



Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Τεχνολογίας Γεωπονίας & Τεχνολογίας Τροφίμων
Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας

Πτυχιακή Εργασία

«Καρκίνος του παχέως εντέρου και η συσχέτισή του με τη διατροφή»



Μπρίκου Ελένη

Φουντουλάκης Μιχαήλ

Επιβλέπων καθηγητής: Φραγκιαδάκης Γεώργιος

ΣΗΤΕΙΑ, 2018



Technological Educational Institute of Crete
School of Agriculture, Food & Nutrition
Department of Nutrition & Dietetics

THESIS

SUBJECT: «Diet and its association with large intestine cancer »



EDITOR: Mprikou Eleni

Fountoulakis Michail

SUPERVISOR PROFESSOR: Fragkiadakis Georgios

SITIA, 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή της παρούσας εργασίας κ. Φραγκιαδάκη Γεώργιο για την άψογη συνεργασία μας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την άμεση ανταπόκρισή του όσες φορές τον χρειάστηκα και τη βοήθεια που μου παρείχε για την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, τόσο σε επίπεδο γνώσεων στο πεδίο της Επιστήμης της Διατροφής και Διαιτολογίας όσο και σε επίπεδο γνώσεων μεθοδολογίας έρευνας.

Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα υγείας του σύγχρονου δυτικού κόσμου τα τελευταία τρία χρόνια και μάλιστα πολυπαραγοντικό, αφού για την πρόκλησή του ευθύνονται πολυάριθμοι βλαπτικοί παράγοντες, οι οποίοι έχει βρεθεί ότι είναι περιβαλλοντικοί, κληρονομικοί ή επίκτητοι. Αναφορικά με τον καρκίνο του παχέως εντέρου, σε οποιοδήποτε σημείο του εντέρου κι αν εντοπίζεται, φαίνεται ότι η παγκόσμια κοινότητα των διατροφολόγων έχει ανέλθει σημαντικά σε επίπεδο συμμετοχής τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του, αφού ολοένα και περισσότερες μελέτες συγκλίνουν υπέρ της άποψης που θεωρεί τη διατροφή πρώτης γραμμής υποστήριξη στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καταδείξει τις πτυχές του προαναφερόμενου προβλήματος και να προτείνει τρόπους πρόληψης και αντιμετώπισης.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, διατροφή, μεσογειακή, διατροφολογική υποστήριξη, πρόληψη, θεραπεία, παχύ έντερο, ορθό, κόλον.

Abstract

Large intestine cancer is a serious health problem of the developing world especially during the last three years and it is multifactorial, since it is caused by numerous harmful factors that are considered to be environmental, hereditary or acquired. As regards this type of cancer, it appears that the global community of nutritionist has raised significantly at the level of prevention and support, since multiple studies have shown that diet should be considered a first-line support in the prevention and treatment of cancer. The purpose of this dissertation is to demonstrate in detail the aspects of the aforementioned health problem and suggest ways to prevent and manage it through specific nutritional support strategies.

Keywords: cancer, nutrition, mediterranean, nutritional support, prevention, treatment, large intestine, rectum, colon.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Περίληψη

Abstract

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εισαγωγή

Κεφάλαιο 1: Ανατομία του πεπτικού σωλήνα

1.1 Ανατομία και λειτουργία του πεπτικού σωλήνα

1.2 Φυσιολογία του πεπτικού σωλήνα

Κεφάλαιο 2: Παθοφυσιολογία του πεπτικού σωλήνα

2.1 Παθοφυσιολογία του παχέως εντέρου

2.2 Επιδημιολογία του καρκίνου του παχέως εντέρου

2.3 Διάγνωση του καρκίνου του παχέως εντέρου

2.4 Πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου

Κεφάλαιο 3: Η διατροφή ως μέσο πρόκλησης του καρκίνου του παχέως εντέρου

3.1 Διατροφή και καρκίνος του παχέως εντέρου

3.2 Καταγραφή διατροφικών παραγόντων που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο

3.3 Επίδραση της τροφής στο σχηματισμό αδενωμάτων:

3.4 Επίδραση της τροφής στον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό

3.5 Διατροφικά σάκχαρα και καρκίνος του παχέως εντέρου:

3.6. Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ο ρόλος της αίμης στον καρκίνο του παχέως εντέρου

3.7. Τα νιτρικά και νιτρώδη άλατα

3.8 Οι ετεροκυκλικές αμίνες και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες

Κεφάλαιο 4: Η διατροφή ως μέσο πρόληψης και θεραπείας κατά του καρκίνου

4.1 Καλές και κακές τροφές

4.2 Διατροφικές οδηγίες για την πρόληψη του καρκίνου

4.3. Προστασία που παρέχεται από διαιτητικά συστατικά

4.4. Η αξία της μεσογειακής διατροφής

4.5 Διατροφική υποστήριξη πασχόντων από καρκίνο του παχέως εντέρου

5. Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Βιβλιογραφία

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1.1.2: Το περιτόναιο. Πηγή: aclandanatomy.com

Εικόνα 1.1.1: Τα εσωτερικά όργανα . Πηγή: <https://agapiugeia.wordpress.com>

Εικόνα 1.1.3: Η στοματική κοιλότητα. Πηγή:
<http://www.robertadeiana.com/blog/2007/04/02/educazione-papille-gustative/>

Εικόνα 1.1.4: Ο φάρυγγας και τα επιμέρους τμήματά του. Πηγή:
<https://www.knowyourbody.net/pharynx.html>

Εικόνα 1.1.5: Ο οισοφάγος στο μεσοθωράκιο. Πηγή:
<https://www.livescience.com/52045-esophagus.html>

Εικόνα 1.1.6: Τοπογραφία του πεπτικού. Πηγή:
<https://sites.google.com/site/thedigestivesystemjs/large-intestine>

Εικόνα 1.1.7: Το σύμπλεγμα ήπατος-παγκρέατος-χοληδόχου. Πηγή:
<http://yourdiagrams.info/pancreas-liver-gallbladder/pancreas-liver-gallbladder-4/>

Εικόνα 1.2.1: Η φυσιολογία της στοματικής κοιλότητας. Πηγή:
[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/normal_phiz/classes_stud/en/stomat/2%20course/7%20Cycle%20Physiology%20of%20facialmandibular%](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/normal_phiz/classes_stud/en/stomat/2%20course/7%20Cycle%20Physiology%20of%20facialmandibular%20)

Εικόνα 1.2.2: Ο κύκλος της γαστρικής έκκρισης. Πηγή:
<http://medicallibraryonline.com/phases-of-gastric-secretion/>

Εικόνα 1.2.3 : Οι στιβάδες του πεπτικού σωλήνα. Πηγή: <https://dr-delis.gr>

Εικόνα 1.2.4: Το πλέγμα του Auerbach. Πηγή: www.alamy.com/stock-photo/enteric-plexus.html

Εικόνα 1.2.5: Παρασυμπαθητική νεύρωση του πεπτικού. Πηγή:
https://www.researchgate.net/figure/Previous-studies-and-GI-parasympathetic-innervation-Parasympathetic-innervation-of-the_fig1_291517006

Εικόνα 1.2.6: Στόμαχος και Πάγκρεας. Πηγή: www.uwhealth.org/liver-pancreas-bile-duct-disorders/pancreatic-head-resection/26267

Εικόνα 2.1.1: Ιστότοπος που γράφει για τη συσχέτιση γεωγραφικού πλάτους και ΚΠΕ. Πηγή: <https://www.vitamindcouncil.org/visual-blog-does-latitude-relate-to-colorectal-cancer-mortality/>

Εικόνα 2.1.2: Ενέργειες ευαισθητοποίησης από τον Οργανισμό Καρκίνου του Εντέρου της Αυστραλίας. Πηγή: <https://www.bowelcanceraustralia.org/bowel-cancer-facts>

Εικόνα 2.1.3: Μακροσκοπική παρατήρηση των πολυπόδων και του καρκίνου. Οι παθολογικές περιοχές φαίνονται χαρακτηριστικά. Πηγή: <https://step1.medbullets.com/oncology/1154/colorectal-cancer-crc-00>

Εικόνα 2.1.5: Η μετατροπή του φυσιολογικού επιθηλίου σε καρκίνο μέσω της τροποποίησης του γενετικού προγραμματισμού και της συσσώρευσης μεταλλάξεων. Πηγή: <http://tunbridgewellscolorectalsurgery.com/procedures/inherited-colorectal-cancer/>

Εικόνα 2.2.1.: Επιδημιολογία του καρκίνου του παχέως εντέρου σε παγκόσμιο επίπεδο. Πηγή: <https://www.studyblue.com/notes/note/n/13-colorectal-cancer-epidemiology-and-path/deck/12979373>

2.3.1. Τα όργανα της κοιλιάς και δεξιά το παχύ έντερο και το ορθό (βαριούχος υποκλυσμός). Πηγή: <http://www.surgery.gr/surgeries/felekouras/paxy-entero/responsive/ti-einai-to-paxy-entero-to-ortho-kai-o-proktos>

Εικόνα 2.3.2.: Εικόνα κολονοσκόπησης: Φυσιολογικό παχύ έντερο. Πηγή: <http://www.peptiko.com/article/show/58>

2.3.3.: PET Scan εντέρου με ενεργές εστίες καρκίνου του παχέως εντέρου. Πηγή: http://www.aboutcancer.com/colorectal_PET_CT.htm

Εικόνα 2.3.4.: Σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέως εντέρου και προσδόκιμο επιβίωσης. Πηγή: <https://coloncancernavibor.blogspot.com/2015/10/stages-of-colon-cancer.html>

Εικόνα 2.4.1: Τροφές με δράση κατά του καρκίνου. Πηγή:

<https://thetruthaboutcancer.com/seven-foods-fight-cancer-naturally/>

Εικόνα 3.1.1: Κατανομή του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Πηγή:

<https://www.slideshare.net/internalmed/gastric-cancer>

Εικόνα 3.1.2.: Φυσιολογική και παθολογική χλωρίδα του εντέρου. Πηγή:

<https://dumielauxepices.net/wallpaper-3431187>

3.2.1 World Cancer Research Fund American Institute for cancer Research Food, Nutrition Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective Washington. D.C: AICB, 2007

Εικόνα 3.3.1: Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ύφεση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, άρα στο σχηματισμό όγκων. Πηγή:
<https://www.fredhutch.org/en/news/spotlight/imports/dietary-vitamin-d-prevents-inflammation-driven-colon-cancer.html>

Εικόνα 3.6.1.: Είναι ακόμη ασαφές το κατά πόσο η κατανάλωση κρέατος συμβάλλει στη δημιουργία καρκίνου. Πηγή: <https://ideaalcatering.nl/vlees-bestellen/>

Εικόνα 3.6.2.: Το φυσιολογικό ερυθρό αιμοσφαίριο. Πηγή:

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypochromic-microcytic-anemia-with-iron-overload>

Εικόνα 3.6.3: Ο χημικός τύπος της αίμης. Η αίμη είναι μια χημική ένωση η οποία δίνει το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα τους μυς και το αίμα. Πηγή:

<http://www.futura-sciences.us/dico/d/biology-haem-50001143/>

Εικόνα 3.6.4: Ο ορμονικός υποδοχέας PPARα, ο οποίος συμμετέχει στην καταστολή των φλεγμονωδών διαδικασιών. Πηγή: <https://www.selfhacked.com/blog/about-ppar-alpha-and-natural-ways-to-activate-it/>

Εικόνα 3.6.5: Animation της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου Πηγή:

<https://medicalxpress.com/news/2017-08-link-gut-bacteria-anxiety.html>

Εικόνα 3.7.1: Οι διαφοροποιήσεις του χρώματος του κόκκινου κρέατος που οφείλονται στην επεξεργασία και τις υψηλές θερμοκρασίες. Πηγή:

<https://www.myoleanfitness.com/red-meat-and-cancer-risk/>

Εικόνα 3.8.1: Ο καρκίνος με μια ματιά. Πηγή: <https://kennethbrownmd.com/colon-cancer-faqs/>

Εικόνα 4.1.1.: Καλές τροφές έναντι κακών τροφών. Πηγή: <http://cindyprivacic.co.za/uncategorized/good-foods-bad-foods-5/>

Εικόνα 4.2.1.: Prevent Cancer Foundation. Πηγή: <https://home.liebertpub.com/lpages/pop-preventcancerlearningcenter/188>

4.3.1: Πηγές καζεΐνης. Πηγή: <https://gr.pinterest.com/pin/469781804852712640/?lp=true>

4.3.2: Τα μόρια της αίμης όπως συντάσσονται για να σχηματίσουν την αιμογλοβίνη. Πηγή: https://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Protein_function/Heme_group

Εικόνα 4.4.1. Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. Πηγή: <https://www.mylefkada.gr/monimes-stiles/ta-ofeli-tis-mesogiakis-diatrofis-127467/>

Εικόνα 4.4.2: Το σελήνιο. Θεωρείται ασπίδα προστασίας έναντι των φλεγμονών και του καρκίνου. Πηγή: <https://www.onmed.gr/ygeia/story/346913/selinio-apo-ποιο-karkino-prostateyei-poy-tha-to-vreite>

Εικόνα 4.4.3: Σχηματική επικόνιση της δράσης των ελευθέρων ριζών στα κύτταρα. Πηγή: <http://www.pingofhealth.com/2012/02/how-lingzhi-ganoderma-eliminates-free.html>

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου είναι ένας κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται στην εσωτερική επιφάνεια του παχέως εντέρου. Κάθε χρόνο ο καρκίνος του παχέως εντέρου διαγιγνώσκεται σε 1.000.000 ανθρώπους, ενώ το 2002 αναφέρθηκαν 500.000 θάνατοι από αυτή την αιτία σε παγκόσμια κλίμακα. Στις δυτικές κοινωνίες, αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα καρκίνο για άντρες και γυναίκες και τη δεύτερη σε σειρά αιτία θανάτου από καρκίνο. Στην Ευρώπη η υψηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται σε άνδρες και γυναίκες των ανατολικών και βορειοδυτικών χωρών. Χαμηλότερη είναι η θνησιμότητα στις χώρες της νότιας Ευρώπης (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Τα αίτια του καρκίνου του παχέως εντέρου παραμένουν άγνωστα. Πιστεύεται ότι στη δημιουργία του συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να καθορίσουν ποια άτομα έχουν την προδιάθεση να αναπτύξουν τη νόσο, ενώ οι διαιτητικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να καθορίσουν ποιά από τα παραπάνω άτομα σε κίνδυνο, τελικά θα εμφανίσουν τον καρκίνο. (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Το παχύ έντερο αποτελεί το τελευταίο τμήμα του πεπτικού μας σωλήνα. Οι τροφές μετά την είσοδό τους στο στομάχι οδηγούνται στο λεπτό έντερο, όπου απορροφούνται τα θρεπτικά συστατικά και ό,τι απομένει καταλήγει στο παχύ έντερο και αποβάλλεται μετά από μία ή δύο ημέρες υπό φυσιολογικές συνθήκες. Φυσιολογικά τα κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό του παχέως εντέρου (βλεννογόνο) σταματούν να πολλαπλασιάζονται, πεθαίνουν, απομακρύνονται με τα κόπρανα μετά από λίγες μέρες και αντικαθίστανται από καινούργια. Όταν συμβούν, για άγνωστο λόγο, βλάβες στα γονίδια των κυττάρων αυτών, τα κύτταρα οδηγούνται σε συνεχή πολλαπλασιασμό με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός διαφοροποιημένου ιστού που προβάλλει μέσα στο έντερο και ονομάζεται πολύποδας. Ο πολύποδας είναι καλοήθης όγκος και δεν δημιουργεί συνήθως συμπτώματα. Εάν συμβούν και άλλες βλάβες στα γονίδια των κυττάρων του πολύποδα τότε αναπτύσσεται ο καρκίνος του παχέως εντέρου. Σχεδόν όλοι

οι καρκίνοι του παχέως εντέρου αναπτύσσονται πάνω σε πολύποδα και για το λόγο αυτό η αφαίρεση των πολυπόδων μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη του καρκίνου. Ευτυχώς, όλοι οι πολύποδες δεν εξελίσσονται σε καρκίνο (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12). .

Οι διατροφικές συνήθειες αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που έχουν μελετηθεί σχετικά με τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι χαμηλότερος στους πληθυσμούς με αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και ότι ο κίνδυνος αυτός μεταβάλλεται με την αλλαγή της δίαιτας. Παραμένει, ωστόσο αδιευκρίνιστο αν ένα συγκεκριμένο στοιχείο της τροφής, ή ο τρόπος μαγειρέματος ή κάποια φυτοχημική παρέμβαση ευθύνεται για αυτή την σχέση. Πιθανόν, όχι μόνο η ποσότητα, αλλά και ο τύπος των φυτικών ινών να έχει σημασία στην πρόληψη του καρκίνου. Συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου φαίνεται να υπάρχει και με την κατανάλωση του κόκκινου κρέατος και ενδεχομένως με το ποσοστό του ζωικού λίπους στο σύνολο των ημερήσιων θερμίδων. Αντίθετα, τα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα έλαια (ιχθυέλαια) και το ελαιόλαδο, που περιέχει κυρίως μονοακόρεστα λίπη, πιστεύεται ότι ασκούν προστατευτική δράση στην εμφάνιση της νόσου (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Αλλα συμπληρώματα της διατροφής όπως οι βιταμίνες Α, C και E, η β-καροτίνη και το σελήνιο, που δρουν ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες, καθώς και η βιταμίνη D, έχουν μελετηθεί χωρίς όμως να τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των πολυπόδων και του καρκίνου του παχέως εντέρου. Η λήψη ασβεστίου φαίνεται κάπως πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της επίπτωσης των πολυπόδων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις από προοπτικές μελέτες και για τη χρησιμότητα του φυλλικού οξέος. Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν τον προστατευτικό ρόλο της ασπιρίνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), χρειάζεται όμως περαιτέρω διερεύνηση για την ασφαλή χρήση τους στην πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, λόγω των σοβαρών παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσει η χρόνια λήψη τους. Τέλος, η απουσία άσκησης και η παχυσαρκία έχουν επίσης σχετιστεί

με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Βέβαια, οι καπνιστές φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου και κυρίως καρκίνου του ορθού (του τελικού τμήματος του παχέως εντέρου). Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από τη διάρκεια και την ποσότητα του καπνίσματος και γίνεται ορατός μετά από 30-40 χρόνια χρήσης, ενώ φαίνεται να ελαττώνεται με την διακοπή του καπνίσματος. Την ίδια επιβάρυνση φαίνεται να έχει και το κάπνισμα καπνού με τη μορφή πούρου ή με πίπα. Μελέτες υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα μπορεί να λειτουργεί σαν παράγοντας έναρξης της νεοπλασματικής εκτροπής στον καρκίνο του παχέως εντέρου. Δεδομένων δε και των άλλων βλαβερών συνεπειών του καπνίσματος, η διακοπή του θεωρείται ούτως ή άλλως ωφέλιμη . (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Συχνά ο καρκίνος του παχέως εντέρου δεν εμφανίζει συμπτώματα, όταν είναι σε αρχικό στάδιο. Πρέπει όμως ο ασθενής να συμβουλευτεί τον γιατρό του, αν εμφανιστεί αιμορραγία , διαταραχές στα κόπρανα ή δυσαπορρόφηση σε θρεπτικές ουσίες. Αυτές οι εκδηλώσεις μπορεί να υποδηλώνουν ότι υπάρχει κάποιο πρόβλημα στο παχύ έντερο, που δεν είναι κατ' ανάγκη καρκίνος. Χρειάζεται όμως να ελεγχθούν από το γιατρό ιδιαίτερα αν επιμένουν πάνω από δύο εβδομάδες . (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12).

Η πρόωμη διάγνωση αντιστοιχεί πρακτικά σε πλήρη ίαση. Ο καρκίνος του παχέως εντέρου στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των περιπτώσεων αναπτύσσεται πάνω σε πολύποδες. Επίσης ο καρκίνος αυτός παραμένει σε πρώιμο στάδιο, μέσα σε πολύποδα, για πολλά χρόνια. Επομένως η ανεύρεση νωρίς και η αφαίρεση ενός πολύποδα προλαμβάνει την ανάπτυξη καρκίνου στον πολύποδα αυτό.

Σήμερα υπάρχουν εύχρηστες εξετάσεις που μπορούν ανιχνεύσουν έγκαιρα τον καρκίνο ή τους πολύποδες του παχέως εντέρου, σε άτομα που δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Η δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα να είναι μία εύκολη εξέταση που

μπορεί να γίνει στο σπίτι και ανιχνεύει μη ορατή ποσότητα αίματος στα κόπρανα. Για τη σωστή αξιολόγησή της πρέπει υποχρεωτικά να προηγηθεί αποφυγή κάποιων συνηθειών (βούρτσισμα δοντιών κλπ) καθώς και τριήμερη ειδική δίαιτα σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ιατρού. Αν η δοκιμασία είναι θετική βάζει την υποψία για περαιτέρω έλεγχο. Η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση εξετάζει εσωτερικά το τελευταίο τμήμα του παχέως εντέρου (60 εκατοστά), όπου συνήθως βρίσκονται τα 2/3 των πολυπόδων ή των καρκίνων. Εισάγεται ένας λεπτός, εύκαμπτος σωλήνας με μία πηγή φωτισμού στο ένα άκρο του που βοηθά τον γιατρό να αναγνωρίζει τις βλάβες. Η εξέταση είναι ανώδυνη, δεν χρειάζεται αναισθησία και μπορεί να γίνει στο ιατρείο. Η ακτινογραφία του παχέως εντέρου (ή αλλιώς βαριούχος υποκλυσμός με διπλή αντίθεση) γίνεται σε ακτινολογικό εργαστήριο και θα αναφερθεί στη συνέχεια (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, Τριανταφυλλίδης Ι., Καρκίνος του Παχέως Εντέρου, <http://j-triantafillidis.gr/?p=422>).

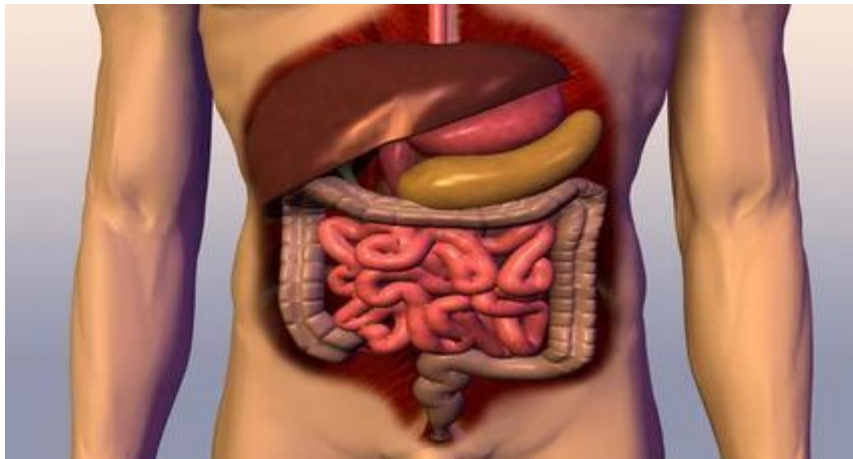
Ο καρκίνος του παχέως εντέρου είναι παγκοσμίως ο 3^{ος} πιο συχνός καρκίνος με μεγάλη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο καρκίνος ακολουθεί μια φυσική πορεία ανάπτυξης που στην αρχή είναι σιωπηλή. Μέσος όρος διπλασιασμού του όγκου είναι 620 ημέρες, ενώ χρειάζονται 17 έτη για έναν μεγάλο καλοήγη όγκο να μετατραπεί σε καρκίνο προχωρημένου σταδίου. Ακόμα θα γίνει αναφορά στα αίτια και τους παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, διατροφή) και πως μπορεί το άτομο με μια σωστή διατροφή να προστατευτεί από τον καρκίνο. Επιπροσθέτως θα αναλύσουμε την σχέση της κληρονομικότητας και πως συνδέεται με τον καρκίνο. Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί η διατροφική υποστήριξη στη θεραπεία του καρκίνου. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση του καρκίνου είναι πολύ ισχυρές και το άτομο αδυνατεί να φάει με αποτέλεσμα να έχει σοβαρές ελλείψεις και αδυναμίες διατροφολογικό επίπεδο οι οποίες αν δεν προληφθούν, πολύ δύσκολα αναστρέφονται (Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, Τριανταφυλλίδης Ι., Καρκίνος του Παχέως Εντέρου, <http://j-triantafillidis.gr/?p=422>).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.3 Ανατομία και λειτουργία του πεπτικού σωλήνα

Η βασική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος είναι η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και του νερού από τα κύτταρα του οργανισμού, η οποία επιτελείται αφού αρχικά η τροφή αναμειχθεί με ένα σύνολο εκκρίσεων οι οποίες προέρχονται στοχευμένα από τα μέρη ή τα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος και προωθούνται κατά μήκος του με τη βοήθεια της κινητικότητας της περιοχής. Γενικότερα το γαστρεντερικό σύστημα είναι ένα σύνολο σπλάχνων και ρυθμιστικών μηχανισμών που τα διέπουν, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια (Barett et al, 2014)

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής, η κατανόηση του ρόλου του πεπτικού συστήματος είναι ιδιαίτερα σημαντική, συνεπώς για να κατανοηθεί καλύτερα η λειτουργία του είναι σκόπιμο να αναλυθούν η ανατομία και οι λειτουργίες του καθώς επίσης και η ιστολογία του πεπτικού σωλήνα, ο μηχανισμός ρύθμισής του και το περιτόναιο (Seeley et al, 2004).



Εικόνα 1.1.1: Τα εσωτερικά όργανα . Πηγή: <https://agapiugeia.wordpress.com>

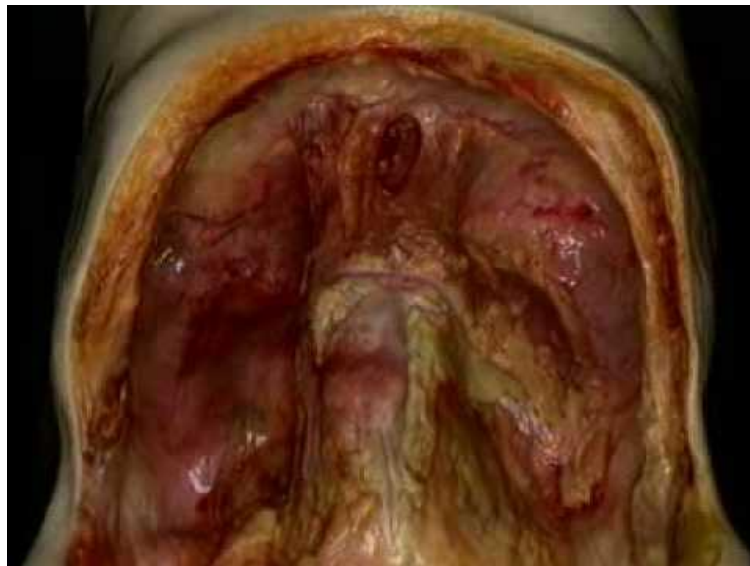
Το πεπτικό σύστημα αποτελείται από τον πεπτικό σωλήνα που εκτείνεται από το στόμα μέχρι τον πρωκτό και συνδέεται με επικουρικά εσωτερικά όργανα, κυρίως

αδένες, των οποίων ο βασικός ρόλος είναι η έκκριση ουσιών που βοηθούν στην πέψη. Με τον όρο πεπτικό σύστημα, συχνά αναφερόμαστε μόνο στο κομμάτι που απαρτίζεται από το στομάχι και έπειτα, με άλλα λόγια το λεπτό και το παχύ έντερο, αφορά όμως στην πραγματικότητα ολόκληρο το σύστημα της πέψης (Seeley et al, 2004).

Το πεπτικό σύστημα αποτελείται από το στόμα ή αλλιώς στοματική κοιλότητα που διαθέτει σιελογόνους αδένες και αμυγδαλές ως επικουρικά όργανα, το φάρυγγα ή κοινώς λαιμό, τον οισοφάγο και το στομάχι με σωληνοειδείς βλεννογόνους αδένες, το λεπτό έντερο που διαθέτει ως επικουρικά όργανα το συκώτι, τη χοληδόχο κύστη και το πάγκρεας, και τέλος το παχύ έντερο το καταλήγει στον πρωκτό (Seeley et al, 2004).

Περιτόναιο

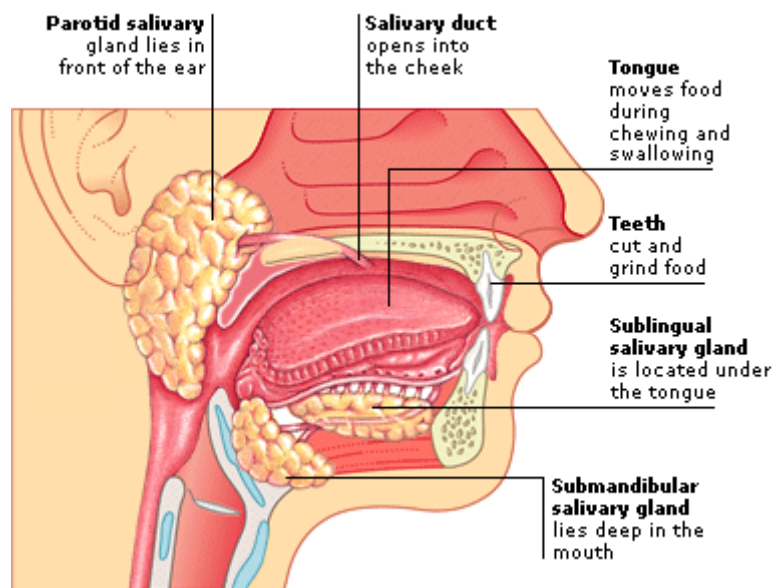
Τα τοιχώματα και τα όργανα της κοιλιακής κοιλότητας συνδέονται με ορογόνες μεμβράνες, ιδιαίτερα λείες οι οποίες εκκρίνουν ένα ορώδες υγρό που συνιστά ένα λιπαντικό στρώμα ανάμεσα στα στρώματα των μεμβρανών. Αυτές οι μεμβράνες ελαχιστοποιούν την τριβή καθώς τα όργανα κινούνται μέσα στην κοιλιά. Η ορώδης μεμβράνη που καλύπτει τα όργανα ονομάζεται σπλαχνικό περιτόναιο ενώ αυτή που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια του σώματος καλείται τοιχωματικό περιτόναιο (Blackburn et al, 2014).



Εικόνα 1.1.2: Το περιτόναιο. Πηγή: aclandanatomy.com

Η στοματική κοιλότητα είναι το πρώτο κατά σειρά τμήμα του πεπτικού συστήματος το οποίο οριοθετείται από τα χείλη πρόσθια, τον οισοφάγο οπίσθια, τις παρειές πλευρικά και ένα μυώδες έδαφος στο κατώτερο σημείο του. Το στόμα εμπεριέχει τις παρειές, τις φαρυγγικές αποφύσεις, τις οδοντοστοιχίες και τα ούλα (Berkovitz et al 2016).

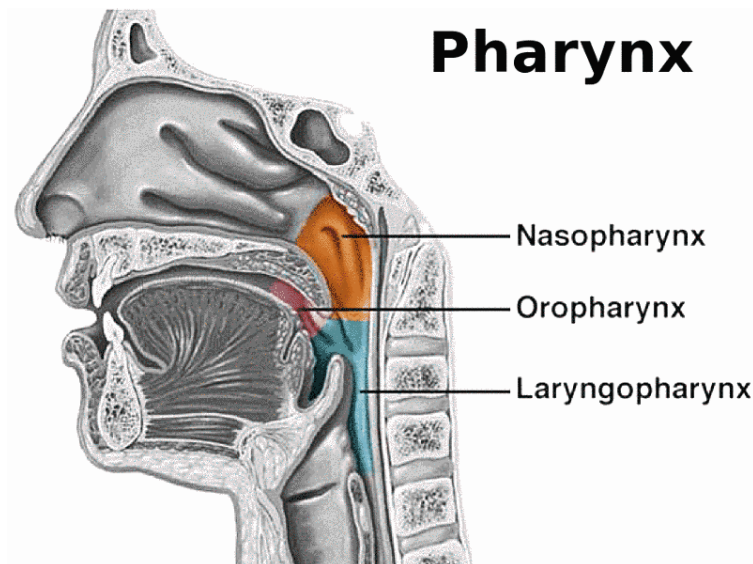
Η στοματική κοιλότητα καλύπτεται από ένα επιθήλιο το οποίο καλείται υγρό στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο το οποίο παρέχει προστασία έναντι της τριβής που δημιουργείται με τις τροφές κατά τη μάσηση. Τα βασικά σημεία της είναι τα χείλη και οι παρειές, οι υπερώα και οι αμυγδαλές, η γλώσσα και τα δόντια καθώς και οι σιελογόνοι αδένες και ο βασικός της ρόλος είναι η μάσηση προκειμένου να πολτοποιηθεί η τροφή (Berkovitz et al 2016).



Εικόνα 1.1.3: Η στοματική κοιλότητα. Πηγή:

<http://www.robertadeiana.com/blog/2007/04/02/educazione-papille-gustative/>

Ο φάρυγγας αποτελείται από τρία βασικά ανατομικά σημεία τα οποία είναι ο ρινοφάρυγγας, ο στοματοφάρυγγας και ο λαρυγγοφάρυγγας. Αρχικά ο ρινοφάρυγγας που είναι το πλέον κοντινό σημείο στη στοματική κοιλότητα εκτείνεται στον οροφάρυγγα και εν συνεχεία γίνεται λαρυγγοφάρυγγας και καταλήγει να γίνει οισοφάγος, όμως οι ανατομικές περιοχές αυτές εντοπίζονται σε μία μικρή σε μήκος έκταση της περιοχής του τραχήλου, συγκριτικά με την έκταση του υπόλοιπου γαστρεντερικού συστήματος (Moore et al 2013)



Εικόνα 1.1.4: Ο φάρυγγας και τα επιμέρους τμήματά του. Πηγή:
<https://www.knowyourbody.net/pharynx.html>

Ο οισοφάγος είναι το τμήμα του πεπτικού σωλήνα που εκτείνεται από το φάρυγγα στο στομάχι, έχει μήκος περί τα 20- 25 εκατοστά και βρίσκεται στο μεσοθωράκιο μπροστά από τη σπονδυλική στήλη και πίσω ακριβώς από την τραχεία. Περνά μέσα από το διάφραγμα και συγκεκριμένα από το οισοφαγικό τρήμα διαφράγματος και καταλήγει στο στομάχι, όπου απελευθερώνει την τροφή που παραλαμβάνει από τη στοματική κοιλότητα δια μέσου του φάρυγγα (Θεοχάρη & Φραγκιαδάκης 2018
<https://apothesis.lib.teicrete.gr/bitstream/handle/11713/.../TheochariChristina2017.pdf>,

Sivarao & Goyal 2000). Οι οισοφαγικοί μυς προωθούν την τροφή προς το στομάχι με τη βοήθεια περισταλτικών κινήσεων που επιτελούν, οι οποίες δρουν ανεξαρτήτως της φοράς της βαρύτητας, με αποτέλεσμα να καθιστούν τον ανθρώπινο οργανισμό ικανό να επιτελέσει κατάποση από όλες τις θέσεις και σε όλες τις ηλικίες (Barett et al 2014)



Εικόνα 1.1.5: Ο οισοφάγος στο μεσοθωράκιο. Πηγή:
<https://www.livescience.com/52045-esophagus.html>

Το στομάχι είναι ένας ασκός, ένα πεπλατυσμένο σημείο του πεπτικού σωλήνα, ένα κοίλο όργανο το οποίο βρίσκεται κάτω από τον αριστερό θόλο του διαφράγματος. Τα βασικότερα δομικά στοιχεία του είναι η καρδιακή εντομή που είναι το σημείο ένωσης του ίδιου του οργάνου με τον οισοφάγο, το σώμα το οποίο είναι το μεγαλύτερο μέρος του στομάχου και η πυλωρική μοίρα η οποία είναι η κατάληξή του που επικοινωνεί με το δωδεκαδάκτυλο (Tortora and Derrickson 2008).

Αναφορικά με τα τοιχώματα του στομάχου παρατηρείται διαφορά του εσωτερικού από το εξωτερικό τμήμα του ως προς τη μορφολογία. Η εξωτερική μοίρα του είναι λεία και καλύπτεται από το σπλαχνικό πέταλο του περιτόναιου, σε αντίθεση με την εσωτερική μοίρα η οποία παρουσιάζει γαστρικές πτυχές του γαστρικού βλεννογόνου. Οι στοιβάδες του στομάχου δεν έχουν παρά μερικά χιλιοστά πάχος, και όπως ο πεπτικός

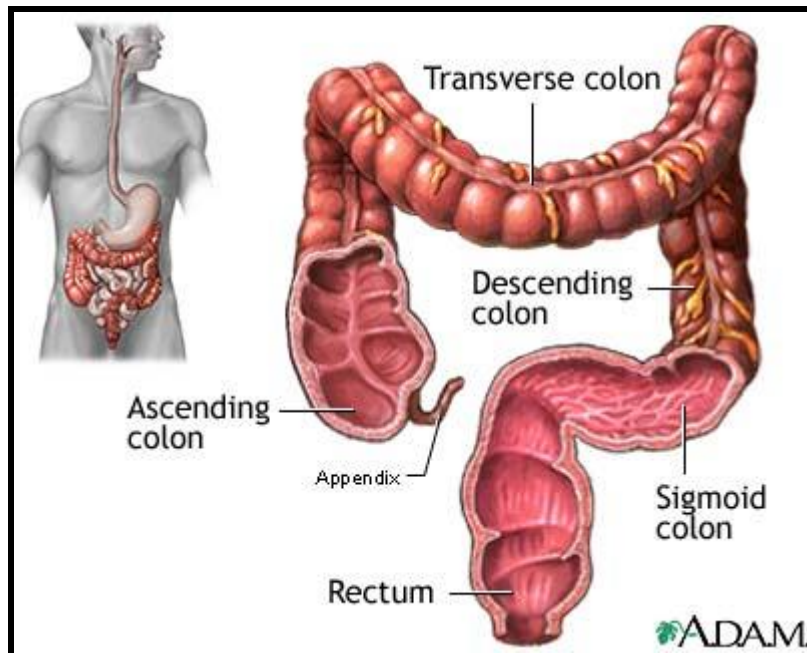
σωλήνας στο σύνολό του, αποτελούνται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο, μυϊκό χιτώνα, ορογόνο και υπορογόνο (Soybel 2005).

Η λειτουργία του συνοψίζεται στο να διασπά περαιτέρω με τις όξινες χημικές του ουσίες το βλωμό της τροφής που του διοχετεύει ο οισοφάγος, και να τον προωθεί με τις περισταλτικές κινήσεις του κατά κατάλληλες ποσότητες στο δωδεκαδάκτυλο, τη συνέχεια του στο πεπτικό σύστημα (Moore et al 2013).

Ο πεπτικός σωλήνας, μετά το στόμαχο, συνεχίζεται σχηματίζοντας το λεπτό έντερο, μια δομή που αποτελείται από τρία βασικά δομικά μέρη, δηλαδή το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλέο. Το δωδεκαδάκτυλο, το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου αποτελείται από την άνω, την κατιούσα, την οριζόντια και την ανιούσα μοίρα, η νήστιδα είναι το κεντρικό τμήμα του παχέως εντέρου και ο ειλέος το τελικό τμήμα του, το οποίο καταλήγει στο παχύ έντερο μέσω μίας συμβολής που ονομάζεται ειλεοτυφλικό στόμιο (Fritch & Kuhnel, 2009)

Το παχύ έντερο στο σύνολό του δέχεται αρτηριακό αίμα από κλάδους της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, παροχετεύεται από τη σπληνική και την άνω μεσεντέριο φλέβα και νευρώνεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο και το κοιλιακό και το άνω μεσεντέριο γάγγλιο (Fritch & Kuhnel, 2009)

Η βασικές λειτουργίες του λεπτού εντέρου, είναι η περαιτέρω διάσπαση του περιεχομένου που δέχεται από το στόμαχο και η απορρόφηση ορισμένων θρεπτικών ουσιών. Η περαιτέρω διάσπαση πραγματοποιείται μέσω των δακτυλιοειδών συσφικτικών κινήσεων και των προωθητικών κινήσεων του ίδιου του οργάνου (Fritch & Kuhnel, 2009).



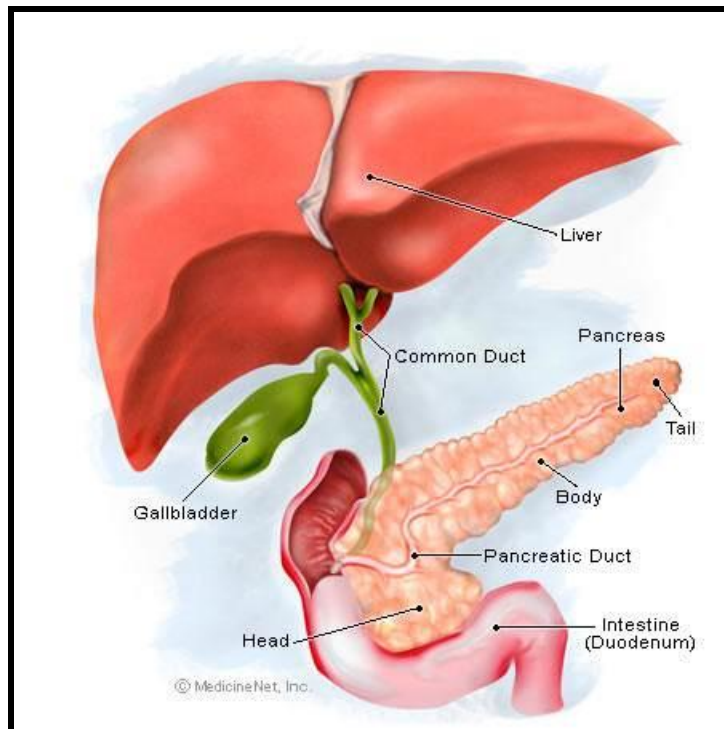
Εικόνα 1.1.6: Τοπογραφία του πεπτικού. Πηγή:

<https://sites.google.com/site/thedigestivesystemjs/large-intestine>

Το παχύ έντερο είναι το τελικό κομμάτι του πεπτικού σωλήνα. Βρίσκεται στο κατώτερο μέρος της κοιλιακής κοιλότητας και χωρίζεται στο τυφλό και τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον το οποίο χωρίζεται σε ανιόν, εγκάρσιο και κατιόν και σιγμοειδές, το ορθό και τον πρωκτικό σωλήνα. Το όργανο αυτό θα αναλυθεί περισσότερο από τα υπόλοιπα του πεπτικού συστήματος στα πλαίσια της παρούσας εργασίας αφού εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου από το υπόλοιπο πεπτικό (Fritch & Kuhnel, 2009).

Αναφορικά με τη λειτουργία του, προκειμένου να καταστεί πιο κατανοητή, σκόπιμο είναι να διαιρεθεί σε δύο περιοχές. Η ανώτερη περιοχή του, δηλαδή το τυφλό και το κόλον, απορροφούν το νερό και τους ηλεκτρολύτες από το πεπτικό περιεχόμενο που έχουν λάβει από το λεπτό έντερο και καθιστούν το άχρηστο πλέον περιεχόμενο του πεπτικού σωλήνα σε στερεό υλικό το οποίο προωθείται προς το ορθό. Η κατώτερη περιοχή του, δηλαδή το ορθό και ο πρωκτός, είναι υπεύθυνη για την αποβολή του υλικού αυτού, δηλαδή για την εγκράτεια και την απόδευση (Fritch & Kuhnel, 2009).

Το ήπαρ, η χοληδόχος κύστη και το πάγκρεας είναι τρεις αδένες ιδιαίτερα σημαντικοί για το πεπτικό σύστημα, που συμβάλλουν στο μεταβολισμό των τροφών. Είναι εξωκρινείς, βρίσκονται στην ανώτερη και μέση κοιλιακή χώρα, κάτω από το θόλο του διαφράγματος και το καθένα από αυτά επιτελεί τη δική του λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα το ήπαρ συμβάλλει στη διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών αλλά και στην αιμοποίηση στην εμβρυϊκή ζωή, η χοληδόχος κύστη μέσω ενός συστήματος πόρων εκκρίνει τη χολή μέσα στο δωδεκαδάκτυλο, και τέλος το πάγκρεας μαζί με το ήπαρ διασπά τα λίπη, τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες (Grey et al 2004).

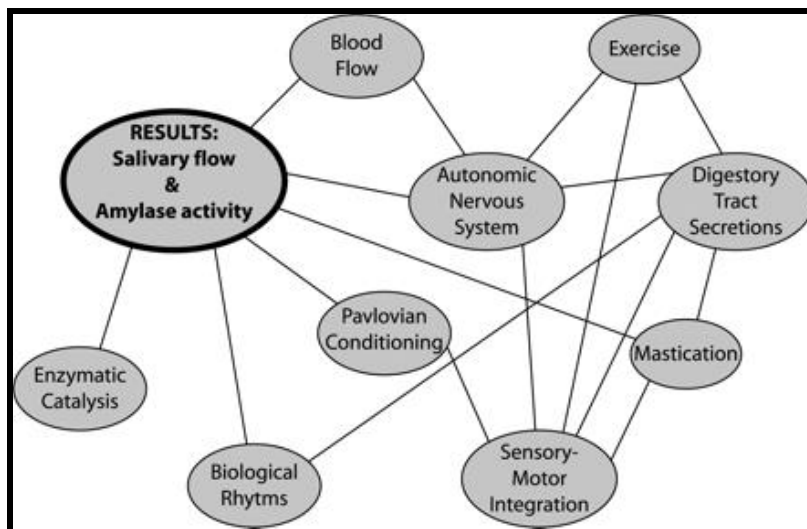


Εικόνα 1.1.7: Το σύμπλεγμα ήπατος-παγκρέατος-χοληδόχου. Πηγή:
<http://yourdiagrams.info/pancreas-liver-gallbladder/pancreas-liver-gallbladder-4/>

1.2 Φυσιολογία του πεπτικού σωλήνα

Οι βασικές λειτουργίες του πεπτικού συστήματος είναι ιδιαίτερες και πολυάριθμες, και έχουν ως προτεραιότητα την πρόσληψη της τροφής. Η τροφή μπορεί να είναι σε υγρή ή στέρεα μορφή και να εισέρχεται στο πεπτικό μέσω του στόματος ή απευθείας στο στομάχι μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας (Seeley et al, 2004).

Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενο υποκεφάλαιο τη μάσηση ακολουθεί η προώθηση της τροφής στον οισοφάγο, και κατόπιν στο λεπτό έντερο με την τροφή να καταλήγει στο παχύ έντερο και να αποβάλλεται. Η συνολική διάρκεια που κάνει ένα τμήμα τροφής να φτάσει από την αρχή στο τέλος του πεπτικού ποικίλλει από ένα έως τρία εικοσιτετράωρα αναλόγως του είδους της τροφής. Η λειτουργία της περισταλσης είναι αυτή που κινεί την τροφή στο πεπτικό σύστημα μέσω ενός κύματος περισταλτικών κινήσεων των σφιγκτήρων μυών οι οποίοι βρίσκονται σε όλο το μήκος του πεπτικού. Το κύμα αυτό χαλαρώνει μπροστά από το βλωμό και συσπάται από πίσω του, με αποτέλεσμα να το προωθεί όποτε χρειάζεται (Pederesen et al, 2002).

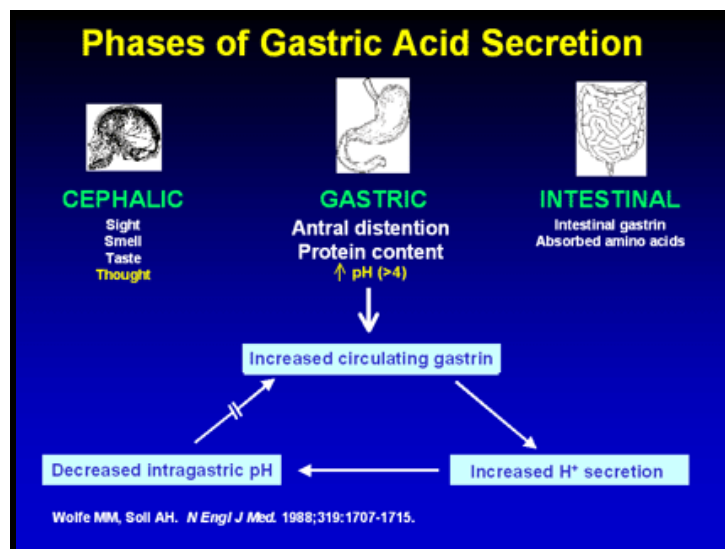


Εικόνα 1.2.1: Η φυσιολογία της στοματικής κοιλότητας. Πηγή:

[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/normal_phiz/classes_stud/en/stomat/2%20course/7%20Cycle%20Physiology%20of%20facialmandibular%](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/normal_phiz/classes_stud/en/stomat/2%20course/7%20Cycle%20Physiology%20of%20facialmandibular%20)

Η ανάμειξη είναι μια λειτουργία η οποία δε μεταφέρει ουσιαστικά την τροφή μέσα στον πεπτικό σωλήνα, αλλά την ανακινεί, βοηθώντας την να αναμειχθεί με πεπτικά ένζυμα και να διασπαστεί σε μικρότερα κομμάτια. Η ανάμειξη παρατηρείται στη στοματική κοιλότητα, το στομάχο και το λεπτό έντερο κυρίως, όπου λαμβάνουν χώρα και οι λεγόμενες τμηματικές συσπάσεις που προωθούν την περαιτέρω διάσπαση της τροφής (Seeley et al 2002) .

Μία ακόμη λειτουργία υψίστης σημασίας του πεπτικού είναι η έκκριση η οποία, βοηθά στη λίπανση, την υγροποίηση και την πέψη της τροφής , επίσης σε όλο το μήκος του πεπτικού. Βλέννα, η οποία παράγεται από ολόκληρο το μήκος του πεπτικού σωλήνα προστατεύει τα επιθηλιακά κύτταρα του από την τριβή και το καταστροφικό αποτέλεσμα τον οξέων του στομάχου και των ενζύμων της πέψης. Οι ενζυμικές εκκρίσεις που συμμετέχουν στην πέψη περιέχουν τεράστιες ποσότητες ύδατος, το οποίο υγροποιεί τις τροφές, επομένως καθιστά ευκολότερη την απορρόφηση και την πέψη τους. Οι εκκρίσεις που συναντώνται στη στοματική κοιλότητα, το στομάχο, το λεπτό έντερο και το πάγκρεας διασπών τα μεγάλα μόρια τροφής σε μικρότερα για να απορροφηθούν από τα τοιχώματα του εντέρου, ενώ οι ηπατικές εκκρίσεις διασπών τα λιπώδη σωματίδια σε μικρότερα επομένως διευκολύνουν την απορρόφηση των λιπιδίων (Duke et al, 1986).



Εικόνα 1.2.2: Ο κύκλος της γαστρικής έκκρισης. Πηγή: <http://medicallibraryonline.com/phases-of-gastric-secretion/>

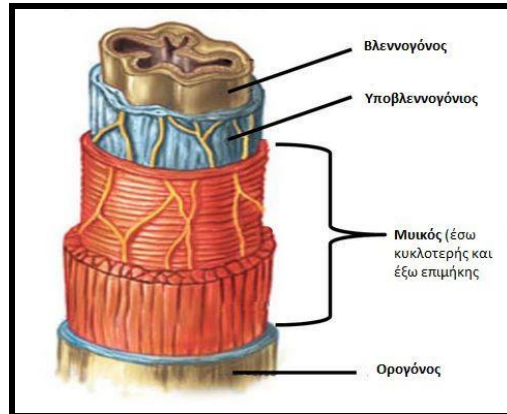
Η πέψη, ίσως η σημαντικότερη λειτουργία του πεπτικού σωλήνα, είναι η διαδικασία διάσπασης των μεγάλων οργανικών μορίων που προέρχονται από την τροφή στα αρχικά τους συστατικά προκειμένου να απορροφηθούν από τον οργανισμό και να διοχετευθούν στα κύτταρα- στόχους ανά περίπτωση. Με άλλα λόγια οι υδατάνθρακες διασπώνται στα μονομερή τους, τους μονοσακχαρίτες, οι πρωτεΐνες σε αμινοξέα και τα τριγλυκερίδια σε λιπαρά οξέα . Η πέψη διαιρείται στη μηχανική πέψη, η οποία αποτελείται από τη μάσηση και την ανάμειξη, και τη χημική πέψη η οποία επιτυγχάνεται από τα ένζυμα που διαλύονται κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα (Fritsch & Kuhnel 2009).

Η απορρόφηση είναι η διαδικασία απομάκρυνσης των μορίων από τον πεπτικό σωλήνα και η διοχέτευσή τους στο λεμφικό σύστημα από όπου θα μεταφερθούν στους ιστούς που είναι απαραίτητα. Ο τρόπος της απορρόφησης εξαρτάται από το είδος του μορίου που εμπλέκεται καθώς και από την περιοχή στην οποία επιτελείται η απορρόφηση. Τα μόρια εξέρχονται από τον πεπτικό σωλήνα άμεσα ή έμμεσα, με διάχυση, διευκολυνόμενη διάχυση, ενεργό μεταφορά ή παράλληλη μεταφορά ουσιών, και εισέρχονται στην κυκλοφορία μέσω της οποίας μεταφέρονται στους ιστούς-στόχους ανά περίπτωση (Sesso & Jacobson, 2001).

Η αποβολή είναι η τελευταία λειτουργία του πεπτικού συστήματος που πραγματοποιείται στο παχύ έντερο εφόσον έχουν προηγηθεί όλες οι προαναφερόμενες και είναι η διαδικασία μέσω της οποίας τα άχρηστα προϊόντα αποβάλλονται από το σώμα μέσω της αφόδευσης. Πριν πραγματοποιηθεί η αποβολή απορροφώνται από το περιεχόμενο του πεπτικού σωλήνα το νερό και τα άλατα, με αποτέλεσμα να αλλάζει η μορφή του υλικού από υγρή σε ημιστερεά, και να σχηματίζονται τελικώς τα κόπρανα (Bruno 2017).

Ο πεπτικός σωλήνας αποτελείται από τέσσερις βασικές στοιβάδες, ή στρώματα. Έναν εσωτερικό βλεννογόνο, έναν υποβλεννογόνο, ένα μυϊκό υπόστρωμα στο ενδιάμεσο, μία ορογόνια και μία υπορογόνια. Αυτές οι τέσσερις στοιβάδες παρουσιάζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα από τον οισοφάγο έως τον πρωκτό και συνδέονται με τρεις βασικούς τύπους αδένων, δηλαδή τους μονοκύτταρους βλενώδεις ,τους πολυκύτταρους βλενώδεις που εντοπίζονται στο βλεννογόνο και το υποβλεννογόνο,

καθώς και τους πολυκύτταρους, επικουρικοί αδένες που βρίσκονται έξω από τον πεπτικό σωλήνα (Fritsch & Kuhnel 2009).



Εικόνα 1.2.3 : Οι στιβάδες του πεπτικού σωλήνα. Πηγή: <https://dr-delis.gr>

Ο εσωτερικός χιτώνας, ο βλεννογόνο, αποτελείται από τρία στρώματα: το εσωτερικό βλεννογόνο επιθήλιο το οποίο είναι στρωμένο με υγρό το οποίο συναντάται στη στοματική κοιλότητα, τον οροφάρυγγα, τον οισοφάγο, το πρωκτικό κανάλι και το υπόλοιπο μονόστιβο επιθήλιο του πεπτικού σωλήνα.

Το υποβλεννογόνιο είναι ένα παχύ στρώμα συνδετικού ιστού το οποίο βρίθκει νευρών και αγγείων και μικρών αδένων που βρίσκονται ακριβώς κάτω από το βλεννογόνο. Το πλέγμα των νευρών στο υποβλεννογόνιο συνιστά το υποβλεννογόνιο πλέγμα ή αλλιώς πλέγμα του Meissner, ένα γαγγλιονικό παρασυμπαθητικό πλέγμα το οποίο αποτελείται από νευράξονες και διάσπαρτα σώματα νευρώνων (Braak et al 2006).

Ο επόμενος χιτώνας είναι μυϊκός, και αποτελείται από έναν εσωτερικό χιτώνα κυκλωτερών λείων μυών και ένα εξωτερικό στρώμα επιμηκών μυών. Οι εξαιρέσεις είναι ο ανώτερος οισοφάγος όπου οι μυς είναι σκελετικοί, και το στομάχι που διαθέτει τρεις στοιβάδες λείων μυών όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Ένα άλλο νευρικό πλέγμα, το μυεντερικό πλέγμα ή το πλέγμα του Auerbach), το οποίο αποτελείται επίσης από νευράξονες και σώματα, βρίσκεται ανάμεσα στις δύο αυτές μυϊκές στοιβάδες. Μαζί συνιστούν το εντερικό ή ενδομυϊκό πλέγμα, δομή πολύ σημαντική στην κίνηση και την εκκριτική ικανότητα του εντέρου ((Furness & Costa, 1980).



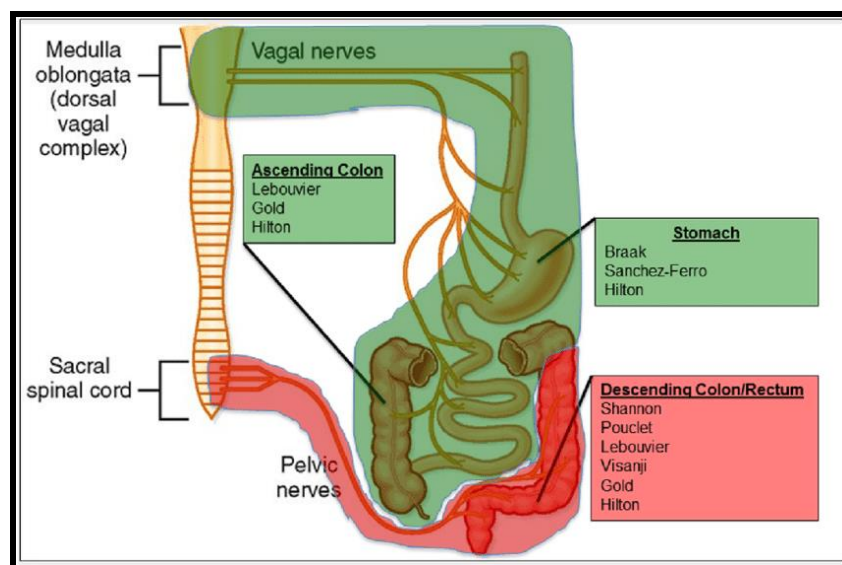
Εικόνα 1.2.4: Το πλέγμα του Auerbach. Πηγή: www.alamy.com/stock-photo/enteric-plexus.html

Ο τέταρτος χιτώνας του πεπτικού συστήματος είναι ο ορογόνος, μια στοιβάδα συνδετικού ιστού, ο οποίος επενδύει τα τμήματα του πεπτικού σωλήνα που προεξέχουν μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο ορογόνος καλείται και σπλαχνικό περιτόναιο και αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού και ένα απλό πλακώδες επιθήλιο (Tortora and Derrickson 2008).

Ένα μέρος της νευρικής ρύθμισης του πεπτικού σωλήνα είναι τοπικό και προκύπτει μέσα από τοπικά αντανακλαστικά μέσα στο εντερικό πλέγμα, ενώ η ευρύτερη ρύθμισή του έγκειται στον παρασυμπαθητικό κλάδο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (Furness et al, 2014)..

Η τοπική νευρωνική ρύθμιση του πεπτικού σωλήνα ελέγχεται μέσω του εντερικού νευρικού πλέγματος (ΕΝΠ). Το ΕΝΠ αποτελείται από νευρώνες εντερικούς μέσα στο τοίχωμα του πεπτικού σωλήνα. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι εντερικών νευρώνων. Οι εντερικοί αισθητικοί νευρώνες που ανιχνεύουν αλλαγές στη χημική σύσταση του περιεχομένου του πεπτικού σωλήνα ή μηχανικές αλλαγές όπως διάταση του πεπτικού σωλήνα, οι εντερικοί κινητικοί νευρώνες οι οποίοι διεγείρουν ή αναστέλλουν τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών ή την έκκριση ουσιών από τους αδένες, καθώς και οι διάμεσοι νευρώνες οι οποίοι είναι διαμεσολαβητές ανάμεσα στους αισθητικούς και

τους κινητικούς νευρώνες. Το ΕΝΠ ελέγχει την περίσταση και τα τοπικά αντανακλαστικά, τα οποία ελέγχουν με τη σειρά τους μικρές περιοχές του πεπτικού σωλήνα. Παρόλο που οι εντερικοί νευρώνες μπορούν να ελέγχουν τις λειτουργίες του πεπτικού σωλήνα ανεξάρτητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συνήθως τα δύο συστήματα δουλεύουν σε συνεργασία (Furness et al, 2014).



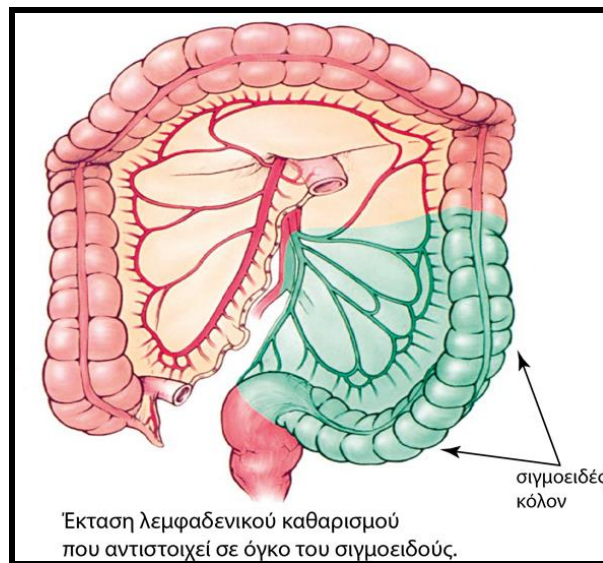
Εικόνα 1.2.5: Παρασυμπαθητική νεύρωση του πεπτικού. Πηγή:

https://www.researchgate.net/figure/Previous-studies-and-GI-parasympathetic-innervation-Parasympathetic-innervation-of-the_fig1_291517006

Ο γενικότερος έλεγχος του πεπτικού σωλήνα από το ΚΝΣ ξεκινά από ερεθίσματα τα οποία παρατηρούνται μέσα στον ίδιο τον πεπτικό σωλήνα. Όμως και άλλα ερεθίσματα όπως είναι η εικόνα, η μυρωδιά ή η γεύση ενός φαγητού μπορεί να προκαλέσουν αίσθημα πείνας. Αυτά τα αντανακλαστικά επηρεάζουν στο σύνολό τους τις παρασυμπαθητικές ίνες του πεπτικού σωλήνα, που μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου διαφοροποιούν τη λειτουργία του. Μερικές ίνες από το συμπαθητικό σύστημα συμμετέχουν επίσης στη ρύθμιση της λειτουργίας τους διεγείροντας τη μυϊκή

σύσπαση, την έκκριση και την αύξηση της αιματικής ροής στον πεπτικό σωλήνα (Furness et al, 2014).

Ο πεπτικός σωλήνας παράγει πολυάριθμες ορμόνες όπως είναι για παράδειγμα η γαστρίνη, η σεκρετίνη και η χολεκυστοκινίνη και άλλες, οι οποίες εκκρίνονται από ενδοκρινικά κύτταρα του πεπτικού συστήματος και μεταφέρονται μέσω την κυκλοφορίας του αίματος σε πολυάριθμες κυτταρικές ομάδες των υπόλοιπων οργάνων του σώματος. Αυτές οι ορμόνες συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση του πεπτικού συστήματος και των αδένων του όπως είναι το συκώτι και το πάγκρεας (Grossman 1979).



Εικόνα 1.2.6: Στόμαχος και Πάγκρεας. Πηγή: www.uwhealth.org/liver-pancreas-bile-duct-disorders/pancreatic-head-resection/26267

Πέραν τον ορμονών που παράγονται από το πεπτικό σύστημα και εισέρχονται στην κυκλοφορία, άλλες παρακρινείς χημικές ουσίες, όπως είναι η ισταμίνη, απελευθερώνονται απευθείας μέσα στον πεπτικό σωλήνα και επηρεάζουν τη λειτουργία ιστών-στόχων. Αυτές οι ρυθμιστικές ουσίες βοηθούν τα τοπικά

αντανεκλαστικά μέσα στο ΕΝΠ να ελέγχουν το περιβάλλον των τοπικών πεπτικών ιστικών περιοχών, όπως είναι τα επίπεδα pH ανά περιοχή του πεπτικού σωλήνα (Delgado et al. 1984, Grossman 1979).

Κεφάλαιο 2

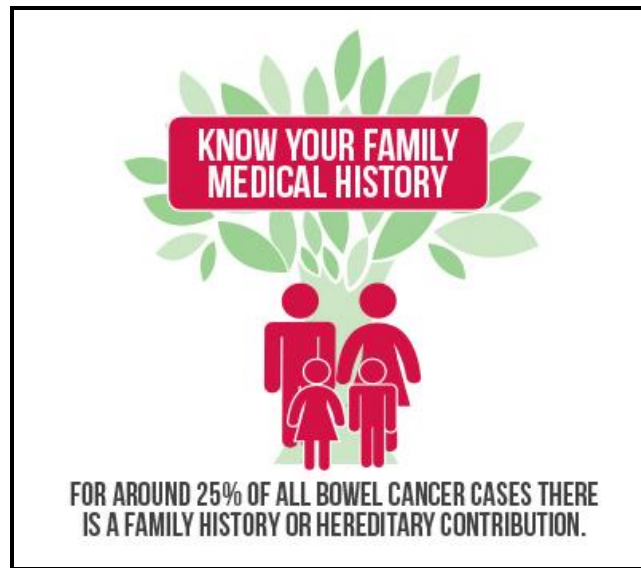
2.1 Παθοφυσιολογία του παχέως εντέρου

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου (ΚΠΕ) βρίσκεται στο νούμερο δύο των κακοήθων νεοπλασιών μετά τον καρκίνο του πνεύμονα αναφορικά με τη θνησιμότητα των περιπτώσεων. Ο αριθμός αυτός αντικατοπτρίζεται στο 11% των θανάτων παγκοσμίως, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι τα περασμένα δέκα χρόνια έλαβαν χώρα πολύ σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του καρκίνου αυτού τόσο στην κλινική του εικόνα και τη διαφοροδιάγνωση, τις τεχνικές που ακολουθούνται στο χειρουργείο κατά την αφαίρεσή του όσο και στις θεραπείες ασθενών με και χωρίς μεταστάσεις. Παρά τις προόδους αυτές, η αιτιολογία των περισσότερων καρκίνων παραμένει ουσιαστικά απροσδιόριστη. Παράλληλα μεταστατική νόσος εμφανίζεται σε πολλούς ασθενείς οι οποίοι έχουν τοπική νόσο κατά τη διάγνωσή τους, και ενόσω λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία. Φυσικά σε κάθε περίπτωση ο μεταστατικός καρκίνος του παχέως εντέρου, πλην ελαχίστων περιπτώσεων, παραμένει νόσος θανατηφόρα (Day et al 2008, Riddel et al, 2014).



Εικόνα 2.1.1: Ιστότοπος που γράφει για τη συσχέτιση γεωγραφικού πλάτους και ΚΠΕ. Πηγή: <https://www.vitamindcouncil.org/visual-blog-does-latitude-relate-to-colorectal-cancer-mortality/>

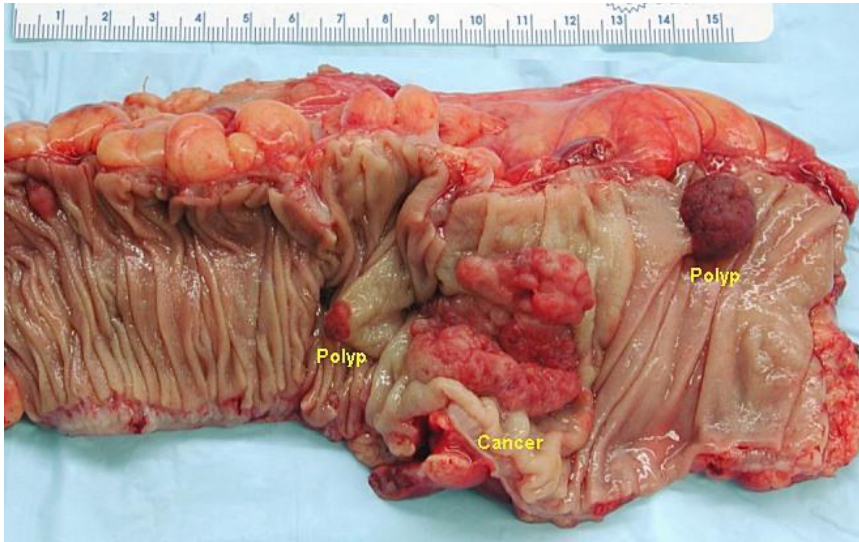
Συνήθως ο ΚΠΕ αφορά ανθρώπους της τρίτης ηλικίας ενώ η συχνότητά του δεν αυξάνει σε ουσιαστικό σημείο μέχρι την πέμπτη δεκαετία της ζωής. Η επίπτωση της νόσου έχει μεγάλες διαφοροποιήσεις στις διαφορετικές χώρες και τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφανίζονται στο δυτικό ανεπτυγμένο κόσμο όπου βρίθουν βιομηχανοποιημένα περιβάλλοντα. Οι πληθυσμοί των μεταναστών τείνουν να εμφανίζουν σχετικό κίνδυνο για τη νόσο ίσο με το σχετικό κίνδυνο που εμφανίζουν οι ιθαγενείς. Έτσι ουσιαστικά δεν υπάρχει καμία κλινική σημαντικότητα της περιοχής καταγωγής ενός ασθενή στο αν μετέπειτα θα εμφανίσει ΚΠΕ, αντίθετα αποφασιστικής σημασίας αποδεικνύεται η περιοχή στην οποία μεταναστεύει. Έτσι δικαίως περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν από χρόνια θεωρηθεί υπεύθυνοι για την πρόκληση του καρκίνου αυτού. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης καταδείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο η αναγνώριση και αποσαφήνιση των συγκεκριμένων διαιτητικών ή άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν την εμφάνιση του καρκίνου αυτού, αποτελεί ακόμη πολύ μακρινό χρονολογικά στόχο (Day et al 2008, Riddell et al, 2014).



Εικόνα 2.1.2: Ενέργειες ευαισθητοποίησης από τον Οργανισμό Καρκίνου του Εντέρου της Αυστραλίας. Πηγή: <https://www.bowelcanceraustralia.org/bowel-cancer-facts>

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν αδιαμφισβήτητα ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για τη νόσο αυτή, αφού πάνω από το 1/5 των ασθενών εμφανίζουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Η ύπαρξη ενός πρώτου βαθμού συγγενή με ΚΠΕ αυξάνει τον κίνδυνο κατά 10% ενώ τα γενετικά σύνδρομα τα οποία είναι ακόμα υποκλινικά ευθύνονται μόνο για το 5% των περιπτώσεων που θα εκδηλωθούν μελλοντικά (Day et al 2008, Riddell et al, 2014).

Η αλληλουχία των αλλαγών που συμβαίνουν σε επίπεδο DNA και οδηγούν στην καρκινογένεση έχουν περιγραφεί στο έντερο καλύτερα από ότι σε οποιοδήποτε άλλο όργανο του ανθρώπινου σώματος ο οποίος σχηματίζει συμπαγείς όγκους. Αυτό οφείλεται κύρια στις γνώσεις που αποκτήθηκαν από τα κληρονομικά σύνδρομα του ΚΠΕ δηλαδή την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (ΟΑΠ) και τον κληρονομικό μη πολυποδιακό καρκίνο του παχέως εντέρου (ΚΜΠ-ΚΠΕ) (Day et al 2008, Riddell et al, 2014).



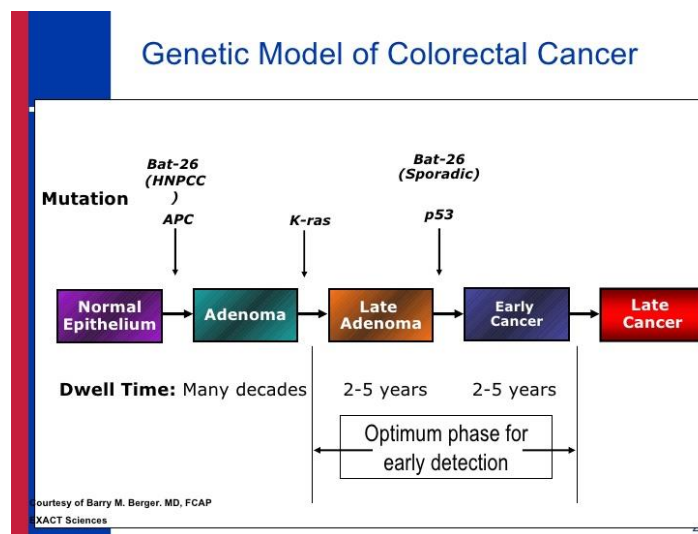
Εικόνα 2.1.3: Μακροσκοπική παρατήρηση των πολυπόδων και του καρκίνου. Οι παθολογικές περιοχές φαίνονται χαρακτηριστικά. Πηγή:

<https://step1.medbullets.com/oncology/1154/colorectal-cancer-crc-00>

Η ΟΑΠ ευθύνεται για λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων του ΚΠΕ γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα σπάνια ενώ προκαλείται από μία κληρονομούμενη έλλειψη ενός αλληλόμορφου γονιδίου της αδενωμάτωσης πολυποδίασης του κόλου (ΑΠΚ). Οι ασθενείς δηλαδή που εμφανίζουν τη νόσο αυτή έχουν χάσει το μοναδικό τους λειτουργικό αλληλόμορφο γονίδιο ΑΠΚ σε ορισμένα σωματικά κύτταρα μέσω τυχαίας απάλειψης. Το μυστικό είναι να αναπτύσσονται εκατοντάδες έως χιλιάδες αδενώματα στο παχύ έντερο μόλις από τη διάρκεια της εφηβείας. Ο ΚΠΕ αναπτύσσεται σχεδόν σε όλους του ασθενείς με ΟΑΠ έως την ηλικία των 40 ετών. Η ξαφνική απώλεια και των δύο αλληλόμορφων ΑΠΚ θεωρείται ως το γεγονός κλειδί από όσα έχουν ήδη παρατηρηθεί στη ανάπτυξη αδενωμάτων του παχέως εντέρου στους περισσότερους ασθενείς με σποραδικό καρκίνο (Fleming et al 2012).

Αντίθετα, ο ΚΠΜ-ΚΠΕ αφορά περίπου στο 4% των περιπτώσεων παγκοσμίως. Οφείλεται σε μία κληρονομούμενη επίσης έλλειψη ενός γονιδίου από την οικογένεια των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση των λανθασμένων ζευγών βάσεων DNA που προκύπτουν κατά την αντιγραφή και τη μετάφραση, με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται γενετικά λάθη τα οποία δεν επιδιορθώνονται. ΚΠΕ

αναπτύσσεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των ανθρώπων αυτών έως την ηλικία των 50 ετών, με άλλα λόγια τα 40 έως 50 έτη είναι η ηλικία κλειδί για την ανάπτυξη τέτοιων τύπων καρκίνου. Για το λόγο αυτό συστήνεται η εξέταση των ασθενών ακόμη και αν δεν έχουν εμφανίσει ποτέ συμπτώματα. Το 15% περίπου των περιπτώσεων σποραδικού καρκίνου έχουν αναγνωρισμένη μικροδορυφορική αστάθεια, μία γενετική εκδήλωση της MMR μετάλλαξης (Fleming et al 2012)

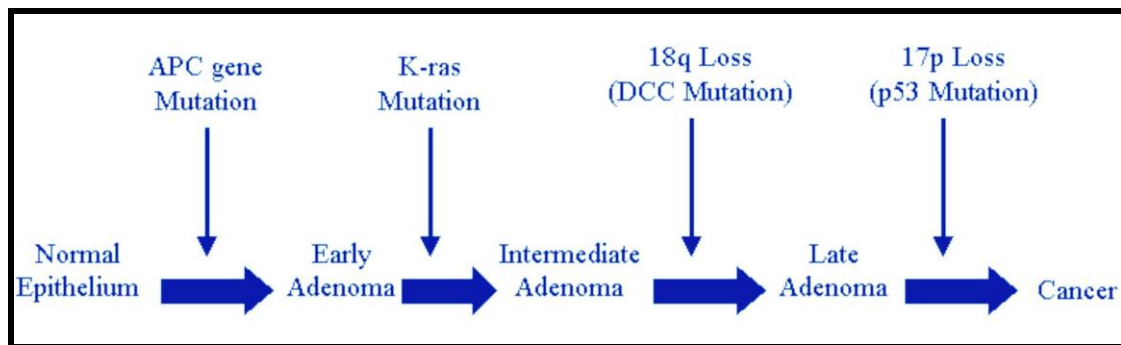


Εικόνα 2.1.4: Χρονοδιάγραμμα εξέλιξης καρκίνου. Πηγή:

<https://www.slideshare.net/VijaypalAryaMDFACPFA/colon-cancer-awareness>

Γενικότερα υπάρχει η αντίληψη ότι όλοι σχεδόν οι ΚΠΕ προέρχονται από συμπαγείς αδενωματώδεις πολύποδες. Η υπόθεση που ισχύει σήμερα σχετικά με τη γένεση του καρκίνου αυτού είναι ότι ο καρκίνος αυτός είναι ένα αποτέλεσμα συσσώρευσης μεταλλάξεων, δηλαδή ισχύει ό,τι ισχύει στην πλειοψηφία των καρκίνων που αφορούν ολόκληρο το σώμα. Αν και υπάρχει μία ιεραρχία στις ελλείψεις αυτές ως προς τη σημαντικότητά τους φαίνεται ότι η συνολική συσσώρευση των γενετικών παραδρομών είναι σημαντικότερη από τις παραδρομές τις ίδιες. Πάνω από το 90% των καρκίνων εμφανίζονται σε ασθενείς με 2 ή περισσότερες γονιδιακές ελλείψεις. (Rustgi 2007)

Γενικά , οι μεταβολές αυτές συσσωρεύονται όμως αρχίζουν από μία μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 5q δηλαδή στο ΑΠΚ γονίδιο στους πολύποδες η οποία εν συνεχεία ακολουθείται από μεταβολές στο χρωμόσωμα 12 (K-ras ογκογονίδιο) καθώς οι πολύποδες γίνονται ολοένα και περισσότερο δυσπλαστικοί. Απαλείψεις εντοπίζονται τότε και σε ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 18. Τελικά οδηγούμαστε σε μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα p-53 ή 17p οι οποίες ουσιαστικά παίζουν αποφασιστικό ρόλο στη μετατροπή του καλοήθους όγκου σε κακόηθες καρκίνωμα όπου και είναι το τελευταίο σημείο στο οποίο μπορεί να προληφθεί η δημιουργία της κακοήθειας, εφόσον αυτή εντοπιστεί (Fleming et al 2012)



Εικόνα 2.1.5: Η μετατροπή του φυσιολογικού επιθηλίου σε καρκίνο μέσω της τροποποίησης του γενετικού προγραμματισμού και της συσσώρευσης μεταλλάξεων.

Πηγή: <http://tunbridgewellscolorectalsurgery.com/procedures/inherited-colorectal-cancer/>

Επιπρόσθετα, οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου όπως είναι η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα και η άτυπη μη κατηγοριοποιημένη κολίτιδα οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνων σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% των πασχόντων ατόμων. Σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα αυτό παίζει και η χρόνια φαρμακευτική ανοσοκαταστολή στην οποία τίθενται οι παραπάνω πληθυσμοί για θεραπευτικούς λόγους. Άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Turcot και Gander, καθώς και η νεανική πολυποδίαση.

Όμως οι νόσοι αυτές δεν ξεπερνούν το ποσοστό του 1% αναφορικά με την εκδήλωση του καρκίνου στο γενικό πληθυσμό (HJ Freeman 2008).

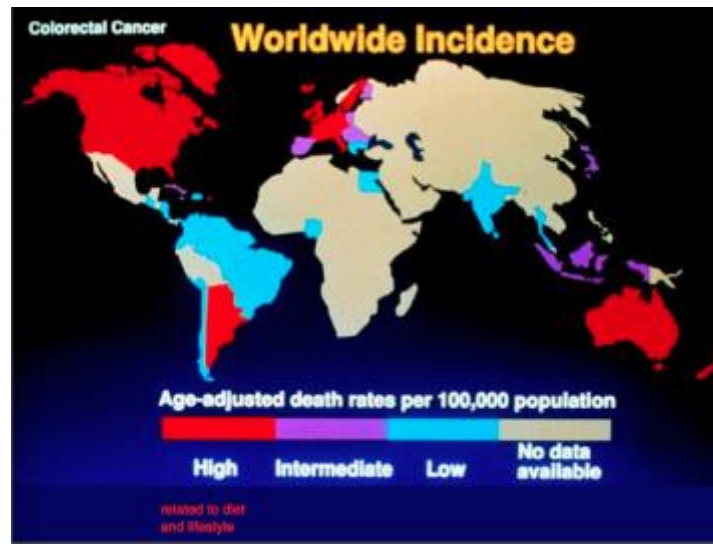
2.2 Επιδημιολογία του καρκίνου του παχέως εντέρου

Το αδενοκαρκίνωμα που αναπτύσσεται στον αυλό του παχέως εντέρου αποτελεί την τρίτη πιο συχνή εστία εμφάνισης καρκίνου αλλά και την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο-δυτικό κόσμο από καρκίνο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, μετά τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη, και του παχέως εντέρου αντίστοιχα. Υπολογίζεται πως το 2007 στις Η.Π.Α διεγνώσθησαν 113.000 περίπου νέες περιπτώσεις καρκίνου του κόλον και 42.000 κατά προσέγγιση νέες περιπτώσεις του ορθού (Παπαλάμπρος, 2012).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης των παραπάνω τύπων καρκίνου αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας με αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια, το συντριπτικό ποσοστό του 90% των νέων περιπτώσεων να αφορούν άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών (Παπαλάμπρος, 2012). Επίσης φαίνεται ότι περίπου το 6% του πληθυσμού των Η.Π.Α που φθάνει στην ηλικία των 80 ετών θα αναπτύξει καρκίνο παχέως εντέρου μέχρι εκείνη την ηλικία. Το 90% αναπτύσσει καρκίνο από προϋπάρχοντα αδενώματα και γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, το 75% θα είναι σποραδικό χωρίς να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό και 1% θα αναπτυχθεί σε ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα. Η εν λόγω ασθένεια ευθύνεται για περισσότερους από 56 χιλιάδες θανάτους ετησίως ανά τον κόσμο, ενώ φαίνεται ότι στις περιπτώσεις που οι εστίες των καρκινωμάτων εντοπίζονται μόνο στο έντερο το ποσοστό επιβίωσης φθάνει το 90% με έγκαιρη διάγνωση, σε αντίθεση με τις περιπτώσεις που πραγματοποιείται μετάσταση όπου το ποσοστό επιβίωσης μειώνεται 100% και υπολογίζεται στο 9%. (Butcher, 2008).

Συγκεκριμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες όπου φαίνεται ότι έχουν γίνει οι περισσότερες μελέτες ο καρκίνος του παχέως εντέρου είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού ευθύνεται για το 10% των νεοπλασμάτων του ανθρώπου. Η συχνότητα του καρκίνου του παχέως εντέρου στους άνδρες είναι ελαφρώς αυξημένη σε σχέση με αυτή των γυναικών και εντοπίζεται συχνότερα σε περιοχές όπως είναι η Αυστραλία, η Βόρειος Αμερική, η Δυτική Ευρώπη και και σπάνια σε περιοχές όπως η Κίνα και η Αφρική (Μπανκουσλί, 2008). Σύμφωνα με την αμερικάνικη αντικαρκινική εταιρεία το 2007 διαπιστώθηκε ότι οι

Αφροαμερικανοί άνδρες έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου και υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη φυλετική ή εθνική ομάδα. Το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των Αφροαμερικανών ανδρών είναι κατά 38% υψηλότερο από ότι στους άνδρες που έχουν λευκό δέρμα ενώ στις Αφροαμερικάνες γυναίκες το αντίστοιχο ποσοστό είναι κατά 17% υψηλότερο. Αυτό συμβαίνει, όχι για γενετικούς λόγους, αλλά λόγω του ότι οι συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες φαίνεται ότι αντιμετωπίζουν εμπόδια στην πρόσβαση στις υγειονομικές υπηρεσίες επομένως δεν υπάρχει η πρόληψη, η έγκαιρη ανίχνευση και η απαιτούμενη θεραπεία (Osborn, 2013).



Εικόνα 2.2.1.: Επιδημιολογία του καρκίνου του παχέως εντέρου σε παγκόσμιο επίπεδο. Πηγή: <https://www.studyblue.com/notes/note/n/13-colorectal-cancer-epidemiology-and-path/deck/12979373>

2.3 Διάγνωση του καρκίνου του παχέως εντέρου

Η διάγνωση του καρκίνου του παχέως εντέρου είναι πολυδιάστατη και γίνεται μέσα από μια σειρά εξετάσεων όπως είναι η δακτυλική εξέταση του ορθού και ένα σύνολο αιματολογικών, απεικονιστικών και ενδοσκοπικών εξετάσεων. (Μπανκουσλί, 2008). Εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η γενική αίματος, ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος, και η ακτινογραφία θώρακος συμβάλουν στη διάγνωση τυχόν κακοήθειας αφού δίνουν πληροφορίες για τη γενική κατάσταση του ασθενούς και όχι για το είδος της παθολογίας που ενδεχομένως να διαπιστωθεί (Μπανκουσλί, 2008). Η κλασική ακτινολογία με τη χρήση σκιαγραφικού προσφέρει μεγάλη βοήθεια αφού με τον βαριούχο υποκλυσμό του παχέως εντέρου είναι δυνατόν να καθοριστεί η εντόπιση το μέγεθος καθώς και ο αριθμός των όγκων (Μπανκουσλί, 2008).



2.3.1. Τα όργανα της κοιλιάς και δεξιά το παχύ έντερο και το ορθό (βαριούχος υποκλυσμός). Πηγή: <http://www.surgery.gr/surgeries/felekouras/paxy-entero/responsive/ti-einai-to-paxy-entero-to-ortho-kai-o-proktos>

Η εξέταση εκλογής όμως φαίνεται ότι είναι αναμφίβολα η ενδοσκόπηση ή αλλιώς η κολονοσκόπηση, η οποία γίνεται με τη χρήση εύκαμπτου ενδοσκοπίου, και αποκαλύπτονται δια της επισκόπησης μη φυσιολογικές μάζες. Στη συνέχεια λαμβάνονται δείγματα για βιοψίες προκειμένου να τεθεί η διάγνωση, δηλαδή να διευκρινιστεί ο τύπος του ιστού που αποκόπηκε. Οφείλει να αποσαφηνιστεί και ο θεραπευτικός ρόλος της εξέτασης αυτής, καθώς μέσω του ενδοσκοπίου μπορούν να αφαιρεθούν ορισμένοι τύποι πολυπόδων και να οριστεί το ύψος της χειρουργικής εκτομής του εντέρου. (Μπανκουσλί, 2008).

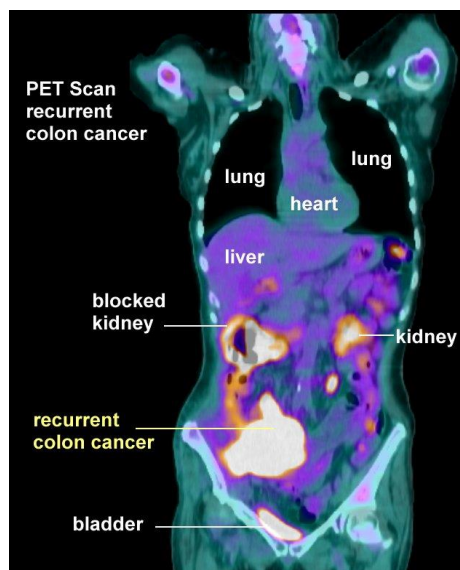


Εικόνα 2.3.2.: Εικόνα κολονοσκόπησης: Φυσιολογικό παχύ έντερο. Πηγή:

<http://www.peptiko.com/article/show/58>

Καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση έχει και η αξονική τομογραφία. Η ακρίβεια της υπολογιστικής τομογραφίας στη διάγνωση του καρκίνου του παχέως εντέρου και του ορθού κυμαίνεται από 23-100% αυξανόμενη αναλογικά προς το μέγεθος του όγκου. Η μέθοδος αυτή συμβάλει στη σταδιοποίηση της νόσου και στην ανεύρεση τυχόν μεταστατικών εστιών >5mm (Μπανκουσλί, 2008). Στη σημερινή εποχή όπου είναι δυνατή η ανασύνθεση των εικόνων κατά την αξονική, είναι εφικτό μία αξονική τομογραφία να αναπαραστήσει μια κολονοσκόπηση, τεχνική η οποία καλείται κολονογραφία. Λόγω της εξαιρετικής ικανότητας του να εντοπίζει μικρούς πολύποδες

στο μέλλον θα αποτελέσει μια ιδιαίτερα ωφέλιμη τεχνική για απεικονιστικές εξετάσεις (Μπανκουσλί, 2008). Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία είναι σήμερα η σημαντικότερη ίσως διαγνωστική προεγχειρητική μέθοδος αποκλειστικά για τον καρκίνο του ορθού. Το μεγαλύτερο προτέρημα αυτής της μεθόδου σε σχέση με τις άλλες διαγνωστικές εξετάσεις είναι ότι μπορεί να καθορίσει με ακρίβεια την έκταση της διήθησης και να ελέγξει τους περιοριστικούς λεμφαδένες γεγονός πολύ σημαντικό γιατί καθορίζει την προεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου καθώς και τη θεραπευτική του αντιμετώπιση (Μπανκουσλί, 2008). Εφόσον τεθεί η διάγνωση και διευκρινιστεί η πρωταρχική εστία της κακοήθειας, χρησιμοποιείται η μαγνητική τομογραφία πολλές φορές σε συνδυασμό με την αξονική προκειμένου να γίνει η σταδιοποίηση και να οριστεί το καταλληλότερο θεραπευτικό πλάνο. (Μπανκουσλί, 2008).

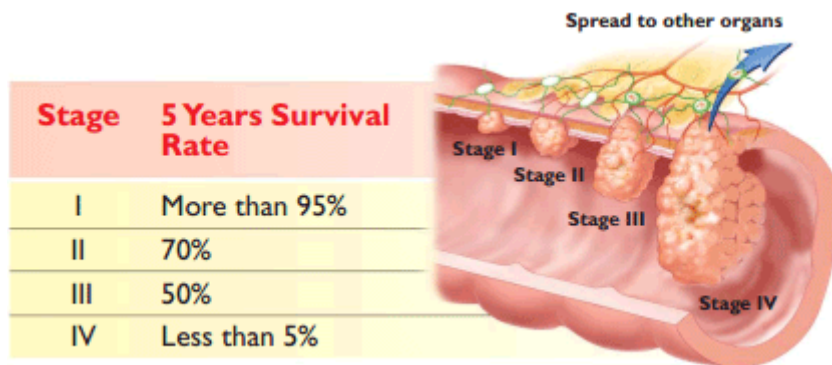


2.3.3.: PET Scan εντέρου με ενεργές εστίες καρκίνου του παχέως εντέρου. Πηγή:
http://www.aboutcancer.com/colorectal_PET_CT.htm

Μετεγχειρητικά, η PETScan αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο για την έγκαιρη ανίχνευση της τοπικής υποτροπής και την πρόιμη ανταπόκριση στη χειρουργική θεραπεία, καθώς επίσης και για την ύπαρξη ή μη ηπατικών μεταστάσεων (Μπανκουσλί, 2008). Τέλος οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA 19-9 είναι αυξημένοι

στους περισσότερους ασθενείς με καρκίνο και έτσι χρησιμεύουν στη διάγνωση και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου, όπως και στην ανίχνευση τυχόν υποτροπής (Μπανκουσλί, 2008).

Αναφορικά με την διαφορική διάγνωση, οφείλει να τεθεί ως ζήτημα πριν από τη διενέργεια της κολonosκόπησης, κατά τη λήψη του ιστορικού όπου καταγράφονται τα συμπτώματα, αφού ένα κλινικό σημείο όπως είναι η απόφραξη λόγω στένωσης ενδέχεται να υποδηλώνει αυτοάνοσο νόσημα, ισχαιμική ή και μεθακτινική κολίτιδα. Απώλεια αίματος από το ορθό εμφανίζεται και σε εκκολπωμάτωση, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, λοιμώδη κολίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, αιμορροειδοπάθεια και μονήρες έλκος ορθού. Κοιλιακός πόνος συχνά υποδηλώνει την ύπαρξη ευερέθιστου εντέρου, ισχαιμικής κολίτιδας ή και ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου. Διαταραχές των κενώσεων μπορεί να οφείλονται σε ευερέθιστο έντερο, φάρμακα, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσο του εντέρου και λοιμώδη αίτια. Σε κάθε περίπτωση είναι επιτακτικό να διερευνάται ώστε να επιβεβαιώνεται ή να αποκλείεται η περίπτωση της κακοήθειας, τόσο με βαριούχο υποκλυσμό όσο και με κολonosκόπηση, καθώς η παρουσία καλοήθους αιτίου δεν αποκλείει τη συνύπαρξη προκαρκινικής ή κακοήθους εξεργασίας. (Παπαλάμπρος, 2012).



Εικόνα 2.3.4.: Σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέως εντέρου και προσδόκιμο επιβίωσης. Πηγή: <https://coloncancernavibor.blogspot.com/2015/10/stages-of-colon-cancer.html>

Η πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο παχέως εντέρου εξαρτάται κυρίως από το στάδιο του όγκου, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του, τη μορφολογία του, τη διήθηση αγγείων και νεύρων αλλά και από την παρουσία και το είδος των συμπτωμάτων. Καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασυμπτωματικοί όγκοι και όσοι προβάλλουν με σιδηροπενική αναιμία λόγω μικροσκοπικής απώλειας αίματος στα κόπρανα ενώ τη χειρότερη πρόγνωση έχουν οι όγκοι που εκδηλώνονται με απόφραξη, διάτρηση του εντέρου και καχεξία. Ο καρκίνος του ορθού δεν έχει καλή πρόγνωση λόγω συχνών τακτικών υποτροπών. Ο καρκίνος του δεξιού κόλου έχει χειρότερη πρόγνωση από τον καρκίνο του αριστερού κόλου και η ηλικία αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 30 ετών, τα προεγχειρητικά επίπεδα CLA (υψηλά επίπεδα CLA σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση) και τους γενετικούς δείκτες μεταλλαγής στα γονίδια p33 και DCC επιδεινώνουν την πρόγνωση (Παπαλάμπρος, 2012). Από τα πολλά συστήματα σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέως εντέρου, η σταδιοποίηση κατά Dukes (με τις τροποποιήσεις της) παραμένει το συχνότερο χρησιμοποιούμενο σύστημα στην κλινική πράξη.

Σύμφωνα με αυτή ένας καρκίνος παχέως εντέρου κατατάσσεται σε Στάδιο A , εφόσον διηθεί μόνο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα , όπου προβλέπεται πενταετής επιβίωση στο 90% των περιπτώσεων. Στάδιο B θεωρείται εφόσον ο καρκίνος εισβάλλει στη μυϊκή στοιβάδα αλλά όχι τους επιχώριους λεμφαδένες, όπου προβλέπεται πενταετής επιβίωση στο 50%-75% των περιπτώσεων . Το στάδιο B1 επέρχεται με μη πλήρη διήθηση της μυϊκής στοιβάδας, ενώ το στάδιο B2 μεταφράζεται σε πλήρης διήθηση της μυϊκής στοιβάδας και μερική διήθηση του περικολικού λίπους. Στο στάδιο C παρατηρείται διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων και η πενταετής επιβίωση είναι εφικτή μόνο στο 0%- 19%. Στα στάδια C1 και C2 η επέκταση είναι ανάλογη των σταδίων B1 και B2 αντίστοιχα με συνοδό διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων, ενώ στο στάδιο D παρατηρείται παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων και η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης περιορίζεται στο 0% των ασθενών (Παπαλάμπρος, 2012).

2.4 Πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου

Η πρωτογενής πρόληψη συνίσταται στην απομόνωση των αιτιολογικών παραγόντων και στην παρεμπόδιση της δράσης τους. Περιλαμβάνει διάφορους διαιτητικούς, φαρμακευτικούς και άλλους χειρισμούς: οι διαιτητικοί παράγοντες ενοχοποιούνται για την ενίσχυση των καρκινογενέσεων όπως είναι η αυξημένη κατανάλωση λίπους, κρέατος, και η πρόσληψη μεγάλου αριθμού θερμίδων. Αντίθετα η δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες δρα προστατευτικά στην καρκινογένεση (Μπανκουσλί, 2008).



Εικόνα2.4.1: Τροφές με δράση κατά του καρκίνου. Πηγή:
<https://thetruthaboutcancer.com/seven-foods-fight-cancer-naturally/>

Αναφορικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες, η χορήγηση ασβεστίου από του στόματος έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος. Η λήψη βιταμίνης D, E και πολυβιταμινούχων με φολικό οξύ δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Επίσης προληπτική δράση έχει η ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η πιροξικάμη. Άλλα μέτρα που λειτουργούν προστατευτικά απέναντι στον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι η αποφυγή του αλκοόλ και του καπνίσματος (Μπανκουσλί, 2008). Η δευτεροβάθμια πρόληψη περιλαμβάνει την πρόωπη ανίχνευση προκαρκινικών αδενωμάτων ή του καρκίνου στα αρχικά του στάδια και έχει ως στόχο την έγκαιρη

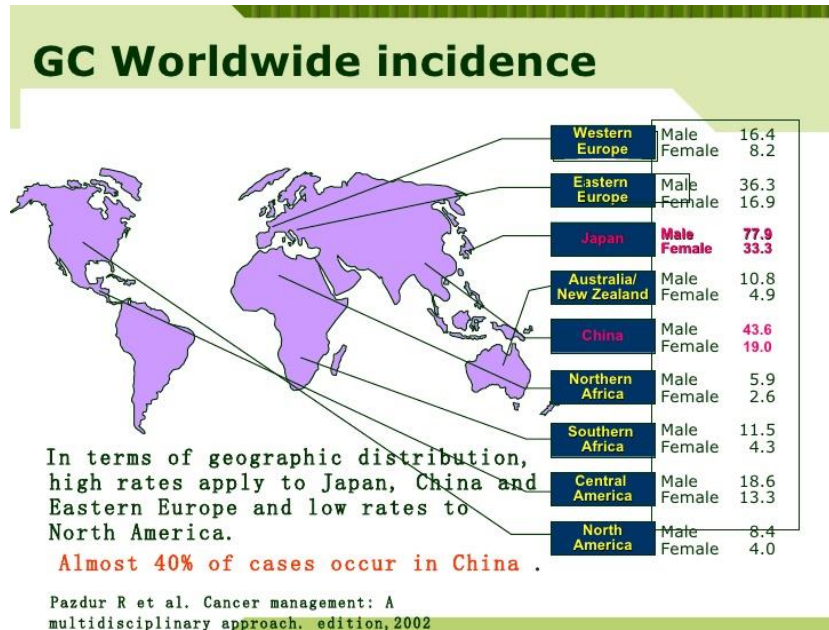
αντιμετώπιση του. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου είναι: Οι ενήλικες άνω των 50 ετών, οι φορείς αδενωμάτων με δυσπλασία, ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν και θεραπεύτηκαν για καρκίνο ή αδένωμα παχέος εντέρου, άτομα των οποίων οι συγγενείς είχαν καρκίνο παχέος εντέρου, οικογένειες με ιστορικό οικογενούς πολυποδίασης καθώς και ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα. Όλες αυτές οι ομάδες χρειάζονται συστηματική παρακολούθηση και διαγνωστική επαγρύπνηση (Μπανκουσλί, 2008).

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου στις ευρωπαϊκές χώρες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και επειδή τα συμπτώματα του στο μεγαλύτερο μέρος τους είναι άτυπα με αποτέλεσμα να μην γίνεται εύκολη διάγνωση, η Αμερικάνικη Εταιρία για τον καρκίνο δίνει οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου τονίζοντας ότι τα άτομα υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ξεκινούν νωρίτερα τις διαγνωστικές εξετάσεις ακόμα και σε προληπτικό επίπεδο, ενώ για τους υπόλοιπους προτείνεται κάθε χρόνο εξέταση ρουτίνας για ανίχνευση αίματος στα κόπρανα και σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 χρόνια ή κολονοσκόπηση κάθε 10 χρόνια ανάλογα με την εκτίμηση της συμπτωματολογίας από το θεράποντα (Runge et al, 2009).

Κεφάλαιο 3: Η διατροφή ως μέσο πρόκλησης του καρκίνου του παχέως εντέρου

3.1. Διατροφή και καρκίνος του παχέως εντέρου

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο τέταρτος πιο συχνότερος στους άνδρες (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και του στομάχου) και ο τρίτος συχνότερος στο γυναικείο φύλο (μετά του μαστού και του τραχήλου της μήτρας). Περίπου 1.000.000 εκατομμύριο νέα περιστατικά διαγιγνώσκονται παγκοσμίως κάθε χρόνο, 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, ενώ, πολύ χαμηλότερα ποσοστά εντοπίζονται στην Ασία και στην Αφρική. Ο επιπολασμός του ΚΠΕ αλλάζει συνεχώς σε πολλές χώρες, όπου σε άλλες τα ποσοστά μειώνονται, όπως για παράδειγμα σε περιοχές του Καναδά και της Βόρειας Αμερικής, σε άλλες σταθεροποιούνται ή και αυξάνονται απλά σταδιακά εκεί όπου ήταν ήδη υψηλά. Επίσης σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται τα ποσοστά των μεταναστών και των ιθαγενών να συμπίπτουν με την πάροδο των χρόνων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο τρόπος και οι ρυθμοί ζωής αποτελούν επίκτητους προδιαθεσικούς παράγοντες της νόσου, καθώς τα άτομα που δεν έχουν γενετική προδιάθεση αποκτούν επίκτητοι προδιάθεση ή εμπίπτουν στις κατηγορίες των ασθενών που εμφανίζουν φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και κατόπιν καρκίνο (Triantafillidis, J.K et al 2009)



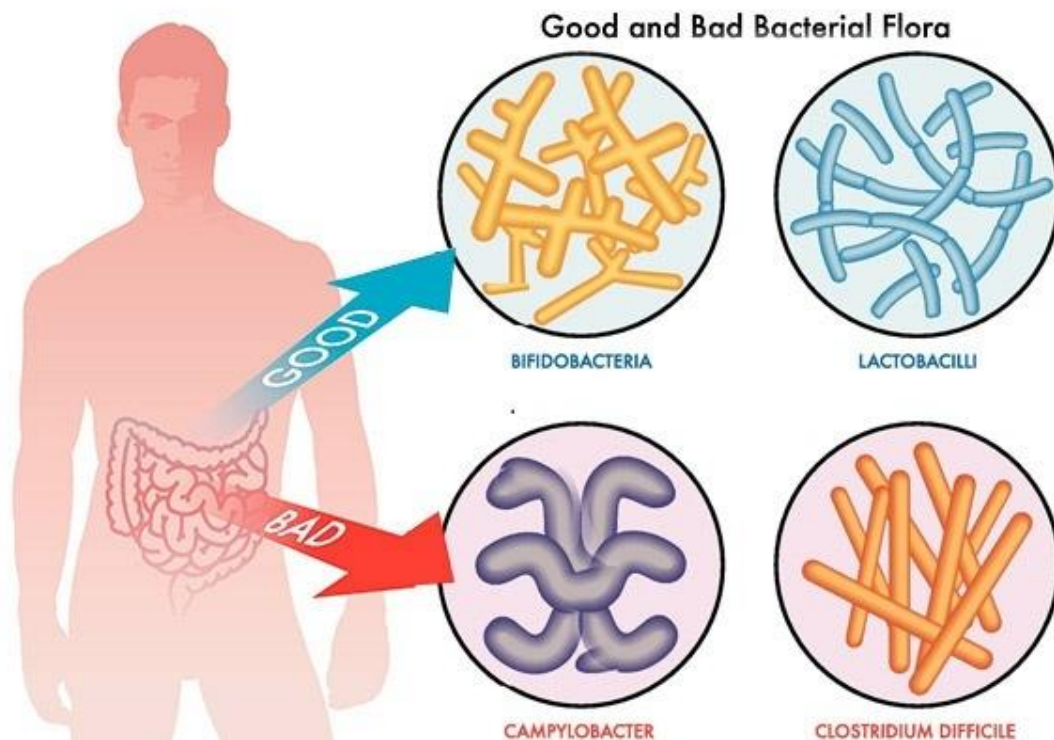
Εικόνα 3.1.1: Κατανομή του καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Πηγή:

<https://www.slideshare.net/internalmed/gastric-cancer>

Τα ποσοστά της επιβίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο είναι περίπου το διπλάσιο από τα ποσοστά της θνησιμότητας, και εμφανίζεται ποικιλομορφία η οποία φαίνεται ότι σχετίζεται με τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις ανά κράτος και το επίπεδο της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, αφού στις αναπτυγμένες χώρες έχουμε υψηλή επίπτωση αλλά χαμηλή συγκριτικά θνησιμότητα. Έχει διαπιστωθεί ότι ο ΚΠΕ σε πολλές χώρες δε σχετίζεται με το κάπνισμα τόσο, όσο με την ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D , χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται το φαινόμενο αυτό. Επιπρόσθετα έχει βρεθεί ότι η λήψη σκευασμάτων με σαλικυλικό οξύ μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, αφού μειώνει την εμφάνιση πολυπόδων στο παχύ έντερο δρώντας προστατευτικά ως προς τους βλεννογόνους του εντέρου (Leopoldo, S., et al 2005).

Το παχύ έντερο , και συνακόλουθα η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του, περιέχει τα περισσότερα βιοενεργά κύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό. Η λήψη ποικίλων τροφών είναι γεγονός που μπορεί να δράσει τροποποιητικά στη μικροβιακή

ισορροπία του παχέως εντέρου και να προκαλέσει δευτερογενώς την παραγωγή καρκινογόνων ουσιών. Η θεωρία αυτή είναι η βάση επάνω στην οποία χορηγούνται προληπτικά προβιοτικά προκειμένου να αποφευχθεί η αρχική τροποποίηση του εντερικού βλεννογόνου και να προστατευθεί ο οργανισμός.



Εικόνα 3.1.2.: Φυσιολογική και παθολογική χλωρίδα του εντέρου. Πηγή:

<https://dumielauxepices.net/wallpaper-3431187>

3.2 Καταγραφή διατροφικών παραγόντων που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο

Τροφές που δρουν προστατευτικά στον καρκίνο και μειώνουν την εμφάνιση του.

- Λαχανικά
- Φυτικές ίνες
- Φρούτα
- Σκόρδο
- Γάλα
- Μη αμυλούχα λαχανικά
- Τρόφιμα που περιέχουν φιλικό οξύ, καροτενοειδή, Β- καροτίνη, λυκοπένιο, Βιταμίνη C, σεληνίο
- Συμπληρώματα ασβεστίου και σεληνίου
- Θηλασμός
- Σωματική άσκηση

3.2.1 World Cancer Research Fund American Institute for cancer Research Food, Nutrition Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective Washington. D.C: AICB, 2007

Οι συστάσεις που δίνονται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας σε συνεργασία με έγκυρα διεθνή αντικαρκινικά κέντρα όσον αφορά τη διαίτα τον τρόπο ζωής στην πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, αρχικά συστήνεται μειωμένη κατανάλωση ζωικού λίπους (λιγότερο από 20% του συνόλου των λαμβανομένων θερμίδων. Η καθημερινή διατροφή να περιλαμβάνει ικανή ποσότητα φρέσκων λαχανικών και φρούτων, ψωμιού ολικής αλέσεως, δημητριακών, οσπρίων και ελαιόλαδου, προκειμένου να εξασφαλιστεί η λήψη σημαντικών συστατικών που

έχουν αντικαρκινική δράση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων ασκεί προφυλακτική δράση. Το παραπάνω προτεινόμενο διαιτολόγιο και ο δραστηκός περιορισμός του δυτικού τρόπου διατροφής με τις τροφές που είναι πολύ υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, είναι πιθανώς ευεργετικό, όταν εφαρμόζεται από την παιδική και νεαρή ηλικία (Donaldson 2004)

Η διατροφικές συνήθειες αποτελούν ένα από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που έχουν μελετηθεί σχετικά με τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Είναι γενικότερη παραδοχή ότι οι διαιτητικές συνήθειες έχουν σχέση με την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέως εντέρου και του ορθού. Η καλύτερη διατροφή είναι αυτή περιέχει άφθονες φυτικές ίνες και χαμηλά λιπαρά. Οι φυτικές ίνες δημιουργούν ογκώδη κόπρανα και αυξάνουν την ταχύτητα αποβολής τους από το έντερο, με αποτέλεσμα καρκινογόνες ουσίες που κυκλοφορούν με τα κόπρανα, να αλληλεπιδρούν λιγότερο και να βλάπτουν λιγότερο εντερικό βλεννογόνο. Επιδημιολογικές μελέτες, πειράματα σε ζώα και τυχαίες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι οι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν όλα τα στάδια της καρκινογένεσης του καρκίνου του παχέως εντέρου, από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στον σχηματισμό τους σε καρκίνο. Ο καθορισμός του ακριβούς ρόλου της διατροφής και άλλων παραγόντων του τρόπου ζωής στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέως εντέρου μπορεί να απαιτήσει τη διευκρίνιση των γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων (Vano et al 2010).

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι χαμηλότερος στους πληθυσμούς με αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και ότι ο κίνδυνος αυτός μεταβάλλεται με την αλλαγή της διαίτας. Πιθανόν, όχι μόνο η ποσότητα, αλλά και ο τύπος φυτικών ινών να έχει σημασία στην πρόσληψη του καρκίνου. Συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου φαίνεται να υπάρχει και με την κατανάλωση του κόκκινου κρέατος και ενδεχομένως του ποσοστού ζωικού λίπους στο σύνολο ημερήσιων θερμίδων. Αντίθετα, τα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα έλαια (ιχθυέλαια) και το ελαιόλαδο, που περιέχει κυρίως μονοακόρεστα λίπη, πιστεύετε ότι ασκούν προστατευτική δράση στην εμφάνιση της νόσου. Άλλα συμπληρώματα της διατροφής όπως βιταμίνες Α, C και E, η β-καροτίνη και το σελήνιο, που δρουν ως

αντιοξειδωτικοί παράγοντες, καθώς και η βιταμίνη D, έχουν μελετηθεί χωρίς να τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των πολυπόδων και του καρκίνου του παχέως εντέρου. (Scott 2009, Vano).

Η λήψη ασβεστίου φαίνεται κάπως πιο αποτελεσματική στην ελάττωση της επίπτωσης των πολυπόδων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις από προοπτικές μελέτες και για τη χρησιμότητα του φυλλικού οξέος. Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν τον προστατευτικό ρόλο της ασπιρίνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), χρειάζεται όμως περαιτέρω διερεύνηση για τη ασφαλή χρήση τους στη πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, λόγω των σοβαρών παρενεργειών που δύναται να προκαλέσει χρόνια λήψη τους. Νεώτερες έρευνες έδειξαν ότι μικρές δόσεις ασπιρίνης σε συνδυασμό με τις στατίνες οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά της χοληστερίνης μπορούν να αναστείλουν τον καρκίνο (Πατίκος, 2000). Τέλος, η απουσία άσκησης και η παχυσαρκία έχουν επίσης σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου (Trojjan, 2007).

Θεωρείται ότι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέως εντέρου είναι μεγαλύτερη σε πληθυσμούς, που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες κρέατος και ζωικού λίπους. Κατά μέσο όρο, στις δυτικές κοινωνίες με υψηλή επίπτωση της νόσου, οι λιπαρές τροφές αντιστοιχούν στο 40 - 45% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης. Παρόλο που σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ή θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος και ζωικού λίπους και της εμφάνισης της νόσου, τα αποτελέσματα δεν ήταν πάντα στατιστικά σημαντικά. Σημειώνεται, ότι η επιδημιολογική αυτή συσχέτιση έχει επιβεβαιωθεί εργαστηριακά σε μελέτες με πειραματόζωα. Σύμφωνα με θεωρία, οι ετεροκυκλικές αμίνες, που παράγονται κατά το μαγείρεμα του κρέατος σε υψηλές θερμοκρασίες, ενοχοποιούνται για την πρόκληση της καρκινογένεσης. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας ζωικού λίπους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής αδενώματος μετά από πολυποδεκτομή, αν και αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται σε άλλες μελέτες (Zheng & Sang-Ah Lee 2010).

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα χολικά οξέα πιθανώς να έχουν κεντρικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του ορθοκολικού καρκίνου. Μετά από λιπαρό γεύμα, παρατηρείται υψηλή συγκέντρωση χολικών οξέων στο έντερο (εξαιτίας της έκκρισης από την χοληδόχο κύστη). Η συγκέντρωση των χολικών οξέων στο παχύ έντερο εξαρτάται, σε σημαντικό βαθμό, από την ποσότητα και τον τύπο του προσλαμβανόμενου λίπους με τις τροφές. Ο καρκινογενετικός μηχανισμός δράσης των χολικών οξέων στο παχύ έντερο δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται από την διακυλογλυκερόλη. Η μετατροπή των διαιτητικών φωσφολιπιδίων σε διακυλογλυκερόλη, από βακτήρια του εντέρου, αυξάνεται όταν το διαιτολόγιο είναι πλούσιο σε λίπος. Κατόπιν, πιστεύετε ότι η διακυλογλυκερόλη εισέρχεται στο κύτταρο και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία συσχετίζεται με την ενδοκυττάρια μεταγωγή σημάτων (Sriram et al 2010) Τα δεδομένα, σχετικά με την προστατευτική δράση των φυτικών ινών στην μείωση της επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου, είναι αντικρουόμενα. Πάντως, οι περισσότερες εργαστηριακές και επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση. Η κατανάλωση φυτικών ινών είναι δυνατό να τροποποιήσει τη διαδικασία της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο με διάφορους μηχανισμούς, όπως είναι η δέσμευση των χολικών οξέων, η αραίωση των καρκινογόνων παραγόντων (λόγω αύξησης του υγρού περιεχομένου του εντέρου) και η μείωση του χρόνου διέλευσης τους από το έντερο. Οι φυτικές ίνες δρουν ως υπόστρωμα του βακτηριακού μεταβολισμού, με αποτέλεσμα την αύξηση της βακτηριακής μάζας και την παραγωγή λιπαρών οξέων, ελαφρών αλυσίδων, τα οποία έχουν αντικαρκινική δράση για το επιθήλιο (Han et al 2018).

Οι δευτερογενείς μεταβολίτες οι οποίοι παράγονται από τους μύκητες χαρακτηρίζονται ως μυκοτοξίνες και είναι ικανοί να προκαλέσουν μυκοτοξίκωση σε ανθρώπους και ζώα. Η μόλυνση του φαγητού όπως επίσης και των εγκαταστάσεων συμβαίνει συχνά από μυκοτοξίνες και έχει καταγραφεί στη βιβλιογραφία. Προσφατά εγκαθιδρύθηκε μια αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στις μυκοτοξίνες και τα μικροβιώτα του εντέρου οι οποίες υποστηρίζουν ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να

συμμετέχει στη δημιουργία της μυκοτοξίκωσης. Είναι πλέον κατανοητό ότι τα μικροβιώτα του εντέρου είναι γενικότερα υπεύθυνα για την υγεία του ξενιστή ενώ πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι είναι ακόμα σε θέση να εξαφανίσουν εντελώς τις μυκοτοξίνες επαναφέροντας την ισορροπία μέσα στο έντερο του ανθρώπου, διεργασία ιδιαίτερα σημαντική αφού φαίνεται ότι οι μυκοτοξίνες είναι ικανές να προκαλέσουν μακροπρόθεσμα αρνητικές επιδράσεις στην υγεία του εντέρου αφού τα ωφέλιμα βακτήρια εξαφανίζονται ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται το φορτίο του παθογόνου μικροβιακού φορτίου, το οποίο συσχετίζεται με όλα τα είδη καρκίνου και ιδιαίτερα με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Lie & Mohd-Redzwan 2018).

Πρόσφατα η ύπαρξη καρκινικών παθήσεων έχει συσχετισθεί με την ανισορροπία του μικροβιώματος του εντέρου, με μεγάλη γκάμα τύπων μικροβίων να έχουν πιο συγκεκριμένα συσχετισθεί με τον αυτισμό, το άσθμα, τον καρκίνο του παχέως εντέρου, τη νόσο του Κρον, το ευερέθιστο έντερο, τις τροφικές αλλεργίες, τις καρδιαγγειακές ασθένειες, την παχυσαρκία, τον διαβήτη και τις εγκεφαλοπάθειες (Mada et al 2013). Μία έρευνα η οποία μελέτησε το γονιδιακό τμήμα 16sr-RNA των μικροβίων του εντέρου απέδειξε ποσοτική και ποιοτική μεταβολή τόσο στην μεμβράνη όσο και στις λειτουργίες των μικροβίων αυτών υπό συνθήκες μη φυσιολογικές (Collins 2014). Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ισορροπία των μικροβίων του εντέρου διαταράσσεται όντως σε συνθήκες φλεγμονής, συνακόλουθα λοιπόν η μικροβιακή χλωρίδα της περιοχής δεν επιβιώνει αλλά δυσβιώνει και ξεκινά ανοσολογικές αποκρίσεις αυξάνοντας τη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου. Έτσι συμβαίνει μεταφορά των παθογόνων και είσοδος παθογόνων μεταβολιτών μέσα στο εντερικό επιθήλιο. Τα γεγονότα αυτά φυσικά θα πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω (Collins 2014).

Πέραν αυτού έχει δειχθεί ότι τα μεταβολικά παραπροϊόντα των διαταραγμένων γενετικά βακτηρίων, όπως είναι συγκεκριμένοι νευροδιαβιβαστές, ένζυμα και τοξίνες, μπορούν να απορροφηθούν από το έντερο και έτσι να επηρεάσουν τελικά το μεταβολικό φαινότυπο του ξενιστή (Lee 2014). Επομένως οι μεταβολίτες του ξενιστή πηγαίνουν στο έντερο, διαπερνούν την εντεροηπατική κυκλοφορία και διαταράσσουν ολόκληρο τον κύκλο της. Αυτές οι διαδικασίες είναι μία διαδραστική επικοινωνία

μεταξύ του γονιδιώματος του ξενιστή και του γονιδιώματος του ανθρώπου (Lee and Haze 2014).

Το μικροβίωμα του εντέρου δείχνει μία σημαντική γέφυρα ανάμεσα στις περιβαλλοντικές συνθήκες και στο μεταβολισμό του ξενιστή. Ευρήματα που έχουν να κάνουν με το μικροβίωμα του εντέρου ιδιαίτερα σε ζώα έχουν προφανή συσχέτιση με τις μυκοτοξίνες οι οποίες έχουν προσληφθεί από την τροφή. Παρά το ότι μερικά μικρόβια έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν τις μυκοτοξίνες, όπως πρέπει να γίνεται φυσιολογικά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθεί ότι βακτήρια από το ίδιο ακριβώς γένος μικροβίων δεν έχουν τη δυνατότητα αυτή. Παραδόξως πολύ λίγες μελέτες δείχνουν ότι οι μυκοτοξίνες μπορούν να αλλάξουν το μικροβίωμα του εντέρου. Οι μελέτες όμως αυτές δείχνουν ότι υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ της μυκοτοξίνης και του μικροβιώματος του εντέρου. Οι αποδείξεις αυτές έχουν πραγματοποιηθεί ιδιαίτερα σε ζώα και προτείνουν ότι πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη σύσταση των μικροβίων αλλά και τη λειτουργία τους ανάμεσα στις οποίες είναι φυσικά και η διατροφή (Can & Everard 2016), η έκθεση σε χημικά αντιβιοτικά (Claus et al 2017) αλλά και η ψυχική υγεία του ξενιστή (Karl et al 2017). Αυτοί μπορούν να εξηγήσουν για ποιο λόγο μικρόβια του εντέρου έχουν εξαλλαχθεί και δεν έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν τις μυκοτοξίνες.

Επιπρόσθετα έχει διερευνηθεί η επίδραση των μυκοτοξινών στη διαμόρφωση των μικροβίων του εντέρου. Η έκθεση των μικροοργανισμών σε ZEA (ζεαραλενονη) & DON (δεοξυνιβαλενολη) βρέθηκε ότι παρουσιάζει δυσμενή επίδραση στα μεσοφιλικά αερόβια βακτηρίδια, συγκεκριμένα στα *C.perfringens*, *E.coli* και άλλων εντεροβακτηριδίων τα οποία μειώθηκαν σημαντικά μετά την έκτη εβδομάδα έκθεσης του οργανισμού στις τοξίνες αυτές. Όμως η βιοποικιλότητα στο έντερο αυξήθηκε μαζί με την αύξηση του μεταβολισμού των αμινοξέων, γεγονός που σημαίνει σχηματισμό βιογενών αμινών και προκαρκινικών ενώσεων (Piotrowska et al 2014). Εκτός αυτού υπάρχουν μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι αυξάνονται και τα επίπεδα *E.Coli* από τοξίνες όπως είναι σίγκα τοξίνη που βρίσκεται στα ψάρια (Bianas et al 2013). Η σύνθεση των κυτταροτοξινών που εκκρίνονται επηρεάζονται επίσης καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του ασβεστίου με αντίστοιχη επίδραση στην

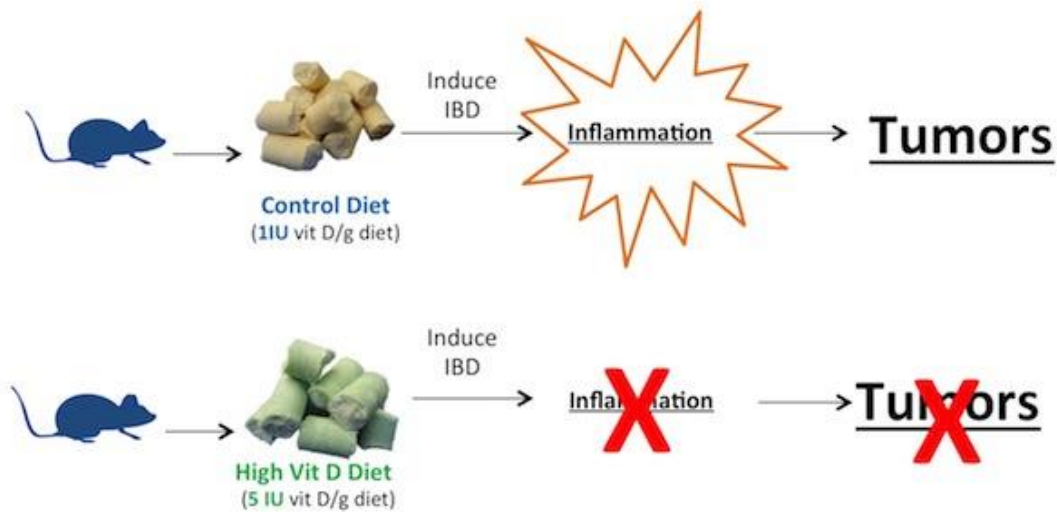
κυτταροτοξικότητα συνεπώς καταλαβαίνουμε ότι οι μυκοτοξίνες είναι ικανές να τροποποιήσουν τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου και ουσιαστικά ο μηχανισμός μοιάζει με το μηχανισμό εξαλλαγής των κυττάρων λόγω οξειδωτικού στρες (Vinderla & Ritieni 2014). Παρ'όλα αυτά οι μηχανισμοί με τους οποίους οι μυκοτοξίνες επηρεάζουν το βλεννογόνο του εντέρου χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Δεν πρέπει να παραλειφθεί η σημασία ενός οργάνου που ανακαλύφθηκε πρόσφατα, του διαμέσιου, το οποίο πιστεύεται ότι ανεξαρτήτως των αιτιών της καρκινογένεσης, συμβάλλει σημαντικά στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων επομένως στη δημιουργία των μεταστάσεων. Το νέο αυτό όργανο πιστεύεται ότι αποτελεί μέρος του υποβλεννογονίου και ουσιαστικά αποτελείται από ένα δίκτυο δεσμών κολλαγόνου. Οι δεσμίδες αυτές είναι διατεταγμένες κατά διαστήματα και η όψη τους θυμίζει ινοβλάστες στο ενδοθήλιο, ενώ παρατηρήθηκε ότι έχουν ασυνήθιστη διάταξη εκτεινόμενα ανάμεσα στη θεμέλια ουσία και το εξωκυττάριο υγρό. Η δομή αυτή υπάρχει σε αρκετούς ιστούς του ανθρώπινου σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του γαστρεντερικού (Benias et al 2018)

3.3 Επίδραση της τροφής στο σχηματισμό αδενωμάτων

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι άνθρωποι που καταναλώνουν πλούσιες σε λίπη και χαμηλές σε ίνες διατροφές διατρέχουν μεγαλύτερο κύριο σχηματισμού αδενωμάτων από εκείνους που τρώνε χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε ίνες τροφές (Pufulete 2008).

Παράγοντες της διατροφής και παράγοντες της πέψης να είναι απαραίτητοι για να προκαλέσουν τη καρκινογόνο διαδικασία, ακόμα και όταν υπάρχει ήδη μία ισχυρή γενετική προδιάθεση. Τα στοιχεία για μια τέτοια υπόθεση προέρχονται από μία πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια. Η μετάλλαξη στο γονίδιο adenomatous polyposis coli (APC) θεωρείται ως μία πολύ αρχική και ενδεχομένως ως η πρώτη αλλαγή, στη γενετική δημιουργία των κυττάρων του βλεννογόνου του παχέως εντέρου που οδηγεί στον καρκίνο του παχέως εντέρου. Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, οι συγγραφείς απέκλεισαν ένα τμήμα του κόλον από τη ροή των κοπράνων στα ποντίκια με μία μετάλλαξη αναπαραγωγικής σειράς στο γονίδιο APC. Όπως ήταν αναμενόμενο, πολλά αδενώματα αναπτύχθηκαν στο κόλον που ήταν εκτεθειμένο στη ροή των κοπράνων, αλλά κανένα δεν αναπτύχθηκε στο αποκλεισμένο τμήμα. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει μία αλληλεπίδραση μεταξύ της μετάλλαξης και ενός παράγοντα ή παράγοντες μέσα στην κοιλότητα του κόλον (διατροφικά συστατικά, πεπτικές εκκρίσεις, ή μικροχλωρίδα) χωρίς τον οποίο ο σχηματισμός αδενωμάτων δεν μπορεί να προχωρήσει. Αυτό το εύρημα επεξηγεί επίσης την έννοια ότι η γενετική-περιβαλλοντική αλληλεπίδραση είναι ένας απαραίτητος όρος για την νεοπλασματική διαδικασία. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ασβέστιο (γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα) είναι δυνατόν να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου, εξαιτίας της προστατευτικής δράσης του ασβεστίου (δέσμευση χολικών οξέων, άμεσες επιδράσεις στον μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων και έμμεσες επιδράσεις στον μεταβολισμό των χολικών οξέων). Πολλές επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφών με ασβέστιο συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αν και σε αυτό το αποτέλεσμα δεν καταλήγει το σύνολο των ερευνητών (Pufulete 2008).



Εικόνα 3.3.1: Ο ρόλος της βιταμίνης D στην ύφεση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, άρα στο σχηματισμό όγκων. Πηγή: <https://www.fredhutch.org/en/news/spotlight/imports/dietary-vitamin-d-prevents-inflammation-driven-colon-cancer.html>

Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί, για τη διαπίστωση της επίδρασης της πρόσληψης συγκεκριμένων βιταμινών στον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι μελέτες αυτές, κυρίως αφορούν την πρόσληψη βιταμίνης E, D και άλλων (αντιοξειδωτικών) βιταμινών. Σε μια κλινική δοκιμή με δείγμα 45,194 ατόμων όπου μελετήθηκε η ολική αντιοξειδωτική χωρητικότητα της δίαιτας και η πρόσληψη συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών δε βρέθηκε καμία ουσιαστική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόληψη ή την πρόκληση του καρκίνου του παχέως εντέρου, και πιο συγκεκριμένα η πρόσληψη βιταμινών C και E δεν συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά υποχώρησης του καρκίνου σε πάσχοντες (Vece et al 2015)

3.4 Επίδραση της τροφής στον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό

Οι διατροφικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν ένα ρόλο σε κάθε στάδιο που συμβαίνει από το φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέως εντέρου μέχρι τη δημιουργία του καρκίνου, ξεκινώντας με την τροποποίηση του περιβάλλοντος του παχέως εντέρου, την επαγωγή του υπερ-πολλαπλασιασμού και το σχηματισμό ανώμαλων και κρυφών εστιών. Στοιχεία που υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση προέρχονται από τις πειραματικές μελέτες στα ζώα και τους ανθρώπους. Σε μια μελέτη σε ανθρώπους, η ποσότητα του διαιτητικού λίπους τροποποίησε τους δείκτες πολλαπλασιασμού των κυττάρων του παχέως εντέρου. Σε μια άλλη μελέτη, η πρόσληψη συμπληρωμάτων ασβεστίου σε ασθενείς με μία κληρονομική προδιάθεση στον καρκίνο του παχέως εντέρου, μείωσε το υψηλό ποσοστό πολλαπλασιασμού κυττάρων του βλεννογόνου του παχέως εντέρου. Δεν είναι σαφές αν αυτές οι προκληθείσες από τη διατροφή τροποποιήσεις των δεικτών του πολλαπλασιασμού του βλεννογόνου του παχέως εντέρου, εμμένουν για μεγαλύτερες περιόδους από εκείνες τα πειράματα και αν έχουν πράγματι επίδραση στα μεταγενέστερα στάδια της καρκινογένεσης.

Η διατροφή θεωρείται ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέως εντέρου. Τα προστατευτικά αποτελέσματα του ασβεστίου ενάντια στην καρκινογένεση του παχέως εντέρου έχουν παρουσιαστεί σε πολυάριθμες ζωικές μελέτες. Τα ελεύθερα χολικά οξέα και τα λιπαρά οξέα υποκινούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ερεθίζουν ή βλάπτουν τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέως εντέρου. Το ασβέστιο δεσμεύει αυτές τις ουσίες σε μη διαλυτά σύμπλοκα μειώνοντας την ικανότητά να τροποποιήσουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του παχέως εντέρου. Το ασβέστιο επίσης, μειώνει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου και άλλων επιθηλιακών κυττάρων *in vitro* και μπορεί να προκαλέσει την τελική διαφοροποίηση. Οι μεγαλύτερες ποσότητες διατροφικού ασβεστίου και βιταμίνης D προέρχονται από τη κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων και υπάρχουν και περιορισμένες μελέτες που προτείνουν ότι το ασβέστιο από το γάλα σε σκόνη χωρίς λιπαρά, μπορεί να προστατεύσει από τη καρκινογένεση στο παχύ έντερο στους αρουραίους.

Σε μία μελέτη χορήγησης συμπληρωμάτων ασβεστίου, η πειραματική ομάδα συμμετεχόντων παρουσίασε συνεπείς αλλαγές στην κινητική του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε 6 και 12 μήνες. Αυτά τα ευρήματα είναι παρόμοια με διάφορες τυχαίες μελέτες στοιχειώδους συμπλήρωσης ασβεστίου σε ασθενείς με αδενώματα. Εντούτοις, δεν έχουν παρουσιαστεί σε όλες τις μελέτες συμπληρώματός ασβεστίου συνεπής αλλαγές. Τα γαλακτοκομικά τρόφιμα περιέχουν σημαντικά επίπεδα άλλων συστατικών που έχουν μειώσει τον αριθμό νεοπλασιών σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D, του βουτυρικού άλατος, της σφιγγομυελίνης και τους συζευγμένου λινολεϊκού οξέος. Η κυτταροτοξικότητα του περιττωματικού ύδατος επίσης έχει απόδειχτεί ότι μειώνεται από τα γαλακτοκομικά προϊόντα και οι περιττωματικές συγκεντρώσεις διακυλογλυκερόλης μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της συμπλήρωσης ασβεστίου. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν επίσης αποδειχτεί ότι είναι αντί είναι αντί- μεταλλαξιογόνα με το τεστ Ames.

Εξετάστηκε επίσης μία σειρά από βιολογικούς δείκτες που προσδιορίζουν την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των επιθηλιακών κυττάρων και των ιδιοτήτων που συνδέονται με τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση τους (δηλ., κυτοκερατίνες και όξινες βλεννίνες). Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των φυσιολογικών σε εμφάνιση επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου, έχει συνδεθεί προηγουμένως με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέως εντέρου. Η κυτοκερατίνες είναι δομικές πρωτεΐνες των επιθηλιακών κυττάρων που τροποποιούνται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης, της ωρίμανσης και του σχηματισμού των κυττάρων. Η έκφραση της κυτοκερατίνης AE1 στο φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέως εντέρου περιορίζεται στο επιφανειακό επιθήλιο και στις ανώτερες κρύπτες και τα κύτταρα στις χαμηλότερες κρύπτες δεν είναι δραστικά. Αντίθετα, στο βλεννογόνο του παχέως εντέρου των ασθενών με πολύποδες και στα αδενώματα και τα καρκινώματα του παχέως εντέρου, η δραστηριότητα της κυτοκερατίνης AE1 επεκτείνεται σε όλο το μήκος των κρυπτών. Τα συμπληρώματα γαλακτοκομικών τροφίμων, η κυτοκερατίνη AE1 μειώθηκε και περιορίστηκε στην ανώτερη κρύπτη όπως στο φυσιολογικό βλεννογόνο.

Γλυκοπρωτεΐνες όπως οι βλεννίνες είναι σημαντικές στη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των κυττάρων. Τροποποιήσεις γλυκοσυζευμάτων εμφανίζονται νωρίς στην καρκινογένεση του παχέως εντέρου και οι βλεννίνες εκφράζονται ανώμαλα στον καρκίνο. Στο κανονικό βλεννογόνο του παχέως εντέρου των ανθρώπων και το τρωκτικών, οι σουλφοβλεννίνες είναι οι κύριες όξινες βλεννίνες και οι σιαλοβλεννίνες είναι είναι μη ανιχνεύσιμες ή παρούσες σε χαμηλά ποσά. Αντίθετα, οι σιαλοβλεννίνες είναι στα επιθηλιακά κύτταρα αδενωμάτων και των αδενοκαρκινωμάτων αυξάνονται και έτσι η αναλογία των σουλφοβλεννίνων μειώνεται σε αυτούς τους όγκους σε σύγκριση με το φυσιολογικό παχύ έντερο. Έχει βρεθεί ότι πριν από την χορήγηση γαλακτοκομικών τροφίμων, ο βλεννογόνος του παχέως εντέρου περιείχε ανώμαλά αυξημένα επίπεδα σιαλοβλεννίνων και μετά από τη χορήγηση γαλακτοκομικών τροφίμων αυτά μειώθηκαν, προκαλώντας την αναλογία των σουλφοβλεννίνων προς σιαλοβλεννίνων να αυξηθεί στα επίπεδα του φυσιολογικού βλεννογόνου. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μείωση του μέγεθος του πυρήνα των κυττάρων, μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου.

Η προσθήκη γαλακτοκομικών τροφίμων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στη δίαιτα ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέως εντέρου, μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του παχέως εντέρου και αυξάνει τα επιθηλιακά κύτταρα με φυσιολογική διαφοροποίηση και ωρίμανση στο βλεννογόνο του παχέως εντέρου. Η σημαντικότερη διατροφική αλλαγή που προσδιορίστηκε ήταν η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου από περίπου 600 έως 700 mg/d σε πάνω από 1000mg/d. Τα προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η επανεμφάνιση αδενωμάτων επίσης μειώνεται από τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου (Han et al 2015).

Η πλειοψηφία των Εθνικών Ιδρυμάτων για την Υγεία που αξιολογούν τις απαιτήσεις ασβεστίου που μειώνουν τον κίνδυνο οστεοπόρωσης έχουν συστήσει μία καθημερινή πρόσληψη από 1200 έως 1500 mg ασβεστίου για ενήλικους ηλικίας 65 έτη και μεγαλύτερους. Η πειραματική ομάδα μας (μέση ηλικία, 66-67 έτη) έλαβε μια συνολική καθημερινή πρόσληψη ασβεστίου περίπου 1500 mg και κατέδειξε συμπεράσματα συμβατά με τη μείωση κινδύνου για τη νεοπλασία του παχέως

εντέρου. Τα αποτελέσματα των ερευνών δείχνουν ότι η συμπλήρωση διατροφικού ασβεστίου μπορεί να είναι ευεργετική όχι μόνο για τη μείωση του κινδύνου οστεοπόρωσης, αλλά και ως χημειο-ανασταλτικό μέτρο για την νεοπλασία του παχέως εντέρου (Zheng 1998).

3.5 Διατροφικά σάκχαρα και καρκίνος του παχέως εντέρου:

Από το 1916, ο Higgins κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μία «θεμελιώδης και ευδιάκριτη διαφορά στο μεταβολισμό των διαφόρων σακχάρων στον άνθρωπο». Από τότε, μελέτες έχουν δείξει ότι η γλυκόζη από τη σακχαρόζη απορροφάται γρηγορότερα από την γαλακτόζη ή τη φρουκτόζη, ότι οι δίαιτες υψηλές σε σακχαρόζη εμφανίζονται να αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες μορφές διατροφικών σακχάρων, ότι η σακχαρόζη είναι ο μόνος υδατάνθρακας που συνδέεται με μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά τη νηστεία και ότι η διατροφή υψηλές στους απλούς υδατάνθρακες (μόνο- και δισακχαρίτες) και χαμηλές σε ίνες, αυξάνουν τα τριγλυκερίδια του ορού και τη γλυκόζη του πλάσματος. Οι συσχετίσεις μεταξύ των τριγλυκεριδίων του ορού, της γλυκόζης του πλάσματος και της αντίστασης ινσουλίνης και του καρκίνου δεν είναι πλήρως κατανοητές, αν και ο McKeown Eyssen έχει υποθέσει ότι αυτά τα μεταβολικά χαρακτηριστικά είναι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του παχέως εντέρου, παρέχοντας κατά συνέπεια μια ενοποιημένη βιολογική σύνδεση για διάφορους προηγουμένως προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των εξής: έντονη σωματική δραστηριότητα, η οποία μειώνει τα τριγλυκερίδια του ορού και βελτιώνει την ανοχή γλυκόζης, παχυσαρκία, η οποία αυξάνει τα τριγλυκερίδια του ορού και τη γλυκόζη του αίματος, μια διατροφή υψηλή σε λαχανικά και φρούτα η οποία τείνει να συνδεθεί με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος και μία τροφή υψηλή σε ενέργεια, η οποία τείνει να αυξήσει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. (Hoggins 1916).

Θεωρείται ότι τα επίπεδα κατανάλωσης απλώς σακχάρων ποικίλλουν από χώρα σε χώρα και μπορούν επίσης να απεικονίσουν μια διατροφή Δυτικού ύφους. Είναι δυνατό οι υψηλές καταναλώσεις απλών σακχάρων να οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γλυκόζης στο πλάσμα, ειδικά μεταξύ εκείνων που είναι ανθεκτικά στην ινσουλίνη. Η αντίσταση ινσουλίνης είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παχέως εντέρου που γενικά ανεξερεύνητος (Komninou et al 2003).

Πολλές από τις μελέτες που έχουν προσπαθήσει να εξετάσουν μια συσχέτιση με τα σάκχαρα έχουν εξετάσει τρόφιμα που περιέχουν υψηλά επίπεδα σακχαρόζης. Έχει παρατηρηθεί ότι τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε απλά σάκχαρα (όπως τα σάκχαρα που προστίθενται σε άλλα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένης της ζάχαρης, του μελιού και της μαρμελάδας) συνδέονταν πιο έντονα με τον καρκίνο του παχέως εντέρου (Manousos 1983, Miller 1983, Tuyns 1988). Ο Bostick και οι συνεργάτες του παρατήρησε ότι τα τρόφιμα που περιείχαν σακχαρόζη παρουσίαζαν ισχυρότερους συσχετισμούς από την ίδια τη σακχαρόζη με τους ισχυρότερους συσχετισμούς να παρατηρούνται για τα μη γαλακτοκομικά προϊόντα (Bostick 1994). Άλλοι έχουν παρουσιάσει συσχετίσεις για συγκεκριμένα τρόφιμα, αν και η συσχέτιση με τα τρόφιμα που περιέχουν υψηλά επίπεδα σακχάρων δεν είναι καθολική και τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα, όπως τα επιδόρπια ή τα γαλακτοκομικά προϊόντα, περιέχουν λίπος και ασβέστιο που μπορούν να συμβάλουν στις παρατηρηθείσες συσχετίσεις με τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Οι ισχυρότερες συσχετίσεις εντοπίζονται μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών. Οι μελέτες έχουν αντιφατικά ευρήματα σχετικά με τη συσχέτιση για την ίδια την σακχαρόζη. Από τις αναφερόμενες μελέτες, μόνο δύο βρήκαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σακχαρόζης και καρκίνου στο κόλον ή το παχύ έντερο. Μερικές από αυτές τις διαφορές θα μπορούσαν να οφείλονται στην ηλικία των συμμετεχόντων της μελέτης. (Pickle 1984, Bristol 1985)

Αν και τα διατροφικά λίπη θεωρούνται ότι έχουν κυρίως αποτελέσματα στην κοιλότητα του παχέως εντέρου, οι συσχετίσεις μεταξύ του καρκίνου του παχέως εντέρου και των διατροφικών υδατανθράκων μπορούν να οφείλονται στις μεταβολικές τους ιδιότητες και να έχουν μία συστηματική επίδραση. Παραδείγματος χάριν, έχει αποδειχτεί ότι οι αρουραίοι στους οποίους παρέχονται βόλοι λίπους, έχουν αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο επιθήλιο τους, κάτι που συνδέεται με τα κίονοειδή κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου που αντικαθίσταται με τα λιγότερο ώριμα, κυβοειδή κύτταρα. Αφετέρου, οι βόλοι σακχαρόζης δεν οδήγησαν σε ιστολογικές αλλαγές στο επιφανειακό επιθήλιο του κόλον. Έχει υποθεθεί ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων που συνδέεται με τη σακχαρόζη δεν είναι το αποτέλεσμα του άμεσου τερματισμού στο κόλον, αλλά μάλλον είναι το αποτέλεσμα

των αλλαγών στα μεταβολικά μονοπάτια των υδατανθράκων που απελευθερώνουν τις ορμόνες των εντέρων και υποκινούν τον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό. Εάν ο τρόπος δράσης περιλαμβάνει τις ορμόνες, θα μπορούσε να αναμένεται μια ισχυρότερη συσχέτιση με κεντρικούς όγκους επειδή έχει προταθεί ότι οι ενδογενείς παράγοντες μπορεί να συνδέονται με τους κεντρικούς παρά με τους ακραίους όγκους. (Slattety 1997).

Τα στοιχεία των μελετών προσφέρουν έμμεση υποστήριξη στην υπόθεση ότι αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον όρο και γλυκόζης πλάσματος και η αντίσταση ινσουλίνης, όπως εμφανίζονται στο Σύνδρομο X, συνδέονται με καρκίνους του παχέως εντέρου. Τα άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου στο παχύ έντερο είναι εκείνα που ασκούνται ελάχιστα, έχουν υψηλό BMI και ακολουθούν μια διατροφή με υψηλή αναλογία των απλών έως σύνθετων υδατανθράκων (αναλογία σακχαρόζης: διατροφικές ίνες). Αυτό δείχνει μια πιθανή μηχανιστική αλληλεπίδραση δεδομένου ότι το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας κάποιου, το σωματικό μέγεθος η διατροφική πρόσληψη σακχαρόζης και ινών, μπορούν να αλλάξουν τις μεμονωμένες συσχετίσεις άλλων παραγόντων στην έκφραση της αντίστασης ινσουλίνης. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχει αποδειχτεί ότι μπορούν να ανυψώσουν ανεξάρτητα τα τριγλυκερίδια του ορού και τη γλυκόζη του πλάσματος. Ο αυξανόμενος κίνδυνος ήταν παρών μετά από την ρύθμιση της λαμβανόμενης ενέργειας και δεν παρατηρήθηκε με συνέπεια για άλλα συστατικά που παρέχουν ενέργεια, όπως οι πρωτεϊνικοί ή ολικοί υδατάνθρακες. Μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε για τη συνολική πρόσληψη λίπους εισαγωγή, αν και το μέγεθος της συσχέτισης ήταν μικρότερο. Αυτό δείχνει ότι αν και η συνολική λήψη ενέργειας είναι ενδεχομένως ένας σημαντικός παράγοντας που συνεισφέρει στην αύξηση του κινδύνου, οι συσχετίσεις μπορούν να ποικίλουν με βάση την πηγή ενέργειας. Από τη διατροφικές πηγές ενέργειας που αξιολογήθηκαν, οι σακχαρόζη εμφανίζεται να ασκεί μέγιστη επίδραση στον κίνδυνο. Επιπλέον, τα ευρήματα προτείνουν ότι οι δίαιτες χαμηλές σε ίνες μπορεί να συμβάλλουν σε ένα διαιτητικό μοτίβο που συνδέεται με τον αυξανόμενο κίνδυνο καρκίνου του παχέως εντέρου. Φαίνεται ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να έχει επίδραση μέσω των μεταβολικών μονοπατιών. Σε

ελεγχόμενο περιβάλλον η έντονη σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την αντίσταση. (Slattety 1997).

Υπάρχουν και άλλοι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η σακχαρόζη μπορεί να συνδεθεί με τον καρκίνο του παχέως εντέρου, πέρα από ή εκτός από μία συσχέτιση το Σύνδρομο X. Στους αρουραίους, η ωμή σακχαρόζη έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου. Η σακχαρόζη έχει υποστεί ψήσιμο περιέχει ενώσεις που μπορούν να είναι γονοτοξικές και μπορούν να αυξήσουν το σχηματισμό μικροαδενωμάτων. Στους ανθρώπους, οι δίαιτες πλούσιες σε σακχαρόζη αυξάνουν το συνολικό χρόνο διέλευσης από το στόμα στο έντερο, αν και ο χρόνος διέλευσης είναι μειωμένος. Δίαιτες υψηλές σε σακχαρόζη επίσης έχουν παρουσιαστεί να αυξάνουν την συγκέντρωση των χολικών οξέων στα κόπρανα (Slattety 1997).

Επισημαίνεται παρόλα αυτά, ότι θα χρειαστούν πολύ περισσότερες και πιο εμπειριστατωμένες μελέτες για να απόδειχθεί οριστικά η σχέση σακχαρόζης και καρκίνου του παχέως εντέρου, η οποία ακόμα αμφισβητείται βάσιμα (Mulholland 2009, Key 2007).

3.6. Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ο ρόλος της αίμης στον καρκίνο του παχέως εντέρου

Πρόσφατα, μια ομάδα του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (ΔΟΕΚ) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την ταξινόμηση του μεταποιημένου κρέατος ως παράγοντα καρκινογένεσης . Δηλαδή φαίνεται ότι η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος, σε διάφορες επεξεργασμένες μορφές του, αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου από 20 έως 40%, χωρίς όμως να έχει παγιωθεί αιτιότητα μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών, εύρημα που χρήζει αποσαφήνισης και διερεύνησης στις μελλοντικές μελέτες (Lippi G et al 2016).

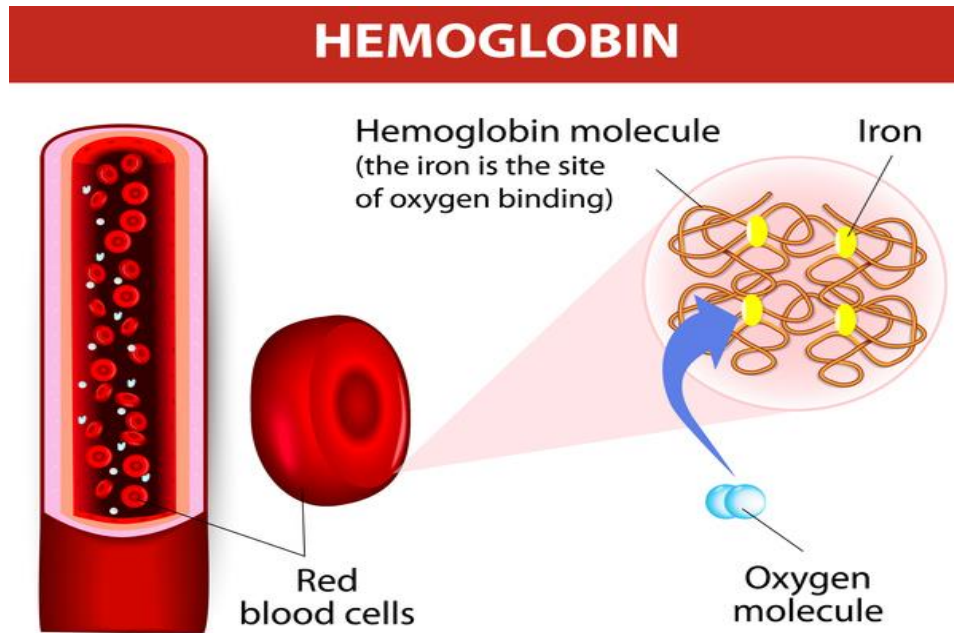


Εικόνα 3.6.1.: Είναι ακόμη ασαφές το κατά πόσο η κατανάλωση κρέατος συμβάλλει στη δημιουργία καρκίνου. Πηγή: <https://ideaalcatering.nl/vlees-bestellen/>

Πιο στοχευμένη και αποτελεσματική ερευνητική διαδικασία θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί εφόσον κατηγοριοποιηθούν λεπτομερώς οι τύποι κρέατος και οι διαδικασίες επεξεργασίας τους με τα ιδιαίτερα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά τους όπως λόγω χάρη η θερμοκρασία ψησίματος. Η ελλιπής περιγραφή των ποιοτικών στοιχείων συχνά αποτελεί πρόβλημα στις ερευνητικές

διαδικασίες, ανεξαρτήτων του αντικειμένου της μελέτης, κρίνεται όμως επιτακτική για να πραγματοποιούνται ορθές και ειδικές συσχετίσεις. Παρά το σφάλμα των ερευνητικών διαδικασιών, οι ομάδες εργασίας του ΔΟΕΚ έχουν έως τώρα υποστηρίξει τη συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος με τη γένεση του καρκίνου, οι μελέτες τους όμως περιορίστηκαν στο επεξεργασμένο κρέας (Lippi et al 2016).

Το κόκκινο κρέας περιέχει σίδηρο προσδεμένο σε αίμη από μυοσφαιρίνη, κυτοχρώματα και αιμοσφαιρίνη, το περιεχόμενο και η αναλογία των οποίων ποικίλει ανάμεσα στα διαφορετικά είδη κόκκινου κρέατος και εξαρτάται κατά βάση από την επεξεργασία που έχει υποστεί το κρέας και από την ηλικία και τον τύπο του ζώου (Richi et al 2015). Σε πολλές περιπτώσεις, όπως στην κατανάλωση βόειου κρέατος η μυοσφαιρίνη βοηθά στην απορρόφηση του σιδήρου σε ποσοστά που φτάνουν έως και το 50%, γεγονός που αποδεικνύει την κλινική σημασία της μυοσφαιρίνης. Αφού πραγματοποιηθεί η πέψη οι πηγές σιδήρου αίμης μετατρέπονται σε πρωτοπορφυρίνη, μία αμίνη η οποία είναι παράγωγο της οξειδωμένης αίμης, η οποία χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της πορφυρίας (Davis et al 2012). Παρ'όλα αυτά η επεξεργασία του κρέατος προκειμένου να καταναλωθεί μαγειρεμένο συμβάλλει και στην οξείδωση του σιδήρου, γεγονός δυσμενές αφού ο οξειδωμένος σίδηρος είναι λιγότερο απορροφήσιμος προκαλώντας έτσι φθορά στους ιστούς και πρωταρχικά στον εντερικό βλεννογόνο.



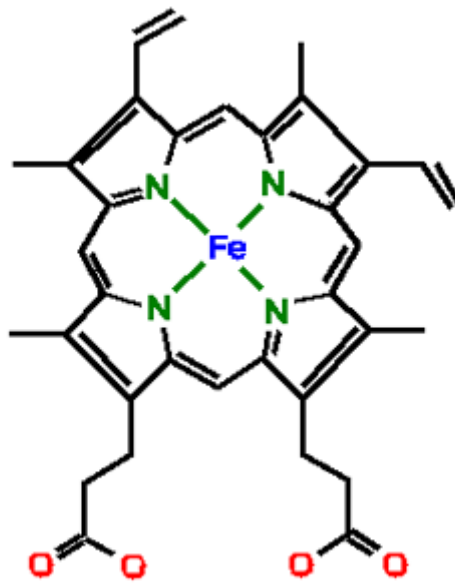
Εικόνα 3.6.2.: Το φυσιολογικό ερυθρό αιμοσφαίριο. Πηγή:

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypochromic-microcytic-anemia-with-iron-overload>

Ένα χαρακτηριστικό του κόκκινου κρέατος που έχει μελετηθεί εκτεταμένα για να καθορίσει τη δυνητική συμβολή του στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέως εντέρου είναι ο σίδηρος, που περιλαμβάνεται στη αίμη. Οι περισσότερες μελέτες αξιολογούν τις επιπτώσεις της οξείδωσης του σιδήρου χρησιμοποιώντας αιμοσφαιρίνη ή άλλες αιματικές ενώσεις ως υποκατάστατο για τις πρωτεΐνες που περιέχουν αίμη στο κρέας, όπως η μυογλοβίνη και τα κυτοχρώματα (Ijssennagger N et al 2012a). Τα συμπεράσματα ακόμη και στις μελέτες αυτές δεν είναι ικανά να αποδείξουν συσχέτιση ή αιτιότητα μεταξύ της πρόκλησης καρκίνου και της ύπαρξης οξειωμένης αίμης ή οξειδωμένου σιδήρου, καθώς δεν έχουν περιγραφεί επαρκώς οι συγκεντρώσεις στις οποίες άρχεται η καταστροφή των ιστών (Ijssennagger N et al 2012a).

Τρεις μελέτες με ζωικό δείγμα μελέτησαν την επίδραση του σιδήρου της αίμης στην φυσιολογία και τη γένεση της παθοφυσιολογίας του παχέως 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 βρήκαν δεκαπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου και τετραπλάσια αύξηση του καλίου στα κόπρανα, υποδηλώνοντας με αυτόν τον τρόπο ότι η αίμη μειώνει την επιθηλιακή απορροφητική ικανότητα επομένως υποβάλλει το βλεννογόνο σε μεγαλύτερη φθορά. 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 τα παραπροϊόντα του μεταβολισμού της επέφερε αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του παχέως εντέρου, ως προστατευτική απάντηση στις βλάβες των ιστών, με σκοπό να διατηρηθεί η λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων, μηχανισμός που αν και προστατευτικός οδηγεί στην αρχή δημιουργίας ιστών πολυπόδων (Surya et al 2016).

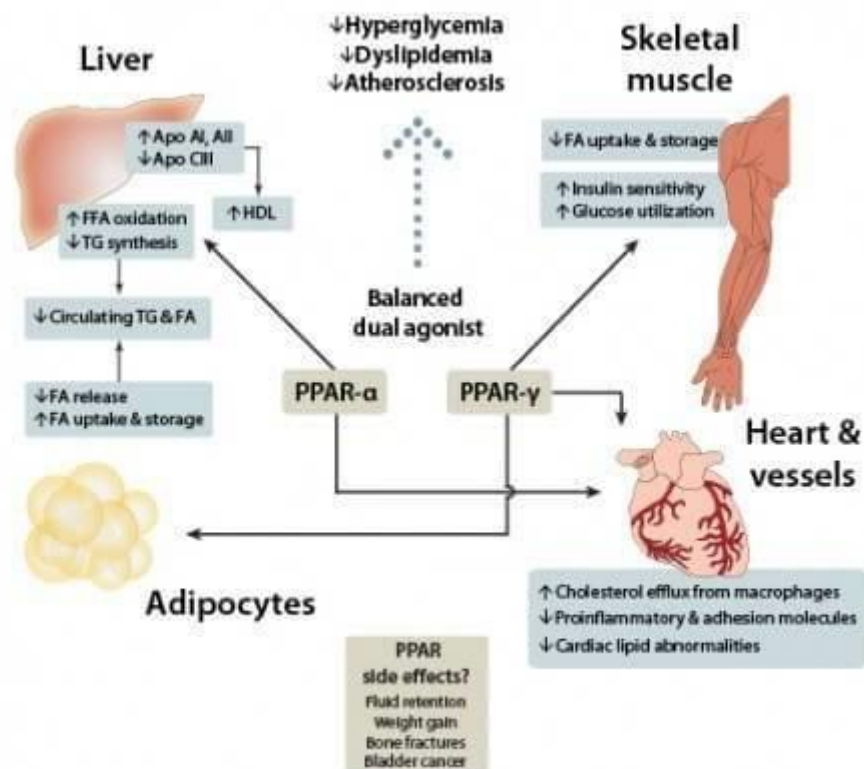


Εικόνα 3.6.3: Ο χημικός τύπος της αίμης. Η αίμη είναι μια χημική ένωση η οποία δίνει το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα τους μύς και το αίμα. Πηγή: <http://www.futura-sciences.us/dico/d/biology-haem-50001143/>

Άλλοι ερευνητές, ο Ijssennagger και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν διάφορα πειράματα για να διερευνήσουν και αυτοί την επίδραση της αίμης στην φυσιολογία του παχέως εντέρου. Επίσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αίμη ευνοεί την

αύξηση του πολλαπλασιασμού και την μείωση της απόπτωσης στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέως εντέρου, διαμεσολαβώντας στην αύξηση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες και στο μεταβολισμό της αίμης (Ijssennagger et al 2012a). Σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτες πλούσιες σε σίδηρο και αίμη παρατηρήθηκε, επίσης, μείωση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού, ακριβώς όπως συνέβη σε προηγούμενες μελέτες.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ένα μηχανισμό, όπου η αίμη προκαλεί αλλοίωση την επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων μέσω διαδικασιών του οξειδωτικού στρες και τα ερεθίσματα που παράγονται εξαιτίας της αλλοίωσης, οδηγούν στην αύξηση του πολλαπλασιασμού και στη μείωση της απόπτωσης στα κύτταρα του παχέως εντέρου.

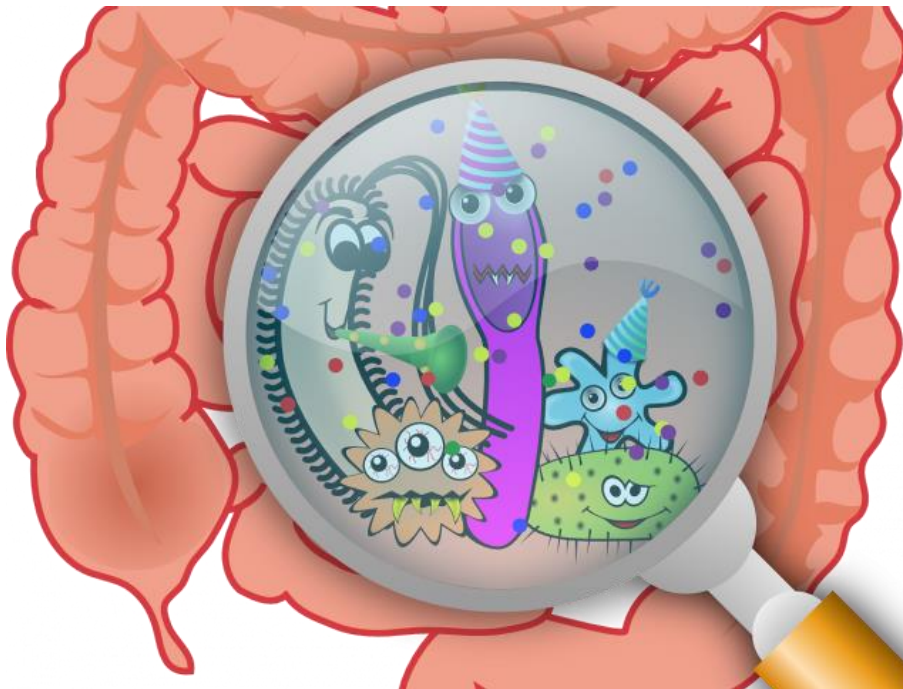


Εικόνα 3.6.4: Ο ορμονικός υποδοχέας PPAR α , ο οποίος συμμετέχει στην καταστολή των φλεγμονωδών διαδικασιών. Πηγή: <https://www.selfhacked.com/blog/about-ppar-alpha-and-natural-ways-to-activate-it/>

Σε ένα άλλο πείραμα, η ίδια ομάδα (Ijssennagger et al 2012b) διερεύνησε την επίδραση της αίμης στον υπερπολλαπλασιασμό και στην PPAR α δηλαδή στην παραγωγή ενός πρωτεϊνικού τύπου ο οποίος συμβάλλει στη μείωση των φλεγμονωδών ουσιών. Ο PPAR α είναι ορμονικός υποδοχέας, που δεσμεύει λιπαρά οξέα κατά κύριο λόγο οξειδωμένα και επιδρά στην έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην αντίδραση του οργανισμού στο οξειδωτικό στρες και τις διαδικασίες φθοράς. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η κατανάλωση αίμης, κατά παρόμοιο τρόπο με τις πρηγούμενες μελέτες, συμβάλλει στην διαταραχή της ισορροπίας του εντερικού επιθηλίου προκαλώντας καρκινογένεση (Giraldi et al 2017)

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 οξείδωση των λιπιδίων. Η μαλονιοδιαλδεΐδη (MDA, ένα προϊόν λιπιδικής οξείδωσης) και ένας ουρικός μεταβολίτης 4-υδροξυεναλίνης (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 οξείδωσης των λιπιδίων σε σύγκριση με το συνδυασμό αίμης με άλλες λιπιδιακές πηγές με μονοακόρεστα ή κορεσμένα λιπαρά οξέα, συνεπώς ο διαφορετικός συνδυασμός κατανάλωσής της δίνει αποτελέσματα διαφορετικής διατροφικής αξίας (Angeli et al 2011).

Το παχύ έντερο θεωρείται ίσως ο πιο πλούσιος ιστός στον οργανισμό σε φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα, μαζί με το δέρμα. Από μελέτες φαίνεται ότι οι επιπτώσεις της αίμης δεν περιορίζονται μόνο στις κυτταρογενετικές διαδικασίες του επιθηλίου, αλλά πλήττουν και το μικροβιακό περιβάλλον του εντέρου, καθώς έχουν την δυνατότητα να μεταβάλλουν την αναλογία Gram-αρνητικών προς Gram-θετικών βακτηριδίων στους οργανισμούς, προκαλώντας και με αυτόν τον τρόπο μεταβολή στις φυσιολογικές ισορροπίες του οργανισμού (Gao, 2017).



Εικόνα 3.6.5: Animation της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου Πηγή:
<https://medicalxpress.com/news/2017-08-link-gut-bacteria-anxiety.html>

3.7. 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 τα ζαμπόν καθώς και στα πολύ μαγειρεμένα φαγητά. Τα νιτρικά άλατα, τα οποία είναι το νιτρικό νάτριο (E251) και το νιτρικό κάλιο (E252), και τα νιτρώδη άλατα τα οποία είναι το νιτρώδες νάτριο (E250) και το νιτρώδες κάλιο (E249), είναι ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη συντήρηση του κρέατος διότι λειτουργούν ως φραγμός στην αύξηση του μικροβιακού φορτίου των τροφίμων (Parthasarathy & Bryan, 2012)

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 που τρέφονταν φυσιολογικά. Τα συστατικά του ζαμπόν (αλάτι, νιτρώδες, αιμοσφαιρίνη) είναι ικανά να οδηγήσουν σε δυσπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου και μετέπειτα σε καρκίνο (Parnaud et al 2000), θεωρία η οποία χρήζει επιβεβαίωσης όπως ακριβώς και η θεωρία των επιπτώσεων της αίμης. Τόσο τα νιτρώδη και τα νιτρικά όσο και η αίμη προκαλούν περιβάλλον τοξικό για τα κύτταρα του παχέως εντέρου, αφού οδηγούν σε παραγωγή προϊόντων υπεροξειδωσής των λιπιδίων και καταστρέφουν το φυσιολογικό περιβάλλον του εντερικού βλεννογόνου (Choudhari et al 2013).



Εικόνα 3.7.1: Οι διαφοροποιήσεις του χρώματος του κόκκινου κρέατος που οφείλονται στην επεξεργασία και τις υψηλές θερμοκρασίες. Πηγή: <https://www.myoleanfitness.com/red-meat-and-cancer-risk/>

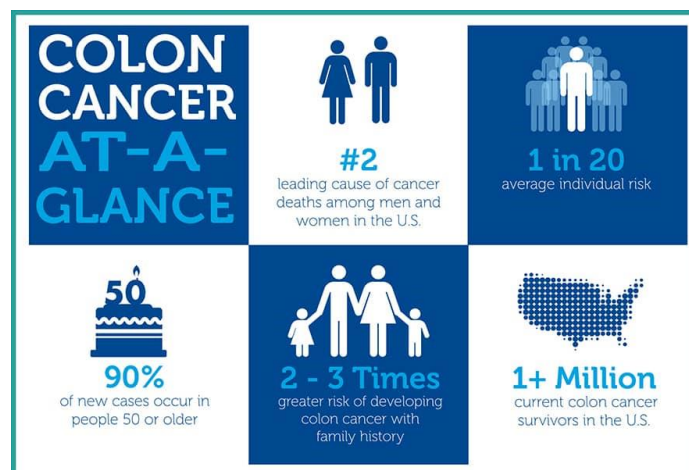
Οι Santarelli et al αξιολόγησαν την επίδραση του χοιρινού κρέατος που ήταν μαγειρεμένο ή ακατέργαστο, με ή χωρίς προσθήκη νιτρωδών αλάτων και αποθηκευμένο αερόβια ή οξειδωμένο μέσω αέρα πριν τη σίτιση. Ο συνδυασμός των πειραματικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται σε αυτό το πείραμα επαναλαμβάνει την κατάσταση ενός ψημένου ζαμπόν που διατηρείται στο ψυγείο πριν καταναλωθεί (Santarelli et al 2010). Η έρευνα επιβεβαίωσε ότι τα νιτρικά και τα νιτρώδη άλατα όντως προκαλούν δυσμενές περιβάλλον για τα κύτταρα, αφού στα κόπρανα του πληθυσμού που μελετήθηκε βρέθηκε αύξηση των παραπροϊόντων του μεταβολισμού των λιπιδίων (Filomeno et al 2015). Βέβαια, αναφορικά με το ουροποιητικό σύστημα, όπου επίσης παρατηρήθηκαν διαφορές, μόνο η επεξεργασία και όχι οι νιτρικές ενώσεις, προκάλεσαν τροποποιήσεις. Οι νιτρικές ενώσεις φαίνεται ότι επιδρούν περισσότερο στον εντερικό βλεννογόνο και είναι ικανές να προκαλέσουν δυσπλασίες. Άμεση απόρροια των παραπάνω ερευνητικών αποτελεσμάτων είναι ότι τόσο τα συντηρητικά όσο και ο τρόπος μαγειρέματος και επεξεργασίας του κρέατος είναι προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου, επομένως οι συνθήκες επεξεργασίας των τροφίμων όπως αυτές έχουν οριστεί στο σύγχρονο δυτικό κόσμο αποτελούν ένα

αίτιο πρόκλησης κακοήθειας. Μάλιστα φαίνεται ότι όσο εντονότερη είναι η θέρμανση στην επεξεργασία των τροφίμων, τόσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα των προϊόντων οξείδωσης πριν και μετά την πέψη στον οργανισμό (Arnaud et al 2000).

3.8 Οι ετεροκυκλικές αμίνες και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες

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 (Filomeno et al 2015). Ωστόσο, όλες οι μελέτες που αξιολογούν τον αντίκτυπο των πρακτικών μαγειρέματος

έχουν διαπιστώσει μεγάλη μεταβολή στον κίνδυνο που συνδέεται με αυτές τις διεργασίες (Nicken et al 2013). 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).



Εικόνα 3.8.1: Ο καρκίνος με μια ματιά. Πηγή: <https://kennethbrownmd.com/colon-cancer-faqs/>

Ενδιαφέρον έχει η μελέτη της απορρόφησης και της έκκρισης της ουσίας PhIP στο έντερο με στόχο να προσδιοριστεί γιατί απαιτούνται υπερβολικά υψηλά επίπεδα PhIP για την επαγωγή της ογκογένεσης. 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. Άμεση απόρροια της παραπάνω διαπίστωσης είναι ότι περαιτέρω μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν προκειμένου να οριστούν οι ακριβείς ποσότητες στις οποίες οι αμίνες και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες θεωρούνται ενεργοί ογκογενετικοί παράγοντες.

Κεφάλαιο 4: Η διατροφή ως μέσο πρόληψης και θεραπείας κατά του καρκίνου

4.1 Καλές και κακές 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 των τροφίμων έχει επηρεάσει την εξέλιξη του ανθρώπου και αντίστροφα. Οι δηλητηριώδεις τροφές αναγνωρίζονται σταδιακά και εξαλείφονται από τη διατροφή και η φυσική επιλογή ενόησε 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.



Εικόνα 4.1.1.: Καλές τροφές έναντι κακών τροφών. Πηγή:

<http://cindyivacic.co.za/uncategorized/good-foods-bad-foods-5/>

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση δημητριακών έχει άμεση απόρροια τη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας λόγω διαφόρων τύπων καρκίνου, ειδικά όταν πρόκειται για τρόφιμων ολικής άλεσης τα οποία θεωρούνται οι θεμέλιοι λίθοι της

μακροβιοτικής διατροφής. Η μακροβιοτική διατροφή εξ' ορισμού περιλαμβάνει τοπικά φρούτα και λαχανικά, όσπρια, συχνά προϊόντα σόγιας και σπανιότερα φρούτα, ξηρούς καρπούς και ψάρια (Panagiotakos DB, 2014) .

Η παραπάνω αναφορά στη μακροβιοτική διατροφή γίνεται λόγω του ότι οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή κατά του καρκίνου έχουν κοινά σημεία με τις αρχές της μακροβιοτικής διατροφής και την αποφυγή κακής ποιότητας τροφίμων, δηλαδή της ζάχαρης, των τροφών που περιέχουν αλεύρι, των επεξεργασμένων κρεάτων, των ποτών και των τροφίμων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες νατρίου. Η βασική σύσταση είναι να προτιμάται η κατανάλωση, κυρίως, τροφίμων φυτικής προέλευσης με μια ποικιλία μη αμυλούχων λαχανικών και φρούτων , μη επεξεργασμένων δημητριακών ή και όσπριων, που είναι και το βασικό χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής, καθώς και τα βασικά τρόφιμα των περισσότερων πληθυσμών πριν από τη βιομηχανική επανάσταση, δηλαδή πιάτα τα οποία συνδυάζουν τα όσπρια με τους υδατάνθρακες, όπως έχει αναφερθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

4.2 Διατροφικές οδηγίες για την πρόληψη του καρκίνου

Η πλειοψηφία των καρκίνων του παχέως εντέρου θεωρούνται «σποραδικοί» υπό την έννοια ότι δεν υπάρχει κανένα σαφές οικογενειακό ιστορικό που να προτείνει μία κληρονομήσιμη μεταλλαγή που θα εξηγούσε την εμφάνιση του καρκίνου. Σε τέτοιους καρκίνους, περιβαλλοντικοί και βιολογικοί παράγοντες μπορούν να διαδραματίσουν έναν κρίσιμο αιτιολογικό ρόλο. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη διατροφή, την ανεπαρκή σωματική δραστηριότητα, την παχυσαρκία και σχετικές ασθένειες όπως η ελκώδης κολίτιδα. Επίσης, παρόλη την πρόοδο αναφορικά με τις χειρουργικές τεχνικές και τις επικουρικές θεραπείες, η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, είναι μέτρια. Συνεπώς, πιστεύεται ότι, έως σήμερα, μόνο η εφαρμογή προγραμμάτων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά στον περιορισμό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τη νόσο. Επομένως, το αποτελεσματικότερο όπλο κατά του καρκίνου του παχέως εντέρου παραμένει η πρόληψη. (Scott 2009, Martimez 2008)

Παρά το ευρύ ενδιαφέρον για τη διατροφή, οι τάσεις στην κατανάλωση τροφίμων στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια των προηγούμενων τριών δεκαετιών δεν είναι ευνοϊκές. Η επίπτωση της παχυσαρκίας - ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παχέως εντέρου καθώς επίσης και για άλλες ασθένειες - βρίσκεται σε άνοδο. Αν και έχει υπάρξει μία μικρή μείωση του ποσοστού των θερμίδων που προέρχονται από λίπη, στην διατροφή στις Ηνωμένες Πολιτείες, η πρόσληψη ινών, δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων και λαχανικών παραμένει χαμηλή (Lee Kwan et al 2017)

Πολυάριθμοι διατροφικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των υπερβολικών θερμίδων, της υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και της χαμηλής πρόσληψης ινών, φρούτων και λαχανικών, δημητριακών, ασβεστίου και βιταμινών έχουν εμπλακεί στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις έχει γίνει ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη διατροφή και τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Οι μελέτες σε μετανάστες, είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην υπογράμμιση του ρόλου της διατροφής στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Το γεγονός ότι τα άτομα από χώρες με χαμηλή συχνότητα

εμφάνισης αυτού του καρκίνου, αποκτούν ένα αυξανόμενο κίνδυνο να ασθενήσουν όταν μετακομίζουν προς χώρες με υψηλή συχνότητα, υποδεικνύει σθεναρά ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, με πλέον πιθανότερο τη διατροφή, τροποποιούν τον κίνδυνο. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν τις επιδράσεις των διατροφικών συστατικών στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Αυτοί περιλαμβάνουν την τροποποίηση των υποθετικών καταστρεπτικών αποτελεσμάτων των χολικών οξέων στο βλεννογόνο του παχέως εντέρου, την άμεση βλάβη στο DNA από τα προϊόντα της οξειδωσης του λίπους, τις αλλαγές στον βακτηριακό μεταβολισμό του παχέως εντέρου και τη μειωμένη προστασία λόγω ανεπαρκών αντιοξειδωτικών. (Scott 2009, Martimez 2008)

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, τόσο σε μελέτες με πειραματόζωα όσο και σε επιδημιολογικές παρατηρήσεις, έχει βρεθεί ότι ασκούν μία προστατευτική επίδραση. Μερικές μελέτες προτείνουν ότι συγκεκριμένες πηγές διατροφικού λίπους όπως το κόκκινο κρέας και το ζωικό λίπος είναι υπεύθυνες για τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Η υψηλή συνολική θερμιδική πρόσληψη έχει εμπλακεί επίσης ως παράγοντας κινδύνου. Οι περιορισμένων θερμίδων δίαιτες στα ζώα συνδέονται με ένα μειωμένο ποσοστό εμφάνισης διάφορων όγκων, συμπεριλαμβανομένου του χημικά προκληθέντος καρκίνου του παχέως εντέρου. Μία μελέτη αποκάλυψε ότι τα άτομα με καρκίνο του παχέως εντέρου, είχαν υψηλότερες θερμιδικές προσλήψεις από τα άτομα στην ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια των 5 ετών πριν τη διάγνωση του καρκίνου (Scott 2009, Martimez 2008).

Η υπόθεση ότι η διατροφικές ίνες μπορούν να δρουν προστατευτικά έναντι του καρκίνου του παχέως εντέρου, προήρθε από τις παρατηρήσεις ότι Αφρικανοί καταναλώνουν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ίνες, έχουν ένα χαμηλό ποσοστό θανάτου από τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, ενώ άλλες όχι. Η ασυνέπεια μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ίνες δεν είναι μια συγκεκριμένη χημική οντότητα και ότι η διαφορετικές ίνες μπορούν να επιδρούν στο βλεννογόνο του παχέως εντέρου με

διαφορετικούς τρόπους. Κατά συνέπεια, στους αρουραίους, το πίτουρο σίτου, άλλα όχι η πηκτίνη, προστατεύει από τον χημικά προκληθέντα καρκίνο του παχέως εντέρου. Σε μια παλαιότερη μελέτη, ούτε το πίτουρο σίτου, ούτε το ασβέστιο δεν είχε επίδραση στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων του βλεννογόνου του παχέως εντέρου (ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός μετρήθηκε με σήμανση με 3H-θυμιδίνη). Εντούτοις, οι μεγάλες δόσεις ινών μείωσαν τη συγκέντρωση και την έκκριση χολικών αλάτων στα κόπρανα (Macrae et al 1997)

Διανύουμε αποδεδειγμένα μια περίοδο έξαρσης των χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, των οποίων τα σχετικά προβλήματα αναμένεται να διογκωθούν, με άμεσο οικονομικό και κοινωνικό αντίκτυπο παγκοσμίως . 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, η βάση της οποίας είναι η σωστή ενημέρωση.



Εικόνα 4.2.1.: Prevent Cancer Foundation. Πηγή:

<https://home.liebertpub.com/lpages/pop-preventcancerlearningcenter/188>

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. Και στον άνθρωπο όμως φαίνεται να ισχύουν οι ίδιες συνθήκες οι οποίες έχουν αντιστραφεί αφού η

διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες και ο καθιστικός τρόπος ζωής ευθύνονται για την αυξανόμενη επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο, μαζί με το κάπνισμα, αποτελεί τη μεγαλύτερη αιτία των πιο διαδεδομένων χρόνιων ασθενειών. 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, υδατανθράκων και της ταυτόχρονης αύξησης των δημητριακών ολικής αλέσεως, των όσπριων και των λαχανικών(Whiteman et al 2016).

4.3. Προστασία που παρέχεται από διαιτητικά συστατικά

Όπως έχει ήδη αναλυθεί μεγάλο μέρος του πειραματικού έργου για τον προσδιορισμό της επίδρασης του κόκκινου ή του επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέως 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, (Triantafillidis et al 2009) καθώς και την καρκινογόνο ενεργοποίηση.

SOURCES OF GLUTEN TO AVOID

- Wheat
- Rye
- Barley
- Spelt
- Kamut
- Triticale
- Oats (*commercial*)
- Semolina
- Hydrolysed Vegetable Proteins
- MSG
- Dextrin
- Malt
- Citric acid
- Artificial flavors & coloring *
- "Spices" *
- Soy sauce (*unless wheat-free*)*
- Potato chips/fries *
- Sauces and gravies *
- Bologna and hot dogs *

* unless specified
gluten-free



SOURCES OF CASEIN TO AVOID

- All animal milk products
(*cow, goat, sheep*)
- Cheese
- Yogurt
- Butter
- Buttermilk
- Ice cream
- Kefir
- Cream
- Sour cream
- Whey
- Galactose
- Casein, Caseinate
- Lactose in seasoning
- Lactalbumin as natural flavor
- Lactic acid
- Sherbet
- Canned tuna
- Cool Whip
- Artificial butter flavor
- Milk chocolate
- Wax on some fruits and vegetables
- Seasoned potato chips
- Hot dogs and bologna (*may contain*)



4.3.1: Πηγές καζεΐνης. Πηγή:

<https://gr.pinterest.com/pin/469781804852712640/?lp=true>

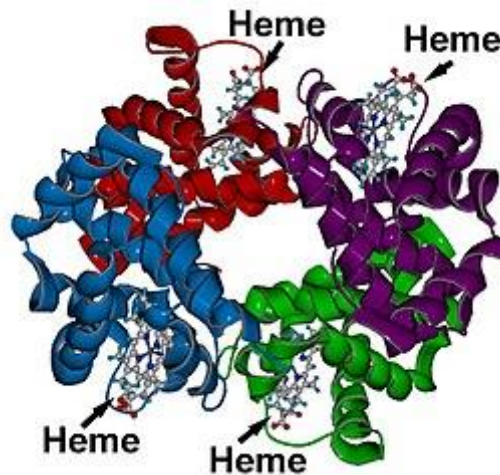
Φαίνεται ότι η αλλαγή του επιπέδου ή της πηγής πρωτεΐνης (κρέας έναντι καζεΐνης) δεν είχε καμία επίδραση στον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του παχέως εντέρου ή στον ρυθμό απόπτωσης. Ωστόσο, το άμυλο που προστέθηκε, οποιαδήποτε δίαιτα κι αν αφορούσε, αύξησε τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου, αλλά μείωσε την απόπτωση. Συμπερασματικά, η προσθήκη μιας ευκόλως ζυμώσιμης ίνας μαζί με υψηλά επίπεδα καταναλώσης κόκκινου κρέατος, είναι δυνατόν να καταστήσουν λιγότερο επικίνδυνα την κατανάλωση των ογκογόνων ουσιών που λαμβάνονται από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Οι φυτικές ίνες ή το άμυλο είναι ικανές να μετριάσουν μερικώς τις αλλαγές στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου (Ijssennagger N et al 2012a).

Το κόκκινο κρέας (βόειο κρέας) περιέχει μεγαλύτερη συγκέντρωση των ογκογόνων ουσιών σε σύγκριση με το λευκό κρέας (κοτόπουλο), αλλά το άμυλο ήταν προστατευτικό και για τους δύο τύπους κρέατος όταν συμπεριελήφθη στο 15, 25 ή 35% της διατροφής (Chenni et al 2013) Το κόκκινο κρέας σε συνδυασμό με άμυλο παράγει περισσότερο βουτυρικό από ό, τι όταν άμυλο συνδυάζεται με λευκό κρέας. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το βουτυρικό έχει αποδειχθεί ότι έχει ανοσορυθμιστικές και αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες 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 (Mirvish et al 2008)

Επιπλέον, τα τρόφιμα που περιέχουν χλωροφύλλη αποτέλεσαν το αντικείμενο πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια. Αξιολογήθηκε η επίδραση του σπανακιού, της φυσικής χλωροφύλλης ή των μοριακών αναλόγων της χλωροφύλλης (χλωροφυλλίνες) στις διαταραχές του παχέως 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 προαναφερθεί η αίμη είναι ικανή να αυξήσει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου. Ωστόσο, τόσο το σπανάκι όσο και η

φυσική χλωροφύλλη έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν 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 (Mirvish et al 2008).

Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου είναι γνωστό ότι συνδέονται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου, παρόλο που οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την προστασία δεν είναι πλήρως κατανοητοί (Sodring et al 2015).



4.3.2: Τα μόρια της αίμης όπως συντάσσονται για να σχηματίσουν την αιμογλοβίνη. Πηγή: https://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Protein_function/Heme_group

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 νεπού ή ωριμασμένου κρέατος. Ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου και η γονιδιακή έκφραση, καθώς και η περιεκτικότητα σε υπεροξείδιο του λιπιδίου, και ο σχηματισμός προνεοπλασματικών αλλοιώσεων αποτέλεσαν το επίκεντρο πολλών μελετών (de Vogel et al 2008). Το αυξημένο επίπεδο ασβεστίου ρύθμιζε και επανέφερε τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως 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 παχέως εντέρου (Allam et al 2010)

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 έντερο¹²⁶. 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 παχέως εντέρου (Elamin et al 2013). 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 (Gao et al 2009). 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 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 (Zhou et al).

4.4. Η αξία της μεσογειακής διατροφής

Στις αρχές δεκαετίας του '60, ξεκίνησε μία έρευνα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, με στόχο τη μελέτη των διατροφικών συνηθειών, ανθρώπων από 7 διαφορετικές χώρες (Ελλάδα, Ιταλία, Γιουγκοσλαβία, Ολλανδία, Φινλανδία, ΗΠΑ και Ιαπωνία). Διήρκεσε 30 χρόνια και πήραν μέρος περίπου 13,000 άτομα ηλικίας 40-59 ετών. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι άνθρωποι που ζούσαν στις μεσογειακές χώρες και κυρίως στην Ελλάδα, εμφάνιζαν τα μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο και στεφανιαία νόσο και είχαν το μεγαλύτερο μέσο όρο ζωής, σε σχέση τους κατοίκους των άλλων χωρών. Προσπαθώντας οι επιστήμονες να ανακαλύψουν το μυστικό, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι ο ιδιαίτερος και φυσικός τρόπος ζωής τους (εργασία στην ύπαιθρο, αυξημένη φυσική δραστηριότητα), αλλά και η απλή και λιτή διατροφή τους, η οποία έγινε παγκοσμίως γνωστή ως Μεσογειακή διατροφή, ήταν η αιτία αυτού του φαινομένου (Willet 1994, Willet 1995)



Εικόνα 4.4.1. Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. Πηγή: <https://www.mylefkada.gr/monimes-stiles/ta-ofeli-tis-mesogiakis-diatrofis-127467/>

Η μεσογειακή διατροφή αντικατοπτρίζει τις τυπικές διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της Μεσογείου. Βασίζεται στην απλή παρασκευή εύγεστων πιάτων χάρη στην ευρεία γκάμα προϊόντων που παράγονται σε αυτές τις χώρες. Παράλληλα, οι συνταγές της μπορούν εύκολα να προσαρμοστούν στις προσωπικές γευστικές προτιμήσεις του κάθε ανθρώπου. Η ελληνική εκδοχή της μεσογειακής διατροφής αποτελείται από προϊόντα που παράγονται στην Ελλάδα και διαμόρφωσαν τις διατροφικές συνήθειες των ελλήνων από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Τα τελευταία πενήντα χρόνια έχει εμφανιστεί στο παγκόσμιο προσκήνιο μία ομόφωνη διεθνής επιστημονική άποψη ότι η παραδοσιακή διατροφή των χωρών της Μεσογείου είναι πιο υγιής από τις δυτικές ή τις άφθονες δίαιτες. Αυτή η ομοφωνία είναι αξιόπιστη επειδή είναι αποτέλεσμα της εργασίας ερευνητών απ' όλα τα σημεία του κόσμου και είναι ανεξάρτητη από μονάδες βιομηχανικού ενδιαφέροντος ή από οποιαδήποτε χώρα (Simopoulos 2004).

Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και περιλαμβάνει ζυμαρικά, ψωμί, δημητριακά, ρύζι και πατάτες, πουλερικά και ψάρια, γαλακτοκομικά προϊόντα, μερικά πολύ λίγο εξεργασμένα εποχιακά τρόφιμα και ελάχιστο κρέας. Περιλαμβάνει όμως δύο βασικά συστατικά: το ελαιόλαδο που είναι η κύρια πηγή λίπους και το κρασί. Η ημερήσια πρόσληψη γαλακτοκομικών γίνεται κυρίως με τη μορφή τυριού ή γιαουρτιού. Το πιο συνηθισμένο επιδόρπιο είναι τα φρούτα εποχής. Τα γλυκά καταναλώνονται λίγες φορές την εβδομάδα, ενώ πολλές φορές τη θέση της ζάχαρης παίρνει το μέλι. Το κόκκινο κρέας είναι σχεδόν απαγορευμένο και καταναλώνεται λίγες φορές το μήνα και σε μικρές ποσότητες, σε αντίθεση με το κοτόπουλο και το ψάρι που καταναλώνονται κάθε εβδομάδα. Τέλος, πολύ συχνή είναι και η κατανάλωση κρασιού(ένα ή δύο ποτήρια κρασί κάθε ημέρα). Τα βασικά χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής απεικονίζονται σχηματικά με την αντίστοιχη Διατροφική Πυραμίδα (Davis et al 2015).

Τονίζεται ιδιαίτερα η σημασία της μεσογειακής διατροφής για την πρόληψη του καρκίνου. Το σελήνιο, η ρισβερατρόλη (πολυφαινόλη) που έχουν αντιοξειδωτική δράση και η ευνοϊκή αναλογία n-6:n3 λιπαρών οξέων, που τοποθετείται στο 1-2:1, σε αντίθεση με το 15:1 της διατροφής στη δυτική Ευρώπη και ΗΠΑ πιστεύεται ότι

ασκούν προστατευτική δράση. Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία έχουν αντιοξειδωτική δράση, ενώ η προαναφερθείσα αναλογία λιπαρών οξέων επιτρέπει την ισορροπημένη παραγωγή προσταγλανδινών, λευκοτριενίων και θρομβοξάνης, που ασκούν προστατευτική δράση στο βλεννογόνο του παχέως εντέρου (Simopoulos & Cleland 2003, Kimura & Okuda 2001).



Εικόνα 4.4.2: Το σελήνιο. Θεωρείται ασπίδα προστασίας έναντι των φλεγμονών και του καρκίνου. Πηγή: <https://www.onmed.gr/ygeia/story/346913/selinio-apo-ποιο-karkino-prostateyei-roy-tha-to-vreite>

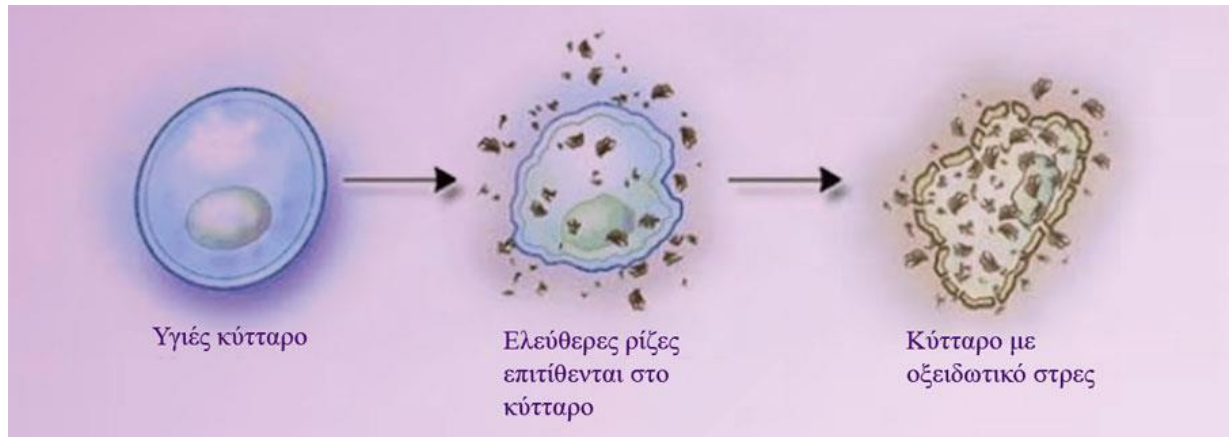
Ως γενικές συστάσεις για την πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου θα μπορούσαν να αναφερθούν συνοπτικά σε τρεις βασικούς άξονες ως εξής:

- ✓ Η διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε μη απορροφήσιμες φυτικές ίνες. Η αυξημένη πρόληψη φυτικών ινών συσχετίζεται με αυξημένο όγκο κοπράνων, και διατήρηση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου.
- ✓ Η διαίτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες ή και λίπος. Υπενθυμίζεται ότι τα τοξικά παραπροϊόντα της αποδόμησης των

σακχάρων συσσωρεύονται στο έντερο και παραμένουν, για σημαντικό χρονικό διάστημα, σε επαφή με τον εντερικό βλεννογόνο. Επίσης, το λίπος αυξάνει τη σύνθεση χοληστερόλης και χολικών οξέων στο ήπαρ, που με τη σειρά τους μετατρέπονται σε δυνητικά καρκινογόνα από τα εντερικά βακτήρια.

- ✓ Η αυξημένη πρόσληψη προστατευτικών θρεπτικών ουσιών, όπως είναι οι βιταμίνες Α, Β και Ε και ασβεστίου. Σημειώνεται ότι οι βιταμίνες αυτές ασκούν προστατευτική δράση, δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Οι διατροφικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί θετικά ή αρνητικά με την ανάπτυξη αδενωμάτων και καρκίνο του κόλον (Wollowski et al., 2001). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που ενοχοποιούν την κατανάλωση κρέατος, ιδιαίτερα του κόκκινου, στην εμφάνιση του παχέως εντέρου. Ημερήσια αύξηση της κατανάλωσης κρέατος κατά 100g σχετίζεται με σημαντική αύξηση κατά 12-17% του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (Sandhu et al., 2001). Στην προσπάθειά τους οι ερευνητές να εξηγήσουν την αρνητική αυτή επίδραση του κρέατος έχουν εξετάσει πολλούς πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες και το περιεχόμενο στο κρέας λίπος είναι ένα από αυτούς (Giovannucci & Coldin, 1997). Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος συνεπάγεται αυξημένη κατανάλωση ζωικού λίπους, η οποία οδηγεί σε αύξηση της παρουσίας χολικών και λιπαρών οξέων στο έντερο. Αυτά έχουν ως συνέπεια την καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών και την παραγωγή ενός μεταλλαξιογόνου παράγοντα, στον εντερικό βλεννογόνο. Παρ' όλα αυτά σε μία μελέτη προοπτική, οι ερευνητές δεν κατάφεραν να εξηγήσουν την καρκινογόνο δράση του κρέατος μόνο απ' το περιεχόμενο λίπος. Επίσης οι αρωματικές αμίνες, που παράγονται κατά το ψήσιμο του κρέατος ή το τηγάνισμα, μπορεί να είναι ένας άλλος παθογενετικός μηχανισμός του καρκίνου του παχέως εντέρου (Sesink et al., 1999).



Εικόνα 4.4.3: Σχηματική επικόνιση της δράσης των ελευθέρων ριζών στα κύτταρα.

Πηγή: <http://www.pingofhealth.com/2012/02/how-lingzhi-ganoderma-eliminates-free.html>

Ακόμη ο σίδηρος που περιέχεται στο κρέας μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για τη καρκινογόνο δράση λόγω της παραγωγής οξειδωτικών ριζών. Φαίνεται λοιπόν πως υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κρέατος και τον καρκίνο του παχέως εντέρου, αλλά είναι γεγονός πως λίγες είναι οι έρευνες που εξέτασαν τη ανεξάρτητη επίδραση της πρόσληψης κρέατος. Συνήθως, δίαιτες πλούσιες σε κρέας είναι παράλληλα φτωχές σε λαχανικά και φρούτα, η ευεργετική δράση των οποίων στον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι δεδομένη. Είναι δύσκολο συνεπώς να εξακριβωθεί αν μία δίαιτα πλούσια σε κρέας ευνοεί τον καρκίνο του παχέως εντέρου λόγω της αυξημένης ποσότητας κρέατος ή της μειωμένης πρόσληψης φρούτων και λαχανικών. Η ευεργετική δράση των λαχανικών οφείλεται στις περιεχόμενες φυτικές ίνες, στις βιταμίνες, τα αντιοξειδωτικά στοιχεία και ίσως σε κάποιες άλλες άγνωστες μέχρι στιγμής ουσίες (Graig, 1997). Η ευεργετική επίδραση των φρούτων δεν φαίνεται να είναι τόσο σημαντική όσο αυτή των λαχανικών (Troock et al., 1990). Σχετικά με το ρόλο δυτικών ινών στον καρκίνο του παχέως εντέρου υπάρχει πολύ ερευνητικό υλικό, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι ενώ σύμφωνα -με μία μετά-ανάλυση 13 μελετών ασθενών-μαρτύρων (Howe et al., 1992), ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου είναι μειωμένος κατά 50% στις ομάδες που έλαβαν υψηλότερη δόση φυτικών ινών και αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών κατά 13gr την ημέρα συνεπαγόταν η μείωση κατά 31% της εμφάνισης καρκίνου. Μια πρόσφατη προοπτική

μελέτη σε 88,757 γυναίκες ηλικίας 34-59 δεν έδειξε κάποια σημαντική σχέση ανάμεσα στην πρόληψη φυτικών ινών και τον κίνδυνο αδενωμάτων στο παχύ έντερο (Fuchs et al., 1999).

Η διαφορά οφείλεται ενδεχομένως το γεγονός ότι ο όρος φυτικές ίνες αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο εύρος ουσιών κάποιες από τις οποίες μπορεί να προστατεύουν και κάποιες άλλες να ευνοούν τη καρκινογένεση (Harris & Fergunson, 1999). Γενικά μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι οι διαλυτές φυτικές ίνες δεν ασκούν προστατευτική δράση, ενώ οι αδιάλυτες φυτικές ίνες όπως η λιγνίνη και οι φυτικές ίνες του σίτου φαίνεται πως παρέχουν τη μεγαλύτερη προστασία έναντι του καρκίνου του παχέως εντέρου. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε το ρόλο του ασβεστίου στο καρκίνο του παχέως εντέρου διότι είναι αμφιλεγόμενος. Πιθανολογείται ότι το ασβέστιο δεσμεύει τα χολικά οξέα και αναστέλλει τη βλάβη του βλεννογόνου και τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου, που προκαλείται από αυτά ή ότι δρα ανάμεσα στο επιθήλιο (Newmark et al., 1984,) (Rence, 1993). Σε τυχαιοποιημένη μελέτη του Calcium Polyp Prevention Study Group (Baron et al., 1999), διαπιστώθηκε μείωση κατά 17% στην εμφάνιση νέων πολυπόδων (που θεωρούνται πρόδρομες μορφές καρκίνου) με συμπληρωματική χορήγηση 1200mg στοιχειακού ασβεστίου.

Τέλος, το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και καπνίσματος αυξάνουν τον κίνδυνο αδενωμάτων και του καρκίνου του παχέως εντέρου, περίπου 2 – 3 φορές ενώ τα τελευταία χρόνια υπάρχουν έρευνες που υποδεικνύουν μία ευεργετική επίδραση των πριβοτικών σχετικά με τον καρκίνο του παχέως εντέρου και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί δράσης, εντούτοις χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την ποσοτικοποίηση των ενεργητικών αυτών αποτελεσμάτων. Πέρα από τους διατροφικούς παράγοντες, καρκινογόνος δράση έχει αποδοθεί και στα χολικά οξέα μετά τη διάσπασή του στο κόλον από τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα, ενώ ελαφρά επιβαρυντική θεωρείται η χολοκυστεκτομή και η θεραπευτική ακτινοβολία της περιοχής της πυέλου. Τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί προστατευτική δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDS). Ωστόσο σε κάθε περίπτωση η πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του κόλου με διαιτητική παρέμβαση αφορά προφανώς περιπτώσεις που αυτές εμφανίζονται νωρίς στην ενήλικη ζωή.

Επιγραμματικά οι συστάσεις για την μείωση της επίπτωσης του καρκίνου και των αδενωμάτων του παχέως εντέρου είναι (Brady et al, 2000):

1. Αυξημένη πρόσληψη όλων των χορταρικών, λαχανικών, φρούτων και δημητριακών.
2. Περιορισμός των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων, με μείωση κατανάλωσης λιπών και γλυκόζης και αύξηση σωματικής άσκησης.
3. Αυξημένη πρόσληψη ψαριών και τροφών πλούσιων σε ασβέστιο.
4. Περιορισμένη κατανάλωση τηγανισμένου ή ψητού κρέατος.

Ασθενείς με διαγνωσμένους πολύποδες ή καρκίνο έχουν ανάγκη επεμβατικής ιατρικής και φαρμακευτικής θεραπείας και παρακολούθησης, καθώς και διατροφικής υποστήριξης (Kromborg, 1999).

Διατροφικοί παράγοντες που εμπλέκονται θετικά ή αρνητικά στον καρκίνο του παχέως εντέρου:

- Παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη του καρκίνου.
- Αυξημένη κατανάλωση κρέατος και ζωικού λίπους.
- Μειωμένη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων.
- Μειωμένη κατανάλωση ορισμένων φυτικών ινών (π.χ. σίτου).
- Μειωμένη πρόσληψη καροτενοειδών, βιταμίνης D και E, φυλλικού οξέος, ασβεστίου, ψευδάργυρου.
- Τρόπος μαγειρέματος φαγητού (τηγάνισμα ψήσιμο στα κάρβουνα).

Πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες:

- Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου βουτυρικό οξύ.
- Ω3 λιπαρά οξέα.
- Αντιοξειδωτικά βιταμίνες C, E, σελήνιο.
- Προβιοτικά και πριβιοτικά.

4.5 Διατροφική υποστήριξη πασχόντων από καρκίνο του παχέως εντέρου

Πλην των συμβατικών διατροφικών οδηγιών, οι καρκινοπαθείς και ιδιαίτερα όσοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία, παρουσιάζουν διατροφικές συνήθειες ελλιπούς θρεπτικής αξίας. Πράγματι, η κατάσταση θρέψης παίζει σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής και στην αίσθηση ευεξίας των καρκινοπαθών. Η κακή θρέψη και η απώλεια βάρους συχνά συνεισφέρουν στο θάνατο ασθενών με καρκίνο. Η καρκινική καχεξία είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική, μη ηθελημένη απώλεια βάρους. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την ανορεξία, την ατροφία των σκελετικών μυών, την ανοσοκαταστολή, την κόπωση, την αναιμία και την υπολευκωματιναιμία. Στα αίτια της καρκινικής καχεξίας περιλαμβάνονται η ανορεξία, μηχανικοί παράγοντες στο γαστρεντερικό σύστημα που σχετίζονται με τον όγκο, επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης, της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας, αλλαγές στον ενεργειακό μεταβολισμό και αλλαγές στην έκκριση κυτταροκινών και ορμονών. Το σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας που παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 50% των καρκινοπαθών περιλαμβάνει μια πλειάδα ετερογενών μεταβολικών και φυσιολογικών απόρρυθμίσεων που οδηγούν σε σημαντικό βαθμό κακή θρέψη. Παρ' ότι συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου, μπορεί να παρατηρηθεί και στα αρχικά στάδια ανάπτυξης ορισμένων όγκων. Η απώλεια βάρους τους καρκινοπαθείς έχει προγνωστική σημασία. Για οποιοδήποτε τύπο καρκίνου, η επιβίωση είναι μικρότερη σε ασθενείς που εμφανίζουν απώλεια βάρους πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση για την πρόληψη επιδείνωσης του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας μπορεί να προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για την απόφυγή των εμπλοκών της. Η εκτίμηση θρέψης των καρκινοπαθών εκτός από το διατροφικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση περιλαμβάνει πληροφορίες για τη διάγνωση, το στάδιο της νόσου, το ιστορικό της απώλειας βάρους και πιθανές αλλαγές στη δίαιτα. Η μέτρηση επίσης της λευκωματινής ορρού είναι χρήσιμη καθώς φαίνεται πως έχει προγνωστική σημασία. Παρά το σημαντικό ρόλο της κακής θρέψης στην πορεία

του καρκίνου, συχνά η διατροφική φροντίδα παραβλέπεται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η χορήγηση φαρμάκων φαίνεται πως έχει περιορισμένο ρόλο στην αντιμετώπιση της ανορεξίας και των μεταβολικών απόρρυθμίσεων που παρατηρούνται στο σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας. Η έρευνα έχει εστιάσει στη χρήση τεχνητής διατροφικής υποστήριξης για την παράκαμψη της ανορεξίας που συνοδεύει το σύνδρομο καρκινικής καχεξίας. Η παρεντερική διατροφή προκαλεί σταθερή επανάκτηση βάρους, αυξάνει το λιπώδη ιστό και βελτιώνει το ισοζύγιο αζώτου, παρ' ότι επίδρασή της στην καθαρή σωματική μάζα είναι ελάχιστη. Παρ' ότι παρότι η εντερική τεχνητή διατροφή προκαλεί επανάκτηση βάρους και βελτίωση του ισοζυγίου αζώτου, τα αποτελέσματα της δεν είναι σταθερά. Η τεχνητή διατροφική υποστήριξη έχει μικρότερη επίδραση στις διατροφικές παραμέτρους καρκινοπαθών ασθενών σε σχέση με μη καρκινοπαθείς και έχει αναφέρει πως η χορήγηση είτε τεχνητής εντερικής είτε ολικής παρεντερικής διατροφής για 7 έως και 49 ημέρες δεν έχει ιδιαίτερα αποτελέσματα στις πρωτεΐνες ορού. Η χρήση τεχνητής διατροφικής υποστήριξης στους καρκινοπαθείς ήταν ιστορικά προσεκτική λόγω της πιθανότητας η χορήγηση των θρεπτικών συστατικών να διεγείρει την ανάπτυξη του όγκου και την εμφάνιση μεταστάσεων. Λόγω της μη ύπαρξης αρκετών εργασιών σχετικών με το θέμα, δεν θα πρέπει αυτή η υπόθεση να αποτρέπει από τη χορήγηση τεχνητής διατροφής στους καρκινοπαθείς, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο. Η χορήγηση τεχνητής διατροφής σε όλους τους καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις δεν βελτιώνει τη χειρουργική έκβαση, εάν χρησιμοποιηθούν η νοσηρότητα και η θνητότητα δείκτες αποτελεσματικότητας. Η χορήγηση τεχνητής διατροφικής υποστήριξης για 7 με 14 ημέρες προεγχειρητικά, σε καρκινοπαθείς ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή κακή θρέψη, μπορεί να είναι ευεργετική. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να σταθμίζεται η ευεργετική επίδραση της τεχνητής διατροφής απέναντι στους πιθανούς κινδύνους από την εφαρμογή της και την καθυστέρηση της επέμβασης. Δεν υπάρχει όφελος από τη χρήση τεχνητής διατροφής σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, καθώς δεν μειώνεται η τοξικότητα της και δεν βελτιώνονται τόσο η ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία όσο και η επιβίωση. Θα πρέπει επίσης να

λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων από τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Η χορήγηση τεχνητής διατροφής σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία είναι απαραίτητη, εάν έχουν κακή θρέψη και δεν μπορούν να απορροφήσουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για μακρό χρονικό διάστημα. Πάντως υπάρχουν ελάχιστες κλινικές μελέτες που να έχουν μελετήσει τη βοήθεια που μπορεί να παρέχει η τεχνητή διατροφή σε καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Μερικά θρεπτικά συστατικά έχουν συγκεκριμένες βιολογικές επιδράσεις στους όγκους και στους ξενιστές. Τέσσερα θρεπτικά συστατικά, η γλουταμίνη, η αργινίνη, τα νουκλεοτίδια και τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, αποτελούν αντικείμενο ιδιαίτερης μελέτης τα τελευταία χρόνια. Δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση αυτών των θρεπτικών συστατικών ξεχωριστά στους καρκινοπαθείς, με την πιθανή εξαίρεση της χορήγησης γλουταμίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού. Κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει την προεγχειρητική χορήγηση ανοσοτροποποιητικού εντερικού σκευάσματος που περιέχει αργινίνη και ω-3 λιπαρά οξέα, σε καρκινοπαθείς και έχει δειχθεί βελτίωση στην ανοσολογική τους κατάσταση και στο ισοζύγιο αζώτου, χωρίς όμως επίδραση στην κλινική έκβαση. Σπάνια ενδείκνυται η παρηγορητική χορήγηση τεχνητής διατροφής σε καρκινοπαθείς. Παρόλα αυτά σε επιλεγμένους ασθενείς η κατ' οίκον χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής μπορεί να αυξήσει την επιβίωση και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Αυτή η προσέγγιση αφορά ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των δυο μηνών, ικανούς να αυτοεξυπηρετούνται και με συγγενικό περιβάλλον που να μπορεί να τους φροντίζει στο σπίτι. (August 2001, Puccio 1997, Ottery 1995)

5. Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Ο καρκίνος του παχέως εντέρου είναι αναμφίβολα ένας επικίνδυνος τύπος καρκίνου ο οποίος αφορά τον πληθυσμό στο σύνολό του και οφείλεται πρωταρχικά σε διατροφολογικά αίτια και δευτερευόντως σε γονιδιακά. Όπως προκύπτει από τη μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας φαίνεται ότι έχουν γίνει κατανοητοί πολλοί μηχανισμοί πρόκλησης και αντιμετώπισης του καρκίνου, όμως υπολείπεται μεγάλο μέρος το οποίο χρήζει μελέτης και αφορά κυριότερα την άμεση επίδραση των τροφών στον εντερικό βλεννογόνο, με άλλα λόγια τις αλλαγές που προκαλούν οι τροφές στη χλωρίδα του εντέρου και στη δομή του εντερικού επιθηλίου.

Η διάγνωση του καρκίνου του παχέως εντέρου είναι πολυδιάστατη και γίνεται μέσα από μια σειρά εξετάσεων όπως είναι η δακτυλική εξέταση του ορθού και ένα σύνολο αιματολογικών, απεικονιστικών και ενδοσκοπικών εξετάσεων. (Μπανκουσλί, 2008). Εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η γενική αίματος, ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος, και η ακτινογραφία θώρακος συμβάλουν στη διάγνωση τυχόν κακοήθειας αφού δίνουν πληροφορίες για τη γενική κατάσταση του ασθενούς και όχι για το είδος της παθολογίας που ενδεχομένως να διαπιστωθεί (Μπανκουσλί, 2008). Η κλασική ακτινολογία με τη χρήση σκιαγραφικού προσφέρει μεγάλη βοήθεια αφού με τον βαριούχο υποκλυσμό του παχέως εντέρου είναι δυνατόν να καθοριστεί η εντόπιση το μέγεθος καθώς και ο αριθμός των όγκων (Μπανκουσλί, 2008).

Οι συστάσεις που δίνονται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας σε συνεργασία με έγκυρα διεθνή αντικαρκινικά κέντρα όσον αφορά τη δίαιτα τον τρόπο ζωής στην πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, αρχικά συστήνεται μειωμένη κατανάλωση ζωικού λίπους. Η καθημερινή διατροφή να περιλαμβάνει ικανή ποσότητα φρέσκων λαχανικών και φρούτων, ψωμιού ολικής αλέσεως, δημητριακών, οσπρίων και ελαιόλαδου, προκειμένου να εξασφαλιστεί η λήψη σημαντικών συστατικών που έχουν αντικαρκινική δράση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων ασκεί προφυλακτική δράση. Το παραπάνω προτεινόμενο διαιτολόγιο και ο δραστηκός περιορισμός του δυτικού τρόπου διατροφής με τις

τροφές που είναι πολύ υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, είναι πιθανώς ευεργετικό, όταν εφαρμόζεται από την παιδική και νεαρή ηλικία (Donaldson 2004) Πρόσφατα, μια ομάδα του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (ΔΟΕΚ) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα για την ταξινόμηση του μεταποιημένου κρέατος ως παράγοντα καρκινογένεσης . Δηλαδή φαίνεται ότι η κατανάλωση του κόκκινου κρέατος, σε διάφορες επεξεργασμένες μορφές του, αυξάνει την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου από 20 έως 40%, χωρίς όμως να έχει παγιωθεί αιτιότητα μεταξύ των δύο αυτών μεταβλητών, εύρημα που χρήζει αποσαφήνισης και διερεύνησης στις μελλοντικές μελέτες (Lippi G et al 2016).

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 τα ζαμπόν καθώς και στα πολύ μαγειρεμένα φαγητά. Τα νιτρικά άλατα, τα οποία είναι το νιτρικό νάτριο (E251) και το νιτρικό κάλιο (E252), και τα νιτρώδη άλατα τα οποία είναι το νιτρώδες νάτριο (E250) και το νιτρώδες κάλιο (E249), είναι ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη συντήρηση του κρέατος διότι λειτουργούν ως φραγμός στην αύξηση του μικροβιακού φορτίου των τροφίμων (Parthasarathy & Bryan, 2012)

Όμως τα νιτρικά και τα νιτρώδη μπορούν να βρεθούν στο πόσιμο νερό, στα χόρτα και τα λαχανικά καθώς και στα ζώα της περιοχής, καθώς φαίνεται ότι μικρόβια του εδάφους μετατρέπουν το οργανικό άζωτο σε αμμωνία η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται σε νιτρικά και νιτρώδη. Δίαιτα με ζαμπόν (μεταποιημένο κρέας) σε αρουραίους είχε αποτέλεσμα μεγάλο ποσοστό βλαβών σε σχέση με τους αρουραίους που τρέφονταν φυσιολογικά . Τα συστατικά του ζαμπόν(αλάτι, νιτρώδες, αιμοσφαιρίνη)είναι ικανά να οδηγήσουν σε δυσπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του παχέως εντέρου και μετέπειτα σε καρκίνο (Parnaud et al 2000) , θεωρία η οποία χρήζει επιβεβαίωσης όπως ακριβώς και η θεωρία των επιπτώσεων της αίμης. Τόσο τα νιτρώδη και τα νιτρικά όσο και η αίμη προκαλούν περιβάλλον τοξικό για τα κύτταρα του παχέως εντέρου, αφού οδηγούν σε παραγωγή προϊόντων υπεροξειδωσής των λιπιδίων και καταστρέφουν το φυσιολογικό περιβάλλον του εντερικού βλεννογόνου (Choudhari et al 2013).

Αναφορικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες, η χορήγηση ασβεστίου από του στόματος έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος. Η λήψη βιταμίνης D, E και πολυβιταμινούχων με φολικό οξύ δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέως εντέρου. Επίσης προληπτική δράση έχει η ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η πιροξικάμη. Άλλα μέτρα που λειτουργούν προστατευτικά απέναντι στον καρκίνο του παχέως εντέρου είναι η αποφυγή του αλκοόλ και του καπνίσματος (Μπανκουσλί, 2008). Η δευτεροβάθμια πρόληψη περιλαμβάνει την πρόωμη ανίχνευση προκαρκινικών αδενωμάτων ή του καρκίνου στα αρχικά του στάδια και έχει ως στόχο την έγκαιρη αντιμετώπιση του. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου είναι: Οι ενήλικες άνω των 50 ετών, οι φορείς αδενωμάτων με δυσπλασία, ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν και θεραπεύτηκαν για καρκίνο ή αδένωμα παχέως εντέρου, άτομα των οποίων οι συγγενείς είχαν καρκίνο παχέως εντέρου, οικογένειες με ιστορικό οικογενούς πολυποδίασης καθώς και ασθενείς που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα. Όλες αυτές οι ομάδες χρειάζονται συστηματική παρακολούθηση και διαγνωστική επαγρύπνηση (Μπανκουσλί, 2008).

Συμπερασματικά λοιπόν, ενώ έχουν διατυπωθεί γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και τη διατροφολογική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέως εντέρου, περαιτέρω ερευνητικές δραστηριότητες πρέπει να πραγματοποιηθούν για να αναγνωριστεί όχι μόνο η συσχέτιση των παραπάνω παραγόντων, αλλά και η αιτιότητα μεταξύ των τροφίμων και της μεταλλαξιογόνου δράσης τους στο επιθήλιο του εντέρου. Επιπρόσθετα διπλές τυφλές δοκιμές παρατήρησης είναι απαραίτητο να διεξαχθούν προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η ορθότητα των ήδη διατυπωμένων ερευνητικών αποτελεσμάτων.

Βιβλιογραφία

- Allam, Ossama et al. “Calcium carbonate suppresses haem toxicity markers without calcium phosphate side effects on colon carcinogenesis” *British journal of nutrition* vol. 105,3 (2010): 384-92.
- American cancer society Cancer Facts and figures (2012)., Atlanta,GA., American Cancer society.
- Anatomy and physiology of the peritoneum, Simon C Blackburn
- Angeli, J. P. F., Garcia, C. C. M., Sena, F., Freitas, F. P., Miyamoto, S., Medeiros, M. H. G., & Di Mascio, P. (2011). *Lipid hydroperoxide-induced and hemoglobin-enhanced oxidative damage to colon cancer cells. Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), 503–515. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.015
- August DA., (2001)., Nutritional care of cancer patients. IN Surgery:Scientific Basis and Current Practice., .Notron J.A (ed),Springer Verlag., New York,2001,pp 1841-1861.
- Baines D., Sumarah M., Kuldau G., Juba J., Mazza A., Masson L. (2013). Aflatoxin, fumonisin and shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in calves and the effectiveness of Celmanax®/Dairyman's choice™ applications to eliminate morbidity and mortality losses. *Toxins* 5, 1872–1895. 10.3390/toxins5101872
- Baron JA., Beach M., Mandel JS., (1999)., Calcium supplements and colorectal adenomas., Polyp Prevention Study Group Ann., N. Y. Acad Sci.,889:138-45.
- Benias, Petros C et al. “Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues” *Scientific reports* vol. 8,1 4947. 27 Mar. 2018, doi:10.1038/s41598-018-23062-6
- Blood 2017 :blood-2016-10-706465; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-706465>
- Brady LJ,Gallaher DD,Brusta FF. (2000)., The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer., *J. Nutr.* ,130(2S Suppl):410S-414S.
- Cani P. D., Everard A. (2016). Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 58–66. 10.1002/mnfr.201500406
- Choudhari, Sheetal Korde et al. “Nitric oxide and cancer: a review” *World journal of surgical oncology* vol. 11 118. 30 May. 2013, doi:10.1186/1477-7819-11-118

- Collins S. M. (2014). A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 497–505. 10.1038/nrgastro.2014.40
- Craig WJ. (1997)., Phytochemicals:guardians of our health., *J. Am. Diet Assoc.*, 97 (10 Suppl 2):S199-204.
- Curado et al. (2007)., International Agency of Research on Cancer.
- Davis, Courtney et al. “Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review” *Nutrients* vol. 7,11 9139-53. 5 Nov. 2015, doi:10.3390/nu7115459
- DeSesso, J. ., & Jacobson, C. . (2001). Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food and Chemical Toxicology*, 39(3), 209–228. doi:10.1016/s0278-6915(00)00136-8
- Dietary haem stimulates epithelial cell turnover by downregulating feedback inhibitors of proliferation in murine colon
- Donaldson, Michael S. “Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet” *Nutrition journal* vol. 3 19. 20 Oct. 2004, doi:10.1186/1475-2891-3-19
- Eheman,C.et al. (2008)., Annual Report to the Nation on the Status of Cancer,1975-2008,Featuring Cancers Associated with excess Weight and Lack of Sufficient Physical.
- Filomeno, M et al. “Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies” *British journal of cancer* vol. 112,11 (2015): 1816-21.
- Fleming, N. I., Jorissen, R. N., Mouradov, D., Christie, M., Sakthianandeswaren, A., Palmieri, M., ... Sieber, O. M. (2012). SMAD2, SMAD3 and SMAD4 Mutations in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, 73(2), 725–735. doi:10.1158/0008-5472.can-12-2706
- Freeman, Hugh-James. “Colorectal cancer risk in Crohn's disease” *World journal of gastroenterology* vol. 14,12 (2008): 1810-1.
- Fuchs CS., Giovannucci EL., Colditz GA. (1999)., Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women., *N. Engl. J. Med.*, 340 (3):169-76.
- Furness, J. B., & Costa, M. (1980). Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience*, 5(1), 1–20. doi:10.1016/0306-4522(80)90067-6
- Gao, R et al. “Gut microbiota and colorectal cancer” *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* vol. 36,5 (2017): 757-769.

- Gerster H. (1995), 3-carotene, vitamin E, and vitamin C in different stages of experimental carcinogenesis., *Eur. J. Clin. Nutr.*, 49:155-168. 1995.
- Giovannucci E., Goldin B. (1997), The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer., *Am. J. Clin Nutr.*, 66 (6 Suppl):1564S-1571S.
- GROSSMAN, S., HAMMERMAN, I. S., & SCHAAP, T. (1979). FLUORESCENCE CHANGES RESULTING FROM METHEMOGLOBIN AND FATTY-ACID INTERACTION. *Journal of Food Science*, 44(3), 685–689. doi:10.1111/j.1365-2621.1979.tb08476.x
- Gut* 2012;61:1041-1049.
- Han, Changwoo et al. “Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: a case control study” *BMC cancer* vol. 15 966. 16 Dec. 2015, doi:10.1186/s12885-015-1963-9
- Han, Shuwen et al. “Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review” *Cancer management and research* vol. 10 199-206. 31 Jan. 2018, doi:10.2147/CMAR.S153482
- Harris PJ., Ferguson LR. (1999), Dietary fibres may protect or enhance carcinogenesis., *Mutat Res.*, 443 (1-2):95-110.
- Howe GR., Benito E., Castelleto R. (1992), Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies., *J. Natl. Cancer Inst.*, (24):1887-96.
- IJssennagger N, Rijnierse A, de Wit N, et al
- Kamada N., Seo S. -U., Chen G. Y., Núñez G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 321–335. 10.1038/nri3430
- Karl J. P., Margolis L. M., Madslie E. H., Murphy N. E., Castellani J. W., Gundersen Y., et al. . (2017). Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiologic stress. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.* 312, G559–G571. 10.1152/ajpgi.00066.2017
- Katz, Mira L et al. “Patient activation increases colorectal cancer screening rates: a randomized trial among low-income minority patients” *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 21,1 (2011): 45-52.

- Kimura Y., Okuda H. (2001)., Resvevatrol isolated from Polygonum cuspidatum root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor – induced neovascularization in Lewis lung carcinoma – bearing mice., *J. Nutr.*, 131 (6): 1844-9.
- Krieger N., (2005)., Defining and investigating social disparities in cancer:Critical issues., *Cancer and Cancer Causes.*, 6:5-14.
- Kromborg O. (1999)., Polyps of the large intestine.In :Porro's,ed., *Gastroenterology and Hepatology.*, McGraw-Hill Company.,pp 343-349.
- Lee W. -J., Hase K. (2014). Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat. Chem. Biol.*10, 416–424. 10.1038/nchembio.1535
- Lee-Kwan SH, Moore LV, Blanck HM, Harris DM, Galuska D. Disparities in State-Specific Adult Fruit and Vegetable Consumption — United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1241–1247. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6645a1>
- Liew, Winnie-Pui-Pui and Sabran Mohd-Redzwan. “Mycotoxin: Its Impact on Gut Health and Microbiota” *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 8 60. 26 Feb. 2018, doi:10.3389/fcimb.2018.00060
- Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Cervellin, G. (2016). Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 97, 1–14. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.008
- Macrae, F A et al. “Effect of cereal fibre source and processing on rectal epithelial cell proliferation” *Gut* vol. 41,2 (1997): 239-44.
- Michael P Stanton, June 2014,Seminars in Pediatric Surgery 23(6)
- Mulholland HG., Murray LJ., Cardwell CR., Cantwell MM.(2009)., Glycemic index,glycemic load,and risk of digestive tractneoplasms:a systematic review and meta-analysis., *Am. J. Clin Nutr.*89 (2):568-76.
- Newmark HL,Wargovich MJ,Bruce WR. (1984)., Colon cancer and dietary fat,phosphatate,and calcium:a hypothesis., *J. Natl. Cancer Inst.*, 72 (6):1323-5.
- Osborn, D. P. J., Limburg, H., Walters, K., Petersen, I., King, M., Green, J., ... Nazareth, I. (2013). Relative incidence of common cancers in people with severe mental illness. Cohort study in the United Kingdom THIN primary care database. *Schizophrenia Research*, 143(1), 44–49. doi:10.1016/j.schres.2012.11.009

- Parthasarathy DK, Bryan NS. Sodium nitrite: the "cure" for nitric oxide insufficiency. *Meat Sci*2012;3:274-9
- Pence BC (1993)., Role of calcium in colon cancer prevention:experimental and clinical studies, *Mutat Res.*, (1):87-95.
- Piotrowska M., Slizewska K., Nowak A., Zielonka Ł., Zakowska Z., Gajecka M., et al. . (2014). The effect of experimental fusarium mycotoxicosis on microbiota diversity in porcine ascending colon contents. *Toxins* 6, 2064–2081. 10.3390/toxins6072064
- Pufulete M. (2008)., Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia., *Nutr Res Rev.*21 (1):56-67.
- Rowland J..H. (2006)., Cancer Survivorship:A new challenge in delivery quality cancer case., *J. Clin Oncology.*, 24:5101-5104.
- Rustgi, A. K. (2007). The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*, 21(20), 2525–2538. doi:10.1101/gad.1593107
- Sandhu MS., White IR., McPherson K. (2001)., Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk:a meta-analytical approach., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 10 (5):439-46.
- Santarelli, Raphaëlle L et al. “Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats” *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* vol. 3,7 (2010): 852-64.
- Schiefer, H. B., & Beasley, V. R. (2017). Effects on the digestive system and energy metabolism. In *Trichothecene Mycotoxicosis Pathophysiologic Effects* (Vol. 2, pp. 61-89). CRC Press. <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1201/978131512126>
- Scott EN., Gescher AJ., Steward WP., Brown K. (2009)., Development of dietary phytochemical chemopreventive agents:biomarkers and choice of dose for early clinical trials., *Cancer Prev Res (Phila Pa.)*.2 (6):525-30.
- Sesink AL., Termont DS., Kleibeuker JH., Van der Meer R. (1999)., Red meat and colon cancer:the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme., *Cancer Res.*,59 (22):5704-9.
- Simopoulos A.P (2004)., Omega – 3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants., *Biol Res.*, 37 (2) : 263-277.

Simopoulos A.P., Cleland L.G (2003)., Omega – 6 / Omega – 3 Essential Fatty Acid Ratio: The Scintific Evidence.

Soybel, D. (2005). Anatomy and physiology of the stomach. Surgical Clinics of North America, 85(5), 875-894. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2005.05.009>

Sriram, Ganesh et al. “Moonlighting function of glycerol kinase causes systems-level changes in rat hepatoma cells” Metabolic engineering vol. 12,4 (2010): 332-40.

The genetics and molecular biology of T-ALL

Tiziana Girardi, Carmen Vicente, Jan Cools and Kim De Keersmaecker

Trock B., Lanza E., Greenwald P. (1990)., Dietary fiber,vegetables,and colon cancer:critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence., J. Natl. Cancer Inst., 82 (8):650-61.

Trojjan TH., Mody K., Chain P. (2007)., Exercise and colon cancer:primary and secondary prevention., Curr Sports Med Rep,6 (2),120-4.

UK Department of health (1998a)., Nutritional aspects of the development of cancer., Report of the Working Group on diet and cancer of the Committee on Medical Aspects of Food Policy(COMA)Report on health and social subjects 48., London:The Stationary Office.

Vano, J.A., Scott, M.J., Voisin, N. et al. Climatic Change (2010) 102: 287. <https://doi.org/10.1007/s10584-010-9856-z>

Vece, Marilena Monica et al. “Dietary Total Antioxidant Capacity and Colorectal Cancer in the Italian EPIC Cohort” PloS one vol. 10,11 e0142995. 13 Nov. 2015, doi:10.1371/journal.pone.0142995

Vinderola G., Ritieni A. (2014). Role of probiotics against mycotoxins and their deleterious effects. J. Food Res. 4:10 10.5539/jfr.v4n1p10

Willett WC (1994)., Diet and health:what should we eat?., Science ;264,532-537.

Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel BL. (2001)., Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer., .Am. J. Clin Nutr., 73 (2 Suppl):451S-455S.

World Cancer Reaseach Fund/American Institute for Cancer Reasearch (2007)., The cancer process.Chapter 2 in Nutrition,Physical Activity and the Prevention of Cancer:A Global Persective Washington,D.C:ALCR,2007.

Zheng, Wei and Sang-Ah Lee. “Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk” Nutrition and cancer vol. 61,4 (2009): 437-46.

Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, http://digestiveoncology.org.gr/wordpress/?page_id=12

Θεοχάρη Χ. & Φραγκιαδάκης Γ, Διατροφική Παρέμβαση σε Χρόνιες Παθήσεις του Πεπτικού Σωλήνα στα Παιδιά: Σύγχρονες Προσεγγίσεις, Σητεία 2017, <https://apothesis.lib.teicrete.gr/bitstream/handle/11713/.../TheochariChristina2017.pdf>

Π.Σ Παρασκευόπουλος., Διατροφή και καρκίνος:σημασία της Μεσογειακής Δίαιτας σελ.25.

Πατίκος Κ., Καραμανλής Δ. (2000)., Σύγχρονες απόψεις στην πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου, Ιατρική, 78,(6),546-55.