. Άλλοι στενοί συνεργάτες αξιολογούν την έκφραση γονιδίων σε κρύπτες του παχέος εντέρου (βάση έως άκρη) και διερευνούν τις αλλαγές στα μικρά μόρια στα περιεχόμενα του παχέος εντέρου.

Οι προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν περιλαμβάνουν τον εντοπισμό στενών μηχανιστικών δεσμών μεταξύ των μεταβολικών δραστηριοτήτων του μικροβίου του εντέρου και της επίδρασής του στην υγεία του ξενιστή. Για παράδειγμα, τα επίπεδα βουτυρικού και άλλων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας είναι επαρκώς αυξημένα για να αποφευχθεί η ανάπτυξη CRC. Επίσης, είναι άλλοι μικροβιακοί

μεταβολίτες επίσης ωφέλιμοι για τον ξενιστή στην πρόληψη της ανάπτυξης καρκινικών βλαβών; Η ταξινόμηση της σύνθεσης μικροβιακής κοινότητας τόσο στη μελέτη αρουραίων που αναφέρθηκε εδώ (δεδομένα δεν δείχνονται) όσο και στις μελέτες σε ανθρώπους <sup>312</sup> αποκάλυψε σημαντικές διακυμάνσεις στη μικροβιακή σύνθεση μεταξύ των ατόμων στην ανταπόκρισή τους στις ανθεκτικές δίαιτες αμύλου. Ο προσδιορισμός του παράγοντα υποδοχής που συμβάλλει σε αυτές τις διαπροσωπικές διαφορές θα είναι σημαντική για την ανάπτυξη νέων διαιτητικών παρεμβάσεων για την πρόληψη, τον έλεγχο και τη θεραπεία του CRC. Ο προσδιορισμός των τρόπων σταθεροποίησης μιας πιο ευεργετικής μικροχλωρίδας στον ξενιστή θα είναι επίσης σημαντικός. Η διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο η διαιτητική παρέμβαση σε συνδυασμό με τη χορήγηση με προβιοτικά πρέπει να είναι ενημερωτική. Ευτυχώς, η συνεχής ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, συμπεριλαμβανομένης της βαθιάς αλληλούχησης με μειωμένο κόστος, βελτίωσε μεθόδους για την παρακολούθηση μεταγραφικών μεταβολών τόσο στην μικροβιακή όσο και στο ξενιστή τη μεταγραφή, πιο ευαίσθητους τρόπους μέτρησης της πρωτεΐνης (πρωτεωμική) και της μεταβολισμού καθώς και η ανίχνευση επιγενετικών τροποποιήσεων στον ξενιστή (π.χ. μέσω του ChIP-seq), θα επιταχύνει την κατανόησή μας για την ανάπτυξη, την πρόληψη και τον έλεγχο του καρκίνου.

## Mediterranean vs Western Diet



<http://www.healthfactstips.com/High-Fiber-Diet-May-Help-Asthma-Sufferers-Via-Fermentable-Carbohydrates.html>

Εικόνα 2: Η δυτικού τύπου διατροφή αποτελεί μια αναστρεμμένη μορφή της μεσογειακής διατροφής, που προκαλεί πολλές επιπλοκές στη φυσιολογική ανθρώπινη μικροχλωρίδα

## Συμπεράσματα

Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι υψηλά στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη, χαμηλότερα στη Νότια Ευρώπη και πολύ χαμηλότερα στην Ασία και την Αφρική. Πιστεύεται ευρέως ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιδιαίτερα τα διατροφικά πρότυπα, αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος αυτής της σημαντικής διακύμανσης των ποσοστών. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν προσθέσει ένα σημαντικό αριθμό αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την κατανόησή μας για τα αίτια του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αν και τα δεδομένα δεν είναι απόλυτα συνεπή, έχουν προκύψει αρκετοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η επιδημιολογική ένδειξη ότι η σωματική αδράνεια ή η υπερβολική κατανάλωση ενέργειας σε σχέση με τις φυσιολογικές απαιτήσεις του οργανισμού αυξάνει τον κίνδυνο αυτής της κακοήθειας είναι αρκετά ισχυρή. Η πρόσληψη κόκκινου κρέατος φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, αλλά πλούσιες σε πρωτεΐνες πηγές, εκτός από το κόκκινο κρέας, πιθανώς δεν αυξάνουν τον κίνδυνο και μπορεί ακόμη και να μειώσουν την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Το διατροφικό λίπος(βουτυρικό οξύ), τουλάχιστον που προέρχεται από άλλες πηγές εκτός από το κόκκινο κρέας, δεν φαίνεται να αυξάνει αισθητά τον κίνδυνο, ίσα-ίσα αποτελεί προληπτικό μέτρο. Η υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων και η αποφυγή εξαιρετικά εξευγενισμένων τροφίμων που περιέχουν ζάχαρη είναι πιθανό να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και τα υπεύθυνα συστατικά παραμένουν ασαφή. Η πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του απομακρυσμένου παχέος εντέρου, αν και τα στοιχεία δεν είναι απόλυτα συνεπή. Η επίδραση της αλκοόλης μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονη όταν συνδυάζεται με δίαιτα χαμηλή σε μεθειονίνη και φολικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επίδραση του αλκοόλ μπορεί να είναι μέσω του ανταγωνισμού του μεταβολισμού της ομάδας μεθυλίου. Η συνδυασμένη επίδραση αυτών των διατροφικών παραγόντων, καθώς και τροποποιήσιμοι μη διατροφικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα τσιγάρων, υποδεικνύουν

ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να προληφθεί.

## Βιβλιογραφία

1. World Health Organisation. WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. *World Heal Organ Geneva*. 2009;3:219-226. [http://www.who.int/dietphysicalactivity%5Cnhttp://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/economic\\_consequences.htm](http://www.who.int/dietphysicalactivity%5Cnhttp://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/economic_consequences.htm).
2. World Health Organization. *The World Health Report 2008. Primary Health Care - Now More than Ever*. Vol 26.; 2008. doi:10.12927/hcpol.2013.22778.
3. Carrera-Bastos P, Fontes, O'Keefe, Lindeberg, Cordain. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Reports Clin Cardiol*. 2011;15. doi:10.2147/RRCC.S16919.
4. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-2608. doi:10.1056/NEJMoa025039r348/26/2599 [pii].
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D and Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: 359-386, 2015.
6. <http://gco.iarc.fr/>. The Global Cancer Observatory (GCO) is an interactive web-based platform presenting global cancer statistics to inform cancer control and research. IARC 2017.
7. Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D and Greek EPIC cohort: Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 99: 191-195, 2008.
8. Dinu M, Pagliai G, Casini A and Sofi F: Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* May 10, 2017.
9. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A and Panagiotakos DB: The mediating and colorectal cancer: a case-control study. *Eur J Public Health* 23: 742-746, 2013.
10. Facchini U, Camnasio M, Cantaboni A, Decarli A and La Vecchia C: Geographical variation of cancer mortality in Italy. *Int J Epidemiol* 14: 538-548, 1985.
11. Dalvi TB, Canchola AJ and Horn-Ross PL: Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control* 18: 957-966, 2007.
12. Möller E, Galeone C, Andersson TM, Bellocco R, Adami HO, Andrén O, Grönberg H, La Vecchia C, Mucci LA and Bälter K: Mediterranean Diet Score and prostate cancer risk in a Swedis
13. Molina-Montes E, Sánchez MJ, Buckland G, Bueno-de- Mesquita HB, Weiderpass E, Amiano P, Wark PA, Kühn T, Katzke V, Huerta JM, Ardanaz E, Quirós JR, Affret A, His M, Boutron-Ruault MC, Peeters PH, Ye W, Sund M, Boeing H, Iqbal K, Ohlsson B, Sonestedt E, Tjønneland A, Petersen KE, Travis RC, Skeie G, Agnoli C, Panico S, Palli D, Tumino R, Sacerdote C, Freisling H, Huybrechts I, Overvad K, Trichopoulou A, Bamia C, Vasilopoulou E, Wareham N, Khaw KT, Cross AJ, Ward HA, Riboli E and Duell EJ: Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer* 116: 811-820, 2017.
14. van den Brandt PA and Schulpen M: Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer* 140:
15. Gillie O: The Scots' Paradox: Can Sun Exposure, or Lack of it, Explain Major Paradoxes in Epidemiology? *Anticancer Res* 32: 237-248, 2012.
16. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B and Aggarwal BB: Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 25: 2097-2116, 2008.
17. Ruggiero M, Ward E, Smith R, Branca JJV, Noakes D, Morucci G, Taubmann M, Thyer L and Pacini S: Oleic Acid, Deglycosylated Vitamin D-Binding Protein, Nitric Oxide: A Molecular Triad Made Lethal to Cancer. *Anticancer Res* 34: 3569-3578, 2014.
18. Whiteman DC and Wilson LF: The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol* 44: 203-221, 2016.
19. Riboli E and Kaaks R: The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol* 26: 6-14, 1997.
20. McKenzie F, Biessy C, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Chajès V, Dahm CC, Overvad K, Dossus L, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Bueno-de-Mesquita HB, May A, Peeters PH, Weiderpass E, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Ericson U, Wirfält E, Travis RC and Romieu I: Healthy Lifestyle and Risk of Cancer in

- the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 95: e2850, 2016.
21. Shi Z, Riley M, Taylor AW and Page A: Chilli consumption and the incidence of overweight and obesity in a Chinese adult population. *Int J Obes (Lond)* 41: 1074-1079, 2017.
  22. Akesson A, Andersen LF, Kristjánsdóttir AG, Roos E, Trolle E, Voutilainen E and Wirfält E: Health effects associated with foods characteristic of the Nordic diet: a systematic literature review. *Food Nutr Res* 9: 57-78, 2013.
  23. Kanaswami C, Lee LT, Lee PP, Hwang JJ, Ke FC, Huang YT and Lee MT: The Antitumor Activities of Flavonoids. In *Vivo* 19: 895-909, 33 Grosso G, Biondi A, Galvano F, Mistretta A, Marventano S, Buscemi S, Drago F, Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M and La Vecchia C: Adherence 2005.
  24. Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R, Boccia S and Leoncini E: Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case- control study in Italy. *Eur J Cancer Prev* 26: 491-496, 2017.
  25. Turati F, Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Garavello W, Taborelli M, Serraino D, Libra M, Montella M, Decarli A, Ferraroni M and La Vecchia C: Adherence to the Mediterranean diet and nasopharyngeal cancer risk in Italy. *Cancer Causes Control* 28: 89-95, 2017.
  26. Rosato V, Guercio V, Bosetti C, Negri E, Serraino D, Giacosa A, Montella M, La Vecchia C and Tavani A: Mediterranean diet and colorectal cancer risk: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer* 115: 862-865, 2016.
  27. Giraldi L, Panic N, Cadoni G, Boccia S and Leoncini E: Association between Mediterranean diet and head and neck cancer: results of a large case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev* 26: 418-423, 2017.
  28. Hodge AM, Bassett JK, Shivappa N, Hébert JR, English DR, Giles GG and Severi G: Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes Control* 27: 907-917, 2016.
  29. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, Corella D, Fitó M, Hu FB, Arós F, Gómez-Gracia E, Romaguera D, Ortega-Calvo M, Serra-Majem L, Pintó X, Schröder H, Basora J, Sorlí JV, Bulló M, Serra-Mir M and Martínez-González MA: Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 175: 1752-1760, 2015.
  30. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C and Tavani A: Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case- control studies. *Br J Cancer* 112: 1816-1821, 2015.
  31. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena- Cañada JM, Lope V, Antolín S, Ramos M, Muñoz M, Lluch A, de Juan-Ferré A, Jara C, Jimeno MA, Rosado P, Díaz E, Guillem V, Carrasco E, Pérez-Gómez B, Vioque J, Boeing H, Martín M and GEICAM researchers: Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 111: 1454-1462, 2014.
  32. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Malamos N, Linos A and 31 Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena- Cañada JM, Lope V, Antolín S, Ramos M, Muñoz M, Lluch A, de Juan-Ferré A, Jara C, Jimeno MA, Rosado P, Díaz E, Guillem V, Carrasco E, Pérez-Gómez B, Vioque J, Boeing H, Martín M and GEICAM researchers: Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 111: 1454-1462, 2014.
  33. Panagiotakos DB: Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer* 66: 810-817, 2014
  34. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M and La Vecchia C: Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 134: 2935-2941, 2014.
  35. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjønneland A, Kiemeny LA, Sacerdote C, Tumino R, Ljungberg B, Gram IT, Weiderpass E, Skeie G, Malm J, Ehrnström R, Chang-Claude J, Mattiello A, Agnoli C, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Clavel-Chapelon F, Nilsson LM, Amiano P, Trichopoulou A, Oikonomou E, Tsiotas K, Sánchez MJ, Overvad K, Quirós JR, Chirlaque MD, Barricarte A, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham N, Riboli E, Kaaks R, Boeing H, Palli D, Romieu I, Romaguera D and Gonzalez CA: Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 134: 2504-2511, 2014
  36. Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM and Giovannucci EL: Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol* 65: 887-894, 2014.
  37. Idilbi NM, Barchana M, Milman U and Carel RS: Mediterranean diet in cancer patients and cancer free adult Arabs in Israel – a case-control study]. *Harefuah* 152: 385-388, 2013.
  38. Bosetti C, Turati F, Dal Pont A, Ferraroni M, Polesel J, Negri E, Serraino D, Talamini R, La Vecchia C and Zeegers MP: The role of Mediterranean diet on the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 109: 1360-1366, 2013.
  39. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Cottet V, Boutron-Ruault MC, Morois S, Grote V, Teucher B, Boeing H, Buijsse B, Trichopoulos D,



- Adarakis G, Tumino R, Naccarati A, Panico S, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Engeset D, Skeie G, Lund E, Sánchez MJ, Barricarte A, Huerta JM, Quirós JR, Dorronsoro M, Ljuslinder I, Palmqvist R, Drake I, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, Fedirko V, Jenab M, Romaguera D, Norat T and Trichopoulou A: Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol* 28: 317-328, 2013.
40. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A, Bueno-de-Mesquita HB, Bvan Duijnhoven FJ, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McCormack V, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Amiano P, Barricarte A, Rodríguez L, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Hjartåker A, Skeie G, Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D and Riboli E: Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer* 132: 2918-2927, 2013.
  41. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D and Panagiotakos DB: The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 16: 928-
  42. Cade JE, Taylor EF, Burley VJ and Greenwood DC: Does the Mediterranean dietary pattern or the Healthy Diet Index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women? *Eur J Clin Nutr* 65: 920-928, 2011.
  43. Samoli E, Lagiou A, Nikolopoulos E, Lagogiannis G, Barbouni A, Lefantzis D, Trichopoulos D, Brennan P and Lagiou P: Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: the Greek segment of the Alcohol-Related Cancers and Genetic Susceptibility in Europe study. *Br J Nutr* 104: 1369-1374, 2010.
  44. Marshall, J.R., Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention, and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008. 37(1): p. 73-82, vi.
  45. Triantafyllidis, J.K., G. Nasioulas, and P.A. Kosmidis, Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*, 2009. 29(7): p. 2727-37.
  46. Edge, S.B.B., D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (Eds.), *AJCC, Cancer Staging Manual*, 7th edition. 2010. XV.
  47. Soreide, K., et al., Endoscopy, morphology, morphometry and molecular markers: predicting cancer risk in colorectal adenoma. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009. 9(2): p.
  48. McGregor, D.K., et al., Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(6): p. 712-8.
  49. Greenson, J.K., et al., Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(1): p. 126-33.
  50. Leopoldo, S., et al., Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(5): p. 1429-39.
  51. Minozzi S, Armaroli P, Expina C, Villain P, Wiseman M, Schuz J, Segnan N. European code against cancer 4th edition: Process of reviewing the scientific evidence and revising the recommendations. *Cancer Epidemiol* 2015;39(Suppl 1): S11–9
  52. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim- Tallaa L, Guha NHM, Straif K. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16:1599–600
  53. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Meat consumption and cancer risk: A critical review of published meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;97:1–14
  54. Richi EB, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health risks associated with meat consumption: A review of epidemiological studies. *Int J Vitam Nutr Res* 2015;85:70–8
  55. Chenni FZ, Tache S, Naud N, Gueraud F, Hobbs DA, Kunhle GGC, Pierre FH, Corpet DE. Heme-induced biomarkers associated with red meat promotion of colon cancer are not modulated by the intake of nitrite. *Nutr Cancer* 2013;65:227–33
  56. Davis ME, Lisowjy MP, Zhou L, Wisecarver JL, Gulizia JM, Shostrom VK, Naud N, Corpet DE, Mirvish SS. Induction of colonic aberrant crypts in mice by feeding apparent N-nitroso compounds derived from hot dogs. *Nutr Cancer* 2012;64:342–9
  57. de Vogel J, Van-Eck WB, Sesink ALA, Jonker-Termont D, Kleibeuker J, van der Meer R. Dietary heme injures surface epithelium resulting in hyperproliferation, inhibition of apoptosis and crypt hyperplasia in rat colon.

58. Gueraud F, Tache S, Steghens JP, Milkovic L, Borovic-Sunjic S, Zarkovic N, Gaultier E, Naud N, Helies-Toussaint C, Pierre F, Priymenko N. Dietary polyunsaturated fatty acids and heme iron induce oxidative stress biomarkers and a cancer promoting environment in the colon of rats. *Free Rad Biol Med* 2015;83:192–200
59. Ijssennagger N, Rijniere A, de Wit N, Jonker-Termont D, Dekker J, Muller M, van der Meer R. Dietary haem stimulates epithelial cell turnover by downregulating feedback inhibitors of proliferation in murine colon. *Gut* 2012a;61:1041–9
60. Martin OC, Lin C, Naud N, Tache S, Raymond-Letron I, Corpet DE, Pierre FH. Antibiotic suppression of intestinal microbiota reduces heme-induced lipoperoxidation associated with colon carcinogenesis in rats. *Nutr Cancer* 2015;67:119–25
61. Mirvish SS, Davis ME, Lisowyj MP, Gaikwad NW. Effect of feeding nitrite, ascorbate, hemin, and omeprazole on excretion of fecal total apparent N-nitroso compounds in mice. *Chem Res Toxicol* 2008;21:2344–51
62. Pierre F, Peiro G, Tache S, Cross AJ, Bingham SA, Gasc N, Gottardi G, Corpet DE, Gueraud F. New marker of colon cancer risk associated with heme intake: 1,4-dihydroxynonane mercapturic acid. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 2006;15:2274–9
63. Santarelli RL, Venduvre J-L, Naud N, Tache S, Gueraud F, Viau M, Genot C, Corpet DE, Pierre FHF. Meat processing and colon carcinogenesis: Cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. *Cancer Prevent Res* 2010;3:852–64
64. Sødring M, Oostindjer M, Egelandsdal B, Paulsen JE. Effects of hemin and nitrite on intestinal tumorigenes in the A/J Min/p mouse model. *PLoS One* 2015;10:e0122880
70. Van Hecke T, Vossen E, Hemeryck LY, Vanden Bussche J, Vanhaecke L, De Smet S. Increased oxidative and nitrosative reactions during digestion could contribute to the association between well-done red meat consumption and colorectal cancer. *Food Chem* 2015;187:29–36
71. Zhou L, Zahid M, Anwar MM, Pennington KL, Cohen SM, Wisecarver JL, Shostrom V, Mirvish SS. Suggestive evidence for the induction of colonic aberrant crypts in mice fed sodium nitrite. *Nutr Cancer* 2016;68:105–12
72. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, O’Riordan MA, Pretlow TG, Jurcisek JA, Stellato TA. Aberrant crypts: Putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991;51:1564–7
73. Parnaud G, Pignatelli B, Peiffer G, Tache S, Corpet DE. Endogenous N-nitroso compounds, and their precursors, present in bacon, do not initiate or promote aberrant crypt foci in the colon of rats. *Nutr Cancer* 2000;38:74–80
74. Corpet DE. Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Sci* 2011;89:310–6
75. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M, Negri E, Levi F, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Polesel J. Red meat and cancer risk in a network of case–control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol* 2013;24:3107–12
76. Wakabayashi K, Ushiyama H, Takahashi M, Nukaya H, Kim SB, Hirose M, Ochiai M, Sugimura T, Nagao M. Exposure to heterocyclic amines. *Environ Health Perspect* 1993;99:129–34
77. Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Steineck G. Assessment of human exposure to heterocyclic amines. *Carcinogenesis* 1997;18:1931–5
78. Bastide NM, Chenni F, Audebert M, Santarelli RL, Tache S, Naud N, Baradat M, Jouanin I, Surya R, Hobbs DA, Kuhnle GG, Raymond-Letron I, Gueraud F, Corpet DE, Pierre FH. A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer Res* 2015;75:870–9
79. Cheung C, Loy S, Li GX, Liu AB, Yang CS. Rapid induction of colon carcinogenesis in CYP1A-humanized

mice by 2-amino-1-methyl-6- phenylimidazo 4,5-b pyridine and dextran sodium sulfate. *Carcinogenesis* 2011;32:233–9

80. Kuhnel D, Taugner F, Scholtka B, Steinberg P. Inflammation does not precede or accompany the induction of preneoplastic lesions in the colon of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo 4,5-b pyridine-fed rats. *Arch Toxicol* 2009;83:763–8
81. Nicken P, Schroder B, von Keutz A, Breves G, Steinberg P. The colon carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo 4,5-b pyridine (PhIP) is actively secreted in the distal colon of the rat: An integrated view on the role of PhIP transport and metabolism in PhIP-induced colon carcinogenesis. *Arch Toxicol* 2013;87:895–904
82. Nowak A, Czyzowska A, Stanczyk M. Protective activity of probiotic bacteria against 2-amino-3-methyl-3H-imidazo 4,5-f quinoline (IQ) and 2-amino-1-methyl-6-phenyl-1H-imidazo 4,5-b pyridine (PhIP) – An in vitro study. *Food Addit Contam Part A* 2015;32:1927–38
83. Wang R, Dashwood WM, Lohr CV, Fischer KA, Nakagama H, Williams DE, Dashwood RH. Beta-catenin is strongly elevated in rat colonic epithelium following short-term intermittent treatment with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo 4,5-b pyridine (PhIP) and a high-fat diet. *Cancer Sci* 2008;99:1754–9
84. Wang R, Dashwood WM, Nian H, Lohr CV, Fischer KA, Tsuchiya N, Nakagama H, Ashktorab H, Dashwood RH. NADPH oxidase overexpression in human colon cancers and rat colon tumors induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo 4,5-b pyridine (PhIP). *Int J Cancer* 2011;128:2581–90
85. Hong MY, Bancroft LK, Turner ND, Davidson LA, Murphy ME, Carroll RJ, Chapkin RS, Lupton JR. Fish oil decreases oxidative DNA damage by enhancing apoptosis in rat colon. *Nutr Cancer* 2005;52:166–75
86. Hong MY, Turner ND, Murphy ME, Carroll RJ, Chapkin RS, Lupton JR. In vivo regulation of colon cell proliferation, differentiation, apoptosis and P27Kip1 by dietary fish oil and butyrate in rats. *Cancer Prevent Res* 2015;8:1076–83
43. Kim E, Davidson LA, Zoh RS, Patil BS, Jayaprakasha GK, Callaway ES,
87. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. 2011. [www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf](http://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf).
88. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30–67. <https://doi.org/10.3322/caac.20140>.
89. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
90. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.7799>. This review summarizes the evidence regarding physical activity and diet after CRC diagnosis in relation to quality of life, disease recurrence, and survival.
86. Lee J, Jeon JY, Meyerhardt JA. Diet and lifestyle in survivors of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(1):1–27. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.09.005>.
87. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, Aleksandrova K, Schwingshackl L. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev*. 2016;74(12):737–48. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw045>.
88. Des Guetz G, Uzzan B, Bouillet T, Nicolas P, Chouahnia K, Zelek L, et al. Impact of physical activity on cancer-specific and overall survival of patients with colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:340851. <https://doi.org/10.1155/2013/340851>.
89. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in

colorectal cancer: a meta- analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2013;133(8):1905–13. <https://doi.org/10.1002/ijc.28208>.

90. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012>.
91. Wu S, Liu J, Wang X, Li M, Gan Y, Tang Y. Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies. *Cancer causes & control: CCC*. 2014;25(11):1489–502. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0450-y>.
92. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS, Courneya KS. Physical activity and cancer outcomes: a precision medicine approach. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(19):4766–75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0067>. This review summarizes the epidemiologic literature relating postdiagnosis physical activity to cancer outcomes overall and by molecular/genetic subgroups.
93. Morales-Oyarvide V, Meyerhardt JA, Ng K. Vitamin D and physical activity in patients with colorectal cancer: epidemiological evidence and therapeutic implications. *Cancer Journal (United States)*. 2016;22(3):223–31. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000197>.
94. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta- analysis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1517–25. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu040>. 14. Sharp L, McDevitt J, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis significantly decreases 5-year cancer-specific survival in a population-based cohort of 18 166 colon cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):788–800. <https://doi.org/10.1111/apt.13944>.
95. Parkin E, O'Reilly DA, Sherlock DJ, Manoharan P, Renehan AG. Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(5): 434–51. <https://doi.org/10.1111/obr.12140>.
96. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, et al. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2014;25(10):1407–18. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0435-x>.
97. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120706>.
98. Brown JC, Meyerhardt JA. Obesity and energy balance in GI cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4217–24. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.8699>.
99. Doleman B, Mills KT, Lim S, Zelhart MD, Gagliardi G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*. 2016;20(8):517–35. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1498-3>.
100. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;57:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>.
101. Xiao J, Mazurak VC, Olobatuyi TA, Caan BJ, Prado CM. Visceral adiposity and cancer survival: a review of imaging studies. *European journal of cancer care*. 2016. <https://doi.org/10.1111/ecc.12611>.
102. Malietzis G, Aziz O, Bagnall NM, Johns N, Fearon KC, Jenkins JT. The role of body composition evaluation by computerized tomography in determining colorectal cancer treatment outcomes: a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(2):186–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.10.056>.
103. Fung TT, Kashambwa R, Sato K, Chiuve SE, Fuchs CS, Wu K, et al. Post diagnosis diet quality and colorectal cancer survival in women. *PLoS One*. 2014;9(12):e115377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115377>.
104. Ratjen I, Schafmayer C, di Giuseppe R, Waniek S, Plachta-Danielzik S, Koch M, et al. Postdiagnostic Mediterranean and healthy Nordic dietary patterns are inversely associated with all- cause mortality in long-term

- colorectal cancer survivors. *J Nutr*. 2017;147(4):636–44. <https://doi.org/10.3945/jn.116.244129>.
105. Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, Ye X, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Coffee intake, recurrence, and mortality in stage III colon cancer: results from CALGB 89803 (alliance). *J Clin Oncol*. 2015. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.5062>.
  106. Tamakoshi A, Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Hirata M, Nagai A, et al. Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients: the BioBank Japan project. *Journal of epidemiology*. 2017;27(3):S36–42. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.12.004>.
  107. Yang B, Gapstur SM, Newton CC, Jacobs EJ, Campbell PT. Alcohol intake and mortality among survivors of colorectal cancer: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer*. 2017. <https://doi.org/10.1002/cncr.30556>.
  108. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai Cohort Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(12):2404–11. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0805-t>.
  109. Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, Stevens V, Campbell PT. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(8):885–93. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3831>.
  110. Sharp L, McDevitt J, Brown C, Carsin AE, Comber H. Association between smoking at diagnosis and cause-specific survival in patients with rectal cancer: results from a population-based analysis of 10,794 cases. *Cancer*. 2017. <https://doi.org/10.1002/cncr.30583>.
  111. Rasouli MA, Moradi G, Roshani D, Nikkhoo B, Ghaderi E, Ghaytasi B. Prognostic factors and survival of colorectal cancer in Kurdistan province, Iran: a population-based study (2009- 2014). *Medicine*. 2017;96(6):e5941. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005941>.
  112. Kroenke CH, Neugebauer R, Meyerhardt J, Prado CM, Weltzien E, Kwan ML, et al. Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1137–45. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0732>.
  113. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Ulrich A, Roth W, Bläker H, et al. Prognostic relevance of prediagnostic weight loss and over-weight at diagnosis in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):1110–20. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136531>.
  114. Patel GS, Ullah S, Beeke C, Hakendorf P, Padbury R, Price TJ, et al. Association of BMI with overall survival in patients with mCRC who received chemotherapy versus EGFR and VEGF-targeted therapies. *Cancer Medicine*. 2015;4(10):1461–71. <https://doi.org/10.1002/cam4.490>.
  115. Black D, Mackay C, Ramsay G, Hamoodi Z, Nanthakumaran S, Park KGM, et al. Prognostic value of computed tomography: measured parameters of body composition in primary operable gastrointestinal cancers. *Ann Surg Oncol*. 2017:1–11. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5829-z>.
  116. Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MA, den Braver NR, Berkhof J, Langius JA, et al. Loss of muscle mass during chemotherapy is predictive for poor survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1339–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6043>.
  117. Jung HW, Kim JW, Kim JY, Kim SW, Yang HK, Lee JW, et al. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(3):687–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2418-6>.

118. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):572–80. <https://doi.org/10.1002/bjs.10075>.
119. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, et al. Explaining the obesity paradox
120. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;31(22):2773–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1126>.
121. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(22):2335–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3024>.
122. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2007;298(7):754–64. <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.754>.
123. Keenan, M.J.; Zhou, J.; Hegsted, M.; Pelkman, C.; Durham, H.A.; Coulon, D.B.; Martin, R.J. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv. Nutr.* 2015, 6, 198–205.
124. Heinritz, S.N.; Weiss, E.; Eklund, M.; Aumiller, T.; Heyer, C.M.; Messner, S.; Rings, A.; Louis, S.; Bischoff, S.C.; Mosenthin, R. Impact of a High-Fat or High-Fiber Diet on Intestinal Microbiota and Metabolic Markers in a Pig Model. *Nutrients* 2016, 8, 317.
125. Dahl, W.J.; Agro, N.C.; Eliasson, A.M.; Mialki, K.L.; Olivera, J.D.; Rusch, C.T.; Young, C.N. Health Benefits of Fiber Fermentation. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017, 36, 127–136.
126. Peng, L.; Li, Z.R.; Green, R.S.; Holzman, I.R.; Lin, J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* 2009, 139, 1619–1625.
127. Elamin, E.E.; Masclee, A.A.; Dekker, J.; Pieters, H.J.; Jonkers, D.M. Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.* 2013, 143, 1872–1881.
128. Gao, Z.; Yin, J.; Zhang, J.; Ward, R.E.; Martin, R.J.; Lefevre, M.; Cefalu, W.T.; Ye, J. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009, 58, 1509–1517.
129. Henagan, T.M.; Stefanska, B.; Fang, Z.; Navard, A.M.; Ye, J.; Lenard, N.R.; Devarshi, P.P. Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning. *Br. J. Pharmacol.* 2015, 172, 2782–2798
130. Davie, J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J. Nutr.* 2003, 133, 2485s–2493s.
131. Donohoe, D.R.; Garge, N.; Zhang, X.; Sun, W.; O’Connell, T.M.; Bunger, M.K.; Bultman, S.J. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011, 13, 517–526.
132. Saldanha, S.N.; Kala, R.; Tollefsbol, T.O. Molecular mechanisms for inhibition of colon cancer cells by combined epigenetic-modulating epigallocatechin gallate and sodium butyrate. *Exp. Cell Res.* 2014, 324, 40–53.
133. Keenan, M.J.; Zhou, J.; McCutcheon, K.L.; Raggio, A.M.; Bateman, H.G.; Todd, E.; Jones, C.K.; Tulley, R.T.; Melton, S.; Martin, R.J.; et al. Effects of resistant starch, a non-digestible fermentable fiber, on reducing body fat. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14, 1523–1534.
134. Zhou, J.; Martin, R.J.; Tulley, R.T.; Raggio, A.M.; Shen, L.; Lissy, E.; McCutcheon, K.; Keenan, M.J. Failure to ferment dietary resistant starch in specific mouse models of obesity results in no
135. Vidrine, K.; Ye, J.; Martin, R.J.; McCutcheon, K.L.; Raggio, A.M.; Pelkman, C.; Durham, H.A.; Zhou, J.; Senevirathne, R.N.; Williams, C.; et al. Resistant starch from high amylose maize (HAM-RS2) and dietary butyrate reduce abdominal fat by a different apparent mechanism. *Obesity (Silver Spring)* 2014, 22, 344–348.
136. Brown, A.J.; Goldsworthy, S.M.; Barnes, A.A.; Eilert, M.M.; Tcheang, L.; Daniels, D.; Muir, A.I.; Wigglesworth, M.J.; Kinghorn, I.; Fraser, N.J.; et al. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR 41 and GPR 43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 11312–11319.
137. Li, G.; Su, H.; Zhou, Z.; Yao, W. Identification of the Porcine G Protein-Coupled Receptor 41 and 43 Genes and Their Expression Pattern in Different Tissues and Development Stages. *PLoS ONE* 2014, 9, e97342

138. Canfora, E.E.; Jocken, J.W.; Blaak, E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015, *11*, 577–591.
139. Zhang, L.; Du, J.; Yano, N.; Wang, H.; Zhao, Y.T.; Dubielecka, P.M.; Zhuang, S.; Chin, Y.E.; Qin, G.; Zhao, T.C. Sodium Butyrate Protects-Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J. Cell. Biochem.* 2017, *8*, 2395–2408.
140. Hong, J.; Jia, Y.; Pan, S.; Jia, L.; Li, H.; Han, Z.; Cai, D.; Zhao, R. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget* 2016, *7*, 56071–56082.
141. Kasubuchi, M.; Hasegawa, S.; Hiramatsu, T.; Ichimura, A.; Kimura, I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* 2015, *7*, 2839–2849.
142. Boets, E.; Gomand, S.V.; Deroover, L.; Preston, T.; Vermeulen, K.; De Preter, V.; Hamer, H.M.; Van den Mooter, G.; De Vuyst, L.; Courtin, C.M.; et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: A stable isotope study. *J. Physiol.* 2017, *595*, 541–555.
143. Sleeth, M.L.; Thompson, E.L.; Ford, H.E.; Zac-Varghese, S.E. Frost G Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: A proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr. Res. Rev.* 2010, *23*, 135–145.
144. Bloemen, J.G.; Venema, K.; van de Poll, M.C.; Olde Damink, S.W.; Burman, W.A.; Dejong, C.H. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clin. Nutr.* 2009, *28*, 657–661.
145. Hu, J.; Lin, S.; Zheng, B.; Cheung, P.C. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2016.
146. Bergman, E.N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol. Rev.* 1990, *70*, 567–590.
147. Guilloteau, P.; Martin, L.; Eeckhaut, V.; Ducatelle, R.; Zabielski, R.; Van Immerseel, F. From the gut to the peripheral tissues: The multiple effects of butyrate. *Nutr. Res. Rev.* 2010, *23*, 366–384.
148. Parodi, P.W. Fatty acid composition of australian butter and milk fats. *Aust. J. Dairy Technol.* 1970, *25*, 200–205.
149. Marshall, M.O.; Knudsen, J. The biosynthesis of short-chain triacylglycerols by microsomal fractions from lactating-cow mammary gland. *Biochem. Soc. Trans.* 1977, *5*, 285–287.
150. Kuksis, A.; Marai, L.; Myher, J.J. Triglyceride structure of milk fats. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1973, *50*, 193–201.
151. Karupaiah, T.; Sundram, K. Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: A review of their nutritional implications. *Nutr. Metab.* 2007, *4*, 16.
152. Christie, W.W.; Clapperton, J.L. Structures of the triglycerides of cows' milk, fortified milks (including infant formulae), and human milk. *J. Soc. Dairy Technol.* 1982, *35*, 22–24.
153. Iqbal, J.; Hussain, M.M. Intestinal lipid absorption. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, *296*, E1183–E1194.
154. Dong, L.; Zhong, X.; He, J.; Zhang, L.; Bai, K.; Xu, W.; Wang, T.; Huang, X. Supplementation of tributyrin improves the growth and intestinal digestive and barrier functions in intrauterine growth-restricted piglets. *Clin. Nutr.* 2016, *35*, 399–407.
155. Guilloteau, P.; Savary, G.; Jaguelin-Peyrault, Y.; Rome, V.; Le Normand, L.; Zabielski, R. Dietary sodium butyrate supplementation increases digestibility and pancreatic secretion in young milk-fed calves. *J. Dairy. Sci.* 2010, *93*, 5842–5850.
156. Lacorn, M.; Goerke, M.; Claus, R. Inulin-coated butyrate increases ileal MCT 1 expression and affects mucosal morphology in the porcine ileum by reduced apoptosis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2010, *94*, 670–676.
157. Claus, R.; Gunthner, D.; Letzguss, H. Effects of feeding fat-coated butyrate on mucosal morphology and function in the small intestine of the pig. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2007, *91*, 312–318.
158. Karaki, S.; Mitsui, R.; Hayashi, H.; Kato, I.; Sugiya, H.; Iwanaga, T.; Furness, J.B.; Kuwahara, A. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res.* 2006, *324*, 353–360.

159. Wang, M.; Li, M.; Wu, S.; Lebrilla, C.B.; Chapkin, R.S.; Ivanov, I.; Donovan, S.M. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, *60*, 825–833.
160. Jost, T.; Lacroix, C.; Braegger, C.P.; Rochat, F.; Chassard, C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ. Microbiol.* 2014, *16*, 2891–2904.
161. Walker, W.A.; Iyengar, R.S. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr. Res.* 2015, *77*, 220–228.
162. Jost, T.; Lacroix, C.; Braegger, C.; Chassard, C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br. J. Nutr.* 2013, *110*, 1253–1262.
163. Pourcyrous, M.; Nolan, V.G.; Goodwin, A.; Davis, S.L.; Buddington, R.K. Fecal short-chain fatty acids of very-low-birth-weight preterm infants fed expressed breast milk or formula. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014, *59*, 725–731.
164. Favre, A.; Szylił, O.; Popot, F.; Catala, I.; Rondeau, C.; Maurage, C.; Gold, F.; Borderon, J.C.; Butel, M.J. Diet, length of gestation, and fecal short chain fatty acids in healthy premature neonates. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2002, *26*, 51–56.
165. Wong, J.M.; de Souza, R.; Kendall, C.W.; Emam, A.; Jenkins, D.J. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006, *40*, 235–243.
166. Vital, M.; Gao, J.; Rizzo, M.; Harrison, T.; Tiedje, J.M. Diet is a major factor governing the fecal butyrate-producing community structure across Mammalia, Aves and Reptilia. *ISME J.* 2015, *9*, 832–843.
167. Sajilata, M.G.; Singhal, R.S.; Kulkarni, P.R. Resistant Starch—A Review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017, *5*, 1–17.
168. Raigond, P.; Ezekiel, R.; Raigond, B. Resistant starch in food: A review. *J. Sci. Food Agric.* 2015, *95*, 1968–1978.
169. Yang, J.; Martinez, I.; Walter, J.; Keshavarzian, A.; Rose, D.J. In vitro characterization of the impact of selected dietary fibers on fecal microbiota composition and short chain fatty acid production. *Anaerobe* 2013, *23*, 74–81.
170. Robertson, M.D.; Bickerton, A.S.; Dennis, A.L.; Vidal, H.; Frayn, K.N. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, *82*, 559–567.
171. Gower, B.A.; Bergman, R.; Stefanovski, D.; Darnell, B.; Ovalle, F.; Fisher, G.; Sweatt, S.K.; Resuehr, H.S.; Pelkman, C. Baseline insulin sensitivity affects response to high-amylose maize resistant starch in women: A randomized, controlled trial. *Nutr. Metab.* 2016, *13*, 2.
172. Klosterbuer, A.S.; Hullar, M.A.; Li, F.; Traylor, E.; Lampe, J.W.; Thomas, W.; Slavin, J.L. Gastrointestinal effects of resistant starch, soluble maize fibre and pullulan in healthy adults. *Br. J. Nutr.* 2013, *110*, 1068–1074.
173. Bindels, L.B.; Walter, J.; Ramer-Tait, A.E. Resistant starches for the management of metabolic diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015, *18*, 559–565.
174. Brahe, L.K.; Astrup, A.; Larsen, L.H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes. Rev.* 2013, *14*, 950–959.
175. Hamaker, B.R.; Tuncil, Y.E. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *J. Mol. Biol.* 2014, *426*, 3838–3850.
176. Rose, D.J.; Keshavarzian, A.; Patterson, J.A.; Venkatachalam, M.; Gillevet, P.; Hamaker, B.R. Starch-entrapped microspheres extend in vitro fecal fermentation, increase butyrate production, and influence microbiota pattern. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, *1*, S121–S130.
177. Kaur, A.; Rose, D.J.; Rumpagaporn, P.; Patterson, J.A.; Hamaker, B.R. In vitro batch fecal fermentation comparison of



- gas and short-chain fatty acid production using “slowly fermentable” dietary fibers. *J. Food Sci.* 2011, *76*, H137–H142.
178. Rose, D.J.; Venema, K.; Keshavarzian, A.; Hamaker, B.R. Starch-entrapped microspheres show a beneficial fermentation profile and decrease in potentially harmful bacteria during in vitro fermentation in faecal microbiota obtained from patients with inflammatory bowel disease. *Br. J. Nutr.* 2010, *103*, 1514–1524.
  179. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2005.
  180. Grooms, K.N.; Ommerborn, M.J.; Pham, D.Q.; Djousse, L.; Clark, C.R. Dietary fiber intake and cardiometabolic risks among, U.S. adults, NHANES 1999–2010. *Am. J. Med.* 2013, *126*, 1059–1067.
  181. Kranz, S.; Dodd, K.W.; Juan, W.Y.; Johnson, L.K.; Jahns, L. Whole Grains Contribute Only a Small Proportion of Dietary Fiber to the U.S. Diet. *Nutrients* 2017, *9*, 153.
  182. Louis, P.; Flint, H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009, *294*, 1–8.
  183. Moens, F.; Weckx, S.; De Vuyst, L. Bifidobacterial inulin-type fructan degradation capacity determines cross-feeding interactions between bifidobacteria and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Int. J. Food Microbiol.* 2016, *231*, 76–85.
  184. Ganapathy, V.; Thangaraju, M.; Prasad, P.D.; Martin, P.M.; Singh, N. Transporters and receptors for short-chain fatty acids as the molecular link between colonic bacteria and the host. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013, *13*, 869–874.
  185. Charney, A.N.; Micic, L.; Egnor, R.W. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am. J. Physiol.* 1998, *274*, G518–G524.
  186. Cresci, G.A.; Thangaraju, M.; Mellinger, J.D.; Liu, K.; Ganapathy, V. Colonic gene expression in conventional and germ-free mice with a focus on the butyrate receptor GPR 109A and the butyrate transporter SLC5A8. *J. Gastrointest. Surg.* 2010, *14*, 449–461.
  187. Harig, J.M.; Ng, E.K.; Dudeja, P.K.; Brasitus, T.A.; Ramaswamy, K. Transport of n-butyrate into human colonic luminal membrane vesicles. *Am. J. Physiol.* 1996, *271*, G415–G422
  188. Ritzhaupt, A.; Ellis, A.; Hosie, K.B.; Shirazi-Beechey, S.P. The characterization of butyrate transport across pig and human colonic luminal membrane. *J. Physiol.* 1998, *507*, 819–830.
  189. Stilling, R.M.; van de Wouw, M.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem. Int.* 2016, *99*, 110–132.
  190. Ahmad, M.S.; Krishnan, S.; Ramakrishna, B.S.; Mathan, M.; Pulimood, A.B.; Murthy, S.N. Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice. *Gut* 2000, *46*, 493–499
  191. Bindels, L.B.; Dewulf, E.M.; Delzenne, N.M. GPR43/FFA2, physiopathological relevance and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013, *34*, 226–232
  192. Macia, L.; Tan, J.; Vieira, A.T.; Leach, K.; Stanley, D.; Luong, S.; Maruya, M.; McKenzie, C.I.; Hijikata, A.; Wong, C.; et al. Metabolite-sensing receptors GPR 43 and GPR 109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* 2015, *6*, 6734.
  193. Kim, C.H.; Park, J.; Kim, M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune*

*Netw.* 2014, *14*, 277–288.

194. Le Poul, E.; Loison, C.; Struyf, S.; Springael, J.Y.; Lannoy, V.; Decobecq, M.-E.; Brezillon, S.; Dupriez, V.; Vassart, G.; Van Damme, J.; et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J. Biol. Chem.* 2003, *278*, 25481–25489.
195. Goldsmith, Z.G.; Dhanasekaran, D.N. G protein regulation of MAPK networks. *Oncogene* 2007, *26*, 3122–3142.
196. Kim, M.H.; Kang, S.G.; Park, J.H.; Yanagisawa, M.; Kim, C.H. Short-Chain Fatty Acids Activate GPR 41 and GPR 43 on Intestinal Epithelial Cells to Promote Inflammatory Responses in Mice. *Gastroenterology* 2013, *145*, 396–406.
197. D’Souza, W.N.; Douangpanya, J.; Mu, S.; Jaeckel, P.; Zhang, M.; Maxwell, J.R.; Rottman, J.B.; Labitzke, K.; Willee, A.; Beckmann, H.; et al. Differing roles for short chain fatty acids and GPR 43 agonism in the regulation of intestinal barrier function and immune responses. *PLoS ONE* 2017, *12*, e0180190.
198. Tolhurst, G.; Heffron, H.; Lam, Y.S.; Parker, H.E.; Habib, A.M.; Diakogiannaki, E.; Cameron, J.; Grosse, J.; Reimann, F.; Gribble, F.M. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 2012, *61*, 364–371.
199. Plaisancié, P.; Dumoulin, V.; Chayvialle, J.-A.; Cuber, J.-C. Luminal peptide YY-releasing factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *J. Endocrinol.* 1996, *151*, 421–429.
200. Samuel, B.S.; Shaito, A.; Motoike, T.; Rey, F.E.; Backhed, F.; Manchester, J.K.; Hammer, R.E.; Williams, S.C.; Crowley, J.; Yanagisawa, M.; et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, *105*, 16767–16772.
201. Chelikani, P.K.; Haver, A.C.; Reidelberger, R.D. Intravenous Infusion of Peptide YY (3–36) Potently Inhibits Food Intake in Rats. *Endocrinology* 2005, *146*, 879–888.
202. Flint, A.; Raben, A.; Astrup, A.; Holst, J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Investig.* 1998, *101*, 515–520.
203. Meyer-Ficca, M.; Kirkland, J.B. Niacin. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2016, *7*, 556–558.
204. Wong, T.; Chan, L.; Leung, P. Involvement of the Niacin Receptor GPR 109a in the Local Control of Glucose Uptake in Small Intestine of Type 2 Diabetic Mice. *Nutrients* 2015, *7*, 5352.
205. Steliou, K.; Boosalis, M.S.; Perrine, S.P.; Sangerman, J.; Faller, D.V. Butyrate Histone Deacetylase Inhibitors. *Bio. Res. Open Access* 2012, *1*, 192–198.
206. Davie, J.R. Inhibition of Histone Deacetylase Activity by Butyrate. *J. Nutr.* 2003, *133*, 2485S–2493S.
207. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* 1956, *123*, 309–314.
208. Bates, S.E. Reinventing cancer cell metabolism. *Clin. Cancer Res.* 2012, *18*, 5536.
209. Vander Heiden, M.G.; Cantley, L.C.; Thompson, C.B. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009, *324*, 1029–1033.
210. Schell, J.C.; Olson, K.A.; Jiang, L.; Hawkins, A.J.; Van Vranken, J.G.; Xie, J.; Egnatchik, R.A.; Earl, E.G.; DeBerardinis, R.J.; Rutter, J. A role for the mitochondrial pyruvate carrier as a repressor of the Warburg effect and colon cancer cell growth. *Mol. Cell* 2014, *56*, 400–413.

211. Bultman, S.J. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin. Oncol.* 2016, *43*, 97–106.
212. Encarnacao, J.C.; Abrantes, A.M.; Pires, A.S.; Botelho, M.F. Revisit dietary fiber on colorectal cancer: Butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 2015, *34*, 465–478.
213. Chang, P.V.; Hao, L.; Offermanns, S.; Medzhitov, R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, *111*, 2247–2252.
214. Donohoe, D.R.; Collins, L.B.; Wali, A.; Bigler, R.; Sun, W.; Bultman, S.J. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol. Cell* 2012, *48*, 612–626.
215. Wellen, K.E.; Hatzivassiliou, G.; Sachdeva, U.M.; Bui, T.V.; Cross, J.R.; Thompson, C.B. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science* 2009, *324*, 1076–1080.
216. Ceccarelli, S.M.; Chomienne, O.; Gubler, M.; Arduini, A. Carnitine palmitoyltransferase (CPT) modulators: A medicinal chemistry perspective on 35 years of research. *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 3109–3152.
217. Sivaprakasam, S.; Bhutia, Y.D.; Ramachandran, S.; Ganapathy, V. Cell-Surface and Nuclear Receptors in the Colon as Targets for Bacterial Metabolites and Its Relevance to Colon Health. *Nutrients* 2017, *9*, 856.
218. Han, A.; Bennett, N.; MacDonald, A.; Johnstone, M.; Whelan, J.; Donohoe, D.R. Cellular Metabolism and Dose Reveal Carnitine-Dependent and -Independent Mechanisms of Butyrate Oxidation in Colorectal Cancer Cells. *J. Cell Physiol.* 2016, *231*, 1804–1813.
219. Elimrani, I.; Lahjouji, K.; Seidman, E.; Roy, M.J.; Mitchell, G.A.; Qureshi, I. Expression and localization of organic cation/carnitine transporter OCT N2 in Caco-2 cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003, *284*, G863–G871.
220. Li, H.; Myeroff, L.; Smiraglia, D.; Romero, M.F.; Pretlow, T.P.; Kasturi, L.; Lutterbaugh, J.; Rerko, R.M.; Casey, G.; Issa, J.P.; et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, *100*, 8412–8417.
221. Elimrani, I.; Dionne, S.; Saragosti, D.; Qureshi, I.; Levy, E.; Delvin, E.; Seidman, E.G. Acetylcarnitine potentiates the anticarcinogenic effects of butyrate on SW480 colon cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2015, *47*, 755–763.
222. Moeinian, M.; Ghasemi-Niri, S.F.; Mozaffari, S.; Abdolghaffari, A.H.; Baeri, M.; Navaea-Nigjeh, M.; Abdollahi, M. Beneficial effect of butyrate, *Lactobacillus casei* and L-carnitine combination in preference to each in experimental colitis. *World J. Gastroenterol.* 2014, *20*, 10876–10885.
223. Jiang, F.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Pan, X.; Yu, L.; Liu, S. L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice partly via the carnitine palmitoyltransferase-associated PPAR- $\gamma$  signaling pathway. *Oncol. Res. Treat.* 2015, *38*, 511–516.
224. IARC Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. Available online: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (accessed on 18 September 2017).
225. Vogel, V.G.; McPherson, R.S. Dietary epidemiology of colon cancer. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **1989**, *3*, 35–63.
226. Keibel, A.; Singh, V.; Sharma, M.C. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 1949–1955.
227. Pan, M.H.; Lai, C.S.; Dushenkov, S.; Ho, C.T. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive

- compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 4467–4477.
228. Coussens, L.M.; Werb, Z. Inflammation and cancer. *Nature* **2002**, *420*, 860–867.
229. Philip, M.; Rowley, D.A.; Schreiber, H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin. Cancer Biol.* **2004**, *14*, 433–439.
230. Chung, Y.-C.; Chang, Y.-F. Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* **2003**, *83*, 222–226.
231. Terzic, J.; Grivnennikov, S.; Karin, E.; Karin, M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 2101–2114.
232. Toriola, A.T.; Cheng, T.Y.; Neuhouser, M.L.; Wener, M.H.; Zheng, Y.; Brown, E.; Miller, J.W.; Song, X.; Beresford, S.A.A.; Gunter, M.J.; et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers. *Int. J. Cancer* **2013**, *132*, 2648–2658.
233. Santos, S.; Oliveira, A.; Lopes, C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutr. Res.* **2013**, *33*, 687–695.
234. Bordoni, A.; Danesi, F.; Dardevet, D.; Dupont, D.; Fernandez, A.S.; Gille, D.; dos Santos, C.N.; Pinto, P.; Re, R.; Rémond, D.; et al. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2015**, *57*, 2497–2525.
235. Barbaresko, J.; Koch, M.; Schulze, M.B.; Nothlings, U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: A systematic literature review. *Nutr. Rev.* **2013**, *71*, 511–527.
236. Simopoulos, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* **2002**, *56*, 365–379.
237. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. Available online: [http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second\\_Expert\\_Report.pdf](http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf) (accessed on 18 September 2017).
238. Vuong, Q.V. Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 523–536.
239. Grosso, G.; Godos, J.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu. Rev. Nutr.* **2017**, in press.]
240. Zhang, C.; Qin, Y.Y.; Wei, X.; Yu, F.F.; Zhou, Y.H.; He, J. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur. J. Epidemiol.* **2015**, *30*, 103–113.
241. Grosso, G.; Micek, A.; Godos, J.; Sciacca, S.; Pajak, A.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Giovannucci, E.L.; Galvano, F. Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: A dose-response meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **2016**, *31*, 1191–1205.
242. Grosso, G.; Bella, F.; Godos, J.; Sciacca, S.; Del Rio, D.; Ray, S.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr. Rev.* **2017**, in press.

243. Godos, J.; Bella, F.; Torrisi, A.; Sciacca, S.; Galvano, F.; Grosso, G. Dietary patterns and risk of colorectal adenoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2016**, *29*, 757–767.
244. Cavicchia, P.P.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Ockene, I.S.; Hébert, J.R. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in high-sensitivity c-reactive protein. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 2365–2372.
245. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Hebert, J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1689–1696.
246. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Ockene, I.S.; Tabung, F.; Hebert, J.R. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1825–1833.
247. Tabung, F.K.; Steck, S.E.; Zhang, J.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Agalliu, I.; Hingle, M.; Hou, L.; Hurley, T.G.; Jiao, L.; et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann. Epidemiol.* **2015**, *25*, 398–405.
248. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Marcos, A.; Diaz, L.E.; Gomez, S.; Nova, E.; Michels, N.; Arouca, A.; Gonzalez-Gross, M.; Castillo, M.J.; et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**.
249. Shivappa, N.; Wirth, M.D.; Hurley, T.G.; Hebert, J.R. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 4.
250. Vahid, F.; Shivappa, N.; Hekmatdoost, A.; Hebert, J.R.; Davoodi, S.H.; Sadeghi, M. Association between Maternal Dietary Inflammatory Index (DII) and abortion in Iranian women and validation of DII with serum concentration of inflammatory factors: Case-control study. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2017**, *42*, 511–516.
251. Wood, L.G.; Shivappa, N.; Berthon, B.S.; Gibson, P.G.; Hebert, J.R. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 177–183. Wirth, M.D.; Shivappa, N.; Davis, L.; Hurley, T.G.; Ortaglia, A.; Drayton, R.; Blair, S.N.; Hébert, J.R. Construct Validation of the Dietary Inflammatory Index among African Americans. *J. Nutr. Health Aging* **2017**, *21*, 487–491.
252. Wirth, M.D.; Burch, J.; Shivappa, N.; Violanti, J.M.; Burchfiel, C.M.; Fekedulegn, D.; Andrew, M.E.; Hartley, T.A.; Miller, D.B.; Mnatsakanova, A.; et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J. Occup. Environ. Med./Am. Coll. Occup. Environ. Med.* **2014**, *56*, 986–989.
253. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Polesel, J.; Zucchetto, A.; Crispo, A.; Montella, M.; Franceschi, S.; Rossi, M.; La Vecchia, C.; Serraino, D. Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-control study from Italy. *Br. J. Nutr.* **2016**, *115*, 324–331.
254. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Rosato, V.; Rossi, M.; Montella, M.; Serraino, D.; La Vecchia, C. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. *Cancer Causes Control* **2016**, *27*, 897–906.
255. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Rosato, V.; Serraino, D.; La Vecchia, C. Inflammatory potential of diet and risk of

- laryngeal cancer in a case-control study from Italy. *Cancer Causes Control* **2016**, *27*, 1027–1034.
256. Graffouillere, L.; Deschasaux, M.; Mariotti, F.; Neufcourt, L.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Wirth, M.D.; Latino-Martel, P.; Hercberg, S.; Galan, P.; et al. Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: Modulation by antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *103*, 878–885.
  257. Shivappa, N.; Blair, C.K.; Prizment, A.E.; Jacobs, D.R., Jr.; Steck, S.E.; Hebert, J.R. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women’s Health study. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 1491–1502.
  258. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Hebert, J.R. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in national health and nutrition examination survey iii study. *Eur. J. Nutr.* **2015**, *56*, 683–692.
  259. Maisonneuve, P.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Bellomi, M.; Rampinelli, C.; Bertolotti, R.; Spaggiari, L.; Palli, D.; Veronesi, G.; Gnagnarella, P. Dietary inflammatory index and risk of lung cancer and other respiratory conditions among heavy smokers in the cosmos screening study. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 1069–1079.
  260. Kesse-Guyot, E.; Assmann, K.E.; Andreeva, V.A.; Touvier, M.; Neufcourt, L.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Wirth, M.D.; Hercberg, S.; Galan, P.; et al. Long-term association between the dietary inflammatory index and cognitive functioning: Findings from the su.Vi.Max study. *Eur. J. Nutr.* **2017**, *56*, 1647–1655.
  261. Sanchez-Villegas, A.; Ruiz-Canela, M.; de la Fuente-Arrillaga, C.; Gea, A.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Martinez-Gonzalez, M.A. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the seguimiento universidad de navarra cohort study. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 1471–1479.
  262. Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Steck, S.E.; Hofseth, L.J.; Shehadah, I.; Bani-Hani, K.E.; Al-Jaberi, T.; Al-Nusairr, M.; Heath, D.; Tayyem, R. Dietary inflammatory index and odds of colorectal cancer in a case-control study from Jordan. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2017**, *42*, 744–749.
  263. Harmon, B.E.; Wirth, M.D.; Boushey, C.J.; Wilkens, L.R.; Draluck, E.; Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hofseth, L.; Haiman, C.A.; Le Marchand, L.; et al. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer risk in the multiethnic cohort. *J. Nutr.* **2017**, *147*, 430–438.
  264. Wirth, M.D.; Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hebert, J.R. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the national institutes of health-american association of retired persons diet and health study. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 1819–1827.
  265. Tabung, F.K.; Steck, S.E.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Zhang, J.; Caan, B.; Hou, L.; Johnson, K.C.; Mossavar-Rahmani, Y.; Shivappa, N.; et al. The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: Results from the women’s health initiative. *Cancer Causes Control* **2015**, *26*, 399–408.
  266. Zamora-Ros, R.; Shivappa, N.; Steck, S.E.; Canzian, F.; Landi, S.; Alonso, M.H.; Hebert, J.R.; Moreno, V. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the bellvitge colorectal cancer case-control study. *Genes Nutr.* **2015**, *10*, 447.
  267. Shivappa, N.; Prizment, A.E.; Blair, C.K.; Jacobs, D.R., Jr.; Steck, S.E.; Hebert, J.R. Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer in the iowa women’s health study. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **2014**, *23*, 2383–2392.

268. Cho, Y.A.; Lee, J.; Oh, J.H.; Shin, A.; Kim, J. Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer: A case-control study in Korea. *Nutrients* **2016**, *8*, 469.
269. Sharma, I.; Wang, P.P.; Zhu, Y.; Woodrow, J.R.; Mulay, S.; Parfrey, P.S.; McLaughlin, J.R.; Hebert, J.R.; Shivappa, N.; Li, Y.; et al. Inflammatory diet and risk of colorectal cancer: A population based case-control study in newfoundland, Canada. *Nutrition* **2017**.
270. Shivappa, N.; Zucchetto, A.; Montella, M.; Serraino, D.; Steck, S.E.; La Vecchia, C.; Hebert, J.R. Inflammatory potential of diet and risk of colorectal cancer: A case-control study from italy. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 152–158.
271. Wells GA, S.B.; O’Connell, D.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. *The Newcastle-Ottawa Scale (nos) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*; Ottawa Health Research Institute: Ottawa, ON, Canada, 1999.
272. Greenland, S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol. Rev.* **1987**, *9*, 1–30.
273. Kennedy, E.T.; Ohls, J.; Carlson, S.; Fleming, K. The healthy eating index: Design and applications. *J. Am. Diet. Assoc.* **1995**, *95*, 1103–1108.
274. McCullough, M.L.; Feskanich, D.; Stampfer, M.J.; Giovannucci, E.L.; Rimm, E.B.; Hu, F.B.; Spiegelman, D.; Hunter, D.J.; Colditz, G.A.; Willett, W.C. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: Moving toward improved dietary guidance. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 1261–1271.
275. Fung, T.T.; Chiuve, S.E.; McCullough, M.L.; Rexrode, K.M.; Logroscino, G.; Hu, F.B. Adherence to a dash-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 713–720.
276. Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Stefanadis, C. Dietary patterns: A mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2006**, *16*, 559–568.
277. Park, S.Y.; Boushey, C.J.; Wilkens, L.R.; Haiman, C.A.; Le Marchand, L. High-quality diets associate with reduced risk of colorectal cancer: Analyses of diet quality indexes in the multiethnic cohort. *Gastroenterology* **2017**.
278. Vargas, A.J.; Neuhouser, M.L.; George, S.M.; Thomson, C.A.; Ho, G.Y.; Rohan, T.E.; Kato, I.; Nassir, R.; Hou, L.; Manson, J.E. Diet quality and colorectal cancer risk in the women’s health initiative observational study. *Am. J. Epidemiol.* **2016**, *184*, 23–32. [
279. Wirth, M.D.; Hebert, J.R.; Shivappa, N.; Hand, G.A.; Hurley, T.G.; Drenowatz, C.; McMahon, D.; Shook, R.P.; Blair, S.N. Anti-inflammatory dietary inflammatory index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr. Res.* **2016**, *36*, 214–219.
280. Hodge, A.M.; Bassett, J.K.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; English, D.R.; Giles, G.G.; Severi, G. Dietary inflammatory index, mediterranean diet score, and lung cancer: A prospective study. *Cancer Causes Control* **2016**, *27*, 907–917.
281. Ruiz-Canela, M.; Zazpe, I.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Sanchez-Tainta, A.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Fito, M.; Lamuela-Raventos, R.M.; Rekondo, J.; et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the predimed (prevencion con dieta mediterranea) trial. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 984–995.

282. Julia, C.; Assmann, K.E.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Wirth, M.D.; Hercberg, S.; Touvier, M.; Kesse-Guyot, E. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term c-reactive protein status measured 12 years later: Findings from the supplementation en vitamines et minéraux antioxydants (su.Vi.Max) cohort. *Br. J. Nutr.* **2017**, *117*, 306–314.
283. Festa, A.; D'Agostino, R.; Howard, G.; Mykkanen, L.; Tracy, R.P.; Haffner, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome—The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* **2000**, *102*, 42–47.
284. Bruce, W.R.; Giacca, A.; Medline, A. Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers* **2000**, *9*, 1271–1279.
285. Grosso, G.; Godos, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ray, S.; Micek, A.; Pajak, A.; Sciacca, S.; D'Orazio, N.; Rio, D.D.; Galvano, F. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**.
286. Haslam, A.; Wagner Robb, S.; Hebert, J.R.; Huang, H.; Wirth, M.D.; Shivappa, N.; Ebell, M.H. The association between dietary inflammatory index scores and the prevalence of colorectal adenoma. *Public Health Nutr.* **2017**, *20*, 1609–1616.
287. Sardo Molmenti, C.L.; Steck, S.E.; Thomson, C.A.; Hibler, E.A.; Yang, J.; Shivappa, N.; Greenlee, H.; Wirth, M.D.; Neugut, A.I.; Jacobs, E.T.; et al. Dietary inflammatory index and risk of colorectal adenoma recurrence: A pooled analysis. *Nutr. Cancer* **2017**, *69*, 238–247.
288. Chen, C.D.; Yen, M.F.; Wang, W.M.; Wong, J.M.; Chen, T.H. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: Implication for efficacy of colonoscopy. *Br. J. Cancer* **2003**, *88*, 1866–1873.
289. Xirasagar, S.; Li, Y.-T.; Burch, J.B.; Daguise, V.; Hurley, T.G.; Hebert, J.R. Reducing colorectal cancer incidence and disparities: Performance and outcomes of a screening colonoscopy program in south carolina. *Adv. Public Health* **2014**.
290. Xirasagar, S.; Hurley, T.G.; Sros, L.; Hebert, J.R. Quality and safety of screening colonoscopies performed by primary care physicians. *Med. Care* **2010**, *48*, 703–709.
291. Gilsing, A.M.; Fransen, F.; de Kok, T.M.; Goldbohm, A.R.; Schouten, L.J.; de Bruine, A.P.; van Engeland, M.; van den Brandt, P.A.; de Goeij, A.F.; Weijenberg, M.P. Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis* **2013**, *34*, 2757–2766.
292. Zhu, Y.; Wang, P.P.; Zhao, J.; Green, R.; Sun, Z.; Roebathan, B.; Squires, J.; Buehler, S.; Dicks, E.; Zhao, J.; et al. Dietary n-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: A case-control study in newfoundland and labrador and ontario, canada. *Br. J. Nutr.* **2014**, *111*, 1109–1117.
293. Diggs, D.L.; Huderson, A.C.; Harris, K.L.; Myers, J.N.; Banks, L.D.; Rekhadevi, P.V.; Niaz, M.S.; Ramesh, A. Polycyclic aromatic hydrocarbons and digestive tract cancers: A perspective. *J. Environ. Sci. Health Part C* **2011**, *29*, 324–357.
294. Young, G.P.; Hu, Y.; Le Leu, R.K.; Nyskohus, L. Dietary fibre and colorectal cancer: A model for environment—Gene interactions. *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 571–584.
295. Navarro, S.L.; Neuhouser, M.L.; Cheng, T.D.; Tinker, L.F.; Shikany, J.M.; Snetselaar, L.; Martinez, J.A.; Kato,



- I.; Beresford, S.A.; Chapkin, R.S.; et al. The interaction between dietary fiber and fat and risk of colorectal cancer in the women's health initiative. *Nutrients* **2016**, *8*, 779.
296. Gittelsohn, J.; Shankar, A.V.; Pokhrel, R.P.; West, K.P., Jr. Accuracy of estimating food intake by observation. *J. Am. Diet. Assoc.* **1994**, *94*, 1273–1277.
297. Hebert, J.R.; Ebbeling, C.B.; Matthews, C.E.; Hurley, T.G.; Ma, Y.; Druker, S.; Clemow, L. Systematic errors in middle-aged women's estimates of energy intake: Comparing three self-report measures to total energy expenditure from doubly labeled water. *Ann. Epidemiol.* **2002**, *12*, 577–586.
298. Hebert, J.R.; Ma, Y.; Clemow, L.; Ockene, I.S.; Saperia, G.; Stanek, E.J., III; Merriam, P.A.; Ockene, J.K. Gender differences in social desirability and social approval bias in dietary self-report. *Am. J. Epidemiol.* **1997**, *146*, 1046–1055.
299. Thompson, F.E.; Metzner, H.L.; Lamphiear, D.E.; Hawthorne, V.M. Characteristics of individuals and long term reproducibility of dietary reports: The tecumseh diet methodology study. *J. Clin. Epidemiol.* **1990**, *43*, 1169–1178.
300. Tabung, F.K.; Steck, S.E.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Zhang, J.; Lane, D.S.; Ho, G.Y.F.; Hou, L.; Snetselaar, L.; Ockene, J.K.; et al. Changes in the inflammatory potential of diet over time and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* **2017**
301. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*. 2013; 29:591–96.
302. Arthur JC, Jobin C. The struggle within: Microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:396–409.
303. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011; 2011:343.
304. Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: Preliminary findings. *Cancer Let*. 1987; 37:147–51.
305. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Peña AG, Goodrich JK, Gordon JI, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WAW, Yatsunenko JT, Zaneveld J, Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010; 7:335–36.
306. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2029–U40.
307. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:769–80.
308. Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15:448–54.
309. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46:S33–50.
310. Fearon, ER. Molecular genetics of colorectal cancer. In: Abbas, AK.; Galli, SJ.; Howley, PM., editors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Vol. 6. Annual Reviews; Palo Alto, California U.S.A: 2011. p. 479-507.
311. Femia AP, Caderni D, Caderni G. Mucin-depleted foci (MDF) in the colon of rats treated with azoxymethane (AOM) are useful biomarkers for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2004; 25:277–81.
312. Femia AP, Dolara P, Giannini A, Salvadori M, Biggeri A, Caderni G. Frequent mutation of Apc gene in rat colon tumors and mucin-depleted foci, preneoplastic lesions in experimental colon carcinogenesis. *Cancer Res*.

- 2007; 67:445–49.
313. Grice, EA.; Segre, JA. The human microbiome: Our second genome. In: Chakravarti, A.; Green, E., editors. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. Vol. 13. Annual Reviews; Palo Alto, California U.S.A: 2012. p. 151-70.
  314. Hasjim J, Lee SO, Hendrich S, Setiawan S, Ai Y, Jane J-I. Characterization of a novel resistant-starch and its effects on postprandial plasma-glucose and insulin responses. *Cereal Chem*. 2010; 87:257– 62.
  315. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 2013; 5:234–52.
  316. Kuo SM. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. *Adv Nutr*. 2013; 4:16–28.
  317. Liu L, Zhuang W, Wang RQ, Mukherjee R, Xiao SM, Chen Z, Wu XT, Zhou Y, Zhang HY. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2011; 50:173–84.
  318. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int*. 2012; 95:50–60.
  319. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS ONE*. 2010; 5:e15046.
  320. McCoy AN, Araujo-Perez F, Azcarate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PloS one*. 2013; 8:e53653.
  321. Moco S, Martin FPJ, Rezzi S. Metabolomics view on gut microbiome modulation by polyphenol-rich foods. *J Prot Res*. 2012; 11:4781–90.
  322. Moore MA, Sobue T, Kuriki K, Tajima K, Tokudome S, Kono S. Comparison of Japanese, American- Whites and African-Americans— Pointers to risk factors to underlying distribution of tumours in the colorectum. *APJCP*. 2005; 6:412–19. [PubMed: 16236010]
  323. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Racine A, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Siersema P, van Duijnhoven F, Peeters PHM, Hjartaker A, Engeset D, Gonzalez CA, Sanchez M-J, Dorransoro M, Navarro C, Ardanaz E, Quiros JR, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson L, Palmqvist R, Khaw K-T, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Wark PA, Chuang S-C, Riboli E. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7.
  324. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, Lesniewski RA, Oakley BB, Parks DH, Robinson CJ, Sahl JW, Stres B, Thallinger GG, Van Horn DJ, Weber CF. Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microb*. 2009; 75:7537–41.
  325. Tehrani AB, Nezami BG, Gewirtz A, Srinivasan S. Obesity and its associated disease: A role for microbiota? *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24:305–11. [PubMed: 22339979]
  326. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013; 339:1546–58
  327. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. American Institute for Cancer Research; Washington, DC: 2007.
  328. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 333:105–8.
  329. Xu X, Xu P, Ma C, Tang J, Zhang X. Gut microbiota, host health, and polysaccharides. *Biotechnol Adv*. 2013; 31:318–37.
  330. Zhao Y, Hasjim J, Li L, Jane JL, Hendrich S, Birt DF. Inhibition of azoxymethane-induced preneoplastic lesions in the rat colon by a cooked stearic acid complexed high-amylose cornstarch. *J Agri Food Chem*. 2011;

59:9700-8.

